

PCSK9抑制剂的心血管保护作用及其在心衰治疗中的研究进展

谭 静, 易晓淑*

重庆医科大学附属大学城医院心内科, 重庆

收稿日期: 2025年10月11日; 录用日期: 2025年11月4日; 发布日期: 2025年11月13日

摘 要

动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)与心力衰竭(HF)疾病负担沉重, 而他汀类药物存在局限性。前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK9)抑制剂是一种新型强效降脂药, 能显著降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平, 减少主要不良心血管事件(MACE)发生, 且安全性良好。本文综述了PCSK9抑制剂在ASCVD和心衰中的研究进展。尽管其通过稳定斑块及减少心肌梗死的发生来间接预防心衰, 但对于已经发生心衰的患者临床获益尚无定论, 被称为“治疗悖论”。但PCSK9抑制剂可能通过抑制心肌细胞死亡、抗炎和抗纤维化等降脂机制发挥直接心脏保护作用。未来研究需聚焦于PCSK9抑制剂在不同心衰表型中的疗效, 并探索PCSK9作为生物标志物的价值, 以明确其在心衰治疗中的地位。

关键词

前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK9)抑制剂, 动脉粥样硬化性心血管疾病, 心力衰竭, 降脂治疗, 低密度脂蛋白胆固醇

Cardiovascular Protective Effects of PCSK9 Inhibitors and Research Progress in Their Application for Heart Failure Treatment

Jing Tan, Xiaoshu Yi*

Department of Cardiology, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: October 11, 2025; accepted: November 4, 2025; published: November 13, 2025

*通讯作者。

文章引用: 谭静, 易晓淑. PCSK9 抑制剂的心血管保护作用及其在心衰治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 1219-1227. DOI: 10.12677/acm.2025.15113213

Abstract

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and heart failure (HF) represent major burdens in cardiovascular disease, while statins have their limitations. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors are a novel class of potent lipid-lowering agents that significantly reduce low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, decrease major adverse cardiovascular events (MACE), and exhibit a favorable safety profile. This review summarizes recent advances in the research of PCSK9 inhibitors in ASCVD and HF. Although they indirectly prevent HF by stabilizing plaques and reducing the incidence of myocardial infarction, their clinical benefits for patients with established HF remain inconclusive, a phenomenon referred to as the “treatment paradox.” However, PCSK9 inhibitors may exert direct cardioprotective effects through lipid-independent mechanisms such as inhibiting cardiomyocyte death, anti-inflammatory actions, and anti-fibrotic effects. Future studies should focus on their efficacy across different HF phenotypes and explore the value of PCSK9 as a biomarker to clarify its role in HF treatment.

Keywords

PCSK9 Inhibitors, Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Heart Failure, Lipid-Lowering Therapy, Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)

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(Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD)是全球疾病负担的核心构成,其作为首要致死病因的地位已被多项大型流行病学研究证实。根据 2023 年美国心脏协会(AHA)统计数据,心血管疾病占全球总死亡构成的 32%,其中 ASCVD 是主要亚型,每年导致约 1860 万人死亡,超过所有恶性肿瘤死亡总和[1]。在中国,ASCVD 相关死亡率呈持续上升趋势,年龄标化死亡率达 299.6/10 万,占心血管疾病死亡的 61% [2]。心力衰竭(心衰)是指由心脏结构或功能异常导致心室收缩或舒张能力受损,进而引起一系列病理生理变化的临床综合征。它是多种心血管疾病的严重和终末阶段。根据左心室射血分数(LVEF)心衰主要分为射血分数降低的心衰(HFrEF)、射血分数保留的心衰(HFpEF),此外,心衰还包括射血分数轻度降低的心衰(HFmrEF) (LVEF 在 41%~49%)和射血分数改善的心衰(HFimpEF) (原 LVEF $\leq$ 40%,再次测量 $>$ 40%且较基线增加 $\geq$ 10%)。心衰患病率随年龄增长显著上升,女性患病率略高于男性(1.0% vs 0.7%)。近年来,我国心衰患者住院期间病死率呈下降趋势,但心衰的长期预后仍然较差,出院后远期死亡率较高,HFrEF 患者的 5 年生存率仅为 34%,甚至高于某些恶性肿瘤。我国心衰的病因谱也发生了显著变化:从过去以风湿性心瓣膜病为主,转变为现在以冠心病和高血压为首要病因。值得注意的是,动脉粥样硬化是心衰、特别是射血分数降低的心衰的主要病因之一,而低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)则是 ASCVD 病理进程的核心因素[3]。

流行病学研究证实 LDL-C 水平与心血管事件风险呈线性对数关系,大规模随机对照试验(如他汀类药物研究)证实,LDL-C 每降低 1 mmol/L,ASCVD 事件降低 20%~23% [4];无论干预方式(他汀、依折麦布或 PCSK9 抑制剂),降低 LDL-C 可显著减少心血管事件[5],其效应强度与降幅成正比。

他汀类药物作为 ASCVD 防治的基石,能显著降低 LDL-C 水平,被大型随机对照试验(如 CTT 荟萃

分析)证实可有效降低主要心血管事件风险约 20%~23% [4]，且总体安全性良好、严重不良反应发生率较低 [6]。然而，其临床应用仍面临三大挑战：1) 他汀不耐受，ILEP 指出研究中肌肉症状报告率达 7%~29% 较高，但其中 38%~78% 可归因于“反安慰剂效应”，即非药物本身引起的症状 [7]；2) 降脂达标困难，尤其见于家族性高胆固醇血症(FH)患者基线 LDL-C 极高，或超高危患者(如复发性 ASCVD、糖尿病合并靶器官损害等)需 LDL-C < 1.4 mmol/L 且降幅≥50% [5]；3) 循证医学支持“LDL-C 低一些更好”理念 [8]，传统他汀类单药治疗难以使所有高危患者达标。在此背景下，PCSK9 抑制剂(如依洛尤单抗、阿利西尤单抗、英克司兰)作为突破性新药崛起，通过靶向抑制 PCSK9 大幅增强 LDL-C 清除(降幅约达 50%~60%)，在他汀治疗基础上进一步显著降低心血管残余风险 [9] [10]，在 GAUSS-3 试验 [11] 他汀不耐受患者中，依洛尤单抗因肌肉症状停药率(0.7%)显著低于阿托伐他汀组。

2. PCSK9 的作用机制

PCSK9 主要在肝脏合成与分泌，通过与肝细胞表面的低密度脂蛋白受体(LDLR)结合来调节肝 LDLR 的表达 [12]，其核心作用机制为：通过结合 LDLR 的 EGF-A 结构域，促进 LDLR 溶酶体降解，减少肝细胞对 LDL-C 的摄取，从而升高血浆 LDL-C 水平 [13] [14]。抑制 PCSK9 功能可增加 LDLR 数量，显著增强 LDL-C 清除。另外他汀类药物通过激活 SREBP-2 上调 PCSK9 表达，从而升高血浆 LDL-C 水平，这导致了“他汀逃逸”现象 [15]，部分使用他汀类药物降脂的患者可能存在逃逸现象，这也揭示了单药降脂的局限性，需通过联合靶向药物(如依折麦布、PCSK9 抑制剂)突破降脂瓶颈，这对降低 ASCVD 残余风险至关重要。PCSK9 在动脉粥样硬化的发生和发展中扮演了多重角色，包括调节脂质代谢、促进炎症反应、影响血小板功能以及促进血栓形成 [16]。针对 PCSK9 的抑制剂已成为预防和治疗动脉粥样硬化的重要策略。

3. PCSK9 抑制剂的分类与药理

目前临床上常用的 PCSK9 抑制剂代表药物分为单克隆抗体及小干扰 RNA (siRNA)，如表 1 所示。单克隆抗体(Monoclonal Antibodies, mAbs)的代表药物为阿利西尤单抗(Alirocumab)、依洛尤单抗(Evolocumab)，药物通过结合循环中的 PCSK9，阻止其与 LDLR 结合，降低 LDL-C，降幅约达 50%~60%，减少心血管事件风险 15% (ST 段抬高型心肌梗死患者达 20%) [9] [10]。Alirocumab 半衰期为 17 天至 20 天，每两周 75 mg 或 150 mg 皮下注射；Evolocumab 半衰期约 11~17 天，每 2 周 140 mg 或每月 420 mg 皮下注射。小干扰 RNA 代表药物为英克西兰(Inclisiran)，通过在肝细胞内干扰 PCSK9 mRNA，抑制 PCSK9 蛋白合成，ORION-10/11 试验得出，英克西兰可使 LDL-C 水平降低 49%~52% [17]，该药作用持久(每半年给药一次)，属超长效 PCSK9 抑制剂，这增加了患者的治疗依从性。

Table 1. Classification, representative agents, and key characteristics of PCSK9 inhibitors
表 1. PCSK9 抑制剂的分类、代表药物及关键特性

分类 (Classification)	代表药物 (Representative Agent)	作用机制 (Mechanism of Action)	给药方案与频率 (Dosing Regimen & Frequency)	LDL-C 降幅 (LDL-C Reduction)	半衰期 (Half-life)	关键临床试验 (Key Clinical Trials)
单克隆抗体 (mAbs)	依洛尤单抗 (Evolocumab)	与循环中 PCSK9 结合，阻止其与 LDLR 相互作用	140 mg 每 2 周或 420 mg 每月	约 60%	11-17 天	FOURIER [9]

续表

	阿利西尤单抗 (Alirocumab)	与循环中 PCSK9 结合, 阻止其与 LDLR 相互作用	75 mg 或 150 mg 每 2 周	约 62%	17~20 天	ODYSSEY OUTCOMES [10]
小干扰 RNA (siRNA)	英克西兰 (Inclisiran)	在肝细胞内干扰 PCSK9 mRNA, 抑制蛋白合成	284 mg 初始剂 量后, 第 3 个月 再次给药, 之后 每 6 个月一次	约 50%	长效(5~9 小 时*, 但作 用持久)	ORION-10/11 [17]

注: 英克西兰本身半衰期较短, 但其通过 RNA 干扰机制实现长效作用, 半衰期不直接反映其药理持续时间。

4. PCSK9 抑制剂关键临床疗效

PCSK9 抑制剂在已接受他汀治疗的动脉粥样硬化性心血管疾病患者中可以进一步降低 LDL-C 约 50%~60% (中位 LDL-C 降至 30 mg/dL), 同时显著减少心血管事件的发生。FOURIER 试验中: 在确诊 ASCVD 患者中显著降低主要不良心血管事件(MACE)风险(中位随访 2.2 年), 其主要终点包括心血管死亡、心梗、卒中、血运重建等相对风险降低 15% (HR 0.85)。ODYSSEY OUTCOMES 试验中: Alirocumab 治疗组的患者 LDL-C 水平较基线平均降低了约 62%, Alirocumab 治疗组与安慰剂组相比, MACE 的发生风险显著降低了 15% (HR: 0.85), 在基线 LDL-C 水平 ≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) 的患者中, 风险降低更为显著, 达到 20% (HR: 0.80)。ORION-10/11 试验是两项 III 期临床试验[17], 研究了 Inclisiran 在低密度脂蛋白胆固醇水平升高患者中的疗效和安全性, Inclisiran 显著降低了患者的 LDL-C 水平, 与安慰剂相比, 降幅达到 50% 以上, 这种降低效果在低频给药(每 6 个月一次)的情况下得以持续维持, 安全性与安慰剂相当。以上明确证实 PCSK9 抑制剂在强化降脂基础上可进一步降低心血管事件风险。我国血脂管理指南[18]强调强化风险分层, 提倡“早期联合”, 若中等强度他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂 LDL-C 仍不能达标者, 若基线 LDL-C ≥ 4.9 mmol/L (未用他汀)或 ≥ 2.6 mmol/L (已用他汀), 且预估他汀联合依折麦布难以达标的 ASCVD 超高危患者, 应联合 PCSK9 抑制剂; 若他汀不耐受者, 应考虑使用 PCSK9 抑制剂或胆固醇吸收抑制剂。

5. PCSK9 抑制剂与心功能

PCSK9 抑制剂已经成为临床上降低动脉粥样硬化的有效药物, 但目前为止, PCSK9 水平的影响因素尚未完全阐明, 血浆 PCSK9 水平在健康人群中波动超过 100 倍(33 ng/mL~2988 ng/mL) [19], 在 AMI 患者中, 性别、心房颤动病史、白细胞计数及血尿酸水平与 PCSK9 水平显著独立相关[20]。BIOSTAT-CHF 研究显示循环 PCSK9 水平与 HF 死亡、住院风险正相关[21], 这或许提示 PCSK9 可作为心衰严重程度的生物标志物的角色。但目前大型临床研究显示 PCSK9 抑制剂未显著降低心衰住院风险[9] [22], 阿利西尤单抗对有、无 HF 病史患者的 LDL-C 和脂蛋白(a)降低幅度相似, 但仅无 HF 组转化为临床获益: 可显著降低无心力衰竭(HF)病史的急性冠脉综合征(ACS)患者的主要不良心血管事件(MACE) (HR 0.78, 95% CI 0.70~0.86), 但对有 HF 病史的患者无益(HR 1.17, 95% CI 0.97~1.40); 在无 HF 病史组中全因死亡风险显著降低(HR 0.80, 95% CI 0.67~0.95), 而有 HF 病史组无获益(HR 0.99); 在 HF 病史组中, 阿利西尤单抗反而增加非致死性心梗风险(HR 1.30, 95% CI 1.02~1.64), 而无 HF 病史组显著降低(HR 0.78)。

尽管 PCSK9 抑制剂在 ASCVD 中的获益明确, 但其与心力衰竭的关系复杂且目前临床上尚无 1 定论。本节将重点探讨其在心衰预防与治疗中的新兴角色。

5.1. 通过强效降脂间接改善心功能与预后

PCSK9 抑制剂通过显著降低 LDL, 从根本上抑制动脉粥样硬化的发生和发展。它能够稳定斑块、防止易损斑块破裂, 甚至逆转动脉粥样硬化斑块[23][24], 从而极大降低急性心肌梗死和不稳定型心绞痛等急性冠脉综合征的发生风险。心肌梗死是导致心力衰竭, 尤其是射血分数降低的心衰的最主要原因[25]。我国 CREATE 研究发现[26], ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者心梗后 7 d 内心衰的发生率为 19.3%。这主要是由于心梗后心肌细胞大量丢失, 引发一系列心脏结构和功能的重塑所致[25]。通过预防心梗, PCSK9 抑制剂从源头上防止了心功能因缺血事件而恶化, 即通过保护血管来保护心脏, 避免心功能受损, 间接预防部分心衰、尤其是射血分数降低的心衰发生。但依据大型 RCT 研究数据再分析得出对于有 HF 病史患者, 抑制 PCSK9 未转化为临床获益[22]。阿利西尤单抗对有、无 HF 病史患者的 LDL-C 和脂蛋白(a)降低幅度相似, 可显著降低无心衰(HF)病史的急性冠脉综合征(ACS)患者的主要不良心血管事件, 但对有 HF 病史的患者无益; 在无 HF 病史组中全因死亡风险显著降低, 而有 HF 病史组无获益。小规模 EVO-HF 试点研究显示, Evolocumab 未能降低合并冠状动脉疾病的稳定型 HFrEF 患者的心肌肌钙蛋白水平[27], 这提示在已证实的心衰阶段, 其降脂外的直接获益可能有限。可能的原因包括 HF 患者因心脏泵衰竭、心律失常等竞争性风险, 抵消 PCSK9 抑制剂的动脉粥样硬化保护作用, 这或许意味着在已确立的、严重的心衰阶段, 动脉粥样硬化进程已不再是主要矛盾, 而代谢紊乱、神经激素激活、炎症等成为主导。PCSK9 抑制剂是否主要为通过预防心梗预防心衰, 而非治疗已发生的心衰? 同时心衰是多种心血管疾病的严重和终末阶段, 其病理生理机制复杂, 不同分类差异巨大, 未来需要更多区分心衰类型的研究去明确这一问题。

5.2. 潜在的降脂外直接心脏保护作用

除了间接益处, 临床前研究揭示了 PCSK9 抑制剂多种潜在的降脂外直接心脏保护机制, 包括抑制心肌细胞死亡、抗炎、抗心脏纤维化等。心肌缺血-再灌注损伤时, PCSK9 表达上调, 可能与硫辛酸合成酶(LIAS)结合并激活铜死亡通路。张波教授团队的动物研究揭示了这一新机制[28], 通过靶向 LIAS 介导的铜型偏形调节来缓解心肌缺血-再灌注诱导的心脏重塑和功能障碍, 这可能是缺血性心肌病患者的一种新治疗策略。另外有动物研究提示 PCSK9 抑制剂可能通过抑制 RIPK1/RIPK3/MLKL 这一经典的坏死性凋亡通路, 改善 AMI 大鼠心功能[29]。炎症反应在动脉粥样硬化斑块的形成、不稳定以及心脏重构过程中扮演关键角色。多项临床研究表明 PCSK9 与动脉粥样硬化炎症有关, 有小鼠实验提示 PCSK9 可能是动脉粥样硬化发病机制中的炎症介质[30], 这或许与 TLR4/NF- κ B 信号通路有关。PCSK9 抑制剂能在降低胆固醇的同时, 显著减少冠状动脉粥样硬化斑块的微钙化活性和炎症活动[31], 表明它可能通过改变斑块成分、增强斑块稳定性来带来心脏获益。针对抗心脏纤维化, PCSK9 通过激活“TLR4/MyD88/NF- κ B 信号轴”上调 NLRP3 信号传导和心脏成纤维细胞的促纤维化活性[32]。体外实验提示, PCSK9 抑制剂可通过抑制炎症反应和 TGF- β 1/Smad3 这一关键的促纤维化信号通路, 降低促纤维化蛋白的表达, 减轻缺血-再灌注损伤后的心脏纤维化进程, 从而延缓心力衰竭的进展[33][34]。上诉基于 PCSK9 抑制剂有抑制心肌细胞死亡、抗炎、抗心脏纤维化的临床前研究, 其实小鼠为缺血-再灌注损伤及动脉粥样硬化模型, 而缺血-再灌注损伤如心肌梗死是射血分数降低的心衰 HFrEF 的主要病因之一, 我们可以提出 PCSK9 抑制剂的抗炎和抗纤维化等作用可能使其在 HFrEF 的治疗中更具潜力。其余心脏保护机制还有 PCSK9 诱导心肌细胞凋亡、焦亡、铁死亡及自噬失调, 从而加重心肌损伤[35], PCSK9 上调 Lp(a)水平并通过氧化磷脂水解和 NF- κ B/BMP 通路加速瓣膜钙化[36], 通过上述机制, PCSK9 抑制剂在理论上可以直接起到保护心脏的作用, 从而在心衰治疗中发挥巨大的潜力。

6. PCSK9 抑制剂安全性与耐受性

尽管 PCSK9 抑制剂与心功能的关系复杂, 但大量证据表明 PCSK9 抑制剂本身具有良好的心脏安全性和总体耐受性。PCSK9 抑制剂安全性良好, 其常见不良事件包括注射部位反应、鼻咽炎、上呼吸道感染等, EBBINGHAUS 亚组分析[37]提示仅注射部位反应轻微增加(2.1% vs 1.6%), 其严重不良事件、肌肉相关事件、新发糖尿病、出血性脑卒中和神经认知事件等不良反应发生率与安慰剂相似[38]。极低 LDL-C (<30 mg/dL)水平未发现安全性问题, 支持“越低越好”策略, 长期随访未发现极低 LDL-C 与不良事件相关[39]。

在 35,135 名接受心脏磁共振(CMR)检查的 UK Biobank 参与者中也均未发现与左心室质量(LVM)、左室射血分数(LVEF)等 11 项 CMR 指标显著关联(所有 $P > 0.05$), 这表明 PCSK9 功能缺失变异与心脏结构改变无关。PCSK9 抑制剂的使用与心衰风险也并无关联[40], 这反驳了小鼠研究中 PCSK9 缺失可能加重射血分数保留的心衰(HFpEF)的代谢紊乱, 从而导致心衰[36]的结论, 其中最重要的一点就是要明确存在物种差异, 即小鼠 PCSK9 缺失导致心肌脂代谢异常, 但人类中未观察到类似表型。以上为 PCSK9 抑制剂的心脏安全性提供遗传学证据。

7. PCSK9 抑制剂的未来及当前挑战

PCSK9 抑制剂患者的依从性与长期管理至关重要, 涉及多方面挑战与策略。皮下注射的给药方式本身构成关键障碍、高昂的治疗费用是依从性的重大制约因素、长期坚持治疗的重要性不容忽视。首款口服 PCSK9 抑制剂(MK-0616) [41], 在他汀基础上额外降低 LDL-C, 其幅度与注射剂相似[42], 该药安全性、耐受性良好, 无严重不良反应报告, 这有望提升长期用药依从性, 使更多患者接受有效的 LDL-C 降低治疗, 但其心血管终点获益需 III 期试验验证。另外在动物模型中, 靶向 PCSK9 的 mRNA 疫苗使 LDL-C 降幅达 60%, 且耐受性良好, 相较于传统疗法, mRNA 疫苗具有可定制性(靶向多通路)、长效性(如自扩增 mRNA)和潜在依从性优势(减少给药频次) [43]。PCSK9 抑制剂的高成本和注射给药方式限制其可及性; 反义寡核苷酸、基因编辑和疫苗是未来发展方向, 但这些新型疗法仍面临诸多技术瓶颈与临床转化难点。例如, 口服 PCSK9 抑制剂虽在吸收与肝脏靶向递送方面显示出潜力, 但其生物利用度、代谢稳定性及个体间药代动力学差异仍是研发中需克服的关键障碍[44]; mRNA 疫苗在 LDL-C 调控中虽具备可定制性与潜在长效优势, 但其免疫原性控制、制剂稳定性以及在不同人群中的免疫应答持久性仍是技术难点[45]。

当前的降脂试验广泛排除关键人群、多病共存患者代表性不足、外部有效性受限, PCSK9 抑制剂试验样存在排除标准过严问题, 未充分纳入老年人/多病共存患者, 心衰/肾衰患者排除率高[9] [10], 大于 75 岁老年人他汀治疗证据不足[46], 女性患者占比少, PCSK9 抑制剂在女性中的效果和副作用需更多证据 [47] [48], 我们呼吁设计更多包容性试验(如纳入女性、老年人、多病共存患者), 关注更多群体, 从而更好地将药物运用于临床, 增加临床实践中的适用性。针对未来研究方向, 建议开展更多以影像学指标(如心脏磁共振评估心肌纤维化程度)或血液生物标志物(如 NT-proBNP、hs-CRP)为主要终点的机制探索性研究, 以系统评估新型降脂疗法在降脂之外的心血管保护潜力与组织水平效应。此外, 应推动针对特定高危人群的精准医疗试验, 结合基因分型与表型特征, 探索个体化治疗策略, 以上将为临床获得更客观的药物疗效及安全性数据等提供进一步的证据。

8. 结论

PCSK9 抑制剂作为当代降脂治疗的突破性进展, 通过高效抑制 PCSK9 从而显著降低 LDL-C、同步降低 Lp(a), 在大型研究中展现出明确的心血管事件风险下降获益, 且总体安全性良好, 其核心价值在于

有效解决他汀等药物遗留风险, 启动 PCSK9 抑制剂的治疗主要用于 ASCVD 高危人群及常规降脂药物困难人群等。当前主要挑战集中于治疗成本与长期依从性, 在未来随着循证证据的积累和用药路径的优化, PCSK9 抑制剂将为动脉粥样硬化性心血管疾病的防控提供更全面的解决方案。

循环 PCSK9 水平是否应成为心衰风险分层和治疗决策的生物标志物? 抑制 PCSK9 可能改善患者心衰结局, 通过抑制心肌细胞死亡、抗炎、抗心脏纤维化从而为心衰治疗提供新靶点, PCSK9 抑制剂能否用于治疗特定类型(如缺血性)的心衰, 未来也需要更多大型临床研究去明确 PCSK9 抑制剂在心衰治疗上的作用。在未来或许可以在除降脂治疗外的其他领域, 如心衰人群治疗中看到 PCSK9 抑制剂的身影。

参考文献

- [1] Tsao, C.W., Aday, A.W., Almarazooq, Z.I., *et al.* (2023) Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **147**, e93-e621. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001137>
- [2] Zhang, M.N., Li, M.T., Zhi, X.Y., *et al.* (2021) Trends of a Burden on Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Its Related Risk Factors in China, 1990 to 2019. *Chinese Journal of Epidemiology*, **42**, 1797-803.
- [3] Ference, B.A., Ginsberg, H.N., Graham, I., *et al.* (2017) Low-Density Lipoproteins Cause Atherosclerotic Cardiovascular Disease. 1. Evidence from Genetic, Epidemiologic, and Clinical Studies. A Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, **38**, 2459-2472.
- [4] Navarese, E.P., Robinson, J.G., Kowalewski, M., Kolodziejczak, M., Andreotti, F., Bliden, K., *et al.* (2018) Association between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality after LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*, **319**, 1566-1579. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.2525>
- [5] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., Koskinas, K.C., Casula, M., Badimon, L., *et al.* (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *European Heart Journal*, **41**, 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- [6] Marcum, Z.A., Vande Griend, J.P. and Linnebur, S.A. (2012) FDA Drug Safety Communications: A Narrative Review and Clinical Considerations for Older Adults. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, **10**, 264-271. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.05.002>
- [7] Penson, P.E., Bruckert, E., Marais, D., Reiner, Ž., Pirro, M., Sahebkar, A., *et al.* (2022) Step-by-Step Diagnosis and Management of the Nocebo/Drucebo Effect in Statin-Associated Muscle Symptoms Patients: A Position Paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **13**, 1596-1622. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12960>
- [8] Boekholdt, S.M., Hovingh, G.K., Mora, S., Arsenault, B.J., Amarenco, P., Pedersen, T.R., *et al.* (2014) Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Statin Trials. *Journal of the American College of Cardiology*, **64**, 485-494. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.615>
- [9] 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>
- [10] 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>
- [11] Nissen, S.E., Stroes, E., Dent-Acosta, R.E., Rosenson, R.S., Lehman, S.J., Sattar, N., *et al.* (2016) Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients with Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **315**, 1580-1590. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3608>
- [12] 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>
- [13] Leren, T.P. (2014) Sorting an LDL Receptor with Bound PCSK9 to Intracellular Degradation. *Atherosclerosis*, **237**, 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.038>
- [14] Catapano, A.L. and Papadopoulos, N. (2013) The Safety of Therapeutic Monoclonal Antibodies: Implications for Cardiovascular Disease and Targeting the PCSK9 Pathway. *Atherosclerosis*, **228**, 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.044>
- [15] Dubuc, G., Chamberland, A., Wassef, H., Davignon, J., Seidah, N.G., Bernier, L., *et al.* (2004) Statins Upregulate PCSK9, the Gene Encoding the Proprotein Convertase Neural Apoptosis-Regulated Convertase-1 Implicated in Familial Hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **24**, 1454-1459.

- <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000134621.14315.43>
- [16] Barale, C., Melchionda, E., Morotti, A. and Russo, I. (2021) PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 5880. <https://doi.org/10.3390/ijms22115880>
 - [17] Ray, K.K., Wright, R.S., Kallend, D., Koenig, W., Leiter, L.A., Raal, F.J., *et al.* (2020) Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1507-1519. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912387>
 - [18] 王增武, 郭远林. 中国血脂管理指南(基层版 2024 年) [J]. 中国循环杂志, 2024, 39(4): 313-321.
 - [19] Lakoski, S.G., Lagace, T.A., Cohen, J.C., Horton, J.D. and Hobbs, H.H. (2009) Genetic and Metabolic Determinants of Plasma PCSK9 Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **94**, 2537-2543. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0141>
 - [20] 贾佳, 刘嘉慧, 季文君, 等. 急性心肌梗死患者血浆前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平的影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(36): 4568-4574.
 - [21] Bayes-Genis, A., Núñez, J., Zannad, F., Ferreira, J.P., Anker, S.D., Cleland, J.G., *et al.* (2017) The PCSK9-LDL Receptor Axis and Outcomes in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 2128-2136. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.057>
 - [22] White, H.D., Schwartz, G.G., Szarek, M., Bhatt, D.L., Bittner, V.A., Chiang, C., *et al.* (2022) Alirocumab after Acute Coronary Syndrome in Patients with a History of Heart Failure. *European Heart Journal*, **43**, 1554-1565. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab804>
 - [23] 廖玉华, 程翔, 黄恺, 等. ASCVD 患者逆转斑块他汀治疗专家共识[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(1): 1-5.
 - [24] Hu, X., Liu, Y., Yuan, W., Zhang, Z., Li, S., Cheng, A., *et al.* (2025) Evolocumab Added to Statin Is Associated with Intracranial Atherosclerotic Plaque Regression Compared with Statin Alone. *Journal of the American Heart Association*, **14**, e041251. <https://doi.org/10.1161/jaha.124.041251>
 - [25] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心血管健康联盟, 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识工作组. 2020 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(12): 1166-1180.
 - [26] 王曼, 朱俊, 杨艳敏, 等. ST 段抬高型急性心肌梗死患者入院 7 天仍存在充血性心力衰竭事件分析[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(1): 9-12.
 - [27] Bayes-Genis, A., Lupón, J., Revuelta-Lopez, E., Llibre, C., Gastellurrutia, P., Domingo, M., *et al.* (2023) Evolocumab Has No Effects on Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Injury Biomarkers: The EVO-HF Trial. *European Journal of Heart Failure*, **25**, 1439-1443. <https://doi.org/10.1002/ehf.2932>
 - [28] Li, Z., Guo, L., An, Y., Yu, W., Shi, D., Lin, Q., *et al.* (2025) Evolocumab Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Blocking PCSK9/LIAS-Mediated Cuproptosis of Cardiomyocytes. *Basic Research in Cardiology*, **120**, 301-320. <https://doi.org/10.1007/s00395-025-01100-5>
 - [29] An, H., Zhu, J. and Li, Q. (2025) PCSK9 Inhibitor Improved Cardiac Function after Acute Myocardial Infarction in Rats. *Microvascular Research*, **162**, Article 104847. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2025.104847>
 - [30] 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-κB Pathway. *Atherosclerosis*, **262**, 113-122. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.023>
 - [31] Han, D., Tzolos, E., Park, R., Gransar, H., Hyun, M., Friedman, J.D., *et al.* (2025) Effects of Evolocumab on Coronary Plaque Composition and Microcalcification Activity by Coronary PET and CT Angiography. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **18**, 589-599. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2025.01.005>
 - [32] Chung, C., Kao, Y., Chen, Y., Lin, Y., Higa, S., Hsu, K., *et al.* (2025) PCSK9 Enhances Cardiac Fibrogenesis via the Activation of Toll-Like Receptor and NLRP3 Inflammasome Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 1921. <https://doi.org/10.3390/ijms26051921>
 - [33] Huang, Q., Zhou, Z., Xu, L., Zhan, P. and Huang, G. (2024) PCSK9 Inhibitor Attenuates Cardiac Fibrosis in Reperfusion Injury Rat by Suppressing Inflammatory Response and TGF-β1/Smad3 Pathway. *Biochemical Pharmacology*, **230**, Article 116563. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116563>
 - [34] Shi, X., Chen, Y., Liu, Q., Mei, X., Liu, J., Tang, Y., *et al.* (2022) LDLR Dysfunction Induces LDL Accumulation and Promotes Pulmonary Fibrosis. *Clinical and Translational Medicine*, **12**, e711. <https://doi.org/10.1002/ctm2.711>
 - [35] Dutka, M., Zimmer, K., Ćwiertnia, M., Ilczak, T. and Bobiński, R. (2024) The Role of PCSK9 in Heart Failure and Other Cardiovascular Diseases—Mechanisms of Action Beyond Its Effect on LDL Cholesterol. *Heart Failure Reviews*, **29**, 917-937. <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10409-7>
 - [36] Da Dalt, L., Castiglioni, L., Baragetti, A., Audano, M., Svecla, M., Bonacina, F., *et al.* (2021) PCSK9 Deficiency Rewires Heart Metabolism and Drives Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *European Heart Journal*, **42**, 3078-3090.

- <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab431>
- [37] Giugliano, R.P., Mach, F., Zavitz, K., Kurtz, C., Im, K., Kanevsky, E., *et al.* (2017) Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *New England Journal of Medicine*, **377**, 633-643. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1701131>
 - [38] O'Donoghue, M.L., Giugliano, R.P., Wiviott, S.D., Atar, D., Keech, A., Kuder, J.F., *et al.* (2022) Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*, **146**, 1109-1119. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.061620>
 - [39] Katzmann, J.L., Gouni-Berthold, I. and Laufs, U. (2020) PCSK9 Inhibition: Insights from Clinical Trials and Future Prospects. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article ID: 595819. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.595819>
 - [40] Trudso, L.C., Ghouse, J., Ahlberg, G., Bundgaard, H. and Olesen, M.S. (2023) Association of PCSK9 Loss-of-Function Variants with Risk of Heart Failure. *JAMA Cardiology*, **8**, 159-166. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.4798>
 - [41] Tokgözoğlu, L., Pirillo, A. and Catapano, A.L. (2025) Oral PCSK9 Inhibitors: Will They Work? *Current Atherosclerosis Reports*, **27**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1007/s11883-025-01299-7>
 - [42] Koren, M.J., Descamps, O., Hata, Y., Hengeveld, E.M., Hovingh, G.K., Ikonomidis, I., *et al.* (2024) PCSK9 Inhibition with Orally Administered NNC0385-0434 in Hypercholesterolaemia: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled and Active-Controlled Phase 2 Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **12**, 174-183. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(23\)00325-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(23)00325-x)
 - [43] Kumar, R., Krishnaperumal, G. and Vellapandian, C. (2024) Innovative mRNA Vaccine Approaches in Targeting Atherosclerosis: A New Era in Cardiovascular Therapy. *Cureus*, **16**, e74141. <https://doi.org/10.7759/cureus.74141>
 - [44] Gennemark, P., Walter, K., Clemmensen, N., Rekić, D., Nilsson, C.A.M., Knöchel, J., *et al.* (2021) An Oral Antisense Oligonucleotide for PCSK9 Inhibition. *Science Translational Medicine*, **13**, eabe9117. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe9117>
 - [45] Ma, X., Liu, S., Zhang, S., Liu, Z., Wang, H., Luo, W., *et al.* (2025) Engineering of mRNA Vaccine Platform with Reduced Lipids and Enhanced Efficacy. *Nature Communications*, **16**, Article No. 8913. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-63965-3>
 - [46] Grundy, S.M., Stone, N.J., Bailey, A.L., *et al.* (2019) 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, **139**, e1082-e1143.
 - [47] Lau, E.S., Braunwald, E., Morrow, D.A., Giugliano, R.P., Antman, E.M., Gibson, C.M., *et al.* (2021) Sex, Permanent Drug Discontinuation, and Study Retention in Clinical Trials. *Circulation*, **143**, 685-695. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.052339>
 - [48] Fulcher, J., O'connell, R., Voysey, M., *et al.* (2015) Efficacy and Safety of LDL-Lowering Therapy among Men and Women: Meta-Analysis of Individual Data from 174,000 Participants in 27 Randomised Trials. *The Lancet*, **385**, 1397-1405.