

PCSK9抑制剂对脑梗死的防治作用及治疗机理研究

廖济丞¹, 丁希艳^{1*}, 李春颖²

¹北华大学临床医学院, 吉林 吉林

²吉林医药学院基础医学院, 吉林 吉林

收稿日期: 2025年9月14日; 录用日期: 2025年10月8日; 发布日期: 2025年10月14日

摘要

脑梗死(Cerebral Infarction, CI)作为全球范围内致死、致残的主要原因之一, 其发病与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)介导的动脉粥样硬化(AS)密切相关。前蛋白转化酶枯草溶菌素9型(PCSK9)抑制剂通过靶向抑制PCSK9与低密度脂蛋白受体(LDL-R)结合, 显著降低LDL-C水平, 成为防治CI的新型策略。本文综述了PCSK9抑制剂(PCSK9i)的作用机制及其在CI预防和治疗中的多效性。PCSK9i包括单克隆抗体(mAb)制剂如: 阿利西尤单抗(alirocumab)和依洛尤单抗(evolocumab), 以及小干扰RNA制剂如英克司兰(inclisiran), 分别通过阻断PCSK9功能或抑制其合成, 实现长效降脂。除降脂外, PCSK9i还可通过抑制炎症反应、减少血管内皮细胞凋亡及稳定颈动脉斑块发挥抗动脉粥样硬化(AS)作用。临床研究证实, PCSK9i联合他汀可降低主要心血管事件风险15%, 并显著减少CI复发。近期研究还揭示了PCSK9i通过调控血管平滑肌细胞线粒体功能增强斑块稳定性的新机制。PCSK9i通过多途径协同作用, 为CI的防治提供了新方向, 但其长期疗效及个体化应用仍需进一步探索。未来, PCSK9i研究的重点在于推进新型药物的研发, 探索联合用药与个体化治疗以及提升药品的普及性。

关键词

PCSK9抑制剂, 脑梗死, 动脉粥样硬化, 低密度脂蛋白胆固醇, 颈动脉斑块

Study on the Preventive and Therapeutic Effects of PCSK9 Inhibitor on Cerebral Infarction and Its Therapeutic Mechanism

Jicheng Liao¹, Xiyan Ding^{1*}, Chunying Li²

¹School of Clinical Medicine, Beihua University, Jilin Jilin

²School of Basic Medicine, Jilin Medical University, Jilin Jilin

*通讯作者。

文章引用: 廖济丞, 丁希艳, 李春颖. PCSK9 抑制剂对脑梗死的防治作用及治疗机理研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 1317-1326. DOI: 10.12677/acm.2025.15102888

Abstract

Cerebral infarction (CI) is one of the main causes of death and disability worldwide, and its pathogenesis is closely related to low-density lipoprotein cholesterol mediated atherosclerosis (AS). Proprotein convertase subtilisin type 9 (PCSK9) inhibitor can significantly reduce the level of LDL-C by targeted inhibition of PCSK9 binding to low-density lipoprotein receptor (LDL-R), which has become a new strategy for the prevention and treatment of CI. This article reviews the mechanism of action of PCSK9 inhibitors (PCSK9i) and their pleiotropic effects in the prevention and treatment of CI. PCSK9i includes monoclonal antibody (mAb) preparations such as alirocumab and evolocumab, and small interfering RNA preparations such as inclisiran, which can achieve long-term lipid-lowering by blocking PCSK9 function or inhibiting its synthesis, respectively. In addition to lipid-lowering, PCSK9i can also play an anti atherosclerotic (AS) role by inhibiting the inflammatory response, reducing vascular endothelial cell apoptosis, and stabilizing carotid plaque. Clinical studies have confirmed that PCSK9i combined with statin can reduce the risk of major cardiovascular events by 15% and significantly reduce the recurrence of CI. Recent studies have also revealed a new mechanism by which PCSK9i enhances plaque stability by regulating mitochondrial function in vascular smooth muscle cells. PCSK9i provides a new direction for the prevention and treatment of CI through multi-channel synergy, but its long-term efficacy and individualized application still need further exploration. In the future, the focus of PCSK9 inhibitor research is to promote the research and development of new drugs, explore the combination and individualized treatment, and improve the popularity of drugs.

Keywords

PCSK9 Inhibitors, Cerebral Infarction, Atherosclerosis, Low Density Lipoprotein Cholesterol, Carotid Plaque

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

CI是最常见的中枢神经系统疾病之一，其致死、致残率在全球范围内位居第二，在中国成人中位居首位[1] [2]。在脑卒中人群中有 80%以上的患者为 CI。根据我国对 CI 的分型(CISS 分型)，导致 CI 的一种常见病理机制是大动脉的粥样硬化。相对于欧美多见颅外动脉粥样硬化，颅内动脉粥样硬化的人群在我国更多见[3]。大量研究表明，LDL-C 的降低，可使 CI 的危险显著降低[4]。动脉粥样硬化(AS)是引起 CI 发生的第一位病因，而 LDL-C 是其病变的基础。患者 LDL-C 水平与 CI 发病及复发密切相关[5]。PCSK9 是由肝细胞合成一种蛋白质。其在调节低密度脂蛋白受体(LDL-R)数量中发挥至关重要的作用。PCSK9i 是一种新型降脂药物，通过与 PCSK9 特异性结合，增加 LDL-R 含量，从而显著降低血液中的 LDL-C 水平。临床研究已证实 PCSK9i 可有效抑制 AS 进程的同时，减少 CI 的死亡率、致残率和复发率[6]。本文将概述 PCSK9i 在 CI 的预防机制以及治疗作用。

2. PCSK9i 防治 CI 的基础机制

2.1. PCSK9i 与胆固醇

PCSK9 在 2003 年首次被人发现[7], 广泛分布于人体多种组织和器官, 尤其是肝脏。PCSK9 是继 LDL-R、载脂蛋白 B (ApoB)后又发现的第 3 个参与胆固醇代谢调节的基因。人 PCSK9 基因定位于 LP32 号染色体上, 存在多种变异。迄今为止, 已经鉴定出 163 个变种。根据 PCSK9 对 LDL-R 的清除能力的高低, 可将不同突变类型的 LDL-R 分为功能获得的 LDL-R 和功能缺失的 LDL-R。功能获得的 LDL-R 可以促进高胆固醇血症和 AS 的发生。功能缺失的 LDL-R 可使胆固醇水平降低, 因此 AS 患病率得以下降[8]。

PCSK9i 目前两大类: 第一种是利用单克隆抗体(mAb)抑制 PCSK9 活性的方法, 主要是通过结合游离的 PCSK9, 防止其附着在 LDL-R 上, 进而降低血清中 LDL-C 水平, 从而减少 AS 的风险[9]。目前临床上较为常见的 mAb 制剂 alirocumab、evolocumab 等, 可以靶向阻止 PCSK9 与 LDL-R 的活性部位结合, 使 LDL-R 不能再循环到细胞表面。PCSK9 在肝细胞的内质网中持续产生, 在细胞的高尔基体中被修饰, 并扩散穿过细胞膜进入血管空间。皮下注射抑制 PCSK9 的 mAb 时, 它可以很快被吸收到血清中, 并与游离的 PCSK9 结合, 使血清中游离的 PCSK9 水平显著降低。另外, 随着 PCSK9 水平降低, 相对的 LDL-R 水平会不断升高, 使肝细胞对 LDL 的摄取增加, 最终使血清中 LDL-C 水平降低。但当游离的 PCSK9 为零时, 继续给予更多的 mAb 并不能获得额外的 LDL-C 降低。而较高剂量的 mAb 仅能够增加作用的持续时间, 但不会增加作用幅度[10]。

另一种方式是通过小干扰 RNA (siRNA)特异性的阻止 PCSK9 的信使 RNA (mRNA)在肝细胞中转录, 以抑制 PCSK9 的合成。基于上述方法开发出的超长效降脂药物便是英克司兰(inclisiran), 一种小分子制剂。其化学修饰主要在核糖和磷酸骨架的 2 位羟基上, 包括双链末端的 2'-脱氧、2'-氟、2'-甲氧基和硫代修饰。其过客链 3'端与三触角型 GalNAc 递送系统相连[11]。其中, 2'-氟和 2'-甲氧基修饰在不影响 siRNA 与 RNA 诱导的沉默复合物(RISC)的结合能力的情况下实现稳定性: 硫代修饰为核酶降解提供了额外的稳定性; 2'-脱氧可能有助于提高 RISC 内切核酸酶的切割效率[12]。具体作用机制如下: inclisiran 通过 GalNAc 递送系统在与去唾液酸糖蛋白受体高度结合后进入肝细胞, 而去唾液酸糖蛋白受体仅分布在肝细胞表面[13]; 然后引导链被 siRNA-RISC 复合物中的核酸内切酶切割并释放以完成 siRNA-RISC 复合物的成熟过程; 最后, 成熟的 siRNA-RISC 复合物特异性介导 PCSK9mRNA 的降解并阻断 PCSK9 的合成, 导致循环 LDL-C 水平降低[14]。该药于 2020 年 12 月在欧盟首次获批[15], 在 2021 年 12 月获得美国食品药品监督管理局(FDA), 而后在 2023 年 8 月 22 日, 获中国国家药品监督管理局批准[16] [17]。此外, 由于 inclisiran 的生物半衰期较长, 可使 LDL-C 长期稳定在一个较低的水平, 并且每年仅需给药 2 次, 有利于改善病人用药的依从性[18]。以下是关于两种 PCSK9i 特点的综合比较(见表 1)。

PCSK9i 作为新型降脂药物, 其核心优势体现在强效降脂、长效作用机制、良好安全性及显著心血管保护效应等方面。主要适用于以下几类患者: 一是对他汀类药物不耐受的患者; 二是经他汀治疗后仍无法使 LDL-C 达标的患者; 三是因为用药频率低、使用便捷, 尤其适用于口服用药依从性较差的患者, 有助于维持长期血脂管理。PCSK9i 相较于传统他汀类降脂药物价格更加高昂, 但多种 mAb 制剂目前已经纳入国家医保目录, 这将极大程度减轻患者的经济负担。该药物为传统降脂治疗不耐受或疗效欠佳的患者提供了重要的替代治疗途径, 也进一步完善了心脑血管疾病二级预防的治疗策略。

PCSK9i 的作用不仅通过有效降低血液中 LDL-C 的含量, 从而减缓 AS 的发展进程, 还可通过多种途径在预防 CI 方面发挥出显著作用。已有研究证明 PCSK9i 可减轻动脉粥样硬化斑块内的炎性反应及细胞凋亡[19]。另外, 除了影响脂蛋白合成过程, 延缓 AS 进程的特点外, PCSK9i 对葡萄糖的代谢、调节

血压、生成脂肪、血管舒缩功能等都有一定的作用[20]。

Table 1. Comprehensive comparison of the characteristics of two PCSK9i
表 1. 两种 PCSK9i 特点的综合比较

代表药物	mAb 制剂 Evolocumab, Alirocumab	siRNA 制剂 Inclisiran
机制	蛋白质水平抑制：通过结合游离的 PCSK9，防止其附着在 LDL-R 上，进而降低血清中 LDL-C 水平。	基因水平抑制：特异性介导 PCSK9mRNA 的降解并阻断 PCSK9 的合成，导致循环 LDL-C 水平降低
给药途径	皮下注射	皮下注射
给药频率	频繁：每 2 周一次或每月一次。	极低：初始注射后，第 3 个月注射一次，之后每半年 (6 个月)一次。
起效速度	相对较快：首次给药后数天内 LDL-C 开始显著下降。	相对较慢：需要数月达到最大疗效，因其作用在于抑制新蛋白的生成。
药效持久性	短效：需要频繁给药以维持血药浓度，中和不断新生的 PCSK9 蛋白。停药后药效迅速消退。	长效：其作用机制导致药效持久。一次给药效果可持续数月，停药后效果仍能维持相当长时间。
便利性	较低：患者需要更频繁注射药物，对依从性要求高。	极高：每年仅需注射两次，极大提高患者长期依从性。
临床研究	拥有数年的长期临床终点试验，证实其心血管获益和长期安全性。	拥有大量 3 期临床数据，证明其有效性和短期安全性，但长期终点事件数据和超长期安全性数据仍在收集集中。

2.2. PCSK9i 与炎症和细胞凋亡

AS 形成应视为一个动态过程而不是胆固醇的被动沉积，这强调了炎症机制的存在。因此，在 AS 的发生和发展过程中，先天性的、适应性的免疫反应发挥着不可忽视的作用。当 LDL 在血管内皮下持续积累时，通过自由基诱导的脂质过氧化转化为氧化的低密度脂蛋白(oxLDL)。这些氧化脂质可以与免疫细胞和内皮细胞相互作用，并积极参与炎症过程。OxLDL 作为一种在炎症反应中发挥重要作用的分子，它通过特定受体——Toll 样受体(TLR)识别并触发炎症反应。这种蛋白质能够激活一系列复杂的信号传导途径，从而促使转录表达因子 NF-κB 被诱导表达。随着 NF-κB 的激活使促炎细胞因子释放增加。这些细胞因子的增多进一步促进了免疫细胞向内膜组织募集，加剧了炎症反应的过程。其中，巨噬细胞能够吸收 OxLDL，并将其转变成泡沫细胞。泡沫细胞能够分泌多种细胞因子以增强局部的炎症反应。NLRP3 炎性小体是一种多蛋白复合物，能激活大量存在于 AS 病灶中 OxLDL 和胆固醇晶体。故 NLRP3 可以证实血管壁的炎性反应与脂质的沉积存在相关性[21]。除此以外，降脂药大都具有消炎、调节免疫的功效。研究显示，他汀类降脂药可以通过改善血管危险因素从而产生一定抗炎作用，这也证明了脂质代谢和炎症之间存在着复杂的关系[22]。另一方面，脂质代谢也可以通过先天免疫和适应性免疫来进行调节。几种脂肪酶的表达方式都可以通过多种途径减轻炎症。例如，当 TLR 被激活时，它们可以抑制肝脏 X 受体(LXR)介导的 ABCA1 的表达，从而减少胆固醇外排[23]。虽然降脂药具有有效的降血脂作用，但这些药物的抗炎作用并不显著。因为胆固醇的蓄积能够激活炎症信号的级联反应，从而对炎症反应起到诱导作用。同时激活炎症反应还会破坏脂质水解和外排，增加胆固醇的积累。因此，这两种因素相互作用，在 AS 的发生与发展中发挥着重要作用。有研究表明炎性反应对 PCSK9 表达有刺激作用，血清 PCSK9 水平的高低与炎性反应的程​​度关系紧密[24]。动脉血管中的易损斑块在急性 CI 的发病过程中，常常伴随着活跃的炎性反应，主要由多种炎症细胞的大量浸润，以及多种炎性介质的释放导致的。而 PCSK9 对于炎症反应、斑块及

血栓的形成均有一定的调节作用。此外,研究发现,将阿托伐他汀应用于急性 CI 患者时,具有缓解卒中相关炎症反应作用,不仅能降低 LDL-C 水平,还能降低 C-反应蛋白(CRP)水平[25]。而 PCSK9i 同样可以降低 LDL-C 水平,而且还有抑制急性 CI 早期血管内炎性反应和卒中进展的作用,通过降低 PCSK9 参与的炎症反应,从而减少 AS 相关疾病的发生。此外,血管内皮细胞的凋亡常伴随于急性 CI 的发展过程之中[26],而血管内新生内膜的形成,炎性细胞的浸润,脂质的转运及斑块的破裂等病理过程都是由于血管皮细胞凋亡所致。PCSK9i 可通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路靶向作用于 PCSK9,从而抑制内皮细胞的凋亡。PCSK9i 可以起到对抗在 AS 斑块中的炎症反应,减少细胞凋亡的作用,已经得到了证实[27]。

2.3. PCSK9i 与颈动脉斑块

CI 的一项重要病因为颈动脉粥样硬化斑块的产生,约占全部卒中病例的 15%~20% [28]。当这些“血管垃圾”(主要由胆固醇、钙质等物质堆积形成)在颈动脉内壁逐渐积聚,不仅会导致血管狭窄,更危险的是易损斑块破裂可能引发脑栓塞。流行病学研究表明,在 40 岁以上的人群中,颈动脉斑块的检出率约为 40%,而在 60 岁以上的人群中,这一比例几乎达到了 100% [29]。颈动脉粥样硬化性狭窄患者的斑块稳定性与脑血管事件风险密切相关,特别是纤维帽完整性的破坏已成为预测卒中风险的关键指标。近年来,随着 mAb 技术的突破性进展,PCSK9i 已成为继他汀类药物后最重要的降脂治疗突破,其临床价值已不仅仅局限于降脂,而是扩大到直接抗 AS 的作用,特别是其稳定和逆转颈动脉斑块的作用,已引起了人们的高度重视。

PCSK9i 逆转颈动脉斑块的作用机理主要分为两个方面,首先是降脂依赖机制,作为一种新型降脂药物,PCSK9i 的核心机理是通过阻断 PCSK9 与 LDL-R 的结合,降低 LDL-R 在肝细胞溶酶体中的降解,从而使肝细胞表面 LDL-R 密度明显增加。这样使肝细胞能够更有效地摄取和清除循环中的 LDL-C 颗粒,进而血浆 LDL-C 水平急剧下降,降幅可达 50%~70% [30]。这种强效降脂作用创造了有利于斑块逆转的代谢环境。此外,对于阻止斑块内脂质的蓄积也取得了显著的效果,循环中的 LDL-C 水平的显著降低,使脂质向血管壁内流减少,直接缩小了斑块内脂质的核心体积。研究显示,当 LDL-C 降至 1.8 mmol/L 以下时,约 63% 的患者在 18 个月后出现斑块体积缩小[31]。PCSK9i 还能显著降低脂蛋白(a)水平(降幅约为 33.5%),同时也能减少非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)和 ApoB 等导致动脉粥样硬化的因素。此外,PCSK9i 对血脂的调节不仅仅限于降低 LDL-C 水平,还能够全面改善血脂谱[32]。特别是长效 PCSK9i 如托莱西单抗(tafolecimab)和昂戈瑞西单抗(ongericimab)能维持对于 LDL-C 水平 60%~70% 的稳定降幅长达 52 周,持续提供促进斑块逆转的代谢环境[30] [32]。

另一方面是非降脂依赖机制,近年研究发现,PCSK9i 对颈动脉斑块的稳定和逆转作用不能完全用降脂效应解释。多项基础研究展示了其直接对抗 AS 进展的机制:血管平滑肌细胞(VSMCs)在维持斑块稳定性方面发挥着关键作用,它们通过分泌细胞外基质来增强斑块纤维帽的强度。2024 年发表在《Biochemical Pharmacology》上的研究首次揭示了 PCSK9 通过诱导 VSMCs 线粒体功能障碍和凋亡增加颈动脉斑块易损性的机制[28]。研究显示,PCSK9 过度表达在降低线粒体膜电位的同时,还能促进线粒体裂变,导致线粒体碎片化,增加活性氧(ROS)的生成。反之,维持线粒体网络完整性则是通过抑制 PCSK9 来促进线粒体的融合。另外,PCSK9 通过激活 p38MAPK 磷酸化,增强线粒体分裂蛋白 DRP1 的活化,进而诱导线粒体裂变和功能障碍。这是 PCSK9i 调控 VSMCs 线粒体功能的机制。而 PCSK9i 在调控 VSMCs 凋亡的机制,一方面是人颈动脉血管平滑肌细胞(HC-VSMCs)PCSK9 表达高于人主动脉血管平滑肌细胞(HA-VSMCs),而 PCSK9 表达增加促进 VSMCs 凋亡,具体表现为 caspase-3 裂解增加和抗凋亡蛋白 Bcl2 表达下降。因此,颈动脉斑块中 VSMCs 凋亡增加将直接削弱纤维帽结构完整性。另一方面,PCSK9 的 1-149aa 结构域被鉴定为调控 VSMCs 线粒体形态和细胞凋亡的关键区域,所以该结构域的缺失将会导致调控功

能部分丧失(见表 2)。

Table 2. Molecular mechanism of PCSK9i regulating mitochondrial function and apoptosis in vascular smooth muscle cells
表 2. PCSK9i 调控血管平滑肌细胞线粒体功能与凋亡的分子机制

作用靶点	调控方向	下游效应	斑块稳定性影响
p38 MAPK 磷酸化	抑制	降低 DRP1 活化	减少线粒体裂变
线粒体融合-分裂平衡	促进融合	维持线粒体网络完整性	降低 ROS 生成
Bcl2/caspase-3 通路	上调 Bcl2, 抑制 caspase-3 裂解	减少细胞凋亡	增强纤维帽稳定性
1-149aa 结构域	空间阻断	干扰 PCSK9 与线粒体相互作用	维持 VSMCs 功能

另外对于一些导致斑块形成的危险因素如炎症反应, 内皮功能障碍及高同型半胱氨酸血症等 PCSK9i 均具有调节作用。

PCSK9i 不仅可以促进斑块逆转, 还可促进斑块结构重塑, 提高斑块稳定性。HUYGENS 研究显示, 加用 PCSK9i 可使斑块纤维帽增厚, 增加斑块的机械稳定性[31]。并且通过促进胆固醇逆转运和减少脂质蓄积, PCSK9i 能显著缩小斑块内脂质核心体积。虽然钙化传统上被视为斑块不稳定因素, 但新证据表明 PCSK9i 可能促进有益性钙化(即增加钙化密度而非体积), 提高斑块稳定性。

3. PCSK9i 防治 CI 的临床证据

3.1. PCSK9i 逆转颈动脉斑块的临床证据

近期多项临床试验证实了 PCSK9i 在逆转颈动脉斑块中的显著疗效。如首个针对他汀不耐受中国人群的国产 PCSK9i Ongericimab 的 III 期研究表明, Ongericimab 150 mg 每 2 周一次皮下注射治疗 12 周, 同安慰剂相比 LDL-C 水平降幅可达 66.2%, 而且作用十分稳定且持久, 可持续长达 52 周。有 82.8% 的患者 LDL-C 降幅 $\geq 50\%$, 这对于颈动脉斑块稳定性有着稳定且持久的积极作用[30]。

除此之外, 由孙嘉教授团队进行的回顾性队列研究。该研究包括未确诊动脉粥样硬化性心血管病(ASCVD)的 T2DM 患者, 比较非 PCSK9i 组(他汀类加非 PCSK9i 降脂药物)和颈动脉斑块厚度差异(他汀类加 evolocumab 140 mg, 每两周一次)。24 周结果表明, PCSK9i 组颈动脉斑块厚度显著减少(OR 1.87; 95% CI 1.36~2.56; $P < 0.001$), 斑块厚度减小比例显著高于对照组(45.83%比 31.01%; $P < 0.001$)。此外, PCSK9i 组在改善全面血脂谱方面表现更优, 显著降低 LDL-C 的同时还可以升高 HDL-C (均 $P < 0.001$) [33] (见表 3)。

Table 3. Key clinical research of PCSK9i reversing carotid plaque
表 3. PCSK9i 逆转颈动脉斑块的关键临床研究

研究(年份)	设计	人群	干预	效果
VSMCs 机制研究 (2024) [28]	前瞻性研究	颈动脉狭窄患者 (n = 183)	检测斑块 PCSK9 表达	斑块破裂病人 PCSK9 的表达明显高于纤维帽完整病人($P < 0.01$)
Ongericimab III 期 (2025) [32]	RCT	他汀不耐受中国人群(n = 139)	Ongericimab 150 mg 每周两次和安慰剂	12 周 LDL-C 降低 66.2% ($P < 0.0001$), 82.8% 的患者 LDL-C 降幅 $\geq 50\%$
孙嘉团队(2025) [33]	回顾性队列	T2DM 无 ASCVD (n = 368)	Evolocumab 140 mg 每周 2 次和常规降脂	24 周斑块厚度减少率: 45.83%、31.01% ($P < 0.001$)。
HHcy 小鼠研究 (2025) [34]	动物实验	ApoE ^{-/-} 小鼠 HHcy 模型	PCSK9i SBC-115076	斑块纤维帽厚度增加 40%, 巨噬细胞浸润减少 35%, 坏死核心减少 28%。

3.2. PCSK9i 安全性及有效性的临床证据

对于 PCSK9i 的安全性和有效性, 在一项有关 alirocumab 的对照实验中, 将符合纳入标准的 18,924 名年龄在 40 岁及以上的受试者分为 alirocumab 组和安慰剂组。结果显示 alirocumab 组全因死亡率降低 17%, 非致命性心脑血管事件发生率减少 13%。另外, 使用 alirocumab 对 LDL-C 水平 ≥ 100 mg/dL 的患者具有较好的效果[35]。

此外, 一项关于 evolocumab 的研究涉及了 27,564 名 LDL-C 水平 ≥ 70 mg/dL 的接受他汀类药物治疗的动脉粥样硬化性心脑血管疾病患者, 将其分为 evolocumab 组和对照组。在 48 周时, 与安慰剂组相比, 在使用他汀类药物治疗的基础上, 联合应用 evolocumab 抑制 PCSK9, LDL-C 水平可降低至 30 mg/dL, 还可延缓 AS 的形成与进展。此外, evolocumab 通过抑制 PCSK9 能有效降低血脂水平, 以及减少心血管疾病的风险。相关研究已经证实针对那些他汀类药物不耐受的患者, 可以考虑使用 evolocumab 调控 LDL-C 水平, 并且未见明显的不良反应[34]。

一项关于 PCSK9i 在高危人群中的心血管预后(FOURIER)的研究[36], 其中纳入 27,564 名明确为 AS 且在使用他汀类药物治疗后 LDL-C 水平仍 ≥ 70 mg/dL, 以及合并了其他 AS 危险因素的患者, 将他们随机分组, 分别给予 evolocumab 或安慰剂, 结果显示 evolocumab 治疗组 3 年内心血管疾病死亡、心肌梗死、卒中、不稳定型心绞痛及冠状动脉重建术等主要终点事件的发生率同安慰剂组相比降低了 15%。并且 Giugliano 等对 FOURIER 研究进行了二次分析, 发现 evolocumab 还可降低其他各类型卒中的发生率, 包括 CI 或出血性卒中及 TIA 的发生。尤其针对既往有 CI 病史的患者, 使用 evolocumab 联合他汀类药物治疗, 可显著降低心血管事件及主要终点事件风险。此外, 该研究还发现二级预防组中使用 PCSK9i 人群的卒中发生率为 3.5%, 而未使用 PCSK9i 的人群卒中发生率为 4.0%。在一级预防组使用 PCSK9i 人群的卒中发生率为 1.0%, 而未使用 PCSK9i 的人群卒中发生率为 1.4%。因此二级预防中卒中发生率较一级预防更高, 提示 evolocumab 在卒中中的一级预防中效果优于二级预防效果[37]。

mRs 的最大问题是它们的免疫原性。由于这种免疫反应将导致耐药性抗体及中和性抗体的产生, 这将对药物的安全性及药效造成影响。在 evolocumab 和 alirocumab 的临床试验中, 观察到非常低的免疫原性率[38]。包括 28,000 名患者的 SPIRE-1 和 SPIRE-2 研究提供了有关 PCSK9i 免疫原性的惊人的数据。这些研究评估了贝伐珠单抗(bevacizumab)的影响, 不同于 alirocumab 和 evolocumab, bevacizumab 对心血管事件的发生和其安全性的影响并不显著。48%的患者存在耐药性抗体, 29%的患者存在中和抗体, 研究在 12 周时记录的 LDL 水平降低 54.2%, 而在 52 周时为 43%。此外, 据观察, 无论药物抗体如何, 患者在研究期间的 LDL 浓度都具有很高的可变性[39]。

3.3. PCSK9i 不良反应的临床证据

在将 PCSK9i 注册并应用于日常临床实践之前, 已经进行了许多研究, 其中除了评估治疗效果外, 还检查了药物的安全性和耐受性。特别注意注射部位炎症反应的存在、肌肉症状、对碳水化合物代谢的影响、脂溶性维生素水平和神经认知过程。使用 PCSK9i 时, 被报告出来最常见的不良反应包括: 注射部位反应占 5.6%、注射部位红斑占 4.2%、注射部位疼痛占 4.2%、注射部位皮疹占 2.8%、肌痛占 2.5%、注射部位瘀伤占 1.4%、肝酶升高占 1.4%、肌肉痉挛占 1.4%、乏力占 1.1%、注射部位变色占 1.1%以及肢体疼痛占 1.1% [40], 而在这些不良反应之中最主要的不良反应便是肌肉疼痛。

在过去几十年的时间中, 他汀类药物在一级、二级预防主要心血管事件的发生率中发挥着重要作用, 使其有较大幅度的降低。不过, 仍然有些病人可能会因为肌肉症状导致无法长期使用药物。这是坚持长期治疗和充分降低 LDL 胆固醇水平的主要障碍, 也因此导致了死亡率增加[41]。

以下研究报告 PCSK9i 影响肌肉症状。安慰剂对照组的笛卡尔随机研究对 901 名患者进行了为期 52 周的 evolocumab 治疗的安全性和有效性进行了评估, 结果令人振奋。即在接受 evolocumab 治疗的患者中, 分别只观察到 5% 的实验对象出现肌酸激酶(CK)值高于正常值和 4% 的实验对象出现肌肉疼痛。此外, 服用 evolocumab 的患者和安慰剂组相比较, 这些终点事件的发生率相似[37]。

以上研究表明 PCSK9i 是有效且相对安全的药物。因此在选择合适的降脂方案时, 是值得考虑的。特别是对难以达到 LDL-C 控制目标的他汀类或依折麦布的使用者, 以及不耐受副作用的病人。并支持越来越多的证据表明较低的 LDL-C 水平对于降低 CV 风险更有效, 并且没有重大安全问题[42]。

4. 总结与展望

目前降脂类药物仍然是 CI 治疗及预防的核心, 因为它们不仅具有降低 LDL-C 的作用, 还具有抗炎和稳定斑块特性。较低的 LDL-C 水平能够改善斑块组成, 同时增加斑块的稳定性, 并且为斑块逆转创造了代谢环境。这些作用将降低 CI 的风险。但斑块形态、炎症和临床结果之间的复杂关系, 需要进行全面研究来评估药物干预的长期益处。虽然药物干预在促进斑块消退和稳定方面显示出有效性, 但它们对脑血管病的长期防治效果仍需要进一步研究。

同时 CI 的治疗及预防也可以通过深度解析 PCSK9i 的多方面作用机制, 进而优化临床用药策略, 建立个体化的防治体系, 最终达到显著降低 CI 复发风险, 持续改善患者预后的结果。未来, PCSK9i 的研究主要在以下几方面: 1) 推进新型药物的研发, mAb 的研究重点在于延长半衰期和开发口服制剂; siRNA 则可以进一步优化递送系统提升药物的靶向性及有效性; 2) 探索联合用药与个体化治疗, 根据患者特征组合他汀、PCSK9i 等不同机制药物; 3) 提升药品的普及性, 通过医保政策降低治疗成本, 优化临床推广路径。

参考文献

- [1] 尹晴, 杨利. 脑梗死相关认知障碍机制[J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(10): 1692-1699.
- [2] GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators (2024) Global, Regional, and National Burden of Stroke and Its Risk Factors, 1990-2021: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology*, **23**, 973-1003.
- [3] 范芳霞. 他汀类药物抗炎效果的网状 Meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 晋中: 山西医科大学, 2022.
- [4] Lv, X., Liu, X., Peng, Y., Li, W., Wang, J., Chen, X., et al. (2024) Medium-Intensity Statin with Ezetimibe versus High-Intensity Statin in Acute Ischemic Cerebrovascular Disease (MESIA): A Randomized Clinical Trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **33**, Article ID: 107647. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107647>
- [5] 胡群亮, 田竺, 吴焕成, 等. 急性缺血性脑卒中患者前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 与血脂水平及临床意义[J]. 吉林医学, 2024, 45(6): 1300-1303.
- [6] 田小冰, 张楠. PCSK9 抑制剂在缺血性卒中中的应用的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(12): 1249-1253.
- [7] 邓奇乐, 吴介洪, 陈吉相. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 Kexin9 型抑制剂在缺血性卒中治疗中的研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(8): 850-854.
- [8] Steffens, D., Bramlage, P., Scheeff, C., Kasner, M., Hassanein, A., Friebe, J., et al. (2019) PCSK9 Inhibitors and Cardiovascular Outcomes. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **20**, 35-47. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1677604>
- [9] 王翠翠, 王舒, 肇丽梅. PCSK9 抑制剂应用于治疗缺血性卒中的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2025, 44(3): 189-194.
- [10] 李佳慧, 张丽芳, 柯元南. PCSK9 抑制剂的临床研究新进展[J]. 中日友好医院学报, 2023, 37(1): 29-30.
- [11] Li, J.H., Zhang, L.F. and Ke, Y.N. (2023) New Progress in Clinical Research of PCSK9 Inhibitors. *China-Japan Friendship Hospital*, **37**, 29-30.
- [12] Carugo, S., Sirtori, C.R., Gelpi, G., Corsini, A., Tokgozoglu, L. and Ruscica, M. (2023) Updates in Small Interfering RNA for the Treatment of Dyslipidemias. *Current Atherosclerosis Reports*, **25**, 805-817. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01156-5>

- [13] Ranasinghe, P., Addison, M.L., Dear, J.W. and Webb, D.J. (2022) Small Interfering RNA: Discovery, Pharmacology and Clinical Development—An Introductory Review. *British Journal of Pharmacology*, **180**, 2697-2720. <https://doi.org/10.1111/bph.15972>
- [14] German, C.A. and Shapiro, M.D. (2019) Small Interfering RNA Therapeutic Inclisiran: A New Approach to Targeting PCSK9. *BioDrugs*, **34**, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00399-6>
- [15] Tromp, T.R., Stroes, E.S.G. and Hovingh, G.K. (2020) Gene-Based Therapy in Lipid Management: The Winding Road from Promise to Practice. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **29**, 483-493. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1757070>
- [16] Lamb, Y.N. (2021) Inclisiran: First Approval. *Drugs*, **81**, 389-395. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01473-6>
- [17] Al Shaer, D., Al Musaimi, O., Albericio, F. and de la Torre, B.G. (2024) 2023 FDA TIDES (Peptides and Oligonucleotides) Harvest. *Pharmaceuticals*, **17**, Article No. 243. <https://doi.org/10.3390/ph17020243>
- [18] 高紫谊, 李卓东, 顾羽萱, 等. 降低胆固醇药物 PCSK9 抑制剂英克司兰的药学与临床研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(24): 2915-2918.
- [19] 陈建宁, 谭亲友. 非他汀类降脂药物的研究新进展[J]. 华夏医学, 2023, 36(6): 9-17.
- [20] Momtazi-Borojeni, A.A., Jaafari, M.R., Abdollahi, E., Banach, M. and Sahebkar, A. (2021) Impact of PCSK9 Immunization on Glycemic Indices in Diabetic Rats. *Journal of Diabetes Research*, **2021**, Article ID: 4757170. <https://doi.org/10.1155/2021/4757170>
- [21] Xuan, X., Zhang, J., Fan, J. and Zhang, S. (2023) Research Progress of Traditional Chinese Medicine (TCM) in Targeting Inflammation and Lipid Metabolism Disorder for Arteriosclerosis Intervention: A Review. *Medicine*, **102**, e33748. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000033748>
- [22] Dong, X., Zeng, Y., Liu, Y., You, L., Yin, X., Fu, J., et al. (2019) Aloe-Emodin: A Review of Its Pharmacology, Toxicity, and Pharmacokinetics. *Phytotherapy Research*, **34**, 270-281. <https://doi.org/10.1002/ptr.6532>
- [23] Hu, Q., Zhang, W., Wu, Z., Tian, X., Xiang, J., Li, L., et al. (2021) Baicalin and the Liver-Gut System: Pharmacological Bases Explaining Its Therapeutic Effects. *Pharmacological Research*, **165**, Article ID: 105444. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105444>
- [24] 夏小花, 郝应禄, 李燕萍, 等. PCSK9 抑制剂联合他汀治疗对冠心病患者血脂、颈动脉斑块及炎症因子的影响[J]. 云南医药, 2024, 45(4): 20-23.
- [25] 张学霞, 赵宁宁. 冠心宁片联合阿托伐他汀对老年稳定型冠心病患者临床疗效、NT-proBNP 及 hs-CRP 水平的影响[J]. 中国实用医药, 2024, 19(13): 101-104.
- [26] Ilut, S., Pirlog, B.O., Pirlog, R., Nutu, A., Vacaras, V. and Armean, S.M. (2022) Recent Advances on the Roles of PCSK-9 Inhibitors in the Management of Acute Ischemic Stroke Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 10221. <https://doi.org/10.3390/ijms231810221>
- [27] Jin, P., Gao, D., Cong, G., Yan, R. and Jia, S. (2021) Role of PCSK9 in Homocysteine-Accelerated Lipid Accumulation in Macrophages and Atherosclerosis in ApoE^{-/-} Mice. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 746989. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.746989>
- [28] Xu, R., Li, T., Luo, J., Zhang, X., Wang, T., Wang, Y., et al. (2024) PCSK9 Increases Vulnerability of Carotid Plaque by Promoting Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **30**, e14640. <https://doi.org/10.1111/cns.14640>
- [29] Puri, R., Nissen, S.E., Somaratne, R., Cho, L., Kastelein, J.J.P., Ballantyne, C.M., et al. (2016) Impact of PCSK9 Inhibition on Coronary Atheroma Progression: Rationale and Design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). *American Heart Journal*, **176**, 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.01.019>
- [30] Liu, H.H., Li, S. and Li, J.J. (2025) Tafolecimab, a Third Monoclonal Antibody for PCSK9 as the Novel Lipid-Lowering Drug around the World: A Narrative Review. *Drugs*, **85**, 627-642.
- [31] Fujino, M., Di Giovanni, G., Butters Bhsc, J., Kataoka, Y., Hucko, T., Nelson, A.J., et al. (2025) Achieved Levels of Apolipoprotein B and Plaque Composition after Acute Coronary Syndromes: Insights from Huygens. *Atherosclerosis*, **403**, Article ID: 119145. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.119145>
- [32] Shao, C., Zhang, S., Cheng, Z., Yang, K., Wang, G., Shi, X., et al. (2025) Efficacy and Safety of Ongericimab in Chinese Statin-Intolerant Patients with Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *Atherosclerosis*, **407**, Article ID: 120408. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120408>
- [33] Bi, J., Li, X., Cheng, Y., Chen, J., Cao, P., Wen, W., et al. (2025) 1871-LB: Impact of PCSK9 Inhibitors on Carotid Plaques in Patients with Diabetes without Diagnosed ASCVD—A Retrospective Cohort Study. *Diabetes*, **74**, 1871-LB.

- <https://doi.org/10.2337/db25-1871-lb>
- [34] Jin, P., Ma, J., Wu, P., Yan, R., Bian, Y., Jia, S., *et al.* (2025) PCSK9 Inhibition Mitigates Vulnerable Plaque Formation Induced by Hyperhomocysteinemia through Regulating Lipid Metabolism and Inflammation. *Biochemical Pharmacology*, **239**, Article ID: 117031. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.117031>
- [35] Michaeli, D.T., Michaeli, J.C., Albers, S., Boch, T. and Michaeli, T. (2023) Established and Emerging Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Cardiovascular Prevention. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, **23**, 477-495. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00594-5>
- [36] Keech, A.C., Oyama, K., Sever, P.S., Tang, M., Murphy, S.A., Hirayama, A., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Long-Term Evolocumab Use among Asian Subjects—A Subgroup Analysis of the Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) Trial. *Circulation Journal*, **85**, 2063-2070. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-20-1051>
- [37] Alberts, M.J. and Thompson, P.D. (2020) PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibition and Stroke Prevention: Another Step Forward. *Stroke*, **51**, 1361-1362. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.028567>
- [38] Di Girolamo, F.G., Pellin, L., Roni, C., Biolo, G., Sinagra, G. and Fabris, E. (2025) Optimizing PCSK9 Inhibitor Therapy: Understanding and Managing Suboptimal LDL-C Response in Clinical Practice. *European Journal of Internal Medicine*, **2025**, Article ID: 106442. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.106442>
- [39] Grzešk, G., Dorota, B., Wołowicz, Ł., Wołowicz, A., Osiak, J., Kozakiewicz, M., *et al.* (2022) Safety of PCSK9 Inhibitors. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **156**, Article ID: 113957. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113957>
- [40] Ray, K.K., Troquay, R.P.T., Visseren, F.L.J., Leiter, L.A., Scott Wright, R., Vikarunnessa, S., *et al.* (2023) Long-Term Efficacy and Safety of Inclisiran in Patients with High Cardiovascular Risk and Elevated LDL Cholesterol (ORION-3): Results from the 4-Year Open-Label Extension of the ORION-1 Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **11**, 109-119. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00353-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00353-9)
- [41] Bytyçi, I., Penson, P.E., Mikhailidis, D.P., Wong, N.D., Hernandez, A.V., Sahebkar, A., *et al.* (2022) Prevalence of Statin Intolerance: A Meta-Analysis. *European Heart Journal*, **43**, 3213-3223. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015>
- [42] Revaiah, P.C., Serruys, P.W., Onuma, Y., Andreini, D., Budoff, M.J., Sharif, F., *et al.* (2025) Design and Rationale of a Randomized Clinical Trial Assessing the Effect of Inclisiran on Atherosclerotic Plaque in Individuals without Previous Cardiovascular Event and without Flow-Limiting Lesions Identified in an In-Hospital Screening: The VICTORION-PLAQUE Primary Prevention Trial. *American Heart Journal*, **291**, 199-212. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2025.08.001>