

PCSK9 单抗 AMG145 降脂疗效及安全性的 Meta 分析

樊刚¹, 王忠², 段军仓², 黄磊¹, 李小雷¹

(1.石河子大学医学院,新疆石河子市 832002;2.石河子大学医学院第一附属医院心内二科,新疆石河子市 832008)

[关键词] PCSK9 单抗; AMG145; 降血脂; Meta 分析

[摘要] 目的 系统评价 PCSK9 单抗 AMG145 在降脂治疗中的疗效和安全性。方法 检索 2003 年至 2015 年 3 月 13 日 PubMed、Cochrane Library、EMBase、Web of Science、中国学术期刊数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)。纳入 AMG145 与安慰剂降脂治疗的临床随机对照试验,由两名评价者独立评价研究质量,提取资料,交叉核对后,采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。结果 纳入 9 项研究 2965 例,其中二期临床试验 5 项,三期临床试验 4 项,均为英文文献。Meta 分析结果显示与 PBO(安慰剂)相比,AMG145 在干预治疗 12 周后可显著降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白(a)、ApoB/ApoA1,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),且差异有统计学意义($P < 0.01$),而不良事件总的发生率、肌痛、注射部位反应、鼻咽炎、头痛、ALT/AST 升高 >3 倍等的发生率 AMG145 与 PBO 相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 AMG145 在降脂治疗中具有较好疗效和安全性。

[中图分类号] R18

[文献标识码] A

A Meta-analysis of Efficacy and Safety of PCSK9 Antibody AMG145 on Lipid-lowering

FAN Gang¹, WANG Zhong², DUAN Jun-Cang², HUANG Lei¹, and LI Xiao-Lei¹

(1. Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832002, China; 2. First Affiliated Hospital, College of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832008, China)

[KEY WORDS] PCSK9 Antibody; AMG145; Lipid-lowering; Meta-analysis

[ABSTRACT] **Aim** To assess the efficacy and safety of PCSK9 antibody AMG145 on lipid-lowering by a meta-analysis. **Methods** Such database as PubMed, Cochrane Library, EMBase, Web of Science, CNKI, CBM were searched from 2003 to Mar 13, 2015 for randomly collecting case-control clinical trial of AMG145 on lipid-lowering. Assessment and data extraction were conducted by two reviewers independently, meta-analysis was performed by RevMan5.3 software.

Results 9 studies involving 2965 patients were included, including 5 Phase 2 and 4 Phase 3 clinical trials, all literatures were published by English. The results of meta-analysis showed that: compared with PBO AMG145 can significantly lower LDL-C, Lp(a), ApoB/ApoA1 and elevate HDL-C after 12 weeks medication ($P < 0.01$); there were no significant differences of total adverse events, myodynia, nasopharyngitis, injection sites reaction, headache and ALT/AST ≥ 3 times ULN between AMG145 and PBO ($P > 0.05$). **Conclusion** AMG145 can lower lipid effectively and safely.

降低低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)是减少心血管疾病发病率和死亡率的重要基础之一^[1],目前他汀类、胆酸结合剂、烟酸类降脂药物在降脂和预防心血管病方面发挥着重要的作用,但是由于现有的降脂药物并不能使所有的患者达到目标 LDL-C 水平,而且很多患者存在他汀不耐受,因此亟需研发能更好地降脂和使患者耐受的新药。基于生物和遗传学的 PC-

SK9 提供了新的强大的降低 LDL-C 的治疗方案^[2]。AMG145 是 PCSK9 单抗制剂之一,是完整的人类单克隆抗体,国外临床试验表明其可以降低约 60% 的 LDL-C^[3]。同时 AMG145 还有潜在的降低其他脂质和脂蛋白的作用,包括甘油三酯(TG)、脂蛋白(a) [Lp(a)],载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1(ApoB/ApoA1)及升高高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)等作用。本研究采用系统评价的

[收稿日期] 2015-04-30

[修回日期] 2015-07-16

[作者简介] 樊刚,硕士研究生,研究方向为心血管病,E-mail 为 nfgcardiology@126.com。通讯作者王忠,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为心血管病基础与临床研究,E-mail 为 wangzshz@163.com。

方法全面搜集 AMG145 降脂治疗的临床随机试验,采用循证医学方法进行 Meta 分析,对近年来发表的符合标准的文献资料进行定量分析,评价 PCSK9 单抗 AMG145 在降脂治疗中的有效性和安全性,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

计算机检索 PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Web of Science, CNKI, CBM, 筛选中英文文献及其参考文献,以“PCSK9 单抗”,“高脂血症”,“高胆固醇血症”,“脂质代谢紊乱”,“降脂治疗”,“安慰剂”,“随机对照临床试验”为中文检索词,以“PCSK9 antibody”,“PCSK9 inhibition”,“AMG145”,“evolocumab”,“hyperlipidaemia”,“hypercholesterolemia”,“dyslipidemia”,“lipid-lowering treatment”,“placebo”,“randomized controlled trials”,“random clinical trials”为英文检索词,检索从 2003 年至 2015 年 3 月 13 日公开发表的文献,同时手工检索纳入文献的参考文献。

1.2 文献纳入标准

①研究设计类型:关于 AMG145 降脂治疗公开发表的随机临床试验(RCT)。②研究对象:年龄 18~80 岁,应用他汀类或其他药物治疗血 LDLC ≥ 2.6 mmol/L, TG ≤ 4.5 mmol/L, 肝肾功能正常。③干预措施:AMG145 组:AMG145 420 mg 皮下注射;PBO 组:安慰剂口服或皮下注射。④观察指标:经过 12 周干预后 LDLC、HDLc、TC、Lp(a)、ApoB/ApoA1 等指标与干预前相比变化的百分比,及安全性指标观察,干预后总的不良事件、肌痛、注射部位反应,鼻咽炎、头痛、ALT/AST 升高 >3 倍的发生率。

1.3 文献排除标准

①不符合纳入标准的文献;②数据不完整或有误且无法修正的文献;③设计不完善且质量差的文献;④综述性文献(相关领域的研究进展、综述、评述等非原创性研究)。

1.4 文献的筛选与资料提取及质量评价

由两名评价者按照纽卡斯尔-渥太华量表(The Newcastle-Ottawa Scale, NOS)独立评价纳入随机对照研究的质量,不一致的地方由第三位评价者介入并通过讨论达成一致。按照设计的资料提取表提取文献发表期刊、年份、人口学信息,治疗措施的种类、方法、剂量、疗程、主要结局指标。质量评价参照

Jadad 标准进行,并依据 Cochrane Handbook 5.3 推荐的“偏倚风险评估”工具对纳入研究进行方法学质量评价。评价内容包括:①随机方法是否正确;②是否实施分配方案隐藏;③是否采用盲法;④是否存在缺失数据所致偏倚;⑤是否存在选择性报告所致偏倚;⑥是否存在其他类型的偏倚。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析,计量资料采用加权均数差(WMD)作为统计量,计数资料采用比值比(OR)作为分析统计量。采用 χ^2 检验进行异质性检验(检验水准 $\alpha = 0.1$),当无异质性($P > 0.1$)时采用固定效应模型分析,当存在异质性时($P \leq 0.1$)则采用随机效应模型分析,并根据可能存在的因素进行亚组分析,若异质性较大则只做描述性分析。文献偏倚采用 Stata 12 进行分析。

2 结果

2.1 纳入文献

初检文献 231 篇包括外文文献 187 篇,中文文献 44 篇,经阅读文题、摘要及剔除综述和重复发表,纳入 67 篇文献,进一步阅读全文,最终纳入 9 篇文献,均为 RCT(图 1)。

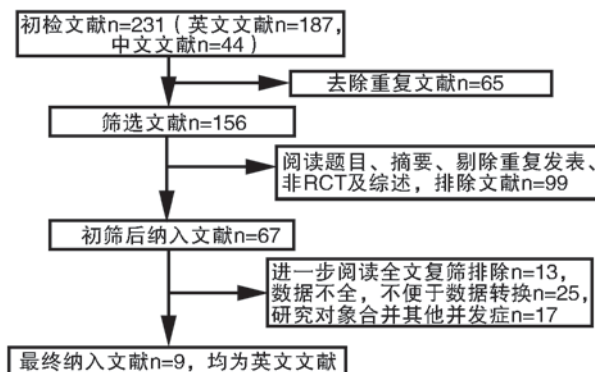


图 1. 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价

纳入的 9 篇文献均为英文文献,均为随机、双盲、安慰剂对照临床试验,纳入研究均通过伦理委员会审查,其中 2 期临床试验 5 项,3 期临床试验 4 项。研究均为多中心,主要分布在欧洲、北美、日本及香港等地区。纳入研究的 Jadad 评分在 4~5 分,均为高质量。纳入研究的基本特征见表 1,方法学质量评价见表 2。

表 1. 纳入研究的基本特征

Table 1. Baseline characteristics of included studies

纳入研究	期刊来源	n	年龄 (岁)		女性		基础治疗	给药方式	治疗时间	基线	Gov number
			PBO	AMG145	PBO	AMG145					
LAPLACE-TIMI57 2012 [4]	LANCET	629	63	63	53%	55%	≥4 周的他汀, 有或无依责米贝治疗	SC	12 周	可比	NCT01380730
MENDEL 2012 [5]	LANCET	406	60±9	63±10	43%	45%	无基础治疗	SC	12 周	可比	NCT01375777
YUKAWA 2014 [6]	CIRCULATION	307	60.9±9.8	61.3±9.9	28%	32%	≥4 周的他汀治疗	SC	12 周	可比	NCT01652703
RUTHERFORD 2012 [7]	CIRCULATION	167	49.3±11.3	51.8±13	57.1%	37.5%	≥4 周的他汀, 有或无依责米贝治疗	SC	12 周	可比	NCT01375751
TESLA PartB 2014 [8]	LANCET	49	32±14	30±12	50%	48%	≥4 周的他汀, 有或无依责米贝治疗	SC	12 周	可比	NCT01588496
GAUSS 2012 [9]	JAMA	157	60±8.6	62.4±6.6	56.3%	62.5%	无, 或低剂量他汀治疗	SC	12 周	可比	NCT01375764
RUTHERFORD-2 2015 [3]	LANCET	329	46.8±12.1	51.9±12	44%	42%	≥4 周他汀或依责米贝或烟酸类等, 除外贝特类	SC	12 周	可比	NCT01763918
MENDEL-2 2014 [10]	JACC	614	53±11	53±12	60%	66%	无基础治疗	SC	12 周	可比	NCT1763827
GAUSS-2 2014 [11]	JACC	307	60±9	63±10	43%	45%	无, 或低剂量他汀治疗	SC	12 周	可比	NCT01763905

表 2. 纳入文献的质量评价

Table 2. Quality assessment of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐蔽	盲法	选择性报告研究结果	结果数据的完整性	是否说明失访/退出原因	Jadad 评分
LAPLACE-TIMI57 2012 [4]	计算机声控系统	清楚	双盲	是	完整	是	5
MENDEL 2012 [5]	计算机声控系统	清楚	双盲	是	完整	是	5
YUKAWA 2014 [6]	不清	清楚	双盲	是	完整	是	4
RUTHERFORD 2012 [7]	不清	清楚	双盲	是	完整	是	4
TESLA PartB 2014 [8]	计算机声控系统	清楚	双盲	是	完整	是	5
GAUSS 2012 [9]	计算机声控系统	清楚	双盲	是	完整	是	5
RUTHERFORD-2 2015 [3]	计算机声控系统	清楚	双盲	是	完整	是	5
MENDEL-2 2014 [10]	不清	清楚	双盲	是	完整	是	4
GAUSS-2 2014 [11]	不清	清楚	双盲	是	完整	是	4

2.3 Meta 分析的结果

2.3.1 AMG145 与 PBO 降低 LDLC 的比较 各研究间存在异质性 ($P < 0.10$, $I^2 = 87\%$), 两组间基线资料均衡可比, 可能为人群、研究样本量、试验分期等差异所致。采用随机效应模型进行合并分析。结果显示: 与 PBO 相比 AMG145 可显著降低 LDLC,

差异有统计学意义 [$WMD = -50.81$, $95\% CI (-57.00, -44.62)$, $P < 0.00001$] (图 2), 以不同临床分期、样本量的不同, 进行亚组分析, 差异有统计学意义 [$WMD = -50.81$, $95\% CI (-54.97, -46.65)$, $P < 0.00001$] (图 3)。

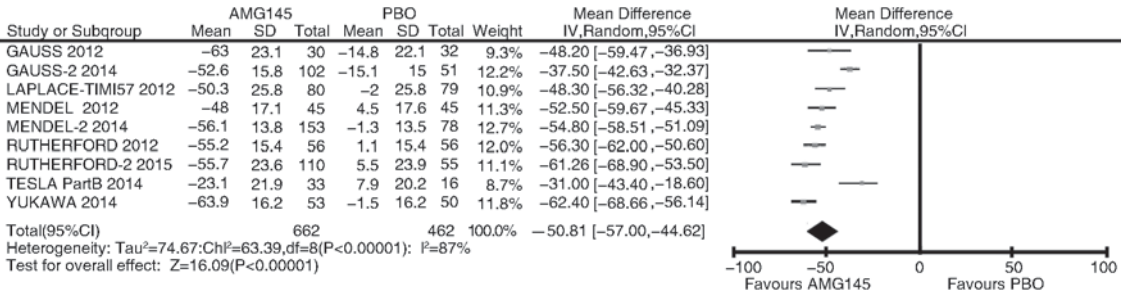


图 2. 干预前后 AMG145 与 PBO 降低 LDLC 的比较

Figure 2. Comparison of LDLC reduction between AMG145 and PBO

2.3.2 AMG145 与 PBO 升高 HDLC 的比较 各研究间不存在异质性, 采用固定效应模型分析, 结

果显示: 与 PBO 相比 AMG145 可显著升高 HDLC, 差异有统计学意义 [$WMD = 7.20$, $95\% CI (4.85,$

9.55), $P < 0.00001$] (图4)。

2.3.3 AMG145 与 PBO 降低 Lp(a) 的比较 各研究间不存在异质性,采用固定效应模型分析,结果显示:AMG145 与 PBO 相比可显著降低 Lp(a),差异有统计学意义[WMD = -27.53, 95%CI (-31.19, -23.86), $P < 0.00001$] (图5)。

2.3.4 AMG145 与 PBO 降低 ApoB/ApoA1 的比较 各研究间存在异质性($P < 0.10$, $I^2 = 56\%$),两组间基线资料均衡可比,可能为人群、研究样本量、试验分

期等差异所致。采用随机效应模型进行合并分析。结果显示:AMG145 与 PBO 相比可显著降低 ApoB/ApoA1,差异有统计学意义[WMD = -47.14, 95%CI (-51.46, -42.82), $P < 0.00001$] (图6)。

2.3.5 AMG145 与 PBO 相比总的不良事件发生率的比较 各研究间不存在异质性,采用固定效应模型分析,结果显示:AMG145 与 PBO 相比不良事件发生率差异无统计学意义[OR = 1.07, 95%CI (0.84, 1.36), $P > 0.05$] (图7)。

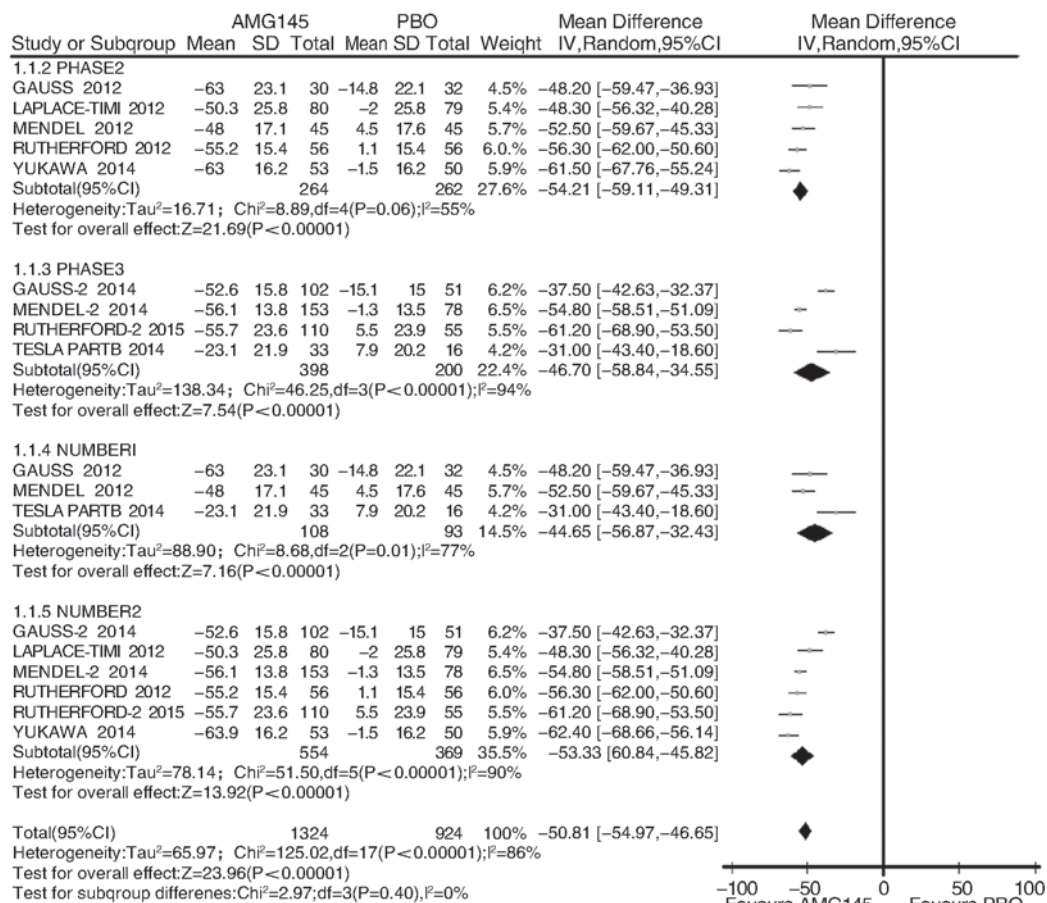


图 3. 干预前后 AMG145 与 PBO 降低 LDLC 的亚组分析

Figure 3. The subgroup analysis of comparison of LDLC reduction between AMG145 and PBO

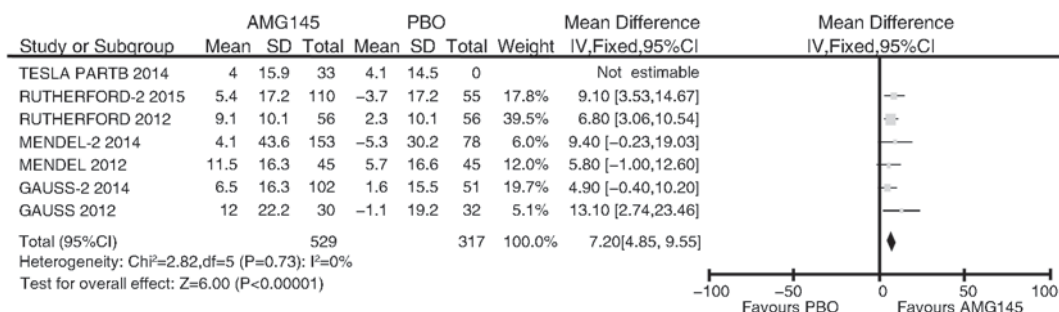


图 4. 干预前后 AMG145 与 PBO 升高 HDLC 的比较

Figure 4. Comparison of HDLC increase between AMG145 and PBO

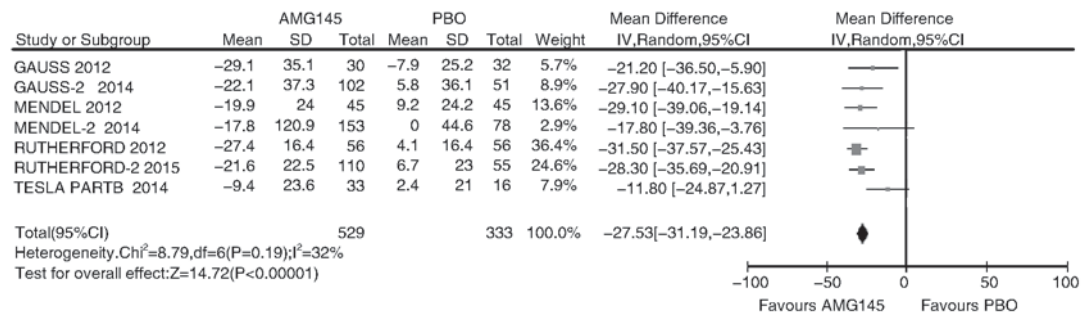


图 5.干预前后 AMG145 与 PBO 降低 Lp(a) 的比较
Figure 5.Comparson of Lp(a) reduction between AMG145 and PBO

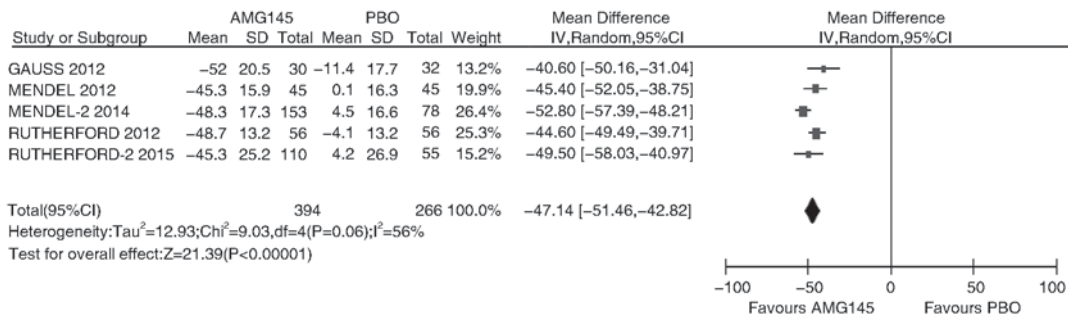


图 6.干预前后 AMG145 与 PBO 降低 ApoB/ApoA1 的比较
Figure 6.Comparison of ApoB/ApoA1 reduction between AMG145 and PBO

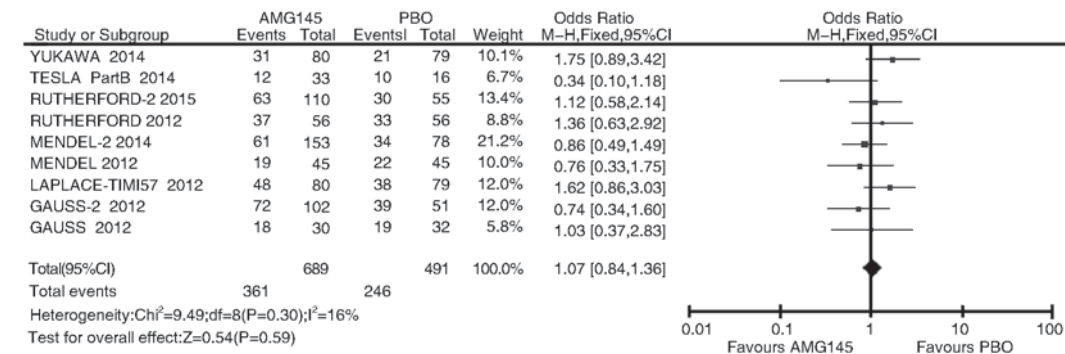


图 7. 干预前后 AMG145 与 PBO 相比总的不良事件发生率比较
Figure 7.Comparison of incidence rate of total adverse events between AMG145 and PBO

2.3.6 AMG145 与 PBO 相比肌痛发生率比较
各研究间不存在异质性,采用固定效应模分析,结果显示:AMG145 与 PBO 相比肌痛发生率,差异无统计学意义 [OR = 0.58, 95% CI (0.30, 1.12), $P > 0.05$] (图 8)。

2.3.7 AMG145 与 PBO 相比鼻咽炎发生率比较
各研究间不存在异质性,采用固定效应模型分析,结果显示:AMG145 与 PBO 相比鼻咽炎发生率差异无统计学意义 [OR = 1.51, 95% CI (0.74, 3.09), $P > 0.05$] (图 9)。

2.3.8 AMG145 与 PBO 相比注射部位反应发生率比较
各研究间不存在异质性,采用固定效应模型分析,结果显示:AMG145 与 PBO 相比注射部位反应发生率差异无统计学意义 [OR = 1.03, 95% CI (0.44, 2.38), $P > 0.05$] (图 10)。

2.3.9 AMG145 与 PBO 相比头痛发生率比较
各研究间不存在异质性,采用固定效应模型分析,结果显示:AMG145 与 PBO 相比头痛发生率差异无统计学意义 [OR = 0.97, 95% CI (0.50, 1.87), $P > 0.05$] (图 11)。

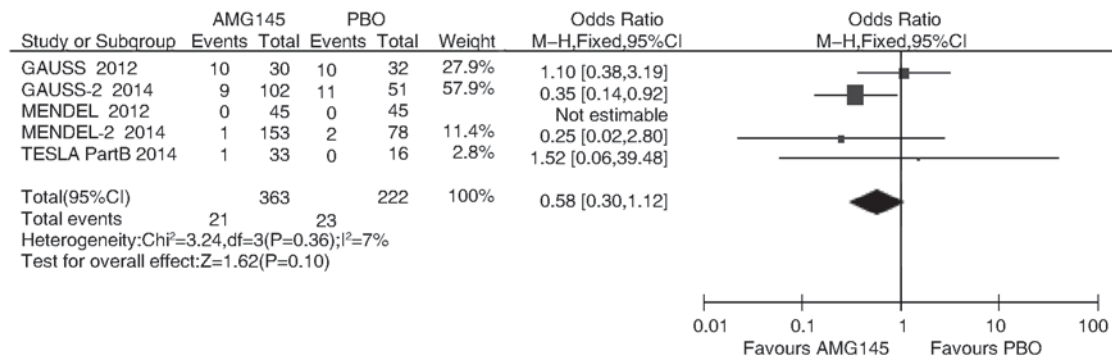


图 8.干预前后 AMG145 与 PBO 相比总的肌痛发生率比较

Figure 8.Comparison of incidence rate of myodynia between AMG145 and PBO

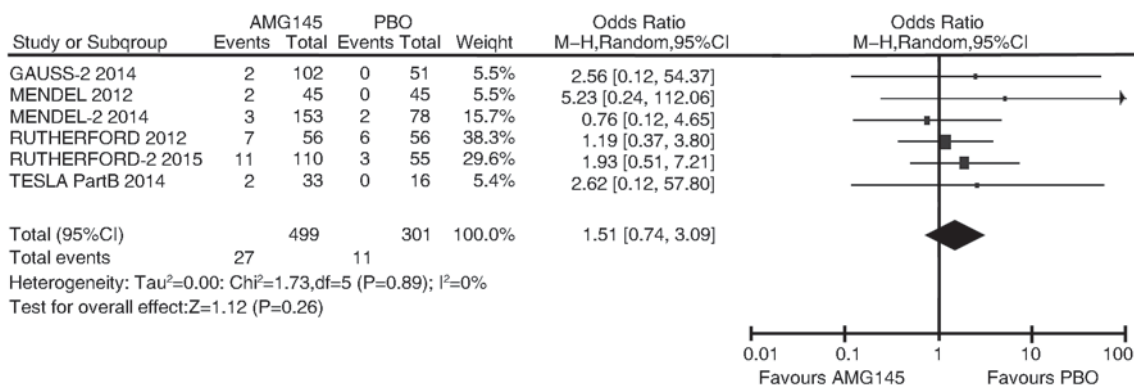


图 9.干预前后 AMG145 与 PBO 相比鼻咽炎发生率比较

Figure 9.Comparison of incidence rate of nasopharyngitis between AMG145 and PBO

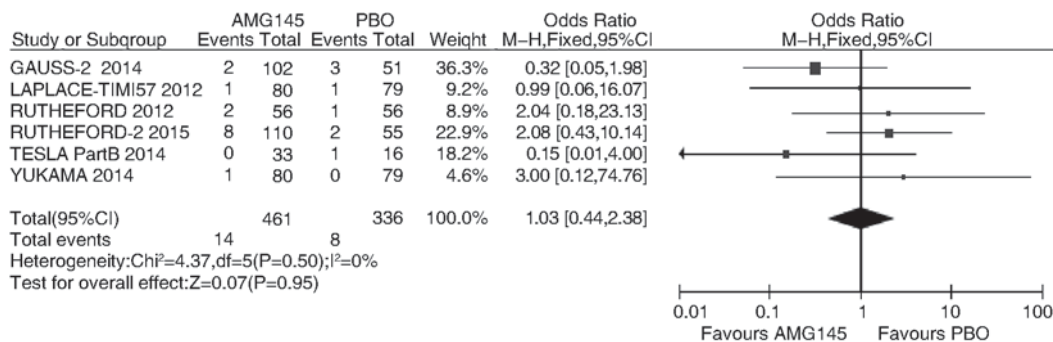


图 10.干预前后 AMG145 与 PBO 相比注射部位反应发生率比较

Figure 10.Comparison of incidence rate of injection sites reaction between AMG145 and PBO

2.3.10 AMG145 与 PBO 相比 ALT/AST 升高>3 倍发生率比较 各研究间不存在异质性,采用固定效应模型分析,发现 AMG145 与 PBO 相比 ALT/AST 升高>3 倍发生率差异无统计学意义 [OR = 0.48, 95%CI(0.13, 1.77), $P>0.05$] (图 12)。

2.4 纳入文献的偏倚分析

2.4.1 AMG145 与 PBO 对降低 LDLC 的比较

各研究间存在异质性 ($P<0.10$, $I^2=87\%$), 对 AMG145 降低 LDLC 水平的 9 篇文献绘制漏斗图

(图 13), 结果显示, 散点基本对称分布在无效线两侧, 提示文献存在发表偏倚的可能性较小, Egger 检验 $P>|t|=0.160$, 95%CI (-7.99, 2.60), 也提示研究间无明显偏倚。

2.4.2 AMG145 与 PBO 对降低 ApoB/ApoA1 的比较

各研究间存在异质性 ($P<0.10$, $I^2=56\%$), 对 AMG145 降低 ApoB/ApoA1 水平的 5 篇文献绘制漏斗图 (图 14), 结果显示, 散点基本对称分布在无效线两侧, Egger 检验 $P>|t|=0.129$, 95%CI (-4.96,

0.41),提示纳入的文献存在发表偏倚可能性小。

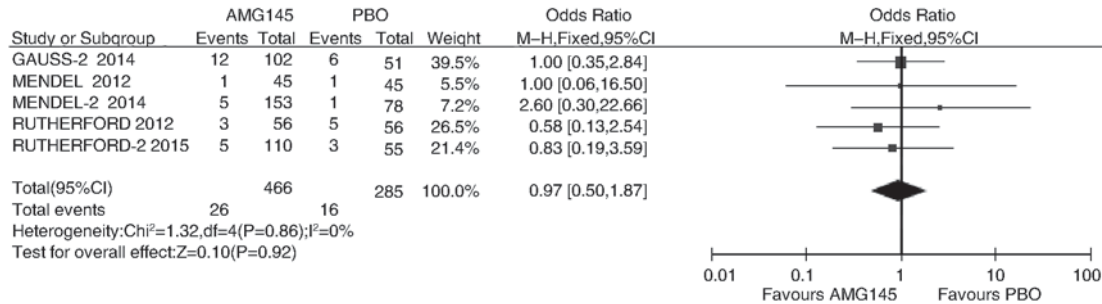


图 11.干预前后 AMG145 与 PBO 相比头痛发生率比较
Figure 11.Comparison of incidence rate of headache between AMG145 and PBO

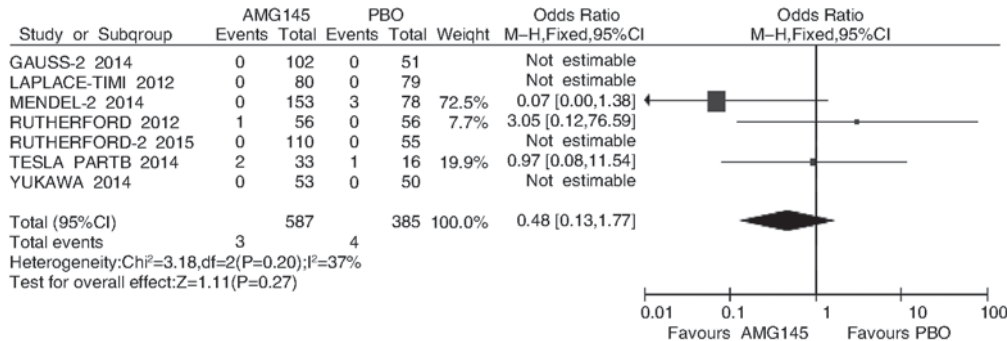


图 12.干预前后 AMG145 与 PBO 相比 ALT/AST 升高>3 倍发生率的比较
Figure 12.Comparison of incidence rate of ALT/AST≥3 times ULN between AMG145 and PBO

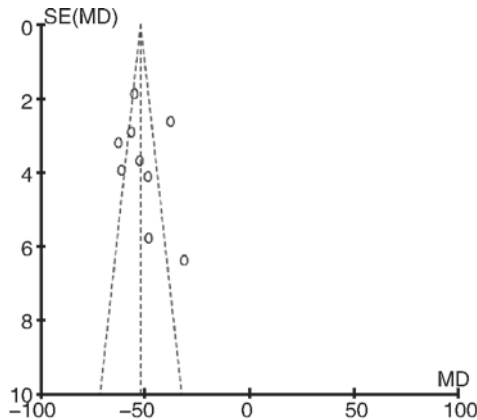


图 13. AMG145 与 PBO 对降低 LDLC 的漏斗图
Figure 13. Funnel plot of LDLC reduction between AMG145 and PBO

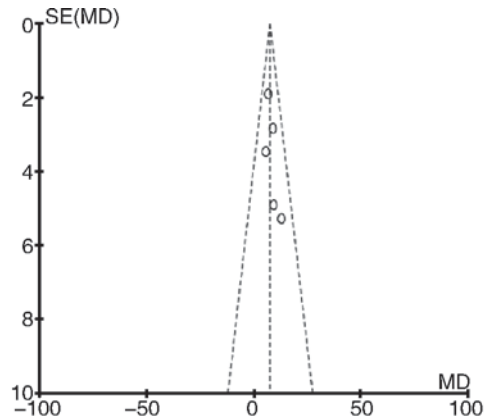


图 14. AMG145 与 PBO 对降低 ApoB/ApoA1 发表偏倚的漏斗图
Figure 14. Funnel plot of ApoB/ApoA1 ration reduction between AMG145 and PBO

3 讨论

LDLC 增高是导致动脉粥样硬化和冠心病的独立危险因素,既往研究表明降低 LDLC 可以降低冠心病的发病率和死亡率,PCSK9(前蛋白转换酶枯草溶菌素 9)主要在内质网合成,分布在肝脏、肠道、肾

脏等部位,最早由 Seidah 等在 2003 年发现^[12], PCSK9 和肝脏细胞表面的低密度脂蛋白受体(LDLR)结合,促进肝细胞表面的 LDLR 降解,使血液 LDLC 水平升高^[13]。PCSK9 单克隆抗体作用于 PCSK9 与 LDLR 的结合部位,阻碍 PCSK9 对 LDLR

的降解,从而起到降脂作用。AMG145 是目前研究的 PCSK9 单克隆抗体之一。

目前临床降低 LDLC 的主要药物是可逆性的羟甲戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂(他汀类药物),具有较好的疗效和耐受性^[14]。但是临床中存在高危心血管病危险因素的患者,往往需要强化降脂治疗,他汀类药物却很多情况下不能使患者的血 LDLC 达标,或者因为潜在的副作用如:肝脏损伤,患者对他汀类不耐受而停药。另外他汀类药物可使胆固醇调节元件结合蛋白 2 (SREBP-2) 的表达上调,SREBP-2 是对 LDLR 及 PCSK9 基因都有激活作用的转录因子^[15],PCSK9 表达增加会使血 NARC-1 的合成增加,而 NARC-1 是目前发现的唯一一种和人类疾病相关的前蛋白转化酶,NARC-1 在一定程度上削弱了他汀类药物的降脂作用。

本 Meta 分析结果表明,与安慰剂(PBO)相比,AMG145 经过 12 周的干预治疗,可显著降低血 LDLC 水平,差异有统计学意义[WMD = -50.81, 95%CI(-54.97, -46.65), $P < 0.00001$]。有研究表明 PCSK9 还可以通过极低密度脂蛋白胆固醇受体(VLDLR)、ApoB、ApoE 等而调节脂质代谢^[16]。本研究 Meta 分析同时发现 AMG145 与 PBO 相比可显著升高 HDLC,差异有统计学意义[WMD = 7.20, 95%CI(4.85, 9.55), $P < 0.00001$]; AMG145 与 PBO 相比可显著降低 Lp(a),差异有统计学意义[WMD = -27.53, 95%CI(-31.19, -23.86), $P < 0.00001$]; AMG145 与 PBO 相比可显著降低 ApoB/ApoA1,差异有统计学意义[WMD = -47.14, 95%CI(-51.46, -42.82), $P < 0.00001$]。

降脂治疗的主要目的是降低心血管事件的发生,大量研究表明他汀类药物可以减少心血管事件的发生,使患者获益^[17-18]。国外研究表明,他汀类药物治疗基础上加用依来米贝进一步降低脂质,可以更多的减少心血管不良事件^[19]。本 Meta 分析的局限性在于,由于未获得心血管事件发生率的完整数据,故未对此做定量分析,因此 PCSK9 单克隆抗体 AMG145 通过进一步降低 LDLC,使患者的心血管事件减少,需要后续进一步研究确定。但是 PCSK9 单抗与他汀类药物的共同降低 LDLC 的机制是升高肝细胞表面的 LDLR^[20],而他汀类药物可以使患者减少心血管事件,因此 PCSK9 单克隆抗体 AMG145 也应该会使心血管不良事件减少。

本研究分析发现 AMG145 具有较好的安全性,AMG145 与 PBO 相比各类不良事件的发生率差异均无统计学意义。

综上本研究通过分析 9 个临床 RCT,结果发现: AMG145 具有较好的降脂疗效和安全性,但因为本研究仅限于目前已发表的 2 期和 3 期临床试验,且纳入研究样本量不一,有的研究样本量偏小,同时由于大多原始文献 AMG145(420 mg QM)的干预疗效和安全性的研究数据较完整,本 Meta 分析只对 AMG145 420 mg QM 的干预做了分析,而未对 70 mg Q2W、105 mg Q2W、140 mg Q2W、280 mg QM、350 mg QM 的干预做分析。AMG145 的降脂疗效、安全性及具体治疗剂量需要进一步大样本、高质量的国内外 RCT 进一步研究证实,本研究中纳入研究均为英文 RCT,国内尚无相关临床试验报道,尚需国内临床试验研究,积累资料,另外纳入研究干预周期为 12 周,需要进一步国内外 RCT 研究,并进行长期随访,获得 AMG145 对心血管事件的影响,为 AMG145 临床应用提供依据。

[参考文献]

- [1] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report[J]. Circulation, 2002, 106(25): 3 143-421.
- [2] Stein EA, Swergold GD. Potential of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 based therapeutics[J]. Curr Atheroscler Rep, 2013, 15(3): 13-310.
- [3] Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2015, 385(9965): 331-340.
- [4] Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study[J]. Lancet, 2012, 380(9858): 2 007-017.
- [5] Koren MJ, Scott R, Kim JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study[J]. Lancet, 2012, 380(9858): 1 995-2 006.
- [6] Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, et al. Effects of

- evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk--primary results from the phase 2 YUKAWA study[J]. *Circ J*, 2014, 78(5): 1 073-082.
- [7] Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial[J]. *Circulation*, 2012, 126(20): 2 408-417.
- [8] Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9965): 341-350.
- [9] Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 308(23): 2 497-506.
- [10] Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(23): 2 531-540.
- [11] Stroses E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(23): 2 541-548.
- [12] Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100 (3): 928-933.
- [13] Yamamoto T, Lu C, Ryan RO. A two-step binding model of PCSK9 interaction with the low density lipoprotein receptor[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(7): 5 464-470.
- [14] Gotto AM Jr, Moon JE. Pharmacotherapies for lipid modification: beyond the statins[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10(10): 560-570.
- [15] Horton JD, Shah NA, Warrington JA, et al. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (21): 12 027-032.
- [16] Poirier S, Mayer G, Benjannet S, et al. The proprotein convertase PCSK9 induces the degradation of low density lipoprotein receptor (LDLR) and its closest family members VLDLR and ApoER2[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(4): 2 363-372.
- [17] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9493): 1 267-278.
- [18] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9753): 1 670-681.
- [19] Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes[J]. *Am Heart J*, 2008, 156(5): 826-832.
- [20] Stein EA, Raal FJ. New therapies for reducing low-density lipoprotein cholesterol[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43(4): 1 007-033.
- (此文编辑 许雪梅)