

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 与心肌梗死之间关系的研究进展

徐金^{1,3}, 彭瑜^{2,3}, 张钲^{2,3}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃省兰州市 730000; 2. 兰州大学第一医院心脏中心, 甘肃省兰州市 730000;
3. 甘肃省心血管疾病重点实验室, 甘肃省兰州市 730000)

[关键词] 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 心肌梗死; 基因多态性; 血小板活化

[摘要] 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 是一类前蛋白转化酶家族蛋白酶 K 亚家族成员, 可以和低密度脂蛋白受体 (LDLR) 结合, 阻抑了 LDLR 的重复利用, 导致肝细胞表面 LDLR 减少, 使外周血中低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) 水平增加, 从而导致血脂代谢异常等一系列病理生理过程。目前研究表明 PCSK9 与心肌梗死存在一定的相关性, 并可能通过独立于 LDLC 之外的途径调控心肌梗死的发生发展。本文就 PCSK9 与心肌梗死的相关研究进展进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on the relationship between proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and myocardial infarction

XU Jin^{1,3}, PENG Yu^{2,3}, ZHANG Zheng^{2,3}

(1. The First Clinical Medicine School of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000; 2. The Heart Center of the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000; 3. The Key Laboratory of Cardiovascular Diseases of Gansu Province, Lanzhou, Gansu 730000)

[KEY WORDS] proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; myocardial infarction; gene polymorphism; platelet activation

[ABSTRACT] Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is a member of the proteinase K subfamily of the proprotein convertase family, which can combine with low-density lipoprotein receptor (LDLR), and inhibit the repeated use of LDLR, resulting in a decrease in LDLR on the surface of liver cells, an increase in LDL levels in peripheral blood and a series of pathophysiological processes such as abnormal blood lipid metabolism. Current studies have shown that PCSK9 has a certain correlation with myocardial infarction, and may regulate the occurrence and development of myocardial infarction through a way independent of low-density lipoprotein cholesterol (LDLC). This article will review the research progress of PCSK9 and myocardial infarction.

根据《2019 中国心血管病健康与疾病报告》, 心血管系统疾病仍然位于居民死亡原因的首位, 且急性心肌梗死死亡率呈快速上升趋势, 严重危害患者生命安全^[1]。中国的多项前瞻性队列研究表明低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDLC) 升高是中国心血管疾病死亡的第三大危险因素, 仅次于高血压和高钠饮食^[2]。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type

9, PCSK9) 由于其对于 LDLC 代谢的重要影响而得到人们的广泛关注, 目前指南提出在极高危急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者或极高危家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 患者中当他汀联合依折麦布最大耐受剂量治疗后 LDLC 仍处于高水平时, 推荐联合应用 PCSK9 抑制剂^[3-4]。有研究表明 PCSK9 是心血管疾病患者预后不良事件的独立危险因素, 另外越来越

[收稿日期] 2021-01-09

[修回日期] 2021-07-06

[基金项目] 甘肃省心血管疾病重点实验室建设项目 (1206RTSA025), 甘肃省心血管病临床医学研究中心 (甘科技 [2018] 20 号)

[作者简介] 徐金, 硕士研究生, 研究方向为心血管病学, E-mail 为 1525741292@qq.com。通信作者张钲, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病临床及基础研究, E-mail 为 zhangccu@163.com

多的研究表明 PCSK9 参与血小板活化、血栓形成等与急性心肌梗死发生发展密切相关的病理过程^[5-6]。因此,PCSK9 在心血管系统疾病的发生发展过程中具有重要作用,有望发现更多治疗靶点。

1 PCSK9 的生物学特征

2003 年,Abifadel 等^[7]通过法国的一个家族性高胆固醇血症的家系研究,发现编码 PCSK9 的基因作为常染色体显性遗传性高胆固醇血症(ADH)的第三个致病基因,位于人类染色体 1p32,首次揭示了 PCSK9 与高胆固醇血症以及心血管系统疾病的关系。PCSK9 基因的启动子区域含有 Sp1 位点、HNF1 位点和两个甾醇反应元件(SRE-1),后者负责通过甾醇反应元件结合蛋白 2(sterol regulatory element binding protein 2,SREBP-2)的核转位介导 PCSK9 转录的甾醇依赖性调节^[8]。PCSK9 是一个由 692 个氨基酸组成的蛋白质,相对分子质量为 72 kDa,由原结构域(PD)、催化域和富含半胱氨酸和组氨酸的 C-末端结构域(ChRD)组成。PCSK9 在内质网中合成前体蛋白(Pro-PCSK9),随后 Pro-PCSK9 经过自催化裂解,形成异二聚体,异二聚体形式在 Sec24a 蛋白的帮助下运输到高尔基体,经过一系列包装加工之后,最终分泌到血液当中^[9-10]。目前的研究发现 PCSK9 主要通过竞争性结合 LDLR 从而影响 LDL 浓度。主要涉及细胞外途径以及可能的细胞内途径。分泌的 PCSK9 与细胞表面 LDLR 的表皮生长因子结构域 A(EGFA)结合,PCSK9-LDLR 复合体将内化到内体/溶酶体隔室^[9],而在细胞内由于酸度提高,pH 值下降,PCSK9 与 LDLR 会结合得更加紧密^[11],最终 LDLR 在溶酶体中被降解,使得肝细胞表面的 LDLR 数量急剧下降。最近的一项研究^[12]表明,PCSK9 的 ChRD 会与环化酶相关蛋白 1(cyclase-associated protein 1,CAP1)结合,CAP1 引导 PCSK9/LDLR 复合体进行微囊蛋白 1(caveolin-1)依赖的内吞作用,导致 LDLR 的降解。

2 PCSK9 基因多态性与心肌梗死的相关性

基因测序分析显示 PCSK9 存在功能增强型突变(gain of function,GOF)与功能丧失突变(loss of function,LOF)。无论是在高胆固醇血症的病人或者是动物模型中均发现 PCSK9 的功能获得性突变

会导致 LDLR 水平急剧下降,从而导致 LDLC 升高^[13-14]。相反,PCSK9 功能丧失变异的个体则会使更多的 LDLR 再循环回到肝细胞表面,更多地从循环中清除 LDLC,从而受到保护。Cohen 等人在 Atherosclerosis Risk in Communities 队列研究的人员中,检测了 3 363 名黑种人以及 9 524 名白种人,研究发现 PCSK9 的 LOF 在前者群体中使得平均 LDLC 降低 28%,冠心病发生率降低 88%;在后者群体中使得平均 LDLC 降低 15%,冠心病发生率降低 47%^[15]。在其他的大型前瞻性队列研究中也得出了相似的结论^[16],因此说明了 LDLC 的终身降低对于心血管系统疾病发生的重要影响。

目前有研究显示 5%~10% 新发心肌梗死为早发心肌梗死,这些事件的发生与基因以及遗传有着密切的关系^[17]。LDLC 是动脉粥样硬化及其包括急性心肌梗死在内的冠心病的主要致病危险因素。除生活方式外,载脂蛋白 E(ApoE)、LDLR 和载脂蛋白 B(ApoB)、PCSK9 等蛋白质编码基因的变异已被证明在调节 LDL 自身稳定性中发挥重要作用^[7]。目前已经有研究发现 PCSK9 的功能获得性突变与功能丧失性突变与 LDLC 水平有着密切的关系,从而影响急性心肌梗死的发生,尤其是早发心肌梗死的发生。

一项纳入了六个国际多中心临床研究的全基因组测序研究(GWAS)^[18],结果显示包括 6 个已知位点以及 2 个新发位点与早发心肌梗死存在相关性,其中 PCSK9 的 SNP 突变位点 rs1120651 多态性与早发心肌梗死发生具有相关性,且等位基因 T 是早发心肌梗死的危险因素;在一项讨论 PCSK9 突变是否改变了哥斯达黎加拉美裔人群中长链多不饱和脂肪酸(LCn-3 PUFA)摄入与非致死性心肌梗死风险关系的研究^[19]中,LCn-3 PUFA 摄入与 PCSK9 的 SNP 突变位点 rs11206510 在非致命性心肌梗死风险上存在显著的交互作用,并且在 LCn-3 PUFA 摄入量较高的人群中,rs11206510 突变保护性等位基因携带者的非致死性心肌梗死的发生率明显降低。

Kotowski 等^[20]在探讨 PCSK9 等位基因谱与 LDLC 相关性的研究中发现 PCSK9 非同义序列变异 R46L(137G→T,第 46 位精氨酸替换为亮氨酸)与 LDLC 水平降低具有显著相关性($P<10^{-4}$)。Benn 等^[21]通过纳入 3 项独立的丹麦临床研究人群,研究发现 PCSK9 R46L 携带与 LDLC 平均水平降低 0.35~0.55 mmol/L 相关,整合三项研究人群结果发现,R46L 携带者 LDLC 降低 12%,罹患包括心肌梗死在

内的缺血性心脏病的风险降低 28%。该研究表明在整体人群中, R46L 与 LDLC 降低有关, 并且通过 R46L 所预测的缺血性心肌病的患病风险降低程度比仅仅通过 LDLC 水平预测的更大, 这可能提示基因型是 LDLC 水平更好的预测因子, 可以评估患者终身 LDLC 水平, 从而有利于在更佳的时机对于血脂水平进行干预。

目前关于 PCSK9 基因多态性的研究表明 PCSK9 的功能获得性突变与功能丧失性突变都会

显著影响 LDLC 水平, 更多的研究集中在关于家族性高胆固醇血症的研究中, 关于 PCSK9 基因突变与急性冠状动脉综合征等的研究相对较少, 并且不同研究表明在不同人种当中, 位点突变率呈现出显著差异^[22]。目前研究主要集中在欧洲人群与美洲人群, 仍需更多汉族人群研究, 了解 PCSK9 突变位点对汉族人群 LDLC 以及心肌梗死发生发展的影响。表 1 通过回顾文献, 总结归纳了近 20 年发表的 PCSK9 基因突变与心肌梗死之间关系的代表性研究。

表 1. PCSK9 基因多态性与急性心肌梗死之间的关系文献汇总

Table 1. Literature review on the relationship between PCSK9 gene polymorphism and AMI

PCSK9 基因多态性位点	等位基因突变	研究人群	病人样本量	对照组样本量	与急性心肌梗死之间的关系		参考文献
					OR (95% CI)	P 值	
rs526556	G-A	Russian	405	198	1.45 (1.00 ~ 2.10)	0.013	[23]
rs11206510	C-T	Costa Rican Hispanics	1 932	2 055	1.02 (0.95 ~ 1.10)	0.003	[19]
rs11206510	C-T	American	5 469	5 469	1.18 (1.09 ~ 1.27)	8.36×10^{-5}	[18]
E32K	G-A	Japanese	9 953	8 370	1.7 (1.4 ~ 2.0)	3.5×10^{-7}	[24]
V312F	G-T	Chinese	3 560	1 000	8.463 (3.505 ~ 17.854)	<0.001	[22]
R46L	G-T	Italian	1 872	996	0.57 (0.36 ~ 0.90)	0.019	[16]
R46L	G-T	Danish population	11 339	55 359	0.72 (0.62 ~ 0.84)	0.06	[21]
R46L	G-T	Danish population	6 508	100 477	0.7 (0.57 ~ 0.86)	-	[25]
R93C	G-T	Japanese	9 953	8 370	0.7 (-)	1.1×10^{-4}	[24]

注:“-”表示未获取到。

3 PCSK9 与心肌梗死的临床相关性研究

3.1 PCSK9 水平与心肌梗死相关性研究

Zhang 等^[26]首次在大鼠急性心肌梗死模型中发现血浆 PCSK9 浓度在心肌梗死后 12 ~ 96 h 显著升高, 同时甾醇反应元件结合蛋白 2 (SREBP-2) 和肝细胞核因子 1 α (HNF-1 α) mRNA 在 12 h 开始表达上调, 并在 24 h 达到高峰, 而之前已经有研究表明 SREBP-2 和 HNF-1 α 对于 PCSK9 的基因表达起着重要的调控作用^[8,27]。随后相应的临床研究表明, AMI 急性期血浆 PCSK9 水平发生一过性升高。一项观察 PCSK9 水平在冠心病患者(造影显示冠状动脉狭窄程度>50%)与对照组(造影显示冠状动脉狭窄程度<30%)中是否存在差异的研究^[28], 亚组分析显示, 45 例急性心肌梗死患者血浆 PCSK9 水平高于 398 例非心肌梗死患者, 但是既往心肌梗死患者血浆 PCSK9 水平与非心肌梗死患者相比, 没有统计学差异。这提示 PCSK9 可能在心肌梗死发生前或急性期出现升高, 并在 AMI 的病理过程中起到

了一定的调控作用。Laugsand 等^[29]在挪威进行的 The HUNT Study, 病例和对照按照性别和年龄 1:2 进行匹配, 纳入包括 1 587 名首发心肌梗死患者以及 3 959 名非心肌梗死患者, 经过 11.3 年的随访, 结果显示, 经年龄和性别调整后, PCSK9 水平最高四分位数的受试者心肌患者风险高出 47%。另外, Zhang 等^[30]的研究表明, AMI 患者血浆 PCSK9 浓度在不同性别中存在明显差异, 纳入 281 例 AMI 患者, 通过 COX 比例风险模型研究发现在整体 AMI 患者中和 STEMI 患者中, 女性 PCSK9 水平均高于男性。

3.2 PCSK9 水平与心肌梗死预后以及心功能的相关性

一项纳入 11 项队列研究的系统评价与 Meta 分析^[31], 共计 13 761 人, 结果提示, PCSK9 浓度与心血管事件的相对危险度为 1.25; 有 7 项研究被纳入剂量-反应荟萃分析, PCSK9 浓度与心血管风险之间存在非线性关系。该结果表明 PCSK9 可能是心血管疾病传统危险因素之外的独立危险因素。目前

关于 PCSK9 水平与心肌梗死患者预后的相关研究比较少,高岩等^[32]进行的一项研究,评估中国急性心肌梗死队列患者急性期血浆 PCSK9 水平与再发心血管事件的关系,该研究共纳入 1 646 例 AMI 患者,在急性期测量血浆 PCSK9 水平,进行为期一年的随访,结果显示 AMI 患者急性期血浆 PCSK9 水平与炎症、甘油三酯、早发冠心病和性别相关;但不能预测 1 年后再发心血管事件的发生。而另一项纳入了 277 例 AMI 患者的研究^[33]表明,血浆 PCSK9 诊断 AMI 患者临床不良事件的最佳预测值为 309.6 $\mu\text{g/L}$;PCSK9 高组和 PCSK9 低组复合心血管不良事件发生以及心力衰竭发生率差异均具有统计学意义,经多因素 COX 回归分析,血浆 PCSK9 水平是 AMI 患者复合心血管不良事件及心力衰竭的独立危险因素。Choi 等^[34]进行的一项评估 PCSK9 水平与 PCI 术后患者主要不良心血管事件关系的研究,通过中位随访 28.4 个月,结果表明接受 PCI 的患者血清 PCSK9 水平可预测长期预后。

BIOSTAT-CHF 研究^[35]共纳入 2 147 名具有明显心力衰竭体征或症状的患者,通过随访以及多因素回归分析发现,PCSK9-LDLR 复合体与心力衰竭患者死亡以及复合终点事件的发生具有线性关系。一项关于评估循环 PCSK9 水平与首发心肌梗死病人[左心室射血分数(LVEF) < 50%,接受 PCI 术]1 周及 6 个月心功能关系的研究发现,通过心脏核磁(CMR)评估及多变量调整后,循环中的 PCSK9 水平与 6 个月的 LVEF 呈负相关^[36]。

目前,关于循环 PCSK9 水平与心肌梗死发生及预后的研究相对较少,研究结果均提示循环 PCSK9 水平在心肌梗死急性期出现升高,可能与炎症等相关。但是,由于不同研究测定 PCSK9 浓度的时间节点、纳入人群的差异、他汀药物的影响、随访的缺失等,尚需要更多的临床试验来进一步明确循环 PCSK9 水平与心肌梗死发生及预后的相关性。另外,现有的研究表明 PCSK9 除了调节血脂水平之外,可能与心肌梗死后左心室重构有关。因此有必要通过进一步的研究来明确血浆 PCSK9 对于心肌梗死后左心室功能的影响以及 PCSK9 是否在心肌梗死后心肌纤维化过程中起到调控作用。

4 PCSK9 影响心肌梗死的机制

4.1 PCSK9 参与血小板活化以及血栓稳定性调节

粥样硬化斑块破裂和血管壁侵蚀部位富含血小板的血栓形成是冠状动脉疾病患者引起缺血事

件的主要过程^[37]。血小板在心肌梗死的发生发展过程中具有非常重要的作用。目前,无论从动物实验还是临床试验的结果均表明 PCSK9 对于心血管事件发生发展的影响可能存在着独立于强化降脂之外的作用,包括:影响血栓的形成与稳定性、影响血小板活化程度与氧化应激等过程,这种作用可能通过 PCSK9 与 LDLR 间接影响血小板活化或血栓形成,抑或通过 PCSK9 与血小板的直接作用进行。Camera 等^[38]的研究评估了重组人 PCSK9(hrPCSK9)对肾上腺素诱导的血小板聚集的影响,在富含血小板的血浆样品中加入 hrPCSK9 可显著增强阈下浓度肾上腺素诱导的血小板聚集,缩短滞后时间和增加曲线下面积。另外 PCSK9 的缺失降低了小鼠动脉血栓的形成和稳定性,降低了血小板功能。局部应用 FeCl_3 在 30 min 内不能诱导所有 PCSK9^{-/-}小鼠颈动脉完全闭塞,其中 70% 的小鼠形成不稳定的非闭塞性血栓。相比之下,57% 的 PCSK9^{+/+}小鼠在应用 FeCl_3 后(15.8 \pm 7.4) min 内完全闭塞并形成稳定血栓。Navarese 等^[39]进行了一项名为 PCSK9-REACT 的临床研究,共纳入 178 名使用替格瑞洛的 ACS 患者,进行 1 年随访,结果表明血清 PCSK9 水平升高与血小板反应性呈正相关。最近的一项研究^[40]表明,PCSK9 直接参与了血小板活化的整个过程,包括 ATP 释放、P 选择素从 α 颗粒的释放、扩散以及血凝块回缩。通过免疫共沉淀进行机制研究表明 PCSK9 通过与 CD36 结合,从而调节包括 SCr 激酶等一系列调节通路,最终激活血栓素 A₂,促进血小板活化;并且通过动物实验证明 PCSK9 通过促进血小板活化从而增加了心肌梗死后梗死面积的扩大。

4.2 PCSK9 参与心肌梗死后心肌细胞自噬

自噬反应是细胞对于外界刺激所做出的一种自我降解反应,被认为是促进细胞正常存活的一种保护机制。自噬通过清除受损的线粒体和阻止凋亡启动,在心脏对缺血的反应中起到保护作用。虽然有益,但无调控的自噬可能是有害的,并导致细胞死亡。这表明自噬在确定梗死范围和心脏收缩功能方面具有动态作用^[41-42]。Ding 等^[43]进行的动物实验表明,在心肌梗死模型的小鼠中,梗死区域强烈表达 PCSK9,并且与明显的心室收缩功能障碍有关;在使用 PCSK9 抑制剂处理以及 PCSK9 基因敲除的小鼠中,梗死面积以及心功能都得到了明显的改善。该研究表明外源性加入 $\text{TNF-}\alpha$ 会促进心肌细胞 PCSK9 的强烈释放,另外随着缺氧时间的延

长,心肌细胞释放 PCSK9 逐渐增多,并且增加了自噬通量以及自噬相关蛋白 LC3 II 和 Beclin-1 的表达。通过用重组小鼠 PCSK9(mPCSK9)以及 PCSK9 化学抑制剂(Pep2-8)转染心肌细胞之后,前者处理方式发现 mPCSK9 以剂量依赖的方式诱导 LC3 II 和 Beclin-1 的表达;后者可以显著抑制心肌细胞中 PCSK9 的表达并且降低 LC3 II 和 Beclin-1 的表达以及自噬通量。该试验表明心肌缺血发作后早期释放 PCSK9 可能是一种短期内通过刺激自噬活性而产生的保护性反应。然而,缺氧时 PCSK9 的持续释放和自噬反应可能通过诱导细胞自我消化和细胞死亡而产生有害影响。需要进一步研究以确定 PCSK9 在冠状动脉闭塞后梗死范围和心脏收缩功能方面的作用。

4.3 PCSK9 参与线粒体功能调控及巨噬细胞凋亡

最近有基础研究表明 PCSK9 抑制剂可能参与调控心肌线粒体功能从而对心肌梗死产生保护作用。Palee 等^[44]最近进行的一项动物实验,观察缺血再灌注(I/R)损伤后不同时间点给予 PCSK9 抑制剂对左心室功能的影响。结果表明,与对照组相比,在缺血前给予 PCSK9 抑制剂可通过保护心肌线粒体功能、缩小心肌梗死面积和改善左心室功能而发挥心脏保护作用。这与另外一项验证 PCSK9 调节慢性心肌缺血时心肌细胞焦亡的研究^[45]结果类似。该实验结果表明 PCSK9 启动线粒体 DNA(mtDNA)损伤,激活 NLRP3 炎症体信号,进而诱导依赖 Caspase-1 的细胞焦亡。PCSK9 和细胞焦亡标志物 GSDMD-NT 在梗死区边缘有较强的表达。PCSK9^{-/-}的小鼠模型显著抑制 NLRP3 炎症信号的表达,抑制 GSDMD-NT 的表达以及乳酸脱氢酶(LDH)的释放。另外,有研究^[46]表明 PCSK9 是 ox-LDL 诱导的巨噬细胞凋亡的重要正向调节基因,抑制 PCSK9 表达可以抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞凋亡,其机制与下调促凋亡蛋白 Bax 表达以及上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达有关。

5 PCSK9 抑制剂对心肌梗死的影响

到目前为止,已经有两项大型临床随机对照试验评估了 PCSK9 抑制剂的临床获益,FOURIER 研究^[47]提示在临床上明显存在动脉粥样硬化性心血管疾病的患者接受高强度或中等强度他汀类药物治疗时,加用 PCSK9 抑制剂可以使 LDLC 水平降低到 0.78 mg/L(中位数),并降低心血管事件的风险;

而 ODYSSEY 研究^[48]则提示对于 LDLC 基线水平更高的患者,在他汀治疗的基础上加用 PCSK9 抑制剂再发缺血性心血管事件的发生明显降低,临床获益更加明显。两个研究的亚组分析均提示 PCSK9 对于心肌梗死患者以及心肌梗死事件发生的重要影响。在 FOURIER 研究的亚组分析^[49]中,共有 22 320 名患者具有心肌梗死病史,按照心肌梗死发生时间,分为近期心肌梗死(小于 12 个月)以及远期心肌梗死(大于 12 个月),在近期心肌梗死的患者中,Evolocumab 将主要和次要终点的风险降低了 19% 和 25%;在远期心肌梗死的患者中,Evolocumab 将主要和次要终点的风险降低了 8% 和 15%。结果表明近期发生心肌梗死的患者发生心血管事件的风险较高,并且与远期心肌梗死的患者相比,Evolocumab 对于近期心肌梗死患者的绝对风险降低幅度更大。在 ODYSSEY 研究的亚组分析^[50]中,根据第 3 版心肌梗死定义^[51],与安慰剂相比,Alirocumab 降低了首发心肌梗死风险,同时减少了 I 型心肌梗死(由粥样硬化斑块引起)的发生和 II 型心肌梗死(由于供养与耗氧失衡引起)的发生,该试验结果表明将 LDLC 降低到他汀类药物所能达到的水平以下对于这两种类型的心肌梗死是一种有效的预防策略。目前,LDLC 仍然是 AMI 不稳定性斑块破裂的主要危险因素,在大剂量他汀治疗之后仍然有很大一部分患者无法达到理想的 LDLC 水平,并且增加了横纹肌溶解、肌痛等不良反应的发生。目前有研究表明他汀类药物联用 PCSK9 抑制剂能够显著降低 AMI 行 PCI 患者 LDLC 水平,并且不会增加心血管事件以及临床主要不良反应^[52]。

6 小结与展望

PCSK9 通过增加肝脏表面 LDLR 的降解,在调节胆固醇稳态方面发挥着重要作用,PCSK9 作为降脂治疗的新靶点目前已经获得了广泛的关注。实验研究表明,PCSK9 可以通过 LDLR 以外的其他机制调节动脉粥样硬化、心肌细胞坏死、心室重塑等,从而对心肌梗死以及梗死后心功能产生重要影响。图 1 对 PCSK9 参与心肌梗死的过程进行了总结。目前,关于血浆 PCSK9 作为生物标志物的角度与急性心肌梗死的相关性研究得出的结论不是十分一致,尚需要更多的临床研究来进一步明确 PCSK9 作为生物标志物的潜在应用价值。另外,PCSK9 抑制剂已经显示出对心肌梗死范围以及心功能的积极影响,未来应该进行研究,以进一步明确不同的药

物、剂量、给药时间,以获得关于 PCSK9 抑制剂除降脂之外的心脏保护作用,以期可以发现更多关于 PCSK9 在心肌梗死以及心血管疾病中的治疗靶点。

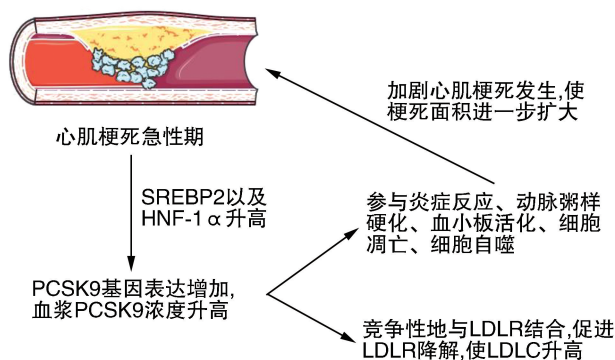


图 1. PCSK9 与急性心肌梗死的关系

Figure 1. The relationship between PCSK and AMI

[参考文献]

- [1] 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要 [J]. 中国循环杂志, 2020, 35(09): 833-854.
- [2] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2019, 394(1204): 1145-1158.
- [3] FRANCOIS M, BAIGENT C, ALBERICO L C, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias; lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. Russian J Cardiol, 2020, 25(5): 3826.
- [4] 张峰, 金琴花. 急性冠状动脉综合征患者血脂管理临床路径专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2020, 35(10): 941-947.
- [5] 冯若男, 周华. PCSK9 与动脉粥样硬化性心血管疾病的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(12): 1095-1099.
- [6] 姜志胜. PCSK9/NARC-1: 动脉粥样硬化干预的新靶点? [J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(7): 505-509.
- [7] ABIFADEL M, VARRET M, RABÈS J P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia [J]. Nat Genet, 2003, 34(2): 154-156.
- [8] JEONG H J, LEE H S, KIM K S, et al. Sterol-dependent regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression by sterol-regulatory element binding protein-2 [J]. J Lipid Res, 2008, 49(2): 399-409.
- [9] SCHULZ R S K. Cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. PCSK9 [J]. Basic Res Cardiol, 2015, 110(2): 4.
- [10] CHEN X W, WANG H, BAJAJ K, et al. SEC24A deficiency lowers plasma cholesterol through reduced PCSK9 secretion [J]. Elife, 2013, 2: e00444.
- [11] FISHER T S, LO SURDO P, PANDIT S, et al. Effects of pH and low density lipoprotein (LDL) on PCSK9-dependent LDL receptor regulation [J]. J Biol Chem, 2007, 282(28): 20502-20512.
- [12] JANG H D, LEE S E, YANG J, et al. Cyclase-associated protein 1 is a binding partner of proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 and is required for the degradation of low-density lipoprotein receptors by proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 [J]. Eur Heart J, 2020, 41(2): 239-252.
- [13] LEREN T P. Mutations in the PCSK9 gene in Norwegian subjects with autosomal dominant hypercholesterolemia [J]. Clin Genet, 2004, 65(5): 419-422.
- [14] MAXWELL K N, BRESLOW J L. Adenoviral-mediated expression of PCSK9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(18): 7100-7105.
- [15] COHEN J C, BOERWINKLE E, MOSLEY T H, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease [J]. N Engl J Med, 2006, 354(12): 1264-1272.
- [16] GUELLA I, ASSELTA R, ARDISSINO D, et al. Effects of PCSK9 genetic variants on plasma LDL cholesterol levels and risk of premature myocardial infarction in the Italian population [J]. J Lipid Res, 2010, 51(11): 3342-3349.
- [17] RISSANEN A M. Familial occurrence of coronary heart disease: effect of age at diagnosis [J]. Am J Cardiol, 1979, 44(1): 60-66.
- [18] MYOCARDIAL INFARCTION GENETICS CONSORTIUM, KATHIRESAN S, VOIGHT B F, et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants [J]. Nat Genet, 2009, 41(3): 334-341.
- [19] YU Z, HUANG T, ZHENG Y, et al. PCSK9 variant, long-chain n-3 PUFAs, and risk of nonfatal myocardial infarction in Costa Rican Hispanics [J]. Am J Clin Nutr, 2017, 105(5): 1198-1203.
- [20] KOTOWSKI I K, PERTSEMLIDIS A, LUKE A, et al. A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol [J]. Am J Hum Genet, 2006, 78(3): 410-422.
- [21] BENN M, NORDESTGAARD B G, GRANDE P, et al. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and Meta-analyses [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(25): 2833-2842.
- [22] 张明明, 刘欣, 高伟, 等. 冠心病患者外周血人枯草溶菌素转化酶 9 基因 V312F 位点的多态性及其临床意义 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2017, 38(4): 549-553.
- [23] KUKAVA N G, TITOV B V, OSMAK G J, et al. Multilocus analysis of genetic susceptibility to myocardial infarction in russians: replication study [J]. Acta Naturae, 2017, 9(4): 74-83.
- [24] TAJIMA T, MORITA H, ITO K, et al. Blood lipid-related low-frequency variants in LDLR and PCSK9 are associated with onset age and risk of myocardial infarction in Japanese [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 8107-8115.
- [25] LANGSTED A, NORDESTGAARD B G, BENN M, et al. PCSK9 R46L Loss-of-function mutation reduces lipoprotein(a), LDL cholesterol, and risk of aortic valve stenosis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(9): 3281-3287.
- [26] ZHANG Y, LIU J, LI S, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression is transiently up-regulated in the acute period of myocardial infarction in rat [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2014, 14: 192.
- [27] LI H, DONG B, PARK S W, et al. Hepatocyte nuclear factor

- 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(42): 28885-28895.
- [28] ALMONTASHIRI N A, VILMUNDARSON R O, GHASEMZADEH N, et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two Independent retrospective angiographic studies [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106294.
- [29] LAUGSAND L E, ÅSVOLD B O, VATTEN L J, et al. Circulating PCSK9 and risk of myocardial infarction: the HUNT study in Norway[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, 1(7): 568-575.
- [30] ZHANG Z, WEI T F, ZHAO B, et al. Sex differences associated with circulating PCSK9 in patients presenting with acute myocardial infarction[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3113.
- [31] QIU C, ZHOU Q, LI X, et al. High circulating proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9 concentration associates with cardiovascular risk: a Meta-analysis of cohort studies[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(48): e8848.
- [32] GAO Y, QIU Y, WU J, et al. Acute-phase plasma PCSK9 levels and recurrent cardiovascular events in a Chinese acute myocardial infarction cohort[J]. *Cardiology*, 2018, 141(2): 88-97.
- [33] 宋倩, 张雯. 急性心肌梗死患者血浆 PCSK9 水平对临床不良事件发生的预测价值分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(3): 72-77.
- [34] CHOI I J, LIM S, LEE D, et al. Relation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2020, 133: 54-60.
- [35] BAYES-GENIS A, NÚÑEZ J, ZANNAD F, et al. The PCSK9-LDL receptor axis and outcomes in heart failure: BIOSAT-CHF subanalysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(17): 2128-2136.
- [36] MIÑANA G, NÚÑEZ J, BAYÉS-GENÍS A, et al. Role of PCSK9 in the course of ejection fraction change after ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(1): 117-122.
- [37] GURBEL P A, JEONG Y H, NAVARESE E P, et al. Platelet-mediated thrombosis: from bench to bedside[J]. *Circ Res*, 2016, 118(9): 1380-1391.
- [38] CAMERA M, ROSSETTI L, BARBIERI S S, et al. PCSK9 as a positive modulator of platelet activation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(8): 952-954.
- [39] NAVARESE E P, KOŁODZIEJCZAK M, WINTER M P, et al. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: the PCSK9-REACT study[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227: 644-649.
- [40] QI Z, HU L, ZHANG J, et al. PCSK9 enhances platelet activation, thrombosis, and myocardial infarct expansion by binding to platelet CD36 [J]. *Circulation*, 2021, 143: 45-61.
- [41] LEE E, KOO Y, NG A, et al. Autophagy is essential for cardiac morphogenesis during vertebrate development [J]. *Autophagy*, 2014, 10(4): 572-587.
- [42] MA S, WANG Y B, CHEN Y D, et al. The role of the autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2015, 1852(2, SI): 271-276.
- [43] DING Z, WANG X, LIU S, et al. PCSK9 expression in the ischaemic heart and its relationship to infarct size, cardiac function, and development of autophagy [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(13): 1738-1751.
- [44] PALEE S, MCSWEENEY C M, MANEECHOTE C, et al. PCSK9 inhibitor improves cardiac function and reduces infarct size in rats with ischaemia/reperfusion injury: benefits beyond lipid-lowering effects[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11): 7310-7319.
- [45] WANG X, LI X, LIU S, et al. PCSK9 regulates pyroptosis via mtDNA damage in chronic myocardial ischemia [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(6): 66.
- [46] 唐志晗, 武春艳, 任重, 等. PCSK9-siRNA 在抗 ox-LDL 诱导的 THP-1 源性巨噬细胞凋亡中对 Bax, Bcl-2 表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(1): 29-33.
- [47] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, KEECH A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [48] SCHWARTZ G G, STEG P G, SZAREK M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107.
- [49] GENCER B, MACH F, MURPHY S A, et al. Efficacy of evolocumab on cardiovascular outcomes in patients with recent myocardial infarction: a prespecified secondary analysis from the FOURIER trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(8): 1-6.
- [50] WHITE H D, STEG P G, SZAREK M, et al. Effects of alirocumab on types of myocardial infarction: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(33): 2801-2809.
- [51] THYGESEN K, ALPERT J S, JAFFE A S, et al. Third Universal definition of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20): 2551-2567.
- [52] 杨华, 陈妍妍, 魏高利, 等. PCSK9 抑制剂在急性心肌梗死行经皮冠状动脉介入治疗患者中的应用效果[J]. *心脏杂志*, 2020, 32(5): 480-484.
- (此文编辑 秦旭平)