

Research Progress of PCSK9 Inhibitors in the Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease

Wenjia Liu^{1,2} Shunbao Li^{2*}

1. Chengde Medical University Graduate School, Chengde, Hebei, 067000, China
2. First Central Hospital of Baoding City, Baoding, Hebei, 071000, China

Abstract

This article summarizes the working principle, clinical efficacy, safety performance and current application of PCSK9 inhibitors, by blocking the interaction between PCSK9 and low-density lipoprotein receptor (LDLR), this mechanism greatly reduces low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentration. In the clinical application stage, attention should be paid to the impact of individual differences, special populations and gender factors, and the prediction model can assist in identifying patients with poor treatment response.

Keywords

PCSK9 inhibitors; atherosclerotic cardiovascular disease; Research progress

PCSK9 抑制剂在动脉粥样硬化性心血管疾病治疗中的研究进展

刘文佳^{1,2} 李顺宝^{2*}

1. 承德医学院研究生学院, 中国·河北承德 067000
2. 保定市第一中心医院, 中国·河北保定 071000

摘要

PCSK9抑制剂作为一种新型的降脂药,在动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)治疗里起到了关键作用,此文章总结了PCSK9抑制剂的工作原理、临床疗效、安全性能以及目前的应用情形,通过阻止PCSK9跟低密度脂蛋白受体(LDLR)之间的相互作用,这种机制极大地降低了低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度,目前研究指出它拥有良好的安全性与耐受能力,但LDL-C水平长期维持过低的安全性仍有不同看法,处于临床应用阶段,应留意个体不同、特殊人群及性别因素所产生的影响,预测模型能辅助找出治疗反应欠佳的患者,未来研究需把重点放在作用机制深化、新型药物研发及联合治疗策略上,以达到进一步优化ASCVD防治效果的目的。

关键词

PCSK9抑制剂; 动脉硬化性心血管病; 研究进展

1 引言

动脉粥样硬化性心血管病(ASCVD)成了全球主要的致死、致残因素,其高发病率的态势以及对患者能力的影响,对公共卫生系统施加了沉重负担,统计数据披露,全球每年因ASCVD而产生的死亡人数大概占总体死亡数的30%,我国ASCVD发病率不断地往上攀升,已经成为损害大众健康的重大公共卫生问题^[1]。血脂水平呈现出异常,尤其低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的含量升高,是动脉粥样硬化性心

血管疾病(ASCVD)发生和进展的一个重要风险因素——LDL-C在血管内膜聚集是动脉粥样硬化斑块形成的起始步骤,而斑块持续地增大和破裂和急性心肌梗死、中风等重大事件直接挂钩^[2]。本文在整合现今研究的基础之上,全面总结了PCSK9抑制剂的作用机制、临床作用效果、安全性以及目前的应用状况,为临床实践提供了证据保障。

2 PCSK9的生物学功能及抑制剂的作用机制

PCSK9是一种由肝脏释放的丝氨酸蛋白酶,其基因定位于人类的第1号染色体,主要在肝脏、肾脏和小肠中存在,其中肝脏是其主要的合成场所^[3]。PCSK9的核心生理作用在于与肝细胞膜表面的低密度脂蛋白受体(LDLR)结合,形成PCSK9-LDLR复合物,从而促进LDLR的内化并在溶酶体中被降解,最终导致肝细胞表面LDLR数量的减少。LDLR

【作者简介】刘文佳(1998-),男,中国河北保定人,硕士在读,从事心血管疾病研究。

【通讯作者】李顺宝(1976-),男,中国河北保定人,博士、主任医师,主要研究方向:心血管研究方向。

是降低血液中 LDL-C 水平的关键分子，其数量减少会直接影响 LDL-C 的清除效率，导致血浆中 LDL-C 含量增加。氧化低密度脂蛋白可被吞噬细胞摄取形成泡沫细胞，而这种泡沫细胞是动脉粥样硬化斑块的重要组成部分。此外，氧化低密度脂蛋白还能刺激血管内皮细胞释放炎症因子，导致更多炎症细胞的聚集，从而加速斑块的发展并增加其不稳定性^[4]。

除了调节 LDLR 的代谢活动，PCSK9 还采用其他途径参与动脉粥样硬化的病理过程，PCSK9 可激发炎症细胞因子（如肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6）的生成，这些炎症因子会引发血管壁炎症反应的加重，PCSK9 或许会对血管内皮正常功能有影响，引起内皮型一氧化氮合酶（eNOS）的活性降低，由此降低一氧化氮（NO）的生成数量，一氧化氮为一种关键的血管扩张物质，其含量的减少可能引起血管舒缩功能失常，推动血小板进行凝集，也会使血栓形成的风险提高^[5]，基于这些功能，PCSK9 不只是在血脂调节中起关键作用，还成为加剧动脉粥样硬化的重要因素。

3 PCSK9 抑制剂在 ASCVD 治疗中的临床疗效

3.1 显著降低血脂水平，提升达标率

余杰伟针对急性冠脉综合征（ACS）患者实施的研究，进一步说明了 PCSK9 抑制剂在降低血脂方面的显著优势，此研究纳入了 234 名 ACS 患者，患者被随机分成了两组：一组采取联合治疗，另一组仅采用他汀治疗，研究所得表明，联合治疗组总胆固醇。进一步做分层分析显示，若患者基线 TC 达到适宜水平（ $< 5.2 \text{ mmol/L}$ ）或者处于升高水平（ $\geq 6.2 \text{ mmol/L}$ ）时，联合治疗的效果愈发突出，当 TC 处于 $5.2\sim 6.1 \text{ mmol/L}$ 的边缘升高水平时，两组之间差异无统计学方面的显著性（ $P=0.632$ ）^[6]。

李强的研究则聚焦于 LDL-C 的达标率。该研究纳入 200 例 ACS 患者，比较 PCSK9 抑制剂+阿托伐他汀与单纯阿托伐他汀的疗效，结果显示：治疗 6 个月后，联合治疗组 LDL-C 较基线降低 50% 以上的达标率为 88.3%，显著高于单纯他汀组的 37.1%（ $P < 0.001$ ）；在具体目标值方面，联合治疗组 LDL-C $< 1.8 \text{ mmol/L}$ 、 $< 1.4 \text{ mmol/L}$ 、 $< 1.0 \text{ mmol/L}$ 的达标率分别为 86.4%、69.9%、24.3%，均显著高于单纯他汀组的 25.8%、9.3%、0%^[7]。

3.2 改善动脉粥样硬化斑块特征

动脉粥样硬化患者的预后受斑块稳定性影响很大——稳定性较差的斑块（例如纤维帽较薄、脂质核心较大的斑块）更易破裂，引起急性血栓相关事件，就像引发急性心肌梗死，PCSK9 抑制剂不仅可降低血脂的水平，还可直接改进斑块的生物学特性，增添其稳定性。

郝敬严等人开展的研究，通过光学相干断层扫描（OCT）评估 PCSK9 抑制剂对斑块特征带来的影响^[8]，在此次研究里面，招募了 60 位患有极高风险 ASCVD 的患者，而且 LDL-C 的水平比较高），即刻把他们随机划分成两组：一种是联合治疗组，另一种为标准治疗组。处于基线与随访

36 周的那个时候，采用 OCT 检测斑块参数情况的研究，结果显示：36 周治疗结束后，联合治疗组的最小纤维帽厚度（FCT）增长幅度明显比标准治疗组大 [$(21.66 \pm 4.46) \mu\text{m}$ 跟 $(9.41 \pm 2.23) \mu\text{m}$ ， $P < 0.001$]；靶血管病变最小腔内面积（MLA）的增大程度也显著更明显 [$0.23 (0.16, 0.27)$ 平方毫米跟 $0.13 (0.09, 0.19 \text{ mm}^2)$ ， $P < 0.001$]；联合治疗组在最大脂质弧度减小幅度上更突出 [$(-18.13 \pm 3.60)^\circ$ vs $(-8.12 \pm 2.40)^\circ$ ， $P < 0.001$]。FCT 是衡量斑块稳定性的核心指标，一般认定 $FCT \geq 70 \mu\text{m}$ 的斑块是稳定的，而 FCT 的数 $< 65 \mu\text{m}$ ，暗示斑块存在高破裂风险；MLA 扩大加上脂质弧度减小体现斑块负荷减轻，这些结果说明，PCSK9 抑制剂也许可通过逆转动脉粥样硬化斑块不稳定的现象，减低斑块破裂与急性心血管事件出现的风险。

4 PCSK9 抑制剂的安全性与耐受性

当前的研究总体结果表明，PCSK9 抑制剂在安全性和耐受性方面表现良好。杨乐妍等在综述中指出，多项大规模临床试验（如 FOURIER、ODYSSEY OUTCOMES）均证实，PCSK9 抑制剂的不良反应发生率与安慰剂组无显著差异，且未发现严重的安全性问题^[9]。

此外患者的基础状态可能影响 PCSK9 抑制剂的安全性和有效性。Scicali 等的研究探讨了中性粒细胞与淋巴细胞比值（NLR）对家族性高胆固醇血症（FH）合并 ASCVD 患者的影响，结果提示高中性粒细胞与淋巴细胞比值可能降低 PCSK9 抑制剂的心血管获益^[10]。这一结果表明，当评估 PCSK9 抑制剂的安全性及有效性时，应全面考虑患者的基础炎症情况，为个性化治疗提供依据。

5. PCSK9 抑制剂的临床应用现状与挑战

5.1 治疗达标率与个体差异

即便 PCSK9 抑制剂疗效突出，但在实际的真实世界中，依旧有部分患者无法达成目标 LDL-C 水平，Duan 等人开展的研究是针对这一难题，借助 LASSO 回归分析构建起预测模型，意在明确与 PCSK9 抑制剂治疗后 LDL-C 未达标的相关因素。此研究把 748 例 ASCVD 患者纳入，随机把患者分成建模组，通过 LASSO 回归选出 5 个关键预测因子：他汀治疗强度，以这些要素构建的列线图预测模型，在建模组和验证组各自的曲线下面积（AUC）为 0.718 和 0.703，表现出较好的预测实力，此模型能为临床医生提供参考借鉴：针对基线 LDL-C 与 TC 数值较高、舒张压有所升高或 ALT 存在异常的患者，或许得调整治疗方案（像增加 PCSK9 抑制剂的给药剂量、联合其他降脂药剂）以提高达标率。

5.2 特殊人群中的应用

Scicali 等的研究把 30 例杂合子 FH（HeFH）患者纳入其中，钻研 PCSK9 抑制剂对循环 CD34+ 祖细胞（CD34+CPCs）和脉搏波速度（PWV）的影响^[11]，CD34+ 祖细胞是一类能进行血管修复的干细胞，其数量缩减说明血管修复能力变差；而 PWV 是评估动脉粥样硬化程度的一个

参数,其升高表明血管的弹性减弱了,属于动脉粥样硬化性心血管疾病的独立风险要素。研究结果说明:经过6个月PCSK9抑制剂的治疗后,患者的脉搏波速度(PWV)大幅降低(和治疗之前相比降低了10.96%, $P < 0.001$ 这个数值,而CD34+祖细胞极化状态(有部分病人极低,部分患者处于极高水平)得到好转,与健康对照组作比较,无明显的差异。CD34+祖细胞数量的改变与PWV的改变呈负相关, P 值 < 0.05),这说明CD34+祖细胞或许对血管僵硬度的改善起到一定作用,这一结果说明,PCSK9抑制剂不仅能让FH患者的LDL-C水平下降,还能经由改善血管修复能力和降低动脉的硬挺程度,起到维护血管的作用。

6 未来研究方向与展望

PCSK9抑制剂在ASCVD治疗中的应用仍有诸多问题亟待探索,未来研究可聚焦于以下方向:

第一,详细研究PCSK9抑制剂对Lp(a)降低作用的原理。目前已知,PCSK9抑制剂可以减少Lp(a)的含量,但其具体的工作原理尚未明了^[12]。Lp(a)的代谢方式与LDL-C有所区别,它的清除可能与其他受体(如清道夫受体)有关。探究PCSK9抑制剂对Lp(a)的调节模式或许能为设计专门降低Lp(a)的药物提供新方向,从而进一步减少ASCVD的残余风险。

第二,新型PCSK9抑制剂的研发。现有PCSK9抑制剂(如单克隆抗体)多需皮下注射,患者依从性受限;而siRNA类药物(如inclisiran)虽可每6个月注射一次,但仍非口服制剂。Ibrahim等通过分子动力学分析筛选出的K31和K34分子为新型抑制剂的研发提供了思路—这两种分子与PCSK9的结合能(-33.39 kcal/mol和-63.51 kcal/mol)显著强于现有抑制剂(-27.97 kcal/mol),且具有良好的药代动力学特性(如高溶解度、permeability)^[13]。如果未来能够研发出口服有效的小分子PCSK9抑制剂,将大幅提升患者的服药依从性,并扩大其在临床中的应用范围。

第三,探索联合治疗策略。梁思佳等的研究指出,ASCVD的病理机制复杂,单一靶点治疗难以完全阻断疾病进展^[14]。未来可探索PCSK9抑制剂与其他治疗手段的联合应用,如与抗炎药物(如秋水仙碱)联合以增强抗炎效果,与表观遗传调控药物(如microRNA抑制剂)联合以多靶点抑制动脉粥样硬化,或与其他新型降脂药物(如ANGPTL3抑制剂)联合以进一步降低LDL-C和残余风险。

7 结语

PCSK9抑制剂归属于新型降脂药,可阻断PCSK9跟LDLR的结合,进而有效降低LDL-C的水平,引导动脉粥样硬化斑块逆化,舒缓血管炎症,进而让重大不良心血管事件(MACE)的发生率下降,在治疗动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)上展现出明显优势。该物质的安全性及耐受性表现良好,但仍需留意LDL-C水平过低引发的长期影响,PCSK9抑制剂有潜力在ASCVD的预防和治疗中发挥

更重要效能,为推动患者预后的改善、降低疾病负担提供可靠支持。

参考文献

- [1] 邓浩轩,华军益.降低动脉粥样硬化性心血管疾病发病率相关血脂领域研究进展[J].心电与循环,2025,44(02):136-142.
- [2] 刘德忠,史东.PCSK9抑制剂:一类降低动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂水平的新型药物[J].心血管病防治知识,2024,14(24):133-140.
- [3] 冯艳荣,刘晓宇,郝甜,等.PCSK9抑制剂药物的研究进展[J].中国医院药学杂志,2025,45(09):1059-1064.
- [4] 周杨物,魏薇.前蛋白转化酶枯草溶菌素9在动脉粥样硬化性心血管疾病中的研究进展[J].华西医学,2024,39(11):1792-1796.
- [5] 马国文,刘世昌,王海亮,等.新型降脂药物PCSK9抑制剂在动脉粥样硬化性心血管疾病的研究现状[J].药学研究,2024,43(05):487-494.
- [6] 余杰伟.应用PCSK9抑制剂对急性冠脉综合征患者不同基线水平的总胆固醇降低效果的研究[D].南昌大学,2024.
- [7] 李强.急性冠脉综合征患者早期应用PCSK9抑制剂对血脂及炎症因子的影响[D].大连医科大学,2024.
- [8] 郝敬严,刘青晶,杨瑞飞,等.阿托伐他汀联合依洛尤单抗治疗极高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者效果的研究[J].中国医学创新,2024,21(09):10-15.
- [9] Berro F R ,Whoy S C ,Paul J A , et al. Sex Differences in Cardiovascular Outcomes and Cholesterol-Lowering Efficacy of PCSK9 Inhibitors: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. JACC: Advances,2023,2(9):100669.
- [10] Duan X ,Zhang M ,Sun X , et al. A LASSO-derived model for the prediction of nonattainment of target LDL-C reduction with PCSK9 inhibitors in patients with atherosclerotic cardiovascular disease.[J].Lipids in health and disease,2025,24(1):65.
- [11] Roberto S ,Giuseppe M ,Michele S , et al. Effects of Lipid Lowering Therapy Optimization by PCSK9 Inhibitors on Circulating CD34+ Cells and Pulse Wave Velocity in Familial Hypercholesterolemia Subjects without Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Real-World Data from Two Lipid Units[J]. Biomedicines,2022,10(7):1715-1715.
- [12] Lian A P ,Zhu Q W ,Zhao X W , et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9 inhibitors.[J].Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry,2024,565119982.
- [13] Kehinde O I ,Akawa O ,Adewumi T A , et al. PCSK9 inhibitors as safer therapeutics for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD): Pharmacophore design and molecular dynamics analysis.[J].Journal of cellular biochemistry,2024,125(7):
- [14] 梁思佳,周家国.动脉粥样硬化性心血管疾病的药物治疗研究进展[J].药学进展,2023,47(12):897-904.