

PCSK9及其抑制剂在肝癌治疗中的研究进展

刘亚峰, 杨敏, 张旋*

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南省现代生物医药产业学院, 云南 昆明

收稿日期: 2026年2月14日; 录用日期: 2026年3月12日; 发布日期: 2026年3月18日

摘要

前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK9)是胆固醇代谢调控的关键分子, 可以降解低密度脂蛋白受体(LDLR)维持胆固醇稳态。近年来研究显示, PCSK9在肝细胞癌(HCC)中异常高表达, 并通过促进肿瘤增殖、侵袭、免疫逃逸及胆固醇代谢重编程等方式驱动肝癌进展, 成为连接代谢异常与肝细胞癌的重要靶点。本文系统阐述了PCSK9的生物学功能及其在肝细胞癌发展中的作用机制, 重点分析了PCSK9抑制剂在调节代谢、直接抑制肿瘤、重塑免疫微环境及协同增强治疗等方面的抗肿瘤潜力, 同时总结了当前研究的局限, 展望了未来研究方向, 以期PCSK9抑制剂在肝细胞癌个体化治疗中的临床应用提供理论支撑。

关键词

前蛋白转化酶枯草溶菌素9, 脂质代谢, 肝癌, 免疫

Research Progress of PCSK9 and Its Inhibitors in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Yafeng Liu, Min Yang, Xuan Zhang*

School of Pharmaceutical Sciences & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Yunnan College of Modern Biomedical Industry, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: February 14, 2026; accepted: March 12, 2026; published: March 18, 2026

Abstract

Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) is a key molecule in the regulation of cholesterol metabolism, which can degrade Low-Density Lipoprotein Receptor (LDLR) to maintain cholesterol

*通讯作者。

文章引用: 刘亚峰, 杨敏, 张旋. PCSK9及其抑制剂在肝癌治疗中的研究进展[J]. 药物资讯, 2026, 15(2): 112-122.
DOI: 10.12677/pi.2026.152014

homeostasis. In recent years, studies have shown that PCSK9 is abnormally highly expressed in Hepatocellular Carcinoma (HCC) and drives liver cancer progression by promoting tumor proliferation, invasion, immune escape and cholesterol metabolic reprogramming, thus emerging as an important target linking metabolic disorders and hepatocellular carcinoma. This paper systematically elaborates the biological functions of PCSK9 and its mechanism of action in the development of hepatocellular carcinoma, with a focus on analyzing the anti-tumor potential of PCSK9 inhibitors in regulating metabolism, directly inhibiting tumors, remodeling the immune microenvironment and synergistically enhancing therapy. It summarizes the limitations of current research and prospects future research directions, aiming to provide theoretical support for the clinical application of PCSK9 inhibitors in the individualized treatment of hepatocellular carcinoma.

Keywords

PCSK9, Lipid Metabolism, Liver Cancer, Immune

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. 引言

肝细胞癌(HCC)是第六高发的恶性肿瘤并且也是致死的第三大癌症病因,对患者、照料者及公共卫生系统造成了严重负担[1]。目前肝细胞癌的治疗手段包括外科切除、肝脏移植、局部消融技术、药物靶向及免疫干预等,但晚期患者仍面临治疗耐药、复发转移率高及预后差等问题且五年生存率在12%左右波动,临床需求尚未得到充分满足[2]。胆固醇代谢紊乱是肝细胞癌关键的病理机制——恶性细胞通过掌控胆固醇的吸收、生物合成和转化途径来得到快速增殖所需的生化前体和ATP,同时还能重塑肿瘤微环境的免疫调节网络从而抑制效应性免疫细胞的应答功能,因此成为肝细胞癌治疗的潜在靶点集群[3][4]。

前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)可与肝细胞表面的LDLR结合并促进其内化降解,减少肝脏对血液中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的摄取,从而升高血清LDL-C水平,这一经典机制使其成为心血管疾病治疗中受到广泛关注[5]。基于此,依洛尤单抗、阿利西尤单抗等PCSK9抑制剂已在临床广泛应用。应用发现,PCSK9抑制剂不仅能显著降低LDL-C水平,还能调节炎症因子(如IL-6、TNF- α)水平,展现出多效性作用[6][7]。值得注意的是,PCSK9抑制剂在代谢相关脂肪性肝病中也展现出调控血脂代谢紊乱的潜力,为其在合并代谢异常的肝细胞癌患者中的应用提供了理论基础[8][9]。

随着研究深入,PCSK9的非代谢功能逐渐被揭示,尤其在肿瘤领域的作用引发广泛关注。临床证据显示,PCSK9在肝细胞癌、食管癌、乳腺癌、卵巢癌等多种实体瘤中异常高表达,且在原发性和转移性肝癌患者中与预后密切相关[4][5][10]-[12]。Alannan等人的研究明确指出,PCSK9在肝癌中处于脂质代谢与免疫的交叉节点,其异常表达同时影响肿瘤代谢微环境和免疫应答过程[13]。孟德尔随机化研究证实,PCSK9抑制剂与乳腺癌、胃癌等肿瘤发生风险降低存在因果关联,提示其潜在的抗肿瘤价值[14]-[16]。但He等人的研究却发现PCSK9可以抑制c-Jun氨基末端激酶(JNK)信号通路,进而发挥抑制肝癌细胞生长的效应[17],这与主流研究结论相悖。然而,在肝细胞癌发生发展的过程中,PCSK9分子到底有什么生物学功能?其抑制剂的抗肝癌效应是靠单一路径还是多种协同机制共同发挥作用呢?PCSK9促癌与抑癌的争议性结论背后的核心影响因素是什么?能否成为肝细胞癌治疗的新策略?这些核心问题尚未系统阐明,故开展相关进展研究。

2. PCSK9 在肝细胞癌发生发展中的作用

2.1. 表达特征与预后关联

在肝细胞癌组织中 PCSK9 呈现显著高表达特征(图 1), 且其表达水平与患者的病理分期、转移状况以及生存预后密切相关[18]。临床标本检测加上 TCGA 和 GEO 数据库经生物信息学解析发现, 肝细胞癌病灶里的 PCSK9 其 mRNA 和蛋白表达水平均显著高于癌旁正常组织, 这一表达特征与 PCSK9 在卵巢癌、乳腺癌中的表现一致[11] [19] [20]。Weiss 等人的研究进一步证实, 在原发性和转移性肝肿瘤合并高胆固醇血症的患者中, PCSK9 表达水平显著升高, 且与肿瘤进展程度呈正相关[12]。

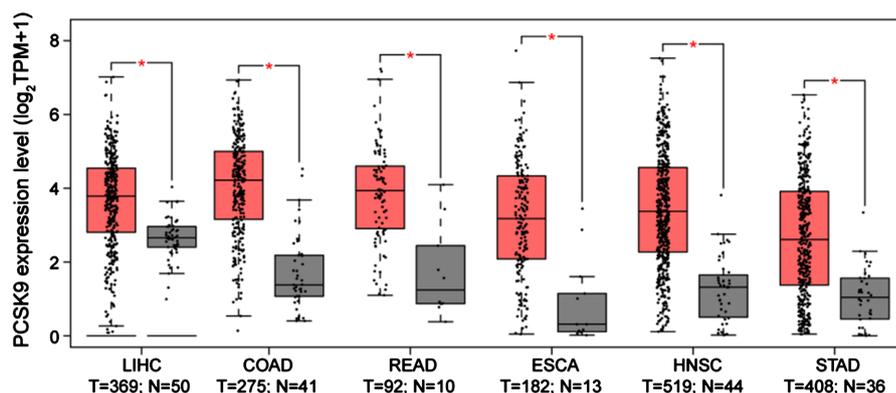


Figure 1. Analysis of PCSK9 expression differences between tumor (T) and normal (N) Patients in the TCGA database
图 1. TCGA 数据库 PCSK9 在肿瘤(Tumor, T)和正常患者(Normal, N)间的表达差异分析

临床相关性分析显示, PCSK9 的表达水平跟疾病进展联系紧密, 其高表达和肿瘤临床分期进展、浸润程度、淋巴结扩散还有血管浸润都呈显著正相关, PCSK9 高表达的患者术后复发风险显著升高, 总体生存期及无病生存期明显缩短(图 2), 提示 PCSK9 可作为肝细胞癌预后评估的潜在生物标志物[4]。类似地, 在乳腺癌中, 血清 PCSK9 水平与肿瘤分化程度、病理分期进展、淋巴结播散密切相关, PCSK9 高表达的患者化疗敏感性更低, 预后更差, 进一步证实 PCSK9 在多种肿瘤中异常表达, 且与肿瘤恶性程度密切相关[21]。

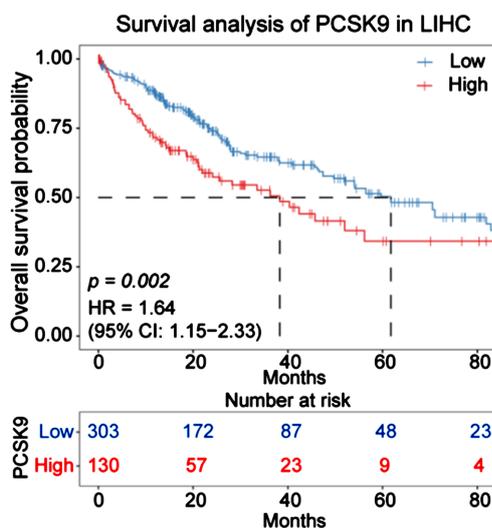


Figure 2. Comparison of survival curves between patients with high and low PCSK9 expression based on TCGA data
图 2. 基于 TCGA 数据库 PCSK9 高低表达患者的生存曲线比较

2.2. 功能角色：促癌因子的多重作用

PCSK9 作为促癌因子，通过从多个途径参与肝细胞癌的发生发展，包括增殖、侵袭、转移及免疫逃逸等关键环节。在增殖与侵袭方面，PCSK9 通过重塑胆固醇代谢途径为肝细胞癌提供能量支持，在 AGXT2 通过 LDLR 对胆固醇代谢抑制肝癌进展的机制研究中，PCSK9 作为通路相关分子，其高表达可干扰 LDLR 功能，促进肝癌细胞对胆固醇的摄取和异常代谢，进而支持肿瘤细胞的快速增殖与侵袭转移[22]。此外，Rademaker 等人的研究发现，PCSK9 可通过胆固醇依赖机制驱动肿瘤转移器官选择性，这一机制在胰腺癌中得到证实，提示其在肝细胞癌转移过程中可能发挥类似作用[23]。

PCSK9 还通过抑制免疫相关通路促进肝癌进展。研究表明，PCSK9 可降解肿瘤细胞表面的主要组织相容性复合体 I 类分子(MHC-I) (图 3)，削弱抗原呈递功能，帮助肿瘤细胞逃避免疫监视[24]；同时，PCSK9 还能干扰 LDLR 介导的 T 细胞受体回收与信号传导，抑制 CD8⁺T 细胞功能，减少干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子的分泌，进一步促进免疫逃逸[25]。Hu 等人的最新研究揭示了 PCSK9 介导肝癌免疫逃逸的新机制：PCSK9 可通过上调 FLI1 介导的 SPP1 和 PD-L1 表达，抑制抗肿瘤免疫反应，而阻断 PCSK9 可显著降低 SPP1 和 PD-L1 水平，逆转免疫逃逸[26]。

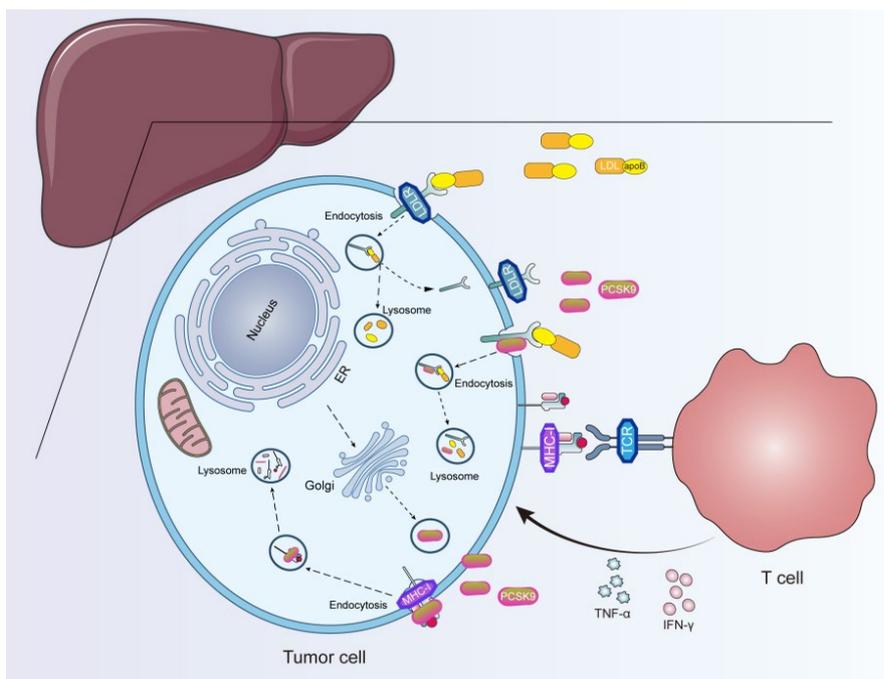


Figure 3. Schematic diagram illustrating the mechanism by which PCSK9 downregulates MHC-I and LDLR
图 3. PCSK9 降低 MHC-I 和 LDLR 的机制示意图

2.3. 争议性研究：PCSK9 潜在的抑癌效应

目前多数研究证实 PCSK9 在肝癌中发挥促癌作用，但 He 等人的研究提出了相反结论，其发现 PCSK9 可与肝癌细胞内的 GSTP1 直接结合，通过抑制 JNK 信号通路激活，减少下游促增殖、促凋亡相关蛋白表达，最终抑制肝癌细胞生长[17]，该结论颠覆了对 PCSK9 功能的传统认知，引发其在肝癌中作用的争议。同时该研究还发现，低表达 GSTP1 的肝癌细胞系中 PCSK9 的抑癌效应显著减弱，提示 GSTP1 是 PCSK9 发挥抑癌作用的关键分子，也证实 PCSK9 在肝癌中的功能并非单一促癌，其作用效果受细胞内其他分子表达水平的调控。

2.4. 研究结果差异的潜在成因分析

PCSK9 在肝癌中呈现促癌与抑癌的双重效应争议，核心与细胞系、体内外环境及 PCSK9 翻译后修饰状态差异相关：主流促癌研究采用的是 HepG2 等 GSTP1 低表达细胞系，而 He 等人的研究采用 MHCC-97H 等 GSTP1 高表达细胞系，为其抑癌效应提供了分子基础[17]；其次，体外实验仅能体现 PCSK9 对细胞自身信号通路的调控，而体内复杂的肿瘤微环境如：PCSK9 的糖基化修饰会增强其与 LDLR 结合能力进而促癌，特定位点磷酸化修饰则会增强其与 GSTP1 结合能力进而抑癌，不同实验体系导致的修饰状态差异，也会产生截然相反的功能结论。

3. PCSK9 抑制剂抗肝癌的作用机制

PCSK9 抑制剂的抗肝癌作用并非依赖单一机制，而是通过代谢调控、直接作用于肿瘤细胞、调节肿瘤免疫微环境及增敏其他疗法等多重途径实现，各机制间相互协同，共同发挥抗肿瘤效应，这也是其展现出良好应用前景的核心原因。

3.1. 代谢调控机制

胆固醇代谢重编程是肝细胞癌的重要特征，肿瘤细胞通过异常调控胆固醇的摄取、合成及代谢满足其快速增殖的需求，而 PCSK9 抑制剂通过经典机制对胆固醇代谢的调控成为其抗肝癌的重要途径[27]。PCSK9 抑制剂可以减少 PCSK9 导致 LDLR 的内化降解，从而增强肝脏对血清 LDL-C 的摄取，降低外周血 LDL-C 水平[28]。对于肝癌细胞而言，LDL-C 供应减少可直接破坏肿瘤细胞膜脂筏结构——脂筏作为 EGFR、AKT/mTOR 等致癌信号分子的聚集平台，其结构完整性破坏会导致下游信号通路激活受阻，进而抑制肝癌细胞的增殖、存活及代谢活性[29]。体外研究显示，依洛尤单抗作用于肝癌细胞后，细胞膜脂筏的完整性被严重破坏，EGFR 磷酸化程度降低，AKT/mTOR 信号通路的激活受到明显抑制，细胞的增殖能力明显降低[20]。另外，Li 等人的研究显示，蟾毒灵可以调控 PCSK9 介导的胆固醇代谢，诱导肿瘤相关巨噬细胞极化，增强肿瘤免疫，进一步证实了 PCSK9 在代谢与免疫交叉调控中的关键作用[28]。

3.2. 直接抗肿瘤机制

PCSK9 抑制剂可直接作用于肝癌细胞，抑制其恶性生物学行为，这一效应在细胞实验中已得到初步验证。一方面，PCSK9 抑制剂可诱导肝癌细胞凋亡并阻滞细胞周期。尽管直接针对肝癌细胞的研究仍在开展，但相关机制可从其对其他细胞的作用推导——杨晓丽等人的研究发现，依洛尤单抗可抑制 H2O2 诱导的血管内皮细胞凋亡，通过降低 Caspase-3 表达、稳定线粒体膜电位发挥抗凋亡作用，推测其对肝癌细胞可能通过类似机制诱导凋亡[30]。此外，PCSK9 抑制剂还能将肝癌细胞周期阻滞于 G0/G1 期，减少 S 期细胞比例，从而抑制细胞增殖，这一效应可能与调控周期蛋白 D1、p21 的表达有关[22]。

另一方面，PCSK9 抑制剂能显著抑制肝癌细胞的侵袭、迁移及上皮-间质转化(EMT)。体外研究证实，PCSK9 通过激活 MAPK/ERK 信号通路促进卵巢癌细胞侵袭转移，敲减 PCSK9 可降低通路关键分子表达，逆转 EMT 进程，减少 Vimentin、Snail 等 EMT 标志物的表达，增加 E-cadherin 的表达，依洛尤单抗处理后的肝癌细胞侵袭能力下降约 60%，迁移能力下降约 55% [11]。

此外，PCSK9 抑制剂还有着改变肝癌干细胞特性的潜在作用，这与肿瘤复发和耐药密切相关。研究显示，下调 PCSK9 表达水平会使前列腺癌细胞对铁死亡激活剂 RSL3 的反应能力增强，并且铁死亡过程和肿瘤干细胞生命维持联系紧密[31]；在肝细胞癌方面，PCSK9 抑制剂干预时可能通过影响铁死亡或者胆固醇代谢途径使肝癌干细胞干性变弱进而消除肿瘤复发和转移的根本原因，流式细胞术检测发现，用 PCSK9 抑制剂处理后，CD133⁺和 CD44⁺这些肝癌干细胞标志物的阳性细胞比例下降约 30%~40%，不过这作用机制还需要更多实验数据来证明[32] [33]。

3.3. 调节肿瘤免疫微环境机制

调节肿瘤免疫微环境是 PCSK9 抑制剂抗肝癌的核心机制之一,其通过多重途径重塑免疫微环境,增强抗肿瘤免疫应答[34]。首先,PCSK9 抑制剂可增强肿瘤抗原呈递能力。研究显示 PCSK9 可降解肿瘤细胞表面的 MHC-I 分子,降低其抗原提呈能力,而通过 PCSK9 抑制剂可有效阻碍 PCSK9,使肝癌细胞表面 MHC-I 分子表达量增升,促进肿瘤抗原递送 CD8⁺T 细胞,增强了 T 细胞对肝癌细胞的识别和清除能力[35]。Meng 等人构建的双功能 RNA 调控系统通过强化 MHC-I 类抗原呈递,成功逆转了肿瘤免疫逃逸。这一发现为 PCSK9 抑制剂与抗原提呈优化方案的联合应用提供了新的研究方向[36]。

其次,PCSK9 抑制剂可调节肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的功能极化。TAM 在肝细胞癌微环境中以 M2 型(促癌表型)为主,通过分泌抗炎因子、促进血管新生等支持肿瘤进展。钟琬娟等人的研究表明,胆固醇代谢重编程可影响巨噬细胞的极化方向,高胆固醇环境会促进 TAM 向 M2 型极化[3];而 PCSK9 抑制剂通过降低肿瘤微环境中的胆固醇水平,可抑制 TAM 向 M2 型极化,促进其向 M1 型(抗肿瘤表型)转化,增强巨噬细胞的吞噬功能及促炎因子(如 TNF- α 、IL-6)分泌,减少抗炎因子(如 IL-10)的表达,进而激活抗肿瘤免疫反应[37]。Li 等人的研究证实,蟾毒灵通过调控 PCSK9 介导的胆固醇代谢,诱导 TAM 向 M1 型极化,抑制肝癌进展,进一步支持了 PCSK9 抑制剂对巨噬细胞极化的调控作用[28]。

3.4. 增敏其他疗法的协同作用

PCSK9 抑制剂与现有肝癌治疗手段联合使用时,可发挥协同增效作用,为克服治疗耐药提供新策略。晚期肝细胞癌的一线靶向疗法是索拉非尼和仑伐替尼,但耐药现象,而 Jin 团队做实验表明氟苯达唑能借由 PCSK9 介导的抑制途径降低肝癌细胞增殖能力并提高仑伐替尼抗肿瘤活性,这给 PCSK9 抑制剂和仑伐替尼协同应用奠定科学基础[38]。在与免疫抑制剂联合应用时,PCSK9 抑制剂的增敏效应更为显著。在临床像 PD-1/PD-L1 通路抑制剂这类免疫检查点阻断药物虽说已成肝细胞癌关键治疗策略,但其单药响应率较低,临床数据表明仅对 15%到 20%的患者起效,而 PCSK9 抑制剂能改变肿瘤免疫微环境的格局,可以提高 MHC-I 分子的呈递水平、恢复 T 细胞功能、调节巨噬细胞极化,进而显著增强免疫检查点抑制剂的抗肿瘤活性,打破机体的免疫耐受状态[5] [39]。体内外研究数据都证实,PCSK9 抑制剂与抗 PD-1 抗体联合治疗可显著增强抗肿瘤效果,延长荷瘤小鼠生存期,为这一联合策略的临床转化提供了扎实的实验基础[40]。

此外,PCSK9 抑制剂还能增强化疗效果。研究表明,在乳腺癌患者中,PCSK9 高水平表达与化疗耐药性增强有关,而 PCSK9 抑制剂可以提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性[41]。在肝细胞癌中,PCSK9 高表达可能通过影响代谢调节和抗凋亡信号通路降低化疗敏感性。PCSK9 抑制剂与化疗药物(如多柔比星)联合使用时,可显著增强化疗药物对肝癌细胞的杀伤作用,并有效降低化疗耐药的发生率[42]。

4. 临床前与临床研究进展

4.1. 临床前研究

临床前研究充分地证明了 PCSK9 抑制剂拥有极为显著的抗肿瘤活性。肝癌细胞系实验观察显示,使用 siRNA 或 shRNA 技术使 Huh7、HepG2 等癌细胞中的 PCSK9 基因表达水平降低后,细胞增殖活性大幅降低、迁移和侵袭行为也被显著抑制,并且细胞周期进程停留在 G0/G1 阶段、细胞死亡比例明显上升[43]。Ferrarese 等学者的研究显示,“Mapo”蜜柑的活性成分可在 Huh7 肝癌细胞中下调 PCSK9 表达,并上调 LDLR 水平,进而抑制细胞增殖,这为天然产物靶向 PCSK9 用于联合疗法的可行性提供了实验依据[44]。

在动物模型研究中,AGXT2 过表达的肝癌细胞皮下成瘤实验显示,AGXT2 可通过调控 PCSK9/LDLR

通路抑制肝癌生长,而 PCSK9 抑制剂——依洛尤单抗可增强这一抑制效应,使肿瘤体积减少约 60%且体重减轻约 55%,并且荷瘤宿主的中位生存期从 28 天延长到 45 天[4]。此外,依洛尤单抗联合 PD-1 抑制剂的动物实验显示,联合治疗组的肿瘤消退率(80%)显著高于单独依洛尤单抗组(35%)和单独 PD-1 抑制剂组(45%),且肿瘤组织中 CD8+T 细胞的浸润数量显著增加(增加约 60%),M1 型巨噬细胞的比例显著升高(升高约 40%),进一步证实了 PCSK9 抑制剂与免疫治疗的协同效应[5]。

需要注意的是,在部分高表达 GSTP1 的肝癌动物模型中,PCSK9 抑制剂的抗肿瘤效果有所减弱,这也验证了细胞系差异对 PCSK9 功能及抑制剂疗效的影响,提示在临床前研究中需选择多种不同基因背景的细胞系和动物模型,以更全面地评估 PCSK9 抑制剂的疗效。

4.2. 临床研究进展

目前,针对 PCSK9 抑制剂抗肝癌的前瞻性临床试验仍在进行中,但回顾性分析、孟德尔随机化研究等已经提供了重要的临床证据。临床样本分析发现,原发性和转移性肝肿瘤患者中,PCSK9 表达水平与肿瘤负荷及预后相关[12]。孟德尔随机化研究表明,PCSK9 抑制剂对包括肝细胞癌在内的消化系统肿瘤具有预防和治疗潜力[16] [45]。

PCSK9 抑制剂在心血管疾病中的临床应用为其在肝癌患者中的使用提供了安全性参考。金子安、周立强等人的研究都证实,使用依洛尤单抗治疗未出现严重不良反应,长期使用安全性良好并且可以通过抗炎、抗氧化及免疫调节作用,为合并心血管疾病的肝癌患者带来额外获益[6] [7]。此外,PCSK9 抑制剂在代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)患者中的应用研究显示,其可有效调节血脂代谢,改善肝脏脂肪变性,为合并 MAFLD 的肝癌患者提供了安全用药的间接证据[8]。尽管尚未有专门针对 PCSK9 治疗肝细胞癌的 III 期临床试验结果公布,但 Bao 等人的综述总结了 PCSK9 靶向治疗从基础到临床的转化进展,强调了其在肿瘤治疗中的潜在价值,为肝细胞癌的临床研究提供了重要参考[46]。

5. 挑战与未来展望

5.1. 当前面临的挑战

PCSK9 抑制剂在肝细胞癌领域的应用有着不错的研究前景,但要走向临床应用仍需解决几个难题。其中生物指标不明确是关键难点之一,现有研究证实 PCSK9 在肝细胞癌中高表达,但并非所有高表达患者都能从 PCSK9 抑制剂治疗中获益,还需寻找能预测疗效的生物标志物组合,如 PCSK9 表达水平联合特定基因突变(如 EGFR、PI3K、NR112)、代谢物特征(如胆固醇衍生物、木蜡酰鞘磷脂)或免疫表型(如 PD-L1 表达、T 细胞浸润水平、FLI1/SPP1 表达),此外还需纳入 GSTP1 表达水平等与 PCSK9 功能争议相关的分子指标,以筛选优势获益人群,实现精准治疗[5] [14] [26] [44] [47]。

其次,最佳联合治疗方案尚未确定。PCSK9 抑制剂与索拉非尼、仑伐替尼、PD-1/PD-L1 抑制剂、化疗等联合使用的协同效应已得到初步证实,但联合用药的剂量、时序、给药途径及治疗周期等仍需优化。以及不同联合方案的疗效差异及机制尚不明确,需要开展针对性的临床前和临床试验进行探索[5] [39]。

第三,长期安全性数据有限,虽然 PCSK9 抑制剂在心血管疾病患者中的长期安全性已得到证实。但是肝癌患者常伴随肝功能损伤,且可能同时接受多种治疗(例如化疗或靶向治疗)。因此,肝癌患者长期使用 PCSK9 抑制剂是否会增加肝毒性或免疫相关不良反应的风险,仍需要通过长期随访观察来评估。此外,PCSK9 抑制剂对肝癌患者脂质代谢的长期影响以及可能导致的代谢紊乱相关并发症(例如脂肪肝和胰腺炎)也需要进一步评估[48] [49]。

最后,PCSK9 抑制剂的耐药机制尚不明确,肿瘤细胞可能通过激活替代信号通路(如 STAT3、Wnt)、调节代谢重编程(如增强内源性胆固醇合成)、上调其他免疫检查点分子或免疫抑制性细胞因子(如 SPP1)

等方式产生耐药，目前关于 PCSK9 抑制剂的耐药机制研究仍不完善，亟需深入探索以制定应对策略，如开发耐药逆转剂或联合靶向耐药通路的药物[26] [50]。

5.2. 未来展望

目前 PCSK9 抑制剂在肝细胞癌治疗中的临床有效性证据仍较为有限，其临床应用前景尚需大样本、多中心的前瞻性临床试验进一步验证。为此，未来可从以下几个方向重点突破：在机制与生物标志物研究方面，应进一步明确 PCSK9 在肝细胞癌中的特异性作用机制，并利用多组学技术筛选能预测疗效的生物标志物组合，构建患者分层模型。建议将 PCSK9 表达水平与特定基因突变、代谢物特征、免疫微环境指标等相结合，形成综合性的疗效预测评分系统，为临床试验中的患者筛选提供依据。

在临床试验设计方面，应优先开展前瞻性、多中心、随机对照研究。重点探索 PCSK9 抑制剂与现有标准治疗(如 PD-1/PD-L1 抑制剂等)的联合方案。试验设计需系统优化联合用药的剂量、给药时序和治疗周期，例如，研究预先使用 PCSK9 抑制剂重塑免疫微环境后再联合免疫治疗，是否优于同步给药策略。患者入组标准应基于前述生物标志物进行分层，以精准识别潜在获益人群，提高试验成功率与临床指导价值。

在药物研发方面，除了现有的单克隆抗体类 PCSK9 抑制剂外，还可探索针对肝癌的新型抑制剂，例如小分子药物和 siRNA 疗法。开发针对 PCSK9 的 siRNA 药物，可直接抑制肝癌细胞中 PCSK9 的表达，避免全身给药带来的潜在副作用，从而提高治疗的特异性[51]。此外，还可以开发 PCSK9 疫苗或双特异性抗体(例如 PCSK9/PD-L1 双特异性抗体)，以进一步增强抗肿瘤效果[36] [46]。

总之，PCSK9 抑制剂在肝细胞癌领域的应用尚处于探索阶段，从机制理解、生物标志物发现到临床试验设计，均需秉持科学严谨的态度，逐步推进其临床转化，最终为患者带来切实的治疗获益。

6. 结论

作为连接代谢紊乱与肝细胞癌的关键分子，PCSK9 在肝细胞癌组织中可以通过调控胆固醇代谢重编程、促进细胞增殖侵袭、诱导免疫逃逸等多重机制推动肿瘤进展。相应的，PCSK9 抑制剂通过调节机体代谢、直接抑制肿瘤生长、改造癌周免疫环境并提高其他治疗手段敏感性等方面展现出从“心血管保护”到“肝癌治疗”的跨界潜力。前期实验及临床研究已证实 PCSK9 抑制剂对肝癌的抑制及联合治疗的协同价值，揭示了其调控肿瘤免疫微环境的新机制，提供了安全性证据及生物标志物参考，为其临床转化提供了更坚实的理论基础。

尽管目前在肝细胞癌精准医疗方面特别是免疫联合疗法中，PCSK9 抑制剂有着不错应用前景，但这一领域还有很多未解决的问题，如生物标志物不明确、最佳联合疗法缺失、长期安全数据不足、耐药机制不清楚等，不过随着创新抑制剂接连出现、联合治疗策略不断改进、精准医疗技术飞速发展，PCSK9 抑制剂有望在未来治疗方案里处于核心位置，并且通过大规模多中心临床研究和机制解析持续推进深入研究其抗肿瘤效果，为肝细胞癌患者提供新的治疗途径。

基金项目

昆明医科大学抗炎与免疫调节药物研究科技创新团队项目(CXTD202203)。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

- [2] Varanasi, S.K., Chen, D., Liu, Y., Johnson, M.A., Miller, C.M., Ganguly, S., *et al.* (2025) Bile Acid Synthesis Impedes Tumor-Specific T Cell Responses during Liver Cancer. *Science*, **387**, 192-201. <https://doi.org/10.1126/science.adl4100>
- [3] 钟婉娟, 杨雨桐, 黄功华, 郑婷婷. 胆固醇代谢在肿瘤微环境中的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2025, 31(9): 812-820.
- [4] 陈田. 标志物 AGXT2 通过 LDLR 调控细胞内胆固醇代谢重编程抑制肝癌生长转移的机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2024.
- [5] 马琳, 李淑娟. PCSK9: 肿瘤发生和发展中的新兴角色及治疗潜力[J]. 肿瘤, 2025: 1-7.
- [6] 金子安, 陈阳. 依洛尤单抗对他汀类药物不耐受的经皮冠状动脉介入术后患者血脂及炎症因子的影响[J]. 心血管病防治知识, 2025, 15(12): 15-18.
- [7] 周立强. 依洛尤单抗注射液对急性冠脉综合征患者凝血功能的影响[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2025.
- [8] Pezzoli, A., Abenavoli, L., Scarcella, M., Rasetti, C., Svegliati Baroni, G., Tack, J., *et al.* (2025) The Management of Cardiometabolic Risk in MAFLD: Therapeutic Strategies to Modulate Deranged Metabolism and Cholesterol Levels. *Medicina*, **61**, Article No. 387. <https://doi.org/10.3390/medicina61030387>
- [9] Theocharidou, E. and Gossios, T. (2025) Effect of Statins and PCSK9 Inhibition on Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Journal of Digestive Diseases*, **26**, 392-397. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.70011>
- [10] 张伟琦, 张婷, 李帅. DCE-MRI 参数、血清 PCSK9 水平与乳腺癌患者病理特征及化疗敏感性的相关性[J]. 沈阳医学院学报, 2025, 27(6): 619-625.
- [11] 吴敏敏, 骆婕, 廖凤儿, 郑婷, 范荻, 郭琴. PCSK9 通过 MAPK/ERK 通路促进卵巢癌细胞体外增殖和侵袭的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(3): 444-452.
- [12] Weiss, T.S. and Buechler, C. (2025) Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Induction in Hypercholesterinemic Patients with Primary and Metastatic Liver Tumors. *Anticancer Research*, **45**, 1171-1180. <https://doi.org/10.21873/anticancer.17504>
- [13] Jin, W., Yu, J., Su, Y., Lin, H., Liu, T., Chen, J., *et al.* (2023) Drug Repurposing Flubendazole to Suppress Tumorigenicity via PCSK9-Dependent Inhibition and Potentiate Lenvatinib Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Biological Sciences*, **19**, 2270-2288. <https://doi.org/10.7150/ijbs.81415>
- [14] 闵茜, 董熠, 刘书平, 李清清. PCSK9 抑制剂和 HMG-CoA 还原酶抑制剂降低乳腺癌发生风险: 代谢介导的孟德尔随机化证据[J]. 临床与病理杂志, 2025, 45(5): 539-550.
- [15] 林猷图. 降脂药物靶基因与泌尿及男生殖系统肿瘤风险的关联: 一项药物靶向孟德尔随机化研究[D]: [硕士学位论文]. 海口: 海南医科大学, 2025.
- [16] Ma, K., Wang, H., Du, Y., Chen, T., Yang, D., Li, Y., *et al.* (2025) Mendelian Randomization Assessment of the Genetic Effects of Lipid-Lowering Drugs on Digestive System Cancers. *Food Science & Nutrition*, **13**, e70293. <https://doi.org/10.1002/fsn3.70293>
- [17] He, M., Hu, J., Fang, T., Tang, W., Lv, B., Yang, B. and Xia, J. (2021) Protein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibits Hepatocellular Carcinoma Growth by Interacting with GSTP1 and Suppressing the JNK Signaling Pathway. *Cancer Biology & Medicine*, **19**, 90-103.
- [18] Zhang, S., Zhu, X., Feng, L., Li, X., Liu, X., Sun, H., *et al.* (2021) PCSK9 Promotes Tumor Growth by Inhibiting Tumor Cell Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma. *Experimental Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00218-1>
- [19] Jacome Sanz, D., Raivola, J., Karvonen, H., Arjama, M., Barker, H., Murumägi, A., *et al.* (2021) Evaluating Targeted Therapies in Ovarian Cancer Metabolism: Novel Role for PCSK9 and Second Generation mTOR Inhibitors. *Cancers*, **13**, Article No. 3727. <https://doi.org/10.3390/cancers13153727>
- [20] Li, T., Wu, R. and Luo, K.Q. (2025) PCSK9 Promotes the Malignancy of Triple-Negative Breast Cancer Cells by Reducing Cholesterol Levels at the Plasma Membrane to Activate EGFR and HER3. *Advanced Science*, **12**, e2408514. <https://doi.org/10.1002/advs.202408514>
- [21] Ruscica, M., Macchi, C., Gandini, S., Macis, D., Guerrieri-Gonzaga, A., Aristarco, V., *et al.* (2024) Prognostic Value of PCSK9 Levels in Premenopausal Women at Risk of Breast Cancer—Evidence from a 17-Year Follow-Up Study. *Cancers*, **16**, Article No. 1411. <https://doi.org/10.3390/cancers16071411>
- [22] Chen, T., Xiang, L., Zhang, W., Xia, Z. and Chen, W. (2024) AGXT2 Suppresses the Proliferation and Dissemination of Hepatocellular Carcinoma Cells by Modulating Intracellular Lipid Metabolism. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **11**, 1623-1639. <https://doi.org/10.2147/jhc.s470250>
- [23] Boonkaew, B., Saththawiwat, N., Pachane, B.C., Brett, L.M., Tangkijvanich, P. and Ariyachet, C. (2025) Palmitic Acid Reduces LDLR-Dependent Uptake of Macrophage-Derived Extracellular Vesicles by Hepatoma Cells. *Non-Coding RNA Research*, **13**, 71-83. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2025.04.007>

- [24] Liu, X., Bao, X., Hu, M., Chang, H., Jiao, M., Cheng, J., *et al.* (2020) Inhibition of PCSK9 Potentiates Immune Checkpoint Therapy for Cancer. *Nature*, **588**, 693-698. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2911-7>
- [25] Yuan, J., Cai, T., Zheng, X., Ren, Y., Qi, J., Lu, X., *et al.* (2021) Potentiating CD8+ T Cell Antitumor Activity by Inhibiting PCSK9 to Promote LDLR-Mediated TCR Recycling and Signaling. *Protein & Cell*, **12**, 240-260. <https://doi.org/10.1007/s13238-021-00821-2>
- [26] Hu, C., Qin, M., Lai, W., Zhou, H., Yuan, C., Liu, Y., *et al.* (2025) Blocking PCSK9 Suppresses Hepatocellular Carcinoma Immune Escape by Decreasing Fli1-Mediated SPP1 and PD-L1 Expression. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **13**, e012586. <https://doi.org/10.1136/jitc-2025-012586>
- [27] Siddiq A, A. and Martin, A. (2022) Crocetin Exerts Hypocholesterolemic Effect by Inducing LDLR and Inhibiting PCSK9 and Sortilin in HepG2 Cells. *Nutrition Research*, **98**, 41-49. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.08.005>
- [28] Li, Y., Chen, Y., Zhao, C., Yang, Y., Zhang, M., Cheng, H., *et al.* (2024) Arenobufagin Modulation of Pcsk9-Mediated Cholesterol Metabolism Induces Tumor-Associated Macrophages Polarisation to Inhibit Hepatocellular Carcinoma Progression. *Phytomedicine*, **128**, Article ID: 155532. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155532>
- [29] Qin, W., Yang, Z., Li, M., Chen, Y., Zhao, X., Qin, Y., *et al.* (2020) High Serum Levels of Cholesterol Increase Antitumor Functions of Nature Killer Cells and Reduce Growth of Liver Tumors in Mice. *Gastroenterology*, **158**, 1713-1727. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.028>
- [30] 杨晓丽, 申志杰, 张瑶, 王友明. PCSK9 抑制剂依洛尤单抗对 H₂O₂ 导致的血管内皮细胞氧化损伤的影响[J]. 西部医学, 2025, 37(2): 191-197.
- [31] 王诗淳, 史明慧, 王丹琦, 刁舒, 崔金龙, 刘姝言, 袁帅, 靳英辉. PCSK9 调控前列腺癌细胞生物学功能和铁死亡敏感性的作用研究[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(3): 282-292.
- [32] Yang, Q., Wang, S., Liu, Y., Song, A., Wu, Z., Wan, S., *et al.* (2023) Targeting PCSK9 Reduces Cancer Cell Stemness and Enhances Antitumor Immunity in Head and Neck Cancer. *iScience*, **26**, Article ID: 106916. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106916>
- [33] Li, Y., Zhou, S., Fu, W., Li, X., Chen, T., Le, H., *et al.* (2025) A Versatile Immunomodulated nanoCRISPR Converter Augments the Susceptibility and Visibility of Tumors to the Immune System. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **122**, e2415100122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2415100122>
- [34] Fang, S., Zheng, L., Shu, G., Xiaoxiao, C., Guo, X., Ding, Y., *et al.* (2024) Multiple Immunomodulatory Strategies Based on Targeted Regulation of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 and Immune Homeostasis against Hepatocellular Carcinoma. *ACS Nano*, **18**, 8811-8826. <https://doi.org/10.1021/acsnano.3c11775>
- [35] Seidah, N.G. and Prat, A. (2021) The Multifaceted Biology of PCSK9. *Endocrine Reviews*, **43**, 558-582. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab035>
- [36] Meng, C., Zhang, H., Yi, X., Kong, G., Zhang, X., Wang, B., *et al.* (2025) Reversal of Tumour Immune Evasion via Enhanced MHC-Class-I Antigen Presentation by a Dual-Functional RNA Regulated System. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 258. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02480-x>
- [37] 张嘉瑜, 朱馨婷, 韩冷, 张正筠, 黄修燕, 张靖, 李婕, 郭澄, 杨全军. 基于肿瘤免疫调控作用的胆固醇代谢研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(11): 1500-1505.
- [38] Rossi, I., Marodin, G., Lupo, M.G., Adorni, M.P., Papotti, B., Dall'Acqua, S., *et al.* (2024) Gene Silencing of Angiopoietin-Like 3 (ANGPTL3) Induced De Novo Lipogenesis and Lipid Accumulation in Huh7 Cell Line. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 3708. <https://doi.org/10.3390/ijms25073708>
- [39] 姜文鑫, 刘鹏. 肿瘤免疫治疗与脂质代谢异常[J]. 肿瘤防治研究, 2025, 52(5): 355-360.
- [40] Xu, W., Hu, M., Lu, X., Lao, Y., Ma, N., Wang, Y., *et al.* (2024) Inhibition of PCSK9 Enhances the Anti-Hepatocellular Carcinoma Effects of TCR-T Cells and Anti-Pd-1 Immunotherapy. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 3942-3955. <https://doi.org/10.7150/ijbs.93668>
- [41] Sun, P., Han, F., Li, X., Wu, C., Deng, T., He, J., *et al.* (2025) Silencing PCSK9 Reshapes the Spatiotemporal Activation of STING for Safe and Effective Cancer Immunotherapy. *Nature Communications*, **16**, Article No. 11622. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-66630-x>
- [42] Zhang, X., Zhao, W., Nguyen, G.N., Zhang, C., Zeng, C., Yan, J., *et al.* (2020) Functionalized Lipid-Like Nanoparticles for *in Vivo* mRNA Delivery and Base Editing. *Science Advances*, **6**, eabc2315. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc2315>
- [43] Patrono, C. and Volpe, M. (2021) PCSK9 Inhibition: Not Just LDL-Cholesterol Knock Down: A Glimmer for Cancer. *European Heart Journal*, **42**, 1130-1131. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab047>
- [44] Yuan, C., Hu, C., Zhou, H., Liu, W., Lai, W., Liu, Y., *et al.* (2025) L-Methionine Promotes CD8+ T Cells Killing Hepatocellular Carcinoma by Inhibiting NR1H2/PCSK9 Signaling. *Neoplasia*, **64**, Article ID: 101160. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2025.101160>

-
- [45] 虞燕波, 支德源. PCSK9 抑制剂的应用与消化道肿瘤之间的因果关系: 一项药物靶向孟德尔随机化研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(22): 2353-2356.
- [46] Lao, M., Zhang, X., Li, Z., Sun, K., Yang, H., Wang, S., *et al.* (2025) Lipid Metabolism Reprograming by SREBP1-PCSK9 Targeting Sensitizes Pancreatic Cancer to Immunochemotherapy. *Cancer Communications*, **45**, 1010-1037. <https://doi.org/10.1002/cac2.70038>
- [47] Mehranzadeh, E., Crende, O., Badiola, I. and Garcia-Gallastegi, P. (2022) What Are the Roles of Proprotein Convertases in the Immune Escape of Tumors? *Biomedicines*, **10**, Article No. 3292. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123292>
- [48] Rimbert, A., Smati, S., Dijk, W., Le May, C. and Cariou, B. (2021) Genetic Inhibition of *pcsk9* and Liver Function. *JAMA Cardiology*, **6**, 353-354. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.5341>
- [49] Klose, G., Gouni-Berthold, I. and März, W. (2023) Primary Disorders of Lipid Metabolism: Their Place in Current Dyslipidemia Guidelines and Treatment Innovations. *Die Innere Medizin*, **64**, 895-906. <https://doi.org/10.1007/s00108-023-01524-y>
- [50] Sun, Y., Zhang, H., Meng, J., Guo, F., Ren, D., Wu, H., *et al.* (2022) S-Palmitoylation of PCSK9 Induces Sorafenib Resistance in Liver Cancer by Activating the PI3K/AKT Pathway. *Cell Reports*, **40**, Article ID: 111194. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111194>
- [51] 杨明明, 陈忱. 小核酸药物的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2024, 52(5): 77-85.