

PCSK9与系统性红斑狼疮患者发生动脉粥样硬化的关系

葛娜^{1*}, 姜承瑞^{2#}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁市第一人民医院风湿免疫科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年12月23日; 录用日期: 2026年1月18日; 发布日期: 2026年1月27日

摘要

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者心血管疾病风险显著增高, 其动脉粥样硬化发生早、进展快, 传统危险因素无法完全解释。前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (proprotein convertases subtilisin/kexin type 9, PCSK9)作为调控低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)代谢的关键蛋白酶, 不仅通过降解肝细胞LDL受体升高血脂, 还具有调节炎症、免疫应答、细胞自噬等多重非脂质代谢功能。本研究旨在探讨SLE合并动脉粥样硬化的机制及其与PCSK9的关系, 以期SLE患者合并颈动脉硬化的早期诊断与治疗提供依据。

关键词

PCSK9, 系统性红斑狼疮, 心血管疾病, 动脉粥样硬化

The Relationship between PCSK9 and the Occurrence of Atherosclerosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Na Ge^{1*}, Chengrui Jiang^{2#}

¹Clinical Medical College of Jining Medical University (Affiliated Hospital), Jining Shandong

²Department of Rheumatology and Immunology, Jining No. 1 People's Hospital, Jining Shandong

Received: December 23, 2025; accepted: January 18, 2026; published: January 27, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 葛娜, 姜承瑞. PCSK9与系统性红斑狼疮患者发生动脉粥样硬化的关系[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(1): 500-507. DOI: 10.12677/jcpm.2026.51069

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) patients have a significantly increased risk of cardiovascular disease, with accelerated and accelerated atherogenesis that cannot be fully explained by traditional risk factors. Proprotein convertases subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), a key protease that regulates low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) metabolism, not only elevates lipid levels by promoting degradation of hepatic LDL receptors but also exerts multiple non-lipid metabolic functions, including regulation of inflammation, immune response, and autophagy. The aim of this study is to explore the mechanisms of SLE with comorbid atherosclerosis and its relationship with PCSK9, in order to provide a basis for the early diagnosis and treatment of carotid atherosclerosis in patients with SLE.

Keywords

PCSK9, Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Cardiovascular Disease, Atherosclerosis (AS)

Copyright © 2026 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. 系统性红斑狼疮(SLE)与心血管风险的流行病学背景

系统性红斑狼疮(SLE)是一种以多器官受累为特征的自身免疫性疾病。临床表现通常从轻度到中度再到重度不等。心血管系统受累通常预示着患者的预后不良[1]。SLE 是最常见的系统性自身免疫性疾病之一,临床表现复杂,可累及多器官。近年来研究发现 SLE 在全球范围内的发病率和患病率均呈上升趋势,造成的疾病负担日益加重。数据显示,全球 SLE 的发病率为 1.4~11/10 万,其中女性高于 80%,亚洲发达国家 SLE 的患病率和发病率也在不断上升[2]。相比一般人群,系统性红斑狼疮(SLE)患者的心血管并发症发生率与死亡率更高。此外,SLE 心血管疾病的发病机制与先天免疫系统和适应性免疫系统的持续激活有关[3]。SLE 患者常伴有一些心血管危险因素,但这些因素并不足以解释早发血管疾病的高负担。先天性和适应性免疫失调可能是 SLE 加速血管损伤的主要驱动力[4]。

2. 系统性红斑狼疮与动脉粥样硬化

2.1. SLE 加速动脉粥样硬化的流行病学证据

尽管系统性红斑狼疮(SLE)和类风湿关节炎(RA)在临床表现和免疫发病机制上存在差异,但早期的血管损伤和动脉粥样硬化仍是共同的进展过程。用于治疗 RA 的高效药物已经降低了这一患者群体的心血管疾病负担,为免疫失调在自身免疫疾病中驱动心血管病的证据提供了进一步支持。相比之下,尽管治疗有所进步,SLE 患者通常病情仍具持续性活动性,心血管疾病仍是该人群死亡的主要原因[5]-[8]。相比普通人群,系统性红斑狼疮(SLE)患者发生心血管疾病的风险增高约 50 倍[9]-[11]。在系统性红斑狼疮(SLE)患者中,年轻女性心血管疾病风险的升高尤为显著,这一现象进一步佐证了以下假说:SLE 特有的免疫紊乱机制可能促进血管损伤的早期发展。即使在儿童期发病的 SLE 患者中——他们往往并未合并典型的心血管危险因素——临床前期的血管病变也已被充分证实。与健康儿童相比,患有 SLE 的儿童呈现出更快的颈动脉内膜中层厚度进展[12]。

2.2. SLE 相关动脉粥样硬化的独特病理生理机制

SLE 患者典型的血脂异常表现为高密度脂蛋白(HDL)水平降低、甘油三酯升高, 同时低密度脂蛋白(LDL)水平正常或升高。这一模式与代谢综合征相似——后者作为一种胰岛素抵抗状态, 与不良心血管结局密切相关[13]。代谢综合征在 SLE 中很常见, 估计患病率为 26% [14] [15]除了脂蛋白水平改变外, SLE 患者还存在脂质功能异常, 主要表现为高密度脂蛋白(HDL)功能失调, 且其胆固醇流出能力(CEC)已被证实受到损害[16]。尽管皮质类固醇会加剧血脂异常与胰岛素抵抗, 但代谢异常在 SLE 早期(甚至治疗前)就已出现, 且与肾炎及疾病活动度相关[17]。因此, SLE 中持续的炎症状态会加剧血脂异常和胰岛素抵抗, 从而可能促进心血管疾病的发生。狼疮特异性的危险因素或许是该病血管损伤加剧的主要原因。由于临床适应症相互交叉, SLE 疾病活动性与糖皮质激素治疗往往难以完全区分——而两者均会长期增加心血管疾病的风险[17]-[20]。分析还发现, 较高的糖皮质激素日剂量与 SLE 患者的心血管事件相关 58 [21]。与健康人群相比, SLE 患者不仅中性粒细胞计数(NCB)升高, 其血管炎症 PET 影像也显示更强的中性粒细胞转录组特征。这一结果表明, 狼疮中的低密度粒细胞(LDGs)可能成为系统性红斑狼疮加速血管损伤的重要治疗靶点和生物学标志物[4]。在 SLE 患者的循环系统及炎症组织中, 已发现多种异质性 T 细胞亚群, 其中包括高表达 IFN- γ 的 CD4⁺ T 细胞, 以及处于耗竭或活化状态的细胞毒性 CD8⁺ T 细胞[22] [23] [24]。动脉粥样硬化作为普通人群心血管疾病的主要病因, 在 SLE 患者中同样显著增多, 表现为动脉粥样硬化斑块的发生率明显升高。动脉粥样硬化本质上是一种炎症性疾病, 免疫机制在其中发挥关键作用。值得注意的是, 氧化型低密度脂蛋白、胞葬作用缺陷及持续炎症状态, 以及促炎性 T 细胞表型, 均是动脉粥样硬化和 SLE 共有的病理特征[25]。

2.3. SLE 患者动脉粥样硬化的临床意义

在 SLE 中, 动脉粥样硬化的发生增加, 颈动脉粥样硬化斑块的患病率尤为证实。动脉粥样硬化本身是一类炎症性疾病, 其免疫系统在其中起到重要作用。值得注意的是, 氧化的低密度脂蛋白、死细胞清除缺陷与炎症, 以及促炎性 T 细胞谱系, 是动脉粥样硬化和 SLE 的共同特征[25]。炎症与感染会引发脂质代谢的多种改变, 这些改变起初可能抑制炎症或提高对感染的抵抗力, 但若为慢性则可能增加动脉粥样硬化的风险。最常见的变化包括血清高密度脂蛋白(HDL)水平降低和甘油三酯(TG)水平升高。

3. PCSK9 的生物学特性

3.1. PCSK9 的结构与功能

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertases subtilisin/kexin type 9, PCSK9)是于 2003 年发现的一种由肝脏分泌的丝氨酸蛋白酶, 它被发现是调控血液中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)循环水平的关键蛋白。PCSK9 属于前蛋白转化酶家族, 该家族是一类在蛋白水解、激活、修饰和分泌蛋白降解过程中发挥重要作用的丝氨酸蛋白酶。PCSK9 的最高 mRNA 表达水平出现在肝脏, 肝脏也是血循环中 PCSK9 的主要来源。PCSK9 的升高会促进肝细胞内 LDL 受体的降解, 削弱肝脏清除血浆 LDL-C 的能力, 导致血浆胆固醇积聚, 从而提高动脉粥样硬化等心血管疾病的风险。因此, 通过抑制 PCSK9 来阻止 LDL 受体的降解、促进 LDL-C 的清除, 是一种有效的降脂策略[26]。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/KEXIN9 型(PCSK9)也会降低低密度脂蛋白受体(LDLR)的可用性, 导致血浆中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)积聚, 从而促进动脉粥样硬化斑块的形成与血栓的发生[27]。

3.2. PCSK9 的非脂质代谢功能

PCSK9 与动脉粥样硬化(AS)的炎症反应及 ASCVD 的发生密切相关, 且多区域 PET-MRI 研究已证实

AS 的早期阶段就存在炎症状态。促炎介质浓度增加与 AS 斑块破裂的趋势上升相关。同一介质浓度的增加还可能降低纤溶潜力, 从而在破裂的 AS 斑块处形成血栓, 导致急性冠脉事件/其他血管事件(MACE)的发生[28]。PCSK9 与血小板活化及血栓形成之间存在关联; AS 斑块破裂所介导的血栓形成主要是血小板激活与凝血激活协同作用的结果。血小板作为连接炎症与血栓形成的多效性细胞, 在急性大血管事件(MACE)中发挥关键作用[29]。PCSK9 与剪切应力相关, 血流动力学中的剪切应力是动脉粥样硬化(AS)形成的主要决定因素之一。它对血管内皮细胞(VEC)和血管平滑肌细胞(VSMC)施加摩擦力, 诱导生物信号的释放及血管生物学的改变。已有研究证实, 剪切应力可以通过调控 PCSK9 而影响 AS 的形成过程。Ding 等[30]研究发现 PCSK9 在剪切应力较低、且动脉粥样硬化(AS)优先进展的主髂动脉分叉处和主动脉弓分支处的表达量较高, 而在相对不易受 AS 进展影响的胸主动脉和髂动脉处的表达量较低。

3.3. PCSK9 抑制剂对动脉粥样斑块治疗效果

以 PCSK9 为靶点的治疗手段中, PCSK9 抑制剂展现出多种抗动脉粥样硬化(AS)的作用, 在 ASCVD 治疗领域显示出显著潜力。截至目前, 已批准临床应用的 PCSK9 抑制剂共 4 种: 全人源单抗阿利西尤单抗和依洛尤单抗于 2015 年获批; PCSK9 特异性小干扰 RNA Inclisiran 于 2020 年获批; 托莱西单抗于 2023 年获批使用[31]。既往 ODYSSEY Outcomes [32]和 FOURIER 研究[33]研究已证实, 依洛尤单抗与阿利西尤单抗显著降低血浆 LDL-C 水平并降低主要不良心血管事件(MACE)的发生率, 显示出良好的疗效与安全性。近年来, 多个随机对照试验数据表明, PCSK9 抑制剂可逆转冠状动脉粥样硬化斑块。Nicholls 等通过光学相干断层成像(OCT)与血管内超声(IVUS)评估依洛尤单抗对冠状动脉粥样硬化(AS)斑块的影响, 结果显示, 依洛尤单抗显著增加最小纤维帽厚度(FCT, 42.7 μm 对 21.5 μm , $P=0.015$)、显著降低最大脂质弧度(57.5°对 31.4°, $P=0.04$)以及巨噬细胞指数(3.17 mm 对 1.45 mm, $P=0.04$), 这表明 PCSK9 抑制剂可通过减少斑块脂质并增厚斑块纤维帽来逆转 AS 斑块。

4. SLE 患者与 PCSK9 关系

4.1. SLE 患者中 PCSK9 水平的变化及其临床意义

PCSK9 与 SLE 疾病活动的相关性利用抗体抑制 PCSK9 是降低低密度脂蛋白(LDL)水平的一种新兴策略。LDL 不仅是胆固醇的载体, 也是心血管疾病及动脉粥样硬化的关键风险因子。在动脉粥样硬化斑块中, 可观察到活化的 T 细胞、树突状细胞(DC)、死亡细胞及氧化低密度脂蛋白(OxLDL)等特征性成分。OxLDL 很可能通过促进促炎性免疫激活, 成为驱动动脉粥样硬化炎症的重要因素。抑制 PCSK9 则可能有效抑制此类促炎反应, 并促进抗炎型免疫激活。在系统性红斑狼疮(SLE)患者中, OxLDL 水平明显升高, 其心血管疾病及动脉粥样硬化的发生率也显著高于普通人群。研究显示, PCSK9 与 SLE 的疾病活动度及相关并发症存在关联。此外, PCSK9 在其他类风湿性疾病(如类风湿关节炎)中亦可能发挥一定作用[34]。

4.2. PCSK9 抑制剂与 SLE 的关系

PCSK9 抑制剂可显著降低患 SLE 的风险[35]。多项临床试验证实了 PCSK9 抑制剂的效果: 在针对急性冠状动脉综合征(ACS)极高危患者的随机试验中, 应用 PCSK9 抗体依洛尤单抗可显著降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平, 并使超过 95% 的患者达到指南推荐的 LDL-C 目标值[36]。依洛尤单抗不仅能有效降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平, 还可降低脂蛋白(a)的水平。另一 PCSK9 抑制剂阿利西尤单抗同样能显著降低 LDL-C 水平并减少心血管事件风险。此外, 通过小干扰 RNA (siRNA)技术抑制 PCSK9 基因表达的英克司兰, 在仅需每 6 个月注射一次的情况下, 即可实现动脉粥样硬化性心血管疾病患者胆

固醇水平的持续降低[37]-[39]。以上研究使 PCSK9 抑制剂成为继他汀之后的降脂利器, 被《欧洲心脏病学会指南》[40]和《中国血脂管理指南》[41]目前已有两款靶向 PCSK9 的药物——依洛尤单抗与阿利西尤单抗被纳入我国医保药品目录, 推荐用于血脂异常的临床管理[42]。

5. PCSK9 抑制剂在 SLE 患者中的潜在应用价值

PCSK9 抑制剂在普通人群中的 LDL-C 下降幅度显著, 常见降幅约为 50%~60% (与基线水平相关), 能帮助更多高危人群达到 LDL-C 目标值(如<70 mg/dL 对高危 ASCVD、<100 mg/dL 等个体化目标)。适用人群通常是对他汀类药物治疗反应不足、耐受性差, 或在综合降脂治疗后仍未达标的患者, 亦可考虑家族性高胆固醇血症(HeFH)等特殊人群。SLE 患者常伴有慢性炎症、免疫异常及代谢综合征风险增加, 部分患者存在显著的高 LDL-C、高甘油三酯等血脂异常。这些因素共同增加动脉粥样硬化(ASCVD)风险。传统降脂药物(如他汀、依折麦布等)在 SLE 患者中的耐受性和药物相互作用需要个体化评估。部分患者对常规降脂治疗反应不足或存在药物不耐受。PCSK9 抑制剂通过抑制 PCSK9, 增加肝细胞表面的 LDL 受体数量, 显著降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 对 ASCVD 风险降低有明确证据。在炎症性疾病背景下, 理论上其降脂-抗炎(通过降低脂质炎症介质)潜在作用值得探索。当前 SLE 患者心血管风险管理指南与 PCSK9 靶向治疗的整合可能性对于对他汀类药物反应不佳、耐受性差、或在激素治疗背景下仍未达标 LDL-C 的 SLE 患者, PCSK9 抑制剂提供了一种有效的降脂选择。结合炎症与代谢综合征管理, 理论上可能在长期心血管风险降低方面发挥协同效应。

6. “SLE 免疫环境-PCSK9-血管壁”三者之间的分子互相作用

“SLE 免疫环境-PCSK9-血管壁”构成一个复杂的分子互作网络, 其中 PCSK9 扮演了关键的炎症与代谢桥梁角色。以下将详细描绘这一网络的具体环节。

PCSK9 与系统性红斑狼疮(SLE)的疾病活动性相关, 其中一个潜在机制可能是 OxLDL 依赖于 PCSK9 的树突状细胞(DC)活化。OxLDL 能诱导 PCSK9 的作用在 SLE 患者中更为显著。PCSK9 可能在 SLE 中发挥出人意料的免疫调控作用[34]。研究表明循环中 PCSK9 可作为 SLE 疾病活动性及大血管事件(MACE)的潜在生物标志物。PCSK9 可能不仅调控脂质代谢, 还可能参与 CHD 相关的炎症调控[43]。与无动脉粥样硬化(AS)的 SLE 患者相比, 存在 AS 的 SLE 患者血清 PCSK9 水平更高, 且与 C 反应蛋白(CRP)呈正相关, 这不能完全通过传统的心血管危险因素来解释, 提示 PCSK9 引发的炎症失衡在 SLE 相关动脉粥样硬化中起到关键作用[44]。

SLE 的疾病本身、免疫失调及炎症状态会损伤血管内皮[45]。PCSK9 小干扰 RNA (siRNA)显著降低了氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的内皮细胞凋亡, 提示 PCSK9 可能通过促进内皮细胞凋亡直接参与血管壁的动脉粥样硬化发展[46]。SLE 的免疫环境以自身抗体-免疫复合物(ICs)沉积为核心, 触发强烈的 I 型干扰素应答, 尤其是 IFN- α/β 能在肝脏和巨噬细胞中直接诱导 PCSK9 表达, 并通过 JAK-STAT 通路中的 ISRE 元件驱动转录。炎症因子如 TNF- α 、IL-6 在活动期显著升高, 与 PCSK9 同向上调, 解释了活跃炎症的 SLE 患者血浆 PCSK9 水平与 SLE 疾病活动指数(如 SLEDAI)之间的正相关关系。在脂质代谢层面, PCSK9 通过结合 LDLR 并促使其内吞降解, 降低肝脏对 LDL-C 的清除[47], 导致循环中 ox-LDL 水平升高。ox-LDL 常沉积于 ICs 与补体激活损伤的血管内皮下, 被内膜巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞, 推动早期动脉粥样硬化事件[4]。PCSK9 在血管壁还具有直接的促炎作用: 局部表达的 PCSK9 降解巨噬细胞中的 LDLR, 促进 ox-LDL 的摄入与泡沫细胞形成; 同时通过 CD36 信号促进巨噬细胞分泌 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子, 建立脂质沉积与炎症的正反馈环。沉积的 ICs 进一步激活补体, 导致内皮活化、黏附分子(如 VCAM-1)上调, 进一步增强单核细胞向内膜的募集。活化的免疫细胞持续分泌炎症因子, 反过来继续

刺激 PCSK9 的表达, 形成“炎症 - PCSK9 - 脂质沉积 - 炎症”的恶性循环。

三者形成的网络可概括为: SLE 特异性自身抗体/ICs→激活 pDC 产生 I 型干扰素等细胞因子→显著上调肝脏及免疫细胞 PCSK9 表达→PCSK9 通过减少 LDLR 致血脂升高, 直接促进血管壁炎症→协同 ICs 的内皮损伤作用, 加速动脉粥样硬化。这一网络揭示了 PCSK9 是连接 SLE 自身免疫与心血管风险的关键节点。

7. 总结

PCSK9 在 SLE 加速的动脉粥样硬化进程中扮演着连接脂质代谢紊乱与慢性免疫炎症的关键角色。抑制 PCSK9 不仅能有效纠正 SLE 相关的致动脉粥样硬化性血脂异常, 还可能通过其抗炎与免疫调节潜能, 直接干预血管损伤的核心机制。尽管 PCSK9 抑制剂在普通人群中的心血管保护作用已得到公认, 并已纳入国内外血脂管理指南及医保目录, 但其在 SLE 这一特殊人群中的临床应用仍处于探索阶段。未来亟需开展针对 SLE 患者的临床研究, 以明确 PCSK9 抑制剂在降低颈动脉粥样硬化负荷、预防心血管事件方面的疗效与安全性, 并厘清其作用是否独立于传统的降脂效应。整合 PCSK9 靶向治疗到 SLE 综合管理体系中, 特别是对于传统降脂治疗反应不足或伴有高疾病活动度的患者, 可能为改善其长期心血管预后开辟新的道路。这要求风湿免疫科与心血管科加强协作, 共同推进基于循证医学的个体化治疗策略。

基金项目

2025 年济宁市重点研发计划项目(编号: 2025YXNS162)。

参考文献

- [1] Nor, M.A., Ogedegbe, O.J., Barbarawi, A., Ali, A.I., Sheikh, I.M., Yussuf, F.M., *et al.* (2023) Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Cureus*, 15, e39284. <https://doi.org/10.7759/cureus.39284>
- [2] Li, M., Li, C., Cao, M., Lu, K., Wu, C., Wang, J., *et al.* (2024) Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in Urban China, 2013-2017: A Nationwide Population-Based Study. *Science Bulletin*, 69, 3089-3097. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.04.075>
- [3] Atzeni, F., Rodríguez-Pintó, I. and Cervera, R. (2024) Cardiovascular Disease Risk in Systemic Lupus Erythematosus: Certainties and Controversies. *Autoimmunity Reviews*, 23, Article ID: 103646. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103646>
- [4] Ambler, W.G. and Kaplan, M.J. (2024) Vascular Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Nature Reviews Nephrology*, 20, 251-265. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00797-8>
- [5] Roman, M.J., Shanker, B., Davis, A., Lockshin, M.D., Sammaritano, L., Simantov, R., *et al.* (2003) Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 349, 2399-2406. <https://doi.org/10.1056/nejmoa035471>
- [6] Weber, B. and Liao, K.P. (2023) Evidence for Biologic Drug Modifying Anti-Rheumatoid Drugs and Association with Cardiovascular Disease Risk Mitigation in Inflammatory Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 49, 165-178. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2022.08.005>
- [7] Myasoedova, E., Davis, J.M., Roger, V.L., Achenbach, S.J. and Crowson, C.S. (2021) Improved Incidence of Cardiovascular Disease in Patients with Incident Rheumatoid Arthritis in the 2000s: A Population-Based Cohort Study. *The Journal of Rheumatology*, 48, 1379-1387. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200842>
- [8] Yen, E.Y. and Singh, R.R. (2018) Brief Report: Lupus—An Unrecognized Leading Cause of Death in Young Females: A Population-Based Study Using Nationwide Death Certificates, 2000-2015. *Arthritis & Rheumatology*, 70, 1251-1255. <https://doi.org/10.1002/art.40512>
- [9] Esdaile, J.M., Abrahamowicz, M., Grodzicky, T., Li, Y., Panaritis, C., Berger, R.D., *et al.* (2001) Traditional Framingham Risk Factors Fail to Fully Account for Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 44, 2331-2337. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)44:10<2331::aid-art395>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200110)44:10<2331::aid-art395>3.0.co;2-j)
- [10] Manzi, S., Meilahn, E.N., Rairie, J.E., Conte, C.G., Medsger, T.A., Jansen-McWilliams, L., *et al.* (1997) Age-Specific Incidence Rates of Myocardial Infarction and Angina in Women with Systemic Lupus Erythematosus: Comparison with the Framingham Study. *American Journal of Epidemiology*, 145, 408-415.

- <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009122>
- [11] Bruce, I.N. (2005) 'Not Only...but Also': Factors That Contribute to Accelerated Atherosclerosis and Premature Coronary Heart Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology*, **44**, 1492-1502. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei142>
- [12] Schanberg, L.E., Sandborg, C., Barnhart, H.X., Ardoin, S.P., Yow, E., Evans, G.W., *et al.* (2011) Use of Atorvastatin in Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Arthritis & Rheumatism*, **64**, 285-296. <https://doi.org/10.1002/art.30645>
- [13] Tselios, K., Koumaras, C., Gladman, D.D. and Urowitz, M.B. (2016) Dyslipidemia in Systemic Lupus Erythematosus: Just Another Comorbidity? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **45**, 604-610. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.10.010>
- [14] Sun, C., Qin, W., Zhang, Y., Wu, Y., Li, Q., Liu, M., *et al.* (2017) Prevalence and Risk of Metabolic Syndrome in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **20**, 917-928. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.13153>
- [15] Apostolopoulos, D., Vincent, F., Hoi, A. and Morand, E. (2020) Associations of Metabolic Syndrome in SLE. *Lupus Science & Medicine*, **7**, e000436. <https://doi.org/10.1136/lupus-2020-000436>
- [16] Ronda, N., Favari, E., Borghi, M.O., Ingegnoli, F., Gerosa, M., Chighizola, C., *et al.* (2014) Impaired Serum Cholesterol Efflux Capacity in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **73**, 609-615. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202914>
- [17] Tyrrell, P.N., Beyene, J., Benseler, S.M., Sarkissian, T. and Silverman, E.D. (2007) Predictors of Lipid Abnormalities in Children with New-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, **34**, 2112-2119.
- [18] Magder, L.S. and Petri, M. (2012) Incidence of and Risk Factors for Adverse Cardiovascular Events among Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *American Journal of Epidemiology*, **176**, 708-719. <https://doi.org/10.1093/aje/kws130>
- [19] Nikpour, M., Urowitz, M.B., Ibanez, D., Harvey, P.J. and Gladman, D.D. (2011) Importance of Cumulative Exposure to Elevated Cholesterol and Blood Pressure in Development of Atherosclerotic Coronary Artery Disease in Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Proof-Of-Concept Cohort Study. *Arthritis Research & Therapy*, **13**, R156. <https://doi.org/10.1186/ar3473>
- [20] Kandane-Rathnayake, R., Golder, V., Louthrenoo, W., Chen, Y., Cho, J., Lateef, A., *et al.* (2022) Lupus Low Disease Activity State and Remission and Risk of Mortality in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective, Multinational, Longitudinal Cohort Study. *The Lancet Rheumatology*, **4**, e822-e830. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(22\)00304-6](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(22)00304-6)
- [21] Ugarte-Gil, M.F., Mak, A., Leong, J., Dharmadhikari, B., Kow, N.Y., Reátegui-Sokolova, C., *et al.* (2021) Impact of Glucocorticoids on the Incidence of Lupus-Related Major Organ Damage: A Systematic Literature Review and Meta-Regression Analysis of Longitudinal Observational Studies. *Lupus Science & Medicine*, **8**, e000590. <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000590>
- [22] Billi, A.C., Ma, F., Plazyo, O., Gharaee-Kermani, M., Wasikowski, R., Hile, G.A., *et al.* (2022) Nonlesional Lupus Skin Contributes to Inflammatory Education of Myeloid Cells and Primes for Cutaneous Inflammation. *Science Translational Medicine*, **14**, eabn2263. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn2263>
- [23] Dunlap, G.S., Billi, A.C., Xing, X., Ma, F., Maz, M.P., Tsoi, L.C., *et al.* (2022) Single-Cell Transcriptomics Reveals Distinct Effector Profiles of Infiltrating T Cells in Lupus Skin and Kidney. *JCI Insight*, **7**, e156341. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.156341>
- [24] Perez, R.K., Gordon, M.G., Subramaniam, M., Kim, M.C., Hartoularos, G.C., Targ, S., *et al.* (2022) Single-Cell RNA-Seq Reveals Cell Type-specific Molecular and Genetic Associations to Lupus. *Science*, **376**, eabf1970. <https://doi.org/10.1126/science.abf1970>
- [25] Frostegård, J. (2022) Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Disease. *Journal of Internal Medicine*, **293**, 48-62. <https://doi.org/10.1111/joim.13557>
- [26] Farmaki, P., Damaskos, C., Garmpis, N., Garmpi, A., Savvanis, S. and Diamantis, E. (2020) PCSK9 Inhibitors and Cardiovascular Disease: Impact on Cardiovascular Outcomes. *Current Drug Discovery Technologies*, **17**, 138-146. <https://doi.org/10.2174/157016381666618121112358>
- [27] 李东泽, 赵继义. PCSK9 通过非血脂途径致动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(10): 1400-1407.
- [28] Ugovšek, S., Zupan, J., Rehberger Likozar, A. and Sebestjen, M. (2021) Influence of Lipid-Lowering Drugs on Inflammation: What Is Yet to Be Done? *Archives of Medical Science*, **18**, 855-869. <https://doi.org/10.5114/aoms/133936>
- [29] 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>
- [30] Ding, Z., Liu, S., Wang, X., Deng, X., Fan, Y., Sun, C., *et al.* (2015) Hemodynamic Shear Stress via ROS Modulates PCSK9 Expression in Human Vascular Endothelial and Smooth Muscle Cells and along the Mouse Aorta. *Antioxidants*

- & Redox Signaling, 22, 760-771. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.6054>
- [31] Bao, X., Liang, Y., Chang, H., Cai, T., Feng, B., Gordon, K., *et al.* (2024) Targeting Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9): From Bench to Bedside. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, Article No. 13. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01690-3>
 - [32] Jukema, J.W., Szarek, M., Zijlstra, L.E., de Silva, H.A., Bhatt, D.L., Bittner, V.A., *et al.* (2019) Alirocumab in Patients with Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 74, 1167-1176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.013>
 - [33] Erviti, J., Wright, J., Bassett, K., Ben-Eltriqi, M., Jauca, C., Saiz, L.C., *et al.* (2022) Restoring Mortality Data in the FOURIER Cardiovascular Outcomes Trial of Evolocumab in Patients with Cardiovascular Disease: A Reanalysis Based on Regulatory Data. *BMJ Open*, 12, e060172. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060172>
 - [34] Frostegård, J. (2021) The Role of PCSK9 in Inflammation, Immunity, and Autoimmune Diseases. *Expert Review of Clinical Immunology*, 18, 67-74. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2022.2017281>
 - [35] Xie, W., Li, J., Du, H. and Xia, J. (2023) Causal Relationship between PCSK9 Inhibitor and Autoimmune Diseases: A Drug Target Mendelian Randomization Study. *Arthritis Research & Therapy*, 25, Article No. 148. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03122-7>
 - [36] Koskinas, K.C., Windecker, S., Pedrazzini, G., Mueller, C., Cook, S., Matter, C.M., *et al.* (2019) Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients with Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *Journal of the American College of Cardiology*, 74, 2452-2462. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>
 - [37] 梁日明, 吴国新, 张健瑜, 等. 依洛尤单抗对急性心肌梗死患者血浆中 PCSK9、LDL-C 和 LP(a)的影响作用[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(23): 2235-2238.
 - [38] Gouni-Berthold, I. and Berthold, H. (2014) PCSK9 Antibodies for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Nutrients*, 6, 5517-5533. <https://doi.org/10.3390/nu6125517>
 - [39] 李沁瑶, 胥崑崙. PCSK9 抑制剂与自身免疫性疾病之间的关联: 孟德尔随机化研究[J]. 今日药学, 2024, 34(6): 419-426.
 - [40] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., Koskinas, K.C., Casula, M., Badimon, L., *et al.* (2019) 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>
 - [41] 王增武, 郭远林. 中国血脂管理指南(基层版 2024 年) [J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(4): 249-256.
 - [42] 安徽省医疗保障局安徽省人力资源和社会保障厅关于执行《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021 年)》的通知[J]. 安徽省人民政府公报, 2022(1): 35-36.
 - [43] Wang, Q., Zheng, B., Chen, P. and Lei, Y. (2022) Leptin and PCSK9 Concentrations Are Associated with Vascular Endothelial Cytokines in Patients with Stable Coronary Heart Disease. *Open Medicine*, 17, 185-190. <https://doi.org/10.1515/med-2021-0400>
 - [44] Fang, C., Luo, T., Chen, X. and Lin, L. (2018) Elevated Level of Serum PCSK9 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 34, 541-545.
 - [45] Oliveira, C.B. and Kaplan, M.J. (2022) Cardiovascular Disease Risk and Pathogenesis in Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Immunopathology*, 44, 309-324. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00922-y>
 - [46] Guo, Y., Tang, Z., Yan, B., Yin, H., Tai, S., Peng, J., *et al.* (2022) PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Triggers Vascular Smooth Muscle Cell Senescence and Apoptosis: Implication of Its Direct Role in Degenerative Vascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 42, 67-86. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.121.316902>
 - [47] Shimada, Y.J. and Cannon, C.P. (2015) PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Inhibitors: Past, Present, and the Future. *European Heart Journal*, 36, 2415-2424. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv174>