

PCSK9抑制剂的心血管保护机制研究进展

李 慧, 李 飞*

延安大学附属医院心血管内科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年2月21日; 录用日期: 2025年3月14日; 发布日期: 2025年3月24日

摘 要

PCSK9抑制剂通过靶向调控低密度脂蛋白受体(LDLR)降解, 已成为动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)治疗的革命性策略。本文结合国内外研究进展, 从以下三方面进行系统阐述: 1) 分子机制: PCSK9通过催化结构域与LDLR结合, 介导其溶酶体降解, 而抑制剂可恢复LDLR再循环, 降低LDL-C达60%~70%; 2) 药物研发: 单克隆抗体(Alirocumab、Evolocumab)显著降低MACE风险15%~20%, RNA干扰疗法(Inclisiran)实现半年一次给药, 口服小分子(MK-0616)突破生物制剂限制; 3) 多途径保护: 除降脂外, PCSK9抑制剂通过抑制炎症(hs-CRP降低37%)、调节免疫(Treg/Th17平衡)及改善内皮功能(FMD提升12%)发挥协同效应。未来需聚焦长期安全性验证、成本效益优化及联合疗法开发, 以全面提升ASCVD的防治水平。

关键词

PCSK9抑制剂, 低密度脂蛋白受体(LDLR), 动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD), RNA干扰疗法, 抗炎机制, 脂蛋白(a) [Lp(a)]

Research Progress of Cardiovascular Protection Mechanism of PCSK9 Inhibitors

Hui Li, Fei Li*

Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Feb. 21st, 2025; accepted: Mar. 14th, 2025; published: Mar. 24th, 2025

Abstract

PCSK9 inhibitors have become a revolutionary strategy for the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) by targeting and regulating low-density lipoprotein receptor (LDLR) degradation. Based on the research progress at home and abroad, this paper systematically describes the

*通讯作者。

文章引用: 李慧, 李飞. PCSK9 抑制剂的心血管保护机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 2192-2198.
DOI: 10.12677/acm.2025.153854

following three aspects: 1) Molecular mechanism: PCSK9 binds to LDLR through catalytic domain, mediates lysosomal degradation, while inhibitors can restore LDLR recycling and reduce LDL-C by 60%~70%; 2) Drug development: Monoclonal antibodies (Alirocumab, Evolocumab) significantly reduced the risk of MACE by 15%~20%, RNA interference therapy (Inclisiran) achieved semi-annual administration, and oral small molecules (MK0616) broke the limit of biologics; 3) Multipathway protection: In addition to lipid-lowering, PCSK9 inhibitors play a synergistic role by inhibiting inflammation (37% reduction in hs-CRP), modulating immunity (Treg/Th17 balance), and improving endothelial function (12% increase in FMD). The future needs to focus on long-term safety validation, cost-effectiveness optimization, and combination therapy development to comprehensively improve the level of ASCVD prevention and treatment.

Keywords

PCSK9 Inhibitor, Low-Density Lipoprotein Receptor (LDLR), Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD), RNA Interference Therapy, Anti-Inflammatory Mechanism, Protein (a) [Lp(a)]

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的核心病理机制是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)在血管壁的异常沉积。然而,他汀类药物因耐受性差(10%~20%患者出现肌痛)以及低达标率(高危人群达标率 < 50%)而难以满足临床需求[1]。近年来,PCSK9 的发现为血脂管理提供了新的靶点:该蛋白通过降解肝细胞低密度脂蛋白受体(LDLR)来上调血浆 LDL-C 水平。其功能获得性突变可使 LDL-C 水平升高 30%~40%,心血管风险增加 2.8 倍[2] [3]。自 2015 年首个 PCSK9 单克隆抗体获批以来,其适应症已从家族性高胆固醇血症逐渐扩展至 ASCVD 极高危人群。近年来的研究进一步揭示,PCSK9 抑制剂不仅通过经典的 LDLR 途径降低 LDL-C,还通过抗炎、免疫调节以及改善内皮功能发挥多维度的心血管保护作用[4]。此外,RNA 干扰疗法(Inclisiran)及口服小分子(MK-0616)的突破性进展,为长期血脂管理提供了更优的选择[5]。本文系统综述 PCSK9 的分子机制、药物研发里程碑及多途径治疗策略,以期为准降脂及跨界应用提供理论依据。

2. PCSK9 的结构域组成

2.1. 基因定位与蛋白质结构

作为胆固醇代谢调控的核心分子靶点,PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)的基因定位和结构特征与其病理生理功能具有精密的空间对应关系。PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)是一种分泌性丝氨酸蛋白酶,主要由肝脏合成。其基因位于 1 号染色体的 1p32.3 区域,包含 13 个外显子,总长度约为 39.91 kb。PCSK9 蛋白由 692 个氨基酸组成,分子量约为 72 kDa。其结构域包括:信号肽(氨基酸 1~30),负责引导 PCSK9 的合成和分泌;前导区(氨基酸 31~152),在 PCSK9 的成熟过程中发挥重要作用;催化结构域(氨基酸 153~425),赋予 PCSK9 其酶活性,是其与低密度脂蛋白受体(LDL-R)结合的关键区域;C 端结构域(氨基酸 426~692),富含半胱氨酸和组氨酸,对 PCSK9 诱导的 LDL-R 降解起着重要作用。PCSK9 以一种酶原形式在内质网中合成,并在 FAQ152 ↓ SIPK 位点上被催化裂解,形成成熟的 PCSK9 蛋白。成熟的 PCSK9 通过高尔基体运输并分泌到细胞外,在细

胞外环境中与 LDL-R 结合, 调节血浆 LDL-C 水平[6]。这些结构生物学研究不仅揭示了 PCSK9 多结构域协同作用的分子逻辑, 更为设计靶向催化结构域的小分子抑制剂或阻断 C 端结构域的功能性抗体奠定了理论基础。

2.2. 成熟与分泌机制

作为前蛋白转化酶家族的重要成员, PCSK9 的翻译后修饰过程对其生物学功能的实现具有决定性作用。PCSK9 的成熟过程涉及内质网中的催化裂解, 形成约 62 kDa 的成熟形式。其羧基末端区域(残基 452~692)包含一个富含半胱氨酸和组氨酸的结构域(Cys/His-rich domain, CHRD)。该结构域可以调节 PCSK9 在细胞内的定位, 并且是形成 PCSK9-LDLR 复合物运输到内体和溶酶体所必需的部分[6]。并且作为介导 PCSK9-LDLR 复合物内吞转运的关键分子基础, 其精确调控着低密度脂蛋白受体(LDLR)向溶酶体途径的靶向运输, 实现了血浆胆固醇水平的动态平衡。这些发现不仅揭示了 PCSK9 功能结构域的分子机制, 更为开发靶向 CHRD 的新型降脂疗法提供了重要的理论依据。

3. PCSK9 抑制剂的相关药物研究

3.1. 单克隆抗体: Alirocumab 与 Evolocumab

PCSK9 单克隆抗体通过靶向 PCSK9-LDLR 结合域, 阻断其介导的 LDL 受体降解, 从而增强肝脏对 LDL-C 的清除能力[7]。Alirocumab 和 Evolocumab 作为代表性药物, 在多项 III 期临床试验中展现出显著的疗效。ODYSSEY OUTCOMES 研究[8]显示, Alirocumab 可使 LDL-C 降低 62%, 并减少 15% 的主要心血管不良事件(MACE)。FOURIER 试验[9]证实, 当 Evolocumab 降低 LDL-C 至 30 mg/dL 以下时, MACE 风险降低 20%, 且长期安全性良好(中位随访 5 年, 不良事件与安慰剂无差异)。基于坚实的循证医学证据, FDA 与 EMA 已批准二者用于家族性高胆固醇血症及 ASCVD 的二级预防[10]。这标志着基于 PCSK9 结构生物学的精准治疗正式进入临床实践。这些成果不仅验证了靶向 PCSK9-LDLR 相互作用界面的治疗策略的有效性, 更为开发长效 siRNA 制剂及小分子变构抑制剂提供了关键的机制参照。

3.2. 小分子抑制剂

3.2.1. RNA 干扰疗法(Inclisiran)

作为 RNA 干扰技术在降脂治疗领域的里程碑式突破, Inclisiran 通过创新性的核酸药物设计策略实现了对 PCSK9 调控通路的转录后沉默。该药物通过靶向 PCSK9 mRNA 的小干扰 RNA (siRNA) 药物, 通过 RNA 干扰机制抑制肝脏 PCSK9 合成[11]。ORION-10/11 试验[12]显示, 每 6 个月皮下注射一次可维持 LDL-C 降低 >50%, 且耐受性良好。凭借突破性的给药方案, 该药物于 2020 年获得 EMA 批准用于 ASCVD 及 FH 患者管理, 并于 2021 年通过 FDA 审查成为首款长效 PCSK9 抑制剂[13]。其长效性显著改善患者依从性, 但长期肝脏毒性仍需监测[14]。

3.2.2. 反义寡核苷酸(ASO)

Pelacarsen 为靶向 PCSK9 的反义寡核苷酸, II 期研究显示, 其可降低 LDL-C 35%。然而, 因脂质靶向递送效率限制, 其临床进展落后于 siRNA 疗法, 目前尚需 III 期验证疗效与安全性[15]。

3.2.3. 口服小分子(MK-0616)

MK-0616 为新型口服 PCSK9 合成抑制剂, 通过阻断 PCSK9 转录发挥作用。2023 年公布的 III 期数据 (AHA Scientific Sessions) 显示, 10 mg/d 治疗 12 周可使 LDL-C 降低 60%, 且胃肠道不良反应发生率与安慰剂相当。其口服给药优势可能重塑降脂治疗格局, 但需长期心血管终点试验验证[16]。

4. PCSK9 抑制剂的心血管保护机制

4.1. 经典途径: PCSK9 通过 LDL 受体调控脂质代谢

4.1.1. PCSK9 介导 LDL 受体降解的分子机制

PCSK9 的核心功能是通过与低密度脂蛋白受体(LDLR)结合,促进 LDLR 的溶酶体降解,从而减少肝细胞对循环中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的摄取[17]。具体而言,PCSK9 通过其催化结构域与 LDLR 的 EGF-A 结构域结合,形成 PCSK9-LDLR 复合物。该复合物被内吞至肝细胞内后,PCSK9 阻止 LDLR 在细胞膜上的再循环,并引导其进入溶酶体降解途径,导致细胞表面 LDLR 数量减少。临床研究表明,抑制 PCSK9 可使 LDLR 再循环率提高至正常水平的 2~3 倍,从而显著降低血浆 LDL-C 浓度[7]。例如,单克隆抗体类药物依洛尤单抗(Evolocumab)通过结合 PCSK9 的催化结构域,阻断其与 LDLR 的相互作用,可使 LDL-C 水平下降 59%~62% [18]。此外,基因功能缺失突变(如 R46L)的个体因 PCSK9 活性降低,LDL-C 水平较野生型降低 28%,心血管事件风险减少 88%,进一步验证了这一经典通路的核心地位[19]。

4.1.2. PCSK9 对脂蛋白(a)的调控作用

近年研究发现,PCSK9 抑制剂不仅降低 LDL-C,还可显著降低脂蛋白(a) [Lp(a)]水平。Lp(a)是一种致动脉粥样硬化的脂蛋白,其结构与 LDL 类似,但包含独特的载脂蛋白(a)成分。PCSK9 通过促进肝细胞 LDLR 降解,间接减少 Lp(a)的清除。此外,PCSK9 可能直接调控载脂蛋白(a)的合成[20]。临床数据显示,依洛尤单抗治疗可使 Lp(a)水平降低 25%~30%,而亚洲人群的降幅可达 40.8% [21]。在 ODYSSEY OUTCOMES 试验中,阿利西尤单抗(Alirocumab)治疗组 Lp(a)水平下降 23%,且 Lp(a)每降低 10 mg/dL,主要心血管事件风险减少 5.8% [22]。这一效应提示,PCSK9 抑制剂通过多靶点调控脂质代谢,进一步扩大其心血管保护作用。

4.2. 非经典途径: PCSK9 的炎症与免疫调节作用

4.2.1. PCSK9 促进动脉粥样硬化炎症反应

近年来,PCSK9 在动脉粥样硬化及心血管疾病中的作用机制逐渐受到关注。除其在脂质代谢中的关键作用外,PCSK9 通过激活炎症信号通路进一步加剧动脉粥样硬化的进程,这一发现为深入理解其生物学功能提供了新的视角,并为临床干预提供了潜在的靶点。研究表明,PCSK9 可上调巨噬细胞中核因子- κ B (NF- κ B)的活性,促进促炎细胞因子(如 IL-6、TNF- α)的分泌,并增强单核细胞向血管内皮的黏附[23]。在 ApoE^{-/-}小鼠模型中,PCSK9 过表达导致动脉斑块内巨噬细胞浸润增加 50%,斑块不稳定性显著升高[24]。这一现象表明,PCSK9 不仅通过调节低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平影响动脉粥样硬化,还通过炎症途径直接作用于血管病变的进展。NF- κ B 信号通路的激活是炎症反应的核心环节,其通过调控促炎细胞因子的表达,进一步加剧血管内皮的损伤和炎症细胞的浸润。临床研究进一步证实,PCSK9 抑制剂具有显著的抗炎效应。FOURIER 试验事后分析显示,依洛尤单抗治疗组高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平下降 37%,且 hs-CRP 降幅与心血管事件风险减少独立相关[25]。此外,PCSK9 抑制剂可降低氧化型 LDL (ox-LDL)水平,减轻氧化应激对血管内皮的损伤[26]。综上所述,PCSK9 在动脉粥样硬化中的作用机制是多方面的,其通过调节脂质代谢、激活炎症信号通路以及促进氧化应激,共同推动动脉粥样硬化病变的进展。PCSK9 抑制剂的抗炎和抗氧化效应进一步证实了其在心血管疾病治疗中的潜力,为未来的研究和临床应用提供了重要的理论基础和实践指导。

4.2.2. PCSK9 与免疫细胞的相互作用

此外,PCSK9 在免疫调节中的作用亦逐渐受到关注。作为一种关键的分泌蛋白,深入探讨 PCSK9 与免疫细胞的相互作用及其机制,对于理解其在心血管疾病中的作用具有重要意义。PCSK9 通过调节 T 细

胞和 B 细胞功能参与免疫应答。研究发现, PCSK9 可抑制调节性 T 细胞(Treg)的分化, 促进 Th1/Th17 细胞的活化, 从而加剧动脉粥样硬化斑块内的免疫失衡[27]。这种免疫失衡会导致促炎细胞因子(如 IL-17)的过度分泌, 进一步加重炎症反应和斑块的不稳定性。此外, PCSK9 还可通过结合树突状细胞表面的 CD36 受体, 增强抗原呈递能力, 激活适应性免疫反应。此外, PCSK9 通过结合树突状细胞表面的 CD36 受体, 增强抗原呈递能力, 激活适应性免疫反应[28]。这一过程不仅加剧了炎症反应, 还可能通过促进免疫细胞的浸润, 加速动脉粥样硬化病变的进展。在临床前模型中, PCSK9 抑制剂可逆转上述免疫异常的潜力。例如, 阿利西尤单抗治疗可显著增加斑块内 Treg 比例, 减少促炎性细胞因子 IL-17 的释放[29]。这一机制可能部分解释 PCSK9 抑制剂在降低心血管事件风险中的“超越 LDL-C”效应。此外, PCSK9 抑制剂通过调节免疫细胞功能, 可能进一步改善动脉粥样硬化斑块的稳定性, 减少炎症介导的血管损伤。PCSK9 在免疫细胞功能调节中起重要作用, 减少炎症反应, 从而进一步降低心血管事件的风险。未来的研究应进一步探讨 PCSK9 在免疫调节中的具体机制, 为心血管疾病的治疗提供新的靶点和策略。

4.3. 其他机制: PCSK9 对血栓形成与内皮功能的调控

4.3.1. PCSK9 促进血小板活化与血栓形成

近期研究表明, PCSK9 可直接作用于血小板, 增强其活化与聚集能力。PCSK9 通过结合血小板表面的 LDLR 相关蛋白 1 (LRP1), 激活 PI3K/Akt 信号通路, 促进血小板 α 颗粒释放 P-选择素和 CD40 配体[30]。这一过程不仅增强了血小板的聚集能力, 还可能通过释放促炎因子进一步加剧炎症反应, 从而促进动脉粥样硬化斑块的不稳定性。在急性冠脉综合征(ACS)患者中, 血浆 PCSK9 水平与血小板反应性呈正相关[21]。提示 PCSK9 在血小板活化和血栓形成中可能发挥重要作用。

此外, 临床证据显示, PCSK9 抑制剂可改善血栓倾向。在 ACS 患者中, 依洛尤单抗治疗使血小板聚集率降低 15%, 并与主要心血管事件风险减少 18% 相关[22]。这一效应独立于 LDL-C 的降低, 提示 PCSK9 抑制剂可能通过多途径改善血栓风险, 进一步降低血栓事件的发生和进展。

4.3.2. PCSK9 损害内皮功能与血管修复

PCSK9 还通过多种机制损害内皮功能, 抑制血管修复, 从而加剧心血管疾病的发生和发展。其通过抑制内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性, 减少一氧化氮(NO)生成, 导致血管内皮依赖性舒张功能受损[31]。NO 是维持血管舒张和调节血流的关键分子, 其生成减少会直接导致血管收缩和血流动力学异常。此外, PCSK9 可促进内皮细胞凋亡, 并抑制内皮祖细胞(EPC)的迁移与分化, 阻碍血管修复[32]。这些机制共同作用, 导致动脉粥样硬化斑块的不稳定性增加和血管内皮功能障碍的持续恶化。在动物模型中, PCSK9 抑制剂治疗可恢复内皮功能, 增加 NO 的生物利用度, 并减少动脉粥样硬化斑块内的新生血管形成[33]。这表明 PCSK9 抑制剂不仅通过降低 LDL-C 水平发挥心血管保护作用, 还通过改善内皮功能和促进血管修复, 进一步降低动脉粥样硬化的风险。临床研究也证实了这一观点: 在一项针对阿利西尤单抗的临床试验中, 患者接受治疗 3 个月后, 血流介导的血管舒张功能(FMD)改善了 12%, 提示内皮功能得到了显著恢复[34]。综上所述, 现有研究揭示了 PCSK9 通过双重病理机制加速动脉粥样硬化进程: 一方面通过调控脂质代谢间接促进斑块形成, 另一方面通过直接抑制 eNOS/NO 通路、诱导内皮细胞凋亡及抑制 EPC 功能等途径导致内皮功能障碍和血管修复受损。基础研究与临床证据共同表明, PCSK9 抑制剂不仅通过降低 LDL-C 水平发挥传统降脂效应, 更通过靶向改善内皮功能、增强血管修复能力等非脂质依赖途径实现多维度心血管保护。这种双重作用机制为动脉粥样硬化的精准干预提供了新视角, 提示未来研究需进一步阐明 PCSK9 与内皮微环境相互作用的分子网络, 并探索其在斑块稳定性和血管再生治疗中的转化潜力。基于内皮功能改善的临床终点优化, 可能为 PCSK9 抑制剂的个体化治疗策略开辟新的评估维度。

5. 结论

PCSK9 抑制剂的心血管保护作用不仅依赖于经典的 LDL-C 降低机制, 还涉及抗炎、免疫调节、抗血栓及内皮功能改善等多维度机制共同发挥作用。这些突破性发现不仅完善了动脉粥样硬化发病机制的理论体系, 更为其临床应用从单纯降脂治疗向多靶点干预的模式转变提供了科学依据。未来的研究应聚焦于探索其非经典机制的协同效应, 通过基础研究与临床验证的双向转化, 为心血管疾病的防治开辟全新维度。

参考文献

- [1] 方振威. 动脉粥样硬化性心血管疾病患者降胆固醇药物治疗管理专家共识[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(2): 7-16.
- [2] Somanathan, S., Jacobs, F., Wang, Q., Hanlon, A.L., Wilson, J.M. and Rader, D.J. (2014) AAV Vectors Expressing LDLR Gain-of-Function Variants Demonstrate Increased Efficacy in Mouse Models of Familial Hypercholesterolemia. *Circulation Research*, **115**, 591-599. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.304008>
- [3] Cohen, J.C., Boerwinkle, E., Mosley, T.H. and Hobbs, H.H. (2006) Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. *New England Journal of Medicine*, **354**, 1264-1272. <https://doi.org/10.1056/nejmoa054013>
- [4] 肖明琰, 苏冠华. PCSK9 抑制剂多效性研究进展[J]. 心血管病学进展, 2022, 43(2): 124-127.
- [5] Ferri, N. and Marodin, G. (2025) Emerging Oral Therapeutic Strategies for Inhibiting PCSK9. *Atherosclerosis Plus*, **59**, 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.athplu.2024.11.003>
- [6] 张赐, 张正义. PCSK9 在急性冠脉综合征的研究进展[J]. 心脏杂志, 2024, 36(5): 596-599.
- [7] 王琳, 杨旋, 樊晋泽, 等. 靶向 PCSK9 治疗在心血管领域的最新进展[J/OL]. 中国动脉硬化杂志, 2025: 1-15. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1262.r.20250123.1545.002.html>, 2025-01-24.
- [8] Schwartz, G.G., Steg, P.G., Szarek, M., Bhatt, D.L., Bittner, V.A., Diaz, R., *et al.* (2018) Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, **379**, 2097-2107. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801174>
- [9] Leiter, L.A., Hegele, R.A., Brown, V., Bergeron, J., Mackinnon, E.S. and Mancini, G.B.J. (2024) Review of Evolocumab for the Reduction of LDL Cholesterol and Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, **25**, Article 190. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2505190>
- [10] Baldo, B.A. (2016) Monoclonal Antibodies: Introduction. In: Baldo, B.A., Ed., *Safety of Biologics Therapy*, Springer International Publishing, 29-56. https://doi.org/10.1007/978-3-319-30472-4_2
- [11] Frank-Kamenetsky, M., Grefhorst, A., Anderson, N.N., Racie, T.S., Bramlage, B., Akinc, A., *et al.* (2008) Therapeutic RNAi Targeting PCSK9 Acutely Lowers Plasma Cholesterol in Rodents and LDL Cholesterol in Nonhuman Primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 11915-11920. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805434105>
- [12] Barkas, F. and Ray, K. (2024) An Update on Inclisiran for the Treatment of Elevated LDL Cholesterol. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **25**, 349-358. <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2337253>
- [13] Warden, B.A. Fazio, S. and Shapiro, M.D. (2000) Familial Hypercholesterolemia: Genes and Beyond. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343488/>
- [14] 吴玉娟, 王琰. PCSK9 降解低密度脂蛋白受体分子机制研究进展[J]. 遗传, 2020, 42(10): 965-978.
- [15] Yeang, C., Karwatowska-Prokopczuk, E., Su, F., Dinh, B., Xia, S., Witztum, J.L., *et al.* (2022) Effect of Pelacarsen on Lipoprotein(a) Cholesterol and Corrected Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*, **79**, 1035-1046. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.032>
- [16] Ballantyne, C.M., Banka, P., Mendez, G., Garcia, R., Rosenstock, J., Rodgers, A., *et al.* (2023) Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. *Journal of the American College of Cardiology*, **81**, 1553-1564. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.018>
- [17] Kwon, H.J., Lagace, T.A., McNutt, M.C., Horton, J.D. and Deisenhofer, J. (2008) Molecular Basis for LDL Receptor Recognition by PCSK9. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 1820-1825. <https://doi.org/10.1073/pnas.0712064105>
- [18] Sabatine, M.S., Giugliano, R.P., Keech, A.C., Honarpour, N., Wiviott, S.D., Murphy, S.A., *et al.* (2017) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, **376**, 1713-1722. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1615664>

- [19] Tremblay, F., Xiong, Q., Shah, S.S., Ko, C., Kelly, K., Morrison, M.S., *et al.* (2025) A Potent Epigenetic Editor Targeting Human *PCSK9* for Durable Reduction of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03508-x>
- [20] 金子妍, 罗敏, 田燕, 等. PCSK9 抑制剂治疗家族性高胆固醇血症有效性与安全性的系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(8): 833-839.
- [21] Raal, F.J., Giugliano, R.P., Sabatine, M.S., Koren, M.J., Blom, D., Seidah, N.G., *et al.* (2016) PCSK9 Inhibition-Mediated Reduction in Lp(a) with Evolocumab: An Analysis of 10 Clinical Trials and the LDL Receptor's Role. *Journal of Lipid Research*, **57**, 1086-1096. <https://doi.org/10.1194/jlr.p065334>
- [22] Gaudet, D., Watts, G.F., Robinson, J.G., Minini, P., Sasiela, W.J., Edelberg, J., *et al.* (2017) Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) over ≥ 1.5 Years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). *The American Journal of Cardiology*, **119**, 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.09.010>
- [23] Ruscica, M., Ferri, N., Corsini, A. and Sirtori, C.R. (2018) PCSK9 Antagonists and Inflammation. *Atherosclerosis*, **268**, 235-236. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.022>
- [24] Katsuki, S., K. Jha, P., Lupieri, A., Nakano, T., Passos, L.S.A., Rogers, M.A., *et al.* (2022) Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 (PCSK9) Promotes Macrophage Activation via LDL Receptor-Independent Mechanisms. *Circulation Research*, **131**, 873-889. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.320056>
- [25] Nelson, A.J., Puri, R., Brennan, D.M., Anderson, T.J., Cho, L., Ballantyne, C.M., *et al.* (2020) C-Reactive Protein Levels and Plaque Regression with Evolocumab: Insights from GLAGOV. *American Journal of Preventive Cardiology*, **3**, Article ID: 100091. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100091>
- [26] 万正韵, 李红薇, 王炼, 等. PCSK9 促炎作用在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(15): 2288-2291.
- [27] Wang, Y., Fang, X., Liu, J., Lv, X., Lu, K., Lu, Y., *et al.* (2024) PCSK9 in T-Cell Function and the Immune Response. *Biomarker Research*, **12**, Article No. 163. <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00712-8>
- [28] Liu, X., Suo, R., Chan, C.Z.Y., Liu, T., Tse, G. and Li, G. (2019) The Immune Functions of PCSK9: Local and Systemic Perspectives. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 19180-19188. <https://doi.org/10.1002/jcp.28612>
- [29] Solanki, A., Bhatt, L.K. and Johnston, T.P. (2018) Evolving Targets for the Treatment of Atherosclerosis. *Pharmacology & Therapeutics*, **187**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.02.002>
- [30] 曹明英, 姚朱华, 张伶俐, 等. 依洛尤单抗对急性心肌梗死患者血小板活化及预后的影响分析[J]. 中国心血管杂志, 2023, 28(2): 101-106.
- [31] 雷浩浩, 陈运清. PCSK9 抑制剂对动脉粥样硬化斑块影响的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(16): 2817-2821.
- [32] Nicholls, S.J. (2023) PCSK9 Inhibitors and Reduction in Cardiovascular Events: Current Evidence and Future Perspectives. *Kardiologia Polska*, **81**, 115-122. <https://doi.org/10.33963/kp.a2023.0030>
- [33] 季海英, 尤纱纱, 曹惠敏, 等. PCSK9 抑制剂降低低密度脂蛋白胆固醇的临床研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2018, 38(2): 212-216.
- [34] 刘壮, 耿雪梅, 柯永胜. PCSK9 抑制剂在脂代谢中的研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2019, 41(1): 81-85.