

PCSK9在临床中的相关研究进展

胡艳丽¹, 周利珍¹, 张向凤¹, 杨婷婷¹, 侯晓霖^{2*}

¹宁夏医科大学第一临床医学院, 宁夏 银川

²宁夏医科大学总医院神经内科, 宁夏 银川

收稿日期: 2025年2月5日; 录用日期: 2025年2月28日; 发布日期: 2025年3月6日

摘要

蛋白转化酶subtilisin/keexin type-9 (PCSK9)是一种通过与肝脏LDL受体(LDLR)结合来调节低密度脂蛋白(LDL)胆固醇代谢的蛋白, 最终导致其溶酶体降解和低密度脂蛋白胆固醇水平升高。治疗策略基于特异性抗体阻断PCSK9 (Alirocumab, Evolocumab)和小调节RNA (siRNA)阻断其产生(Inclisiran)。临床试验评价这些药物在降低动脉粥样硬化性心血管疾病患者血清低密度脂蛋白水平和改善预后方面具有很高的疗效。大多数研究都集中在PCSK9对LDLRs的作用以及随后低密度脂蛋白浓度的增加。越来越多的证据表明, PCSK9对心血管的不良影响, 特别是其对血管壁的动脉粥样硬化作用, 也可能是由独立于其对脂质代谢影响的机制引起的。PCSK9诱导促炎细胞因子的表达, 促进血管壁炎症, 促进心肌细胞凋亡、铁下沉和自噬, 从而参与心血管疾病的发生和进展。文章对PCSK9的结构、作用以及相关疾病方面的研究进行了综述, 以为未来的研究提供一个可能的研究思路 and 方向。

关键词

PCSK9, 凋亡, 铁下沉, 自噬

Research Progress of PCSK9 in Clinical Practice

Yanli Hu¹, Lizhen Zhou¹, Xiangfeng Zhang¹, Tingting Yang¹, Xiaolin Hou^{2*}

¹First Clinical Medical College, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

²Department of Neurology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Received: Feb. 5th, 2025; accepted: Feb. 28th, 2025; published: Mar. 6th, 2025

Abstract

Protein convertase subtilisin/keexin type-9 (PCSK9) is a protein that regulates low-density lipoprotein

*通讯作者。

文章引用: 胡艳丽, 周利珍, 张向凤, 杨婷婷, 侯晓霖. PCSK9 在临床中的相关研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 200-207. DOI: 10.12677/acm.2025.153605

(LDL) cholesterol metabolism by binding to the hepatic LDL receptor (LDLR), ultimately leading to its lysosomal degradation and elevated LDL cholesterol levels. Treatment strategies are based on specific antibodies blocking PCSK9 (Alirocumab, Evolocumab) and small regulatory RNA (siRNA) blocking its production (Inclisiran). Clinical trials have evaluated the high efficacy of these drugs in reducing serum low-density lipoprotein levels and improving outcomes in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. Most studies have focused on the effect of PCSK9 on LDLRs and the subsequent increase in LDL concentration. Accumulating evidence suggests that the adverse cardiovascular effects of PCSK9, particularly its atherosclerotic effects on the vessel wall, may also be caused by mechanisms independent of its effects on lipid metabolism. PCSK9 induces the expression of pro-inflammatory cytokines and promotes vascular wall inflammation, cardiomyocyte apoptosis, iron subsidence, and autophagy, thereby participating in the occurrence and progression of cardiovascular diseases. This article reviews the structure, function, and related diseases of PCSK9, in order to provide a possible research idea and direction for future research.

Keywords

PCSK9, Apoptosis, Iron Subsidence, Autophagy

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

人类 PCSK9 的主要基因产物是一种名为 pre-proPCSK9 的蛋白质, 由 692 个氨基酸组成。它包含一个信号肽、原结构域、中心催化结构域、铰链区和 c 端半胱氨酸和组氨酸富结构域(CHRD) [1]。信号肽去除后, 形成 proPCSK9, 在内质网中进行自催化, 并在其内部位点自动裂解, 产生 15 kD 的原域和 60 kD 的成熟 PCSK9。PCSK9 是 PCSK 家族中唯一一个后两个部分总是相互非共价连接的代表, 主要在肝细胞中合成, 但在肠道、大脑、肾脏、胰腺、肺等其他组织也表达这种蛋白, 但肝脏中的表达最为丰富, 参与调节胆固醇代谢[1]。原结构域通过关闭催化结构域的活性中心来抑制成熟 PCSK9 的催化活性。人类 PCSK9 没有经过进一步的裂解步骤来释放原结构域, 因此不会成为完全活性的蛋白酶。PCSK9 生物学功能的基础是其以原结构域-PCSK9 异二聚体形式存在, 其蛋白水解活性不高, 这意味着 PCSK9 仅在内质网的自催化过程中作为蛋白酶发挥一次作用。通过非酶促机制发挥其 ldlc 调控作用。PCSK9 的 n 端(Gly31-Thr60)可以结合多种重要的配体。PCSK9 失去了该片段的一个大片段(aa33-53), 由 25% 的 Glu 和 Asp 残基组成, 因此在肝细胞内体/溶酶体的酸性环境中, 其对 LDLR 的亲合力增加了 7 倍。这导致 LDLR 结合更强, LDLR 降解增强[2]。已知 PCSK9 有 40 多种 GOF 和 LOF 变异[2]。CHRD 结构域由三个串联重复序列组成, 它们紧密地包裹在三个结构相似的模块中(M1, M2, M3)。CHRD 模块 M1、M2 和 M3 在结构上与三聚体抵抗素相似, 抵抗素是一种与动脉粥样硬化斑块内促炎刺激相关的细胞因子[2]。

2. PCSK9 的作用

2.1. 凋亡

PCSK9 被证实参与神经元凋亡过程, 因此也被称为神经元凋亡调节转换酶-1 (NARC-1) [3]。后来也证实 PCSK9 参与其他细胞类型的凋亡, 如 ECs 和心肌细胞。在缺氧、缺血/再灌注和缺氧/再氧化等因素损伤的心肌细胞中, 以及在动物和人类心肌梗死边界区, PCSK9 的表达尤其高[4]。这种 PCSK9 表达的

增加与终末期心力衰竭患者心肌中 caspase-3 表达的增加相关,表明 PCSK9 与心肌细胞凋亡之间存在联系[4]。此外,在缺血/再灌注心肌损伤的动物模型中,使用 PCSK9 抑制剂可降低 Bax 和 caspase-3 等凋亡相关蛋白的表达和心肌梗死面积[5]。在使用心肌细胞和巨噬细胞共培养的体外研究中,这些细胞暴露于缺氧/再氧化导致心肌细胞释放 PCSK9 增加,并通过激活核因子 κ B (NF- κ B)途径和刺激巨噬细胞释放促炎细胞因子来促进心肌细胞凋亡[6]。在细胞培养中,硫化氢也通过 PI3K/AKT-SREBP-2 途径显著抑制 PCSK9 的表达。此外,在左心室缺血/再灌注损伤小鼠模型中,硫化氢可显著降低梗死面积,防止左心室收缩功能恶化[7]。这表明 PCSK9 参与了心肌细胞凋亡的过程,通过 PI3K/AKT-SREBP-2 通路抑制 PCSK9 的表达,可调控心肌细胞凋亡。

对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)培养的研究证实,oxLDL 诱导内皮细胞凋亡,并以剂量依赖性方式增加 PCSK9 和 LOX-1 的表达[8]。在这些细胞中,oxLDL 介导的促凋亡蛋白 Bax 的表达增加,caspase9 和 caspase3 的活性增加,抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达降低。然而,通过特异性 siRNA 阻断 PCSK9 的产生可以抑制 oxLDL 诱导的 ECs 凋亡。因此,这表明 PCSK9 通过 Bcl/Bax-Caspase9-Caspase3 途径促进人脐静脉内皮细胞的凋亡[8]。ECs 的凋亡促进内皮功能障碍,这是动脉粥样硬化病变发展的基础。焦亡是一种促炎、裂解的程序性细胞死亡模式,由 caspase-1 激活而启动。这一过程的特点是在细胞膜上形成裂缝和孔隙,导致细胞内容物释放到细胞间隙。在动物和人类中,慢性心肌缺血和急性心肌梗死细胞中 PCSK9、NLRP3、caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的表达均显著增加。此外,暴露于外源性的 hrPCSK9 增加了缺氧时活性氧(ROS)的产生,这在 PCSK9 基因敲除中显著减少。在这些实验条件下,这种 PCSK9 基因敲除抑制了焦亡,并防止了左心室功能的恶化[9]。因此,PCSK9 可能通过启动线粒体 DNA 损伤和 ROS 释放,导致 NLRP3 活化和焦亡,参与 HF 的发生和进展。对 HUVEC 的研究证实,oxLDL 不仅能显著增强这些细胞的死亡,而且 inclisiran 还能显著抑制 oxLDL 诱导的 HUVEC 细胞死亡和 oxLDL 诱导的焦亡[10]。ECs 的焦亡导致白细胞趋化因子、粘附分子和促炎细胞因子的释放,这对动脉粥样硬化病变的发生和发展至关重要。在 HUVECs 中,inclisiran 可显著抑制与热降解相关的蛋白,如 NLRP3、N-GSDMD、IL-1 β 和 IL-18 [10]。

2.2. 铁下沉

有报道称,铁下沉与神经退行性疾病、癌症和包括心力衰竭在内的心血管疾病有关[11]。在小鼠中,使用铁下沉抑制剂铁他汀-1 或铁螯合剂右 razoxane 可显著降低由缺血/再灌注引起的左心室损伤导致 HF 的严重程度[12]。铁下垂的调节机制是复杂的,涉及多种代谢途径和活性氧的产生。细胞内活性氧的主要来源是线粒体,线粒体是脂肪酸代谢的主要部位,为铁下垂提供特定的脂质前体。此外,线粒体中含有丰富的铁元素,铁元素也是导致铁下垂所必需的。在小鼠中,PCSK9 增加了心肌细胞中活性氧的产生,而抑制 PCSK9 则减少了活性氧的产生并增加了心肌细胞的存活率。研究认为,PCSK9 可能通过调节线粒体功能和活性氧的产生来调节心肌细胞的铁凋亡过程,从而影响 HF 的进展。siRNA 抑制 toll 样受体 4 (TLR4)可显著抑制心肌细胞嗜铁,降低 HF 的严重程度。TLR4 受 PCSK9 调控。抑制 PCSK9 导致小鼠主动脉 TLR4 表达降低,而 PCSK9 过表达导致巨噬细胞中 TLR4 表达上调[13]。PCSK9 可能通过参与 TLR4 介导的心肌细胞铁下沉调节来影响 HF 的进展,抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4),从而增强铁下沉。抑制 PCSK9 可能降低 TLR4 表达,恢复 GPX4 活性的正确水平,从而抑制铁下沉[4]。

2.3. 自噬

PCSK9 还调节心脏的自噬过程,在细胞水平上,自噬是一个过程,通过受损和不必要的蛋白或细胞器的内吞作用形成自噬体,使细胞能够在不利条件下生存。然后这些小体与溶酶体融合,溶酶体水解酶系统降解它们的内容物。在破坏剂作用于细胞的初始阶段,这一过程具有保护作用。然而,在长时间和

高强度暴露于损伤剂下, 增强的自噬过程会加剧细胞和器官损伤。在以缺血/再灌注为基础的左室损伤模型中, 适度的自噬在缺血阶段具有保护作用, 而在再灌注后期, 过度激活的自噬加剧左室损伤, 促进心力衰竭的发生[14]。在失代偿期, 左室肥厚和心力衰竭患者的自噬严重程度显著增加。PCSK9 与心肌细胞自噬过程密切相关。当暴露于缺血、再灌注、炎症、活性氧或剪切应力等损伤因素时, PCSK9 在心肌细胞中的表达显著增加。在急性心肌梗死患者中, 心肌梗死边界区 PCSK9 表达显著升高, 自噬增多。PCSK9 可能通过 ROS-ATM-LKB1-AMPK 信号轴诱导和增强自噬, 从而影响梗死损伤程度和心功能恶化。此外, PCSK9 破坏 LDLR 再循环到心肌细胞表面, 从而干扰心肌细胞对胆固醇的摄取, 可能有助于自噬的上调, 从而导致心力衰竭的进展[15]。PCSK9 与动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein-1, DRP-1) 有关, 是 PCSK9 分泌的调节因子, 这也表明它参与心力衰竭的发生和进展。在阿霉素诱导的心力衰竭动物模型中, DRP-1 与线粒体自噬有关。DRP-1 基因的敲低可减弱阿霉素诱导的自噬过程, 保护心肌细胞免受线粒体自噬诱导的死亡[16]。同样, 在左心室肥厚和心力衰竭模型中, 研究得出小鼠心脏中氧化应激和 DRP-1 诱导的 PCSK9 表达和线粒体自噬强度均较高。PCSK9 抑制剂依洛尤单抗的使用降低了 DRP-1 磷酸化和线粒体自噬的严重程度, 表明 PCSK9 和 DRP-1 参与心肌细胞线粒体自噬的调节和心力衰竭的发生和进展[17]。

2.4. 动脉粥样硬化

血管平滑肌细胞(VSMCs)是 PCSK9 的主要产生源, 而 PCSK9 的表达同样在内皮细胞和巨噬细胞中得到确认, 这强调了 PCSK9 在动脉粥样硬化过程中的关键作用。动脉粥样硬化早期的一个关键过程是血管壁泡沫细胞的形成, 泡沫细胞主要在巨噬细胞吞噬 oxLDL 时形成。oxLDL 不仅可以进入巨噬细胞, 还可以通过 SRs, 如 SR-A、B 类清除率受体 I 型(SR-BI)、CD68、CD36 和 LOX-1 进入单核细胞、VSMCs 和成纤维细胞。在所有这些受体中, LOX-1 在巨噬细胞摄取 oxLDL 中是最重要的。它的活性还与黏附分子的产生增加和氧化应激有关。PCSK9 增加了所有 SRs 的表达, 但在单核细胞和 VSMCs 中, LOX-1 的表达最为显著。在这些细胞中, PCSK9 和 LOX-1 相互增强表达, 导致这些细胞对 oxLDL 的摄取增加[18]。PCSK9 和 LOX-1 之间的相互作用对动脉粥样硬化病变的发展具有重要意义。LOX-1 是内皮细胞中主要的 oxLDL 受体, 但在 VSMCs 中也大量存在, 当内皮受损时, 如在动脉粥样硬化病变形成的早期阶段, 它变得特别重要。在这两种细胞中, LOX-1 的激活增强了 oxLDL 的摄取, 增加了粘附分子的表达、ROS 的产生和炎症[19]。炎症的增加反过来又增加了 LOX-1 的表达, 形成了一个自我延续的动脉粥样硬化恶性循环。PCSK9 通过与 LOX-1 相互作用直接参与这一过程。PCSK9 还通过另一种机制促进泡沫细胞的形成。PCSK9 通过抑制 atp 结合盒 A1 (ABCA1)抑制巨噬细胞中的胆固醇外排, ABCA1 是巨噬细胞中大多数胆固醇外排发生的膜转运蛋白之一。这种外流主要由 ABCA1、atp 结合盒 G1 (ABCG1)和 SR-BI 等膜转运蛋白介导。PCSK9 通过抑制 abca1 表达, 并在较小程度上抑制 SR-BI 表达来抑制巨噬细胞中的胆固醇外流[20], 这促进了泡沫细胞的形成。PCSK9 也具有下调 ApoER2 的能力, 其机制与减少细胞表面 LDLRs 的机制相似。ApoE 与 ApoER2 结合可减少巨噬细胞的脂质积累, 抑制泡沫细胞的形成, 使巨噬细胞的表型从促炎转变为抗炎[21], 这赋予了其保护、抗动脉粥样硬化的作用。PCSK9 通过消除 ApoER2 的可用性来抑制 ApoE 的这些抗动脉粥样硬化作用。

3. PCSK9 与相关疾病

3.1. 冠状动脉疾病

PCSK9 的几个方面已经考虑到与 CAD 有关。一项冠状动脉内超声 - 动脉粥样硬化 - 血管内超声研究(ATHEROMO-IVUS)显示, 高血浆 PCSK9 浓度与坏死核心分数和体积呈正相关, 且这种相关性与他汀

类药物的使用和血浆 ldl 浓度无关[22]。一项涉及急性冠脉综合征患者的研究——PCSK9-REACT(急性冠脉综合征患者接受普拉格雷和替格瑞洛治疗的反应性)——证实, 血浆 PCSK9 水平升高与血小板反应性升高以及急性冠状动脉综合征事件后 1 年内动脉粥样硬化斑块血栓形成事件的高风险相关[23]。在手术诱导的大鼠和小鼠心肌梗死模型中, 心肌梗死急性期血浆 PCSK9 水平显著升高, 并在梗死后 48 小时达到峰值[24]。自噬现象在正常情况下是调节组织回血的重要过程, 但在心肌梗死过程中也显著上调。在小鼠中使用 PCSK9 抑制剂可减少心肌梗死面积, 减少自噬过程的过度激活。其他研究也支持这一观点, PCSK9 抑制剂可减少缺血/再灌注损伤大鼠的梗死面积, 改善心肌功能[5]。

3.2. 脑动脉疾病

在脑血管疾病中, PCSK9 基因的单核苷酸多态性(snp)与卒中风险相关。迄今为止, 选定的 snp 已经在特定人群中进行研究。一些 snp, 如 PCSK9 E670G SNP, 与大动脉粥样硬化病变引起的中风特异性相关, 而与脑小动脉粥样硬化病变引起的中风无关, 这在比利时人群中得到证实[25]。相反, 在中国人群中, PCSK9 rs1711503 和 rs2479408 snp 与较高的缺血性卒中风险相关[26]。在突尼斯人群中, 一些 PCSK9 snp, 如 rs505151, 与较高的卒中风险和严重 CAD 呈正相关[27]。应该指出的是, 结果的巨大差异与年龄和种族的差异有关。

3.3. 腹主动脉瘤

动脉粥样硬化病变、MMP9 上调、VSMCs 凋亡等因素在腹主动脉瘤的发生发展中起重要作用, 这三个因素均受 PCSK9 的影响, 因此, PCSK9 可能在腹主动脉瘤的形成中发挥作用。遗传学研究还发现了 10 个与腹主动脉瘤高风险相关的基因座[28]。在 PCSK9 结合的蛋白中, Sortilin 的重要性已经被强调。Sortilin 促进了 PCSK9 从内质网向细胞质的易位, 从而增强了 PCSK9 对 LDLR 的降解, 促进了动脉粥样硬化病变的更快发展。LRP1 也很重要, 它与某些细胞外基质酶如 MMP9 相互作用。PCSK9 直接促进 VSMCs 的凋亡, 这对腹主动脉瘤的发生至关重要。PCSK9 对 VSMCs 的影响是复杂的, 尚未完全了解。PCSK9 主要在去分化的 VSMCs 中表达, 但 PCSK9 如何诱导去分化过程尚不清楚[29]。这种去分化的 VSMCs 缺乏收缩能力, 细胞外基质酶的产生受损, 从而导致腹主动脉瘤的形成。PCSK9 可以激活 NF- κ B 通路, 激活 NF- κ B 通路被认为是这种去分化过程的关键, 这在巨噬细胞中得到了证实[30]。

3.4. 脓毒血症

微生物细胞壁存在多种致病性脂质, 如脂多糖(LPS)、脂磷壁酸和磷脂。脓毒症是一种机体对微生物感染而引发的一系列临床反应。除了抗生素治疗以外, 还没有有效地治疗脓毒血症的方法。脓毒症患者血浆 PCSK9 浓度升高[31], 病原体脂质清除也可能受到 PCSK9 抑制的调节, 特别是考虑到胆固醇和病原体脂质转运和清除机制之间的惊人相似性。研究显示, PCSK9 功能的降低增加了通过 LDLR 的致病性脂质清除, 从而减少了小鼠和败血症的炎症反应并改善了结局[32]。据报道, PCSK9 KO 小鼠对 LPS 诱导的脓毒性休克具有保护作用, PCSK9 功能障碍型(LOF)变体显示脓毒性休克和器官衰竭的频率较低, 而在过度表达 PCSK9 的转基因小鼠中观察到相反的情况[33]。在盲肠结扎和穿孔的脓毒症模型中, 据报道, PCSK9^{-/-}小鼠的血液、肺部和腹腔液中的细菌浓度确实低于野生型动物, 这表明缺失 PCSK9 有利于细菌抑制或清除[34]。

4. PCSK9 抑制剂的分类及相关研究

根据 PCSK9 抑制剂的作用机制, 其主要分为: ① 阻断 PCSK9 与 LDLR 的相互作用: 单克隆抗体药物是首个也是发展最迅速的 PCSK9 靶向药物, 它与他汀类药物结合使用, 可快速降低循环 LDL-C 水平。

目前应用于临床的有阿利西尤单抗(Alirocumab)及依洛尤单抗(Evolocumab); ② 抑制 PCSK9 的合成: 小干扰 RNA (siRNA)、口服活性化合物(PF-06446846)和口服反义寡核苷酸 AZD8233 (也称为 ION-863633) 都可通过靶向 PCSK9 mRNA, 从而抑制细胞内蛋白翻译和 PCSK9 蛋白的合成。③ 抑制 PCSK9 的成熟: 干扰内质网 proPCSK9 的自催化加工过程, 但目前技术难以在 ER 中实施; ④ 其他: PCSK9 疫苗可通过免疫系统清除循环中 PCSK9 的含量, 但目前尚未进入临床使用。另外, CHRD 单域抗体(Single-Domain Antibody, sdAbs)影响 PCSK9-LDLR 复合物向溶酶体内体进行降解, 减少 LDLR 的消耗。此外, 众多针对内质网中胆固醇合成过程中酶位点的小分子研发, 同样是未来降脂的潜在治疗前景。Odyssey Long Term 研究[35]调查了阿利西尤单抗在接受他汀类药物高强度治疗的 LDL-C 水平为 70 mg/dL 的患者中降低 LDL-C 水平的疗效。在这项研究中, 2341 例心血管事件高风险患者被随机分配, 每 2 周接受单次 1 ml 皮下注射阿利西尤单抗或安慰剂, 持续 78 周。治疗 24 周后, 安慰剂组的平均 LDL-C 水平为 119 mg/dL, 而治疗组为 48 mg/dL ($p < 0.001$)。在 80 周的随访期间, 预先指定的主要疗效结局(冠心病死亡、非致死性心肌梗死、致死性或非致死性缺血性卒中或需要住院治疗的不稳定型心绞痛)发生在接受阿利西尤单抗治疗患者中的为 1.7%, 而接受安慰剂治疗患者中的为 3.3% ($p = 0.02$)。在安全性方面, 接受阿利西尤单抗的患者中有 5.4% 报告了肌痛, 接受安慰剂的患者中有 2.9% 报告了肌痛($p = 0.006$)。在这项研究中, 神经认知障碍的发生率, 包括健忘症、记忆障碍和混乱, 在两组中是相似的。Fourier 的研究[36]是一项随机、双盲、安慰剂对照研究, 旨在研究依洛尤单抗预防心血管事件的疗效。在这项研究中, 27,564 名接受他汀类药物治疗的动脉粥样硬化性心血管疾病和 LDL-C 70 mg/dL 的患者被随机分为皮下依洛尤单抗组(每 2 周 140 mg 或每月 420 mg)和安慰剂组。治疗 48 周后, 接受依洛尤单抗治疗患者的中位 LDL-C 水平从基线时的 92 mg/dL 降至 30 mg/dL。在中位随访 2.2 年期间, 依洛尤单抗组心血管死亡、心肌梗死、卒中、不稳定型心绞痛住院或冠状动脉血运重建术的主要结局发生率为 9.8%, 安慰剂组为 11.3% ($p < 0.001$)。在不良事件(包括神经认知事件、肌肉相关事件或出血性卒中)方面, 两组间未观察到明显差异。在 Fourier 研究的事后分析中, 依洛尤单抗组的卒中发生率为 1.5%, 安慰剂组为 1.9% ($p = 0.01$)。这一效果主要是由于缺血性卒中病例从安慰剂组的 1.9% 减少到依洛尤单抗组的 1.2% ($p = 0.005$), 而出血性卒中发生率无显著影响($p = 0.70$)。

5. 总结与展望

PCSK9 抑制剂能够通过降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平、抑制血小板的活化以及血栓的形成, 并减少炎症反应, 从而用于治疗心血管疾病, 例如高脂血症和动脉硬化。此外, PCSK9 抑制剂在脓毒血症和某些肿瘤治疗中也有所应用。目前市场上可用的 PCSK9 抑制剂包括阿利西尤单抗、依洛尤单抗以及 siRNA 药物 inclisiran。然而, 这些药物的费用对于普通大众而言仍然相对较高。期望随着研究的进一步深入, 未来会有更多经济实惠、效果更佳的药物应用于临床, 为患者带来希望。

声 明

本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

参考文献

- [1] Seidah, N.G. and Prat, A. (2021) The Multifaceted Biology of PCSK9. *Endocrine Reviews*, 43, 558-582. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnab035>
- [2] Yurtseven, E., Ural, D., Baysal, K. and Tokgözoğlu, L. (2020) An Update on the Role of PCSK9 in Atherosclerosis.

- Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **27**, 909-918. <https://doi.org/10.5551/jat.55400>
- [3] Seidah, N.G., Benjannet, S., Wickham, L., Marcinkiewicz, J., Jasmin, S.B., Stifani, S., *et al.* (2003) The Secretory Protein Convertase Neural Apoptosis-Regulated Convertase 1 (NARC-1): Liver Regeneration and Neuronal Differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **100**, 928-933. <https://doi.org/10.1073/pnas.0335507100>
 - [4] Xu, Q., Zhao, Y., He, N., Gao, R., Xu, W., Zhuo, X., *et al.* (2023) PCSK9: A Emerging Participant in Heart Failure. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **158**, Article ID: 114106. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114106>
 - [5] Palee, S., McSweeney, C.M., Maneechote, C., Moisesescu, D.M., Jaiwongkam, T., Kerdphoo, S., *et al.* (2019) PCSK9 Inhibitor Improves Cardiac Function and Reduces Infarct Size in Rats with Ischaemia/Reperfusion Injury: Benefits beyond Lipid-Lowering Effects. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 7310-7319. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14586>
 - [6] Yang, C., Zeng, Y., Hu, Z. and Liang, H. (2020) PCSK9 Promotes the Secretion of Pro-Inflammatory Cytokines by Macrophages to Aggravate H/R-Induced Cardiomyocyte Injury via Activating NF- κ B Signalling. *General Physiology and Biophysics*, **39**, 123-134. <https://doi.org/10.4149/gpb.2019057>
 - [7] Xiao, J., Bai, X., Liao, L., Zhou, M., Peng, J., Xiang, Q., *et al.* (2019) Hydrogen Sulfide Inhibits PCSK9 Expression through the PI3K/Akt-Srebp-2 Signaling Pathway to Influence Lipid Metabolism in Hepg2 Cells. *International Journal of Molecular Medicine*, **43**, 2055-2063. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4118>
 - [8] Wu, C., Tang, Z., Jiang, L., Li, X., Jiang, Z. and Liu, L. (2011) PCSK9 siRNA Inhibits HUVEC Apoptosis Induced by Ox-LDL via Bcl/Bax-Caspase9-Caspase3 Pathway. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **359**, 347-358. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-1028-6>
 - [9] Wang, X., Li, X., Liu, S., Brickell, A.N., Zhang, J., Wu, Z., *et al.* (2020) PCSK9 Regulates Pyroptosis via MtDNA Damage in Chronic Myocardial Ischemia. *Basic Research in Cardiology*, **115**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-00832-w>
 - [10] Kong, N., Xu, Q., Cui, W., Feng, X. and Gao, H. (2022) PCSK9 Inhibitor Inclisiran for Treating Atherosclerosis via Regulation of Endothelial Cell Pyroptosis. *Annals of Translational Medicine*, **10**, Article No. 1205. <https://doi.org/10.21037/atm-22-4652>
 - [11] Bobiński, R., Dutka, M., Pizon, M., Waksmańska, W. and Pieleś, A. (2023) Ferroptosis, Acyl Starvation, and Breast Cancer. *Molecular Pharmacology*, **103**, 132-144. <https://doi.org/10.1124/molpharm.122.000607>
 - [12] Fang, X., Wang, H., Han, D., Xie, E., Yang, X., Wei, J., *et al.* (2019) Ferroptosis as a Target for Protection against Cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **116**, 2672-2680. <https://doi.org/10.1073/pnas.1821022116>
 - [13] Tang, Z., Peng, J., Ren, Z., Yang, J., Li, T., Li, T., *et al.* (2017) New Role of PCSK9 in Atherosclerotic Inflammation Promotion Involving the Tlr4/NF- κ B Pathway. *Atherosclerosis*, **262**, 113-122. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.023>
 - [14] Matsui, Y., Takagi, H., Qu, X., Abdellatif, M., Sakoda, H., Asano, T., *et al.* (2007) Distinct Roles of Autophagy in the Heart during Ischemia and Reperfusion: Roles of AMP-Activated Protein Kinase and Beclin 1 in Mediating Autophagy. *Circulation Research*, **100**, 914-922. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000261924.76669.36>
 - [15] Ding, Z., Wang, X., Liu, S., Shahanawaz, J., Theus, S., Fan, Y., *et al.* (2018) PCSK9 Expression in the Ischaemic Heart and Its Relationship to Infarct Size, Cardiac Function, and Development of Autophagy. *Cardiovascular Research*, **114**, 1738-1751. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy128>
 - [16] Catanzaro, M.P., Weiner, A., Kaminaris, A., Li, C., Cai, F., Zhao, F., *et al.* (2019) Doxorubicin-Induced Cardiomyocyte Death Is Mediated by Unchecked Mitochondrial Fission and Mitophagy. *The FASEB Journal*, **33**, 11096-11108. <https://doi.org/10.1096/fj.201802663r>
 - [17] Li, X., Dai, F., Wang, H., Wei, G., Jiang, Q., Yin, P., *et al.* (2022) PCSK9 Participates in Oxidized-Low Density Lipoprotein-Induced Myocardial Injury through Mitochondrial Oxidative Stress and Drp1-Mediated Mitochondrial Fission. *Clinical and Translational Medicine*, **12**, e729. <https://doi.org/10.1002/ctm2.729>
 - [18] Ding, Z., Liu, S., Wang, X., Deng, X., Fan, Y., Shahanawaz, J., *et al.* (2015) Cross-Talk between LOX-1 and PCSK9 in Vascular Tissues. *Cardiovascular Research*, **107**, 556-567. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv178>
 - [19] Lagace, T.A., Curtis, D.E., Garuti, R., McNutt, M.C., Park, S.W., Prather, H.B., *et al.* (2006) Secreted PCSK9 Decreases the Number of LDL Receptors in Hepatocytes and Inlivers of Parabiotic Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **116**, 2995-3005. <https://doi.org/10.1172/jci29383>
 - [20] Adorni, M.P., Cipollari, E., Favari, E., Zanotti, I., Zimetti, F., Corsini, A., *et al.* (2017) Inhibitory Effect of PCSK9 on Abca1 Protein Expression and Cholesterol Efflux in Macrophages. *Atherosclerosis*, **256**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.019>
 - [21] Bai, X., Peng, J., Wang, M., Xiao, J., Xiang, Q., Ren, Z., *et al.* (2018) PCSK9: A Potential Regulator of Apoe/Apoer2 against Inflammation in Atherosclerosis? *Clinica Chimica Acta*, **483**, 192-196. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.04.040>

- [22] Cheng, J.M., Oemrawsingh, R.M., Garcia-Garcia, H.M., Boersma, E., van Geuns, R., Serruys, P.W., *et al.* (2016) PCSK9 in Relation to Coronary Plaque Inflammation: Results of the ATHEROREMO-IVUS Study. *Atherosclerosis*, **248**, 117-122. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.010>
- [23] Navarese, E.P., Kolodziejczak, M., Winter, M., Alimohammadi, A., Lang, I.M., Buffon, A., *et al.* (2017) Association of PCSK9 with Platelet Reactivity in Patients with Acute Coronary Syndrome Treated with Prasugrel or Ticagrelor: The PCSK9-REACT Study. *International Journal of Cardiology*, **227**, 644-649. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.084>
- [24] Zhang, Y., Liu, J., Li, S., Xu, R., Sun, J., Tang, Y., *et al.* (2014) Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression Is Transiently Up-Regulated in the Acute Period of Myocardial Infarction in Rat. *BMC Cardiovascular Disorders*, **14**, Article No. 192. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-192>
- [25] Abboud, S., Karhunen, P.J., Lütjohann, D., Goebeler, S., Luoto, T., Friedrichs, S., *et al.* (2007) Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Gene Is a Risk Factor of Large-Vessel Atherosclerosis Stroke. *PLOS ONE*, **2**, e1043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001043>
- [26] Lei, J. (2014) Correlation of PCSK9 Gene Polymorphism with Cerebral Ischemic Stroke in Xinjiang Han and Uygur Populations. *Medical Science Monitor*, **20**, 1758-1767. <https://doi.org/10.12659/msm.892091>
- [27] Slimani, A., Harira, Y., Trabelsi, I., Jomaa, W., Maatouk, F., Hamda, K.B., *et al.* (2014) Effect of E670G Polymorphism in PCSK9 Gene on the Risk and Severity of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke in a Tunisian Cohort. *Journal of Molecular Neuroscience*, **53**, 150-157. <https://doi.org/10.1007/s12031-014-0238-2>
- [28] Pinard, A., Jones, G.T. and Milewicz, D.M. (2019) Genetics of Thoracic and Abdominal Aortic Diseases. *Circulation Research*, **124**, 588-606. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.312436>
- [29] Tang, Z., Li, T., Peng, J., Zheng, J., Li, T., Liu, L., *et al.* (2018) PCSK9: A Novel Inflammation Modulator in Atherosclerosis? *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 2345-2355. <https://doi.org/10.1002/jcp.27254>
- [30] Singh, P. and Zheng, X. (2014) Dual Regulation of Myocardin Expression by Tumor Necrosis Factor- α in Vascular Smooth Muscle Cells. *PLOS ONE*, **9**, e112120. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112120>
- [31] Gencer, B., Montecucco, F., Nanchen, D., Carbone, F., Klingenberg, R., Vuilleumier, N., *et al.* (2015) Prognostic Value of PCSK9 Levels in Patients with Acute Coronary Syndromes. *European Heart Journal*, **37**, 546-553. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv637>
- [32] Walley, K.R., Thain, K.R., Russell, J.A., Reilly, M.P., Meyer, N.J., Ferguson, J.F., *et al.* (2014) PCSK9 Is a Critical Regulator of the Innate Immune Response and Septic Shock Outcome. *Science Translational Medicine*, **6**, 258ra143. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008782>
- [33] Walley, K.R. (2016) Role of Lipoproteins and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 in Endotoxin Clearance in Sepsis. *Current Opinion in Critical Care*, **22**, 464-469. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000351>
- [34] Leung, A.K.K., Genga, K.R., Topchiy, E., Cirstea, M., Shimada, T., Fjell, C., *et al.* (2019) Reduced Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 (PCSK9) Function Increases Lipoteichoic Acid Clearance and Improves Outcomes in Gram Positive Septic Shock Patients. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 10588. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46745-0>
- [35] Robinson, J.G., Farnier, M., Krempf, M., Bergeron, J., Luc, G., Aversa, M., *et al.* (2015) Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*, **372**, 1489-1499. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1501031>
- [36] 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>