

本文引用: 王琳, 杨旋, 樊晋泽, 等. 靶向 PCSK9 治疗在心血管领域的最新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(10): 892-900. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.10.009.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-10-0892-09

## 靶向 PCSK9 治疗在心血管领域的最新进展

王琳<sup>1,2</sup>, 杨旋<sup>1,2</sup>, 樊晋泽<sup>1,2</sup>, 武金娥<sup>2,3</sup>, 郝六一<sup>2,3</sup>

1. 长治医学院, 山西省长治市 046000; 2. 山西医科大学附属运城市中心医院, 山西省运城市 044000;

3. 肿瘤心脏学运城市重点实验室, 山西省运城市 044000

**[摘要]** 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 可以调节低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) 水平, 其功能失调与动脉粥样硬化及心血管疾病的发生发展密切相关。研究证实, PCSK9 抑制剂降脂力度强, 且具有良好的安全性和耐受性, 靶向抑制 PCSK9 的新方法正处于临床不同开发阶段。本综述总结了 PCSK9 主要的作用机制及其对心血管系统的影响, 重点阐述了目前靶向 PCSK9 降脂治疗的新兴策略。

**[关键词]** 低密度脂蛋白胆固醇; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂; 动脉粥样硬化; 心血管疾病

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The latest advances in targeting PCSK9 therapy in the cardiovascular field

WANG Lin<sup>1,2</sup>, YANG Xuan<sup>1,2</sup>, FAN Jinze<sup>1,2</sup>, WU Jin'e<sup>2,3</sup>, HAO Liuyi<sup>2,3</sup>

1. Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi 046000, China; 2. Yuncheng Central Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Yuncheng, Shanxi 044000, China; 3. Yuncheng Key Laboratory of Onco-cardiology, Yuncheng, Shanxi 044000, China

**[ABSTRACT]** Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) can modulate low density lipoprotein cholesterol (LDLC) levels, and its dysfunction is closely associated with the progression of atherosclerosis and cardiovascular diseases. Research has shown that PCSK9 inhibitors are highly effective in lowering lipids and have good safety and tolerability. New approaches to targeting PCSK9 inhibition are currently in different stages of clinical development. This review outlines the primary mechanisms of PCSK9 and its impact on the cardiovascular system, emphasizing the current emerging strategies for targeting PCSK9 in lipid-lowering treatments.

**[KEY WORDS]** low density lipoprotein cholesterol; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor; atherosclerosis; cardiovascular disease

高水平的低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 被认为是动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的主要危险因素, 降低 LDLC 水平的治疗 (如他汀类药物、依折麦布、贝派地酸) 已被证实能显著降低心血管事件的发生率<sup>[1]</sup>。因此, 降低 LDLC 治疗成为高危人群降低心血管事件的主要策略。2024 年欧洲心脏病学会建议控制 ASCVD 高危患者 LDLC<70 mg/dL、超高危患者 LDLC<55 mg/dL<sup>[2]</sup>, 虽然指南推荐的 LDLC 目标已被广泛传播, 但是仍

有大量 ASCVD 患者在接受标准治疗后未能达标。

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 是参与脂质代谢的关键基因, 通过与低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 结合影响血浆中 LDLC 水平<sup>[3]</sup>, 因此靶向抑制 PCSK9 成为新的降脂策略。目前已有研究证实 PCSK9 单克隆抗体 (PCSK9 monoclonal antibody, PCSK9 mAb) 可以显著降低 LDLC 水平, 降低心血管事件风险, 且大部分患者能够达到推荐的 LDLC 目标<sup>[4]</sup>。因其降脂治疗的显著性, 其

[收稿日期] 2024-10-31

[修回日期] 2025-01-02

[基金项目] 山西省基础研究计划项目 (202303021211246)

[作者简介] 王琳, 硕士研究生, 研究方向为心血管病, E-mail: 1585655028@qq.com。通信作者郝六一, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管病, E-mail: 641830733@qq.com。

他抑制 PCSK9 的方法也在研究阶段,包括小干扰 RNA、PCSK9 口服药、PCSK9 疫苗、融合蛋白、基因编辑等。本文总结了 PCSK9 影响脂质代谢的主要机制及其对心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的影响,以及靶向抑制 PCSK9 的新方法。

## 1 PCSK9 基因及结构

PCSK9 基因位于染色体 1p32.3,大小为 22 kb,由 12 个外显子和 11 个内含子组成,编码一个 692 个氨基酸的前蛋白<sup>[5]</sup>。人体中 PCSK9 主要在肝脏中表达,在小肠、肾脏和脑中也有一定水平的表达<sup>[6]</sup>。正常情况下,循环中的 LDLC 与肝细胞表面的 LDLR 相结合,LDLC-LDLR 复合体通过细胞的内吞作用被分解,LDLR 重新回到肝细胞表面,LDLC 被释放到溶酶体中降解<sup>[7-8]</sup>。而 PCSK9 与 LDLR 相结合,形成 PCSK9-LDLR,共同进入溶酶体中被降解<sup>[9]</sup>,使肝细胞表面 LDLR 减少,影响 LDLC 的降解,从而增加循环中 LDLC 水平。

研究表明,PCSK9 功能获得性突变是家族性高脂血症的第三大致病基因,PCSK9 的过表达使 LDLR 降解增加导致高胆固醇样表型<sup>[6]</sup>;而 PCSK9 功能丧失性突变与 LDLR 表达增加、血浆 LDLC 浓度下降有关<sup>[10]</sup>。PCSK9 升高与冠心病、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As)、脑血管疾病等疾病的发病机制密切相关。已有研究表明<sup>[11]</sup>,PCSK9 mAb 可降低 LDLC 水平及心血管事件风险,因此靶向抑制 PCSK9 已成为降低 LDLC 治疗的新策略。

## 2 PCSK9 主要作用机制

### 2.1 影响脂质代谢

血浆中的 LDLC 通过与肝细胞表面的 LDLR 相结合,经由内吞作用被清除,LDLC 颗粒在溶酶体中被分解,解离后的 LDLR 通过再循环机制回到肝细胞表面,继续发挥清除 LDLC 的作用<sup>[12]</sup>。通过这一循环机制,LDLR 能够多次利用,从而使血浆中的 LDLC 维持在低水平状态。而 PCSK9 与 LDLR 结合后会形成稳定的 PCSK9-LDLR 复合物,该复合物通过内吞作用进入溶酶体,PCSK9 在溶酶体中诱导 LDLR 降解,阻止其再循环至肝细胞表面,使肝细胞表面的 LDLR 数量减少,最终导致血浆中 LDLC 水平升高<sup>[13]</sup>。此外,PCSK9 在小肠中表达,能够增强肠上皮细胞胆固醇转运蛋白尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1 (niemann-pick C1-like 1, NPC1L1) 和脂肪酸转

运蛋白白细胞分化抗原 36 (cluster of differentiation 36, CD36) 的表达水平<sup>[14]</sup>,促进胆固醇的吸收。动物模型研究表明敲除 PCSK9 基因能够降低餐后甘油三酯血症,同时增强乳糜微粒的清除能力<sup>[15]</sup>。目前临床使用的 PCSK9 抑制剂已被证实能够显著降低血浆 LDLC 水平,同时能够在一定程度上降低甘油三酯浓度,为脂质代谢相关疾病提供了重要的治疗策略。

### 2.2 影响炎症与冠状动脉粥样硬化形成

动脉粥样硬化斑块破裂是心血管事件的主要原因,研究表明 PCSK9 通过降解 LDLR 而使 LDLC 水平升高<sup>[10]</sup>,LDLC 通过受损的内皮细胞进入内膜下被进一步氧化修饰成氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),促进 As 病变进一步发生发展<sup>[16]</sup>。脂多糖、ox-LDL 等促炎因子能够诱导 PCSK9 在内皮细胞、巨噬细胞、血管平滑肌细胞中表达,尤其血管平滑肌细胞中表达最多<sup>[17]</sup>。PCSK9 通过增强巨噬细胞表面凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1)、CD36 和 A 类清道夫受体 (scavenger receptor class A, SRA) 的表达来增加 ox-LDL 的摄取量<sup>[18]</sup>,摄取的 ox-LDL 能够激活核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 通路<sup>[19]</sup>,同时,PCSK9 可以激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 并上调 NF- $\kappa$ B 活性, NF- $\kappa$ B 信号转导通路在炎症反应中起关键作用,活化的 NF- $\kappa$ B 上调炎症细胞因子如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等的表达,推动 As 的炎症进程<sup>[20]</sup>。PCSK9 也可以通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路诱导血管平滑肌细胞释放促炎细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1,从而促进局部炎症反应<sup>[21]</sup>,同时通过下调 Bcl-2 并上调 Bax,增加平滑肌细胞的凋亡<sup>[22]</sup>(图 1)。因此 PCSK9 是调节 LDLC 水平、炎症因子和促进 As 形成的强有力证据。

### 2.3 促进血小板活化和血栓形成

血小板的活化和血栓形成在 ASCVD 中起主要的病理生理作用。研究表明<sup>[23]</sup>,PCSK9 通过与血小板上的 CD36 受体结合,激活一系列信号通路,包括 Src 激酶和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 通路,这种相互作用增加了活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成,进一步激活了 p38 MAPK/胞浆磷脂酶 A2/环氧合酶 1/血

栓素 A2 的下游信号通路,从而增强血小板的活化。在敲除 CD36 基因小鼠模型的研究中<sup>[23]</sup>,发现 PCSK9 对于增强血小板的活化具有 CD36 依赖性,因此 PCSK9 通过与血小板 CD36 结合,促进血小板的活化和血栓形成。同时,PCSK9 可使 ox-LDL 增

加,血小板表面的 LOX-1 和 CD36 受体可与之相结合,激活血小板,促进其聚集和黏附<sup>[24]</sup>(图 1)。因此,可以通过抑制 PCSK9 与 CD36 结合、减少 LOX-1 表达和 ox-LDL 的产生来降低血小板活化、聚集,从而减少心血管事件的发生。

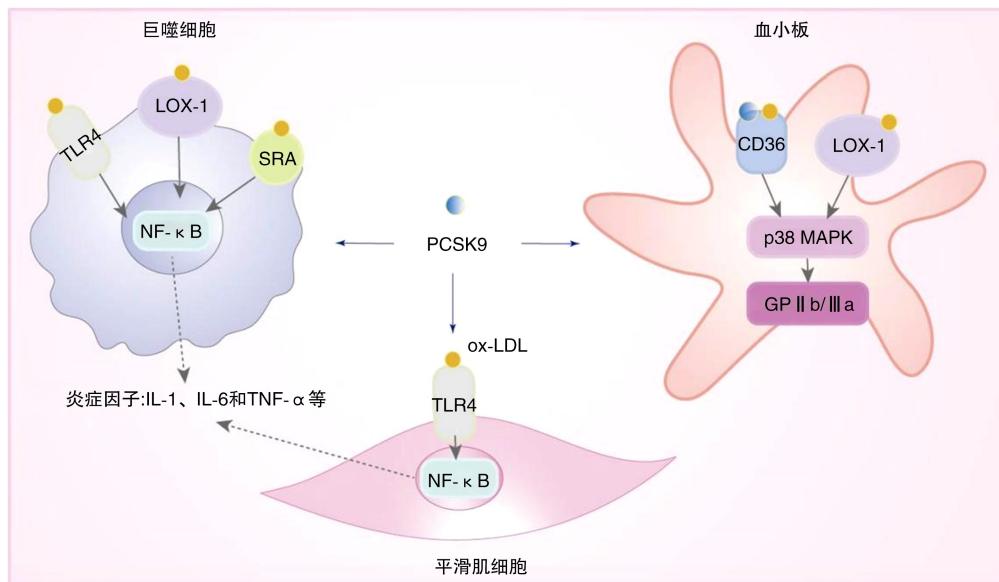


图 1. PCSK9 促进炎症、动脉粥样硬化及血栓形成

GP II b/III a: 血小板膜糖蛋白 II b/III a(glycoprotein II b/III a)。

Figure 1. PCSK9 promotes inflammation, atherosclerosis and thrombosis formation

## 2.4 促进氧化应激

ROS 能够促进 LDL 氧化为 ox-LDL, 加速 As 的进程。PCSK9 通过线粒体氧化应激和动力相关蛋白 1 介导的线粒体分裂, 参与 ox-LDL 诱导的心肌损伤, PCSK9 的上调会导致线粒体膜电位的崩溃和线粒体功能的紊乱, 从而加剧 ROS 的产生<sup>[25]</sup>。此外, PCSK9 通过抑制线粒体泛醇-细胞色素 c 还原酶核心蛋白 1 (ubiquinol-cytochrome c reductase core protein 1, UQCRC1), 在 ox-LDL 的介导下, 增加 ROS 的产生, 导致细胞焦亡和炎症反应<sup>[26]</sup>。ROS 的积累进一步激活炎症通路 (NF-κB、MAPK 等), 同时 PCSK9 能够影响巨噬细胞的吞噬能力, 削弱其清除凋亡细胞的效率, 二者共同作用引起血管内皮功能障碍和血管老化<sup>[27]</sup>。已有研究表明, PCSK9 抑制剂可能通过调控沉默信息调节因子 3 (Sirtuin 3, SIRT3), 减少炎症因子的释放及线粒体 ROS 的积累, 从而具有抗炎及抗氧化作用<sup>[28]</sup>。

## 2.5 影响心肌纤维化

心肌纤维化是细胞外基质及胶原蛋白在心肌细胞之间过度沉积, 导致心脏纤维化, 肌成纤维细

胞的增殖和活性调节是心肌纤维化进展的关键因素。PCSK9 通过激活酪氨酸激酶 2 (janus tyrosine kinase 2, JAK2)/信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通路<sup>[29]</sup>, 刺激心肌成纤维细胞转化为肌成纤维细胞, 并上调胶原蛋白 I 和 III 以及 α 平滑肌肌动蛋白 (α-smooth muscle actin, α-SMA) 的表达, 进一步促进心肌纤维化。在心肌缺血再灌注损伤的大鼠模型中, PCSK9 表达增加与转化生长因子 β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1)、Smad3 蛋白和 α-SMA 蛋白水平相关, PCSK9 通过调节 TGF-β1/Smad3 通路<sup>[30]</sup>, 促进心肌纤维化的发生。因此通过靶向抑制 PCSK9 及其相关信号通路, 可能有效抑制心肌纤维化的进展, 改善心脏功能。

## 3 PCSK9 对心血管系统的影响

### 3.1 冠心病

冠心病的发生与 As 紧密相关, PCSK9 通过增加 LDLC 水平, 促进冠状动脉粥样硬化斑块的形成。

GLAGOV 试验表明<sup>[31]</sup>, 接受 PCSK9 抑制剂的冠心病患者与安慰剂患者相比, 治疗 18 个月后 LDLC 水平降低约 59%, 斑块体积显著减小, 因此 PCSK9 抑制剂可以减缓 As 的进展。而心肌梗死是冠心病最严重的一种类型, 主要与冠状动脉粥样硬化斑块破裂导致的血栓形成有关, 高水平的 PCSK9 增加了 LDLC 的水平, 促进了斑块的不稳定性, 且与再发性心肌梗死的风险相关<sup>[32]</sup>。PACMAN-AMI 试验表明<sup>[33]</sup>, 接受 PCSK9 抑制剂的心肌梗死患者, 与安慰剂相比, LDLC 水平降低, 斑块体积减小, 纤维帽厚度增加, 从而增加斑块稳定性。一项荟萃分析表明<sup>[34]</sup>, PCSK9 抑制剂能够显著降低心肌梗死的发生率, 改善长期预后, 减少心血管死亡率。同时, 未来应进一步研究冠心病患者早期使用 PCSK9 抑制剂的疗效, 以减少早期复发事件和改善长期预后。

### 3.2 心力衰竭

研究表明心力衰竭患者循环中 PCSK9 水平显著升高<sup>[35]</sup>, PCSK9 影响心肌能量代谢, 通过诱导促炎细胞因子的表达, 促进心肌细胞的凋亡、焦亡和铁死亡, 参与心力衰竭的发生和进展<sup>[36-37]</sup>。BIOSTAT-CHF 二次分析表明<sup>[38]</sup>, 心力衰竭风险与循环 PCSK9 呈正相关, 与 LDLR 呈负相关, 且心力衰竭恶化患者的风险更高, 可通过 PCSK9/LDLR 轴预测心力衰竭患者的风险。然而, PCSK9 与心力衰竭的关系还存在一些不同的结论。研究表明<sup>[39]</sup>, PCSK9 基因缺失的小鼠表现出心肌细胞中脂滴的蓄积和线粒体功能的改变、左心室后壁厚度增加和运动耐力下降、心脏脂肪酸氧化减少和脂质积累增加, 这些机制可能会导致射血分数保留型心力衰竭的发生。同样, 该研究中观察到携带 PCSK9 功能丧失突变的杂合子受试者左心室质量指数明显增加, 但是没有观察到射血分数变化。说明 PCSK9 缺失可能与射血分数保留型心力衰竭的发生发展相关。另有研究证实 PCSK9 功能缺失变异携带者在左心室质量和左心室射血分数方面差异无显著性, PCSK9 基因变异并未显著影响心脏结构、功能或心力衰竭风险<sup>[40]</sup>。EVO-HF 试验表明<sup>[41]</sup>, 使用 PCSK9 抑制剂的射血分数下降型心力衰竭患者的心肌损伤标志物(如肌钙蛋白、脑钠肽)没有显著的下降趋势。因此, PCSK9 对于心力衰竭的影响仍需进一步的大型临床试验证实。

### 3.3 家族性高胆固醇血症

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是遗传性疾病, 其血液中 LDLC 水平显著

升高, 增加 As 和 CVD 的风险。研究表明<sup>[42]</sup>, FH 通常由 LDLR 基因突变引起, PCSK9 基因的功能获得性突变也会导致 FH, 该突变会增加 PCSK9 的活性, 导致 LDLR 降解增加, 从而升高 LDLC 水平, PCSK9 抑制剂在 FH 患者中能够显著降低 LDLC 水平, 并减少主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生率。SAFEHEART 研究表明<sup>[43]</sup>, PCSK9 抑制剂在 FH 患者中的长期使用不仅具有高坚持性, 而且在降低 LDLC 水平和达成 LDLC 目标方面非常有效, 同时还能改善患者的生活质量。并且已有研究证实 PCSK9 抑制剂在 FH 患者长期使用中具有良好的安全性<sup>[44]</sup>。

### 3.4 心房颤动

PCSK9 水平升高与心房颤动的发生发展密切相关。PCSK9 通过与 CD36 受体结合, 调节 NAD 氧化酶 2(NAD phosphate oxidase 2, NOX2)活化介导的血小板活化, 增加氧化应激, 从而可能加重心房颤动<sup>[45]</sup>。PCSK9 通过促进 M1 型巨噬细胞极化和炎症反应, 加剧心肌组织纤维化和心肌细胞凋亡, 导致大鼠心房结构重构和心房颤动发生, 而 PCSK9 mAb 通过抑制 PCSK9, 有效预防大鼠心房颤动的发生<sup>[46]</sup>。一项 Meta 分析表明<sup>[47]</sup>, 与安慰剂相比, PCSK9 mAb 显著降低了心房颤动事件、脑血管事件和新发高血压的发生率。在一项中位随访时间为 40.5 个月的前瞻性队列研究中, PCSK9 水平升高会导致心房颤动患者心血管事件(致命或非致命性心肌梗死、缺血性脑卒中、心源性死亡)发生风险增加<sup>[48]</sup>。未来有望大规模的临床试验全面评估 PCSK9 抑制剂在心房颤动患者中的安全性和有效性。

### 3.5 主动脉瓣狭窄

多种证据表明脂质水平与主动脉瓣狭窄风险有关<sup>[49]</sup>。研究表明<sup>[50]</sup>, LDLC 是主动脉瓣狭窄的关键致病因素和主要危险因素。携带 LDLR 基因破坏性变异的个体 LDLC 水平较高, 主动脉瓣狭窄风险显著增加; 而携带 PCSK9 基因功能丧失性变异的个体, 表现出较低的 LDLC 水平及低主动脉瓣峰值速度, 从而显著降低主动脉瓣狭窄风险。因此, 使用 PCSK9 抑制剂可有效降低主动脉瓣狭窄的发生风险。研究发现<sup>[51]</sup>, 高水平的 PCSK9 与主动脉瓣钙化密切相关, PCSK9 基因敲除小鼠主动脉瓣钙化程度显著低于野生型小鼠, PCSK9 可能通过氧化应激途径参与主动脉瓣钙化。因此, 可以通过抑制 PCSK9, 从而减缓主动脉瓣钙化过程。基于以上发现, PCSK9 抑制剂有望成为治疗主动脉瓣狭窄的新

策略。

## 4 抑制 PCSK9 的药物

由于 PCSK9 在功能上的独特性决定了其在调节胆固醇代谢中的关键作用, 针对 PCSK9 的降脂治疗策略应运而生, 并在临床实践中逐步展开。这些策略针对 PCSK9 的不同生物学功能, 目前研发了单克隆抗体(阿利西尤单抗等)、小干扰 RNA(英克司兰)、反义寡核苷酸(AZD8233)、口服抑制剂(MK-0616 等)、PCSK9 疫苗(抗 PCSK9 纳米脂质体疫苗等)以及基因编辑技术(VERVE-101)等多种药物形式。表 1 总结了目前针对 PCSK9 药物的作用机制和研究进展。

### 4.1 PCSK9 单克隆抗体

目前上市的 PCSK9 mAb 包括阿利西尤单抗、依洛尤单抗和托莱西单抗等, PCSK9 mAb 通过抑制 PCSK9 与 LDLR 结合, 使肝细胞表面的 LDLR 降解减少, 进而降低血浆 LDLC 水平。FOURIER<sup>[11]</sup>、ODYSSEY OUTCOMES<sup>[32]</sup> 及 PACMAN-AMI<sup>[33]</sup> 试验表明, 使用 PCSK9 mAb 可以显著降低血浆中 LDLC 水平, 减小冠状动脉斑块体积, 减少心血管事件的发生, 且无不良严重事件。在 FOURIER 试验基础上的 FOURIER-OLE 试验的中位随访时间为 5 年<sup>[52]</sup>, 依洛尤单抗的最大暴露时间为 8.4 年, 其不良事件未超过安慰剂治疗的患者, 且心血管事件较少。ODYSSEY OUTCOMES 的长期随访研究表明<sup>[53]</sup>, 在 3~5 年随访中阿利西尤单抗显著减少了重大心血管事件的发生, 且具有良好的安全性和耐受性。CREDIT-4 Ⅲ期试验表明<sup>[54]</sup>, 接受托莱西单抗治疗的高或极高危高胆固醇血症患者, 使用 12 周后, 与安慰剂组相比 LDLC 降低 ≥50%, 且 LDLC 达标率更高, 不良事件较少, 但其对于心血管事件结局的影响需进一步研究。这些研究意味着 PCSK9 mAb 不仅仅在短期内有效, 在长期使用中同样具有显著预防心血管事件的效果。目前研发的瑞卡西单抗是一种长效 PCSK9 抑制剂, 可以减少注射频率。REMAIN-2 试验表明<sup>[55]</sup>, 接受瑞卡西单抗治疗的高胆固醇血症患者, 在治疗 24 周后, 与安慰剂组相比, LDLC 水平降低 53.4%~62.2%, 且 85.8%~94.5% 患者达到了 LDLC 降脂目标, 其对心血管系统的影响需要进一步的临床试验证实。PCSK9 mAb 可以在二级预防中有效降低心血管事件风险, 为心血管高危患者提供了新的治疗策略。

### 4.2 小干扰 RNA 及反义寡核苷酸

英克司兰是一种小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 药物, 其给药方式为在第 1 天、第 90 天及之后每隔 6 个月进行一次皮下注射。该药物与三触角 N-乙酰半乳糖胺偶联, 通过内吞作用进入肝细胞, 在细胞内, PCSK9 mRNA 被剪切和降解, 从而减少其合成<sup>[56-57]</sup>。在 ASCVD 或同等高危风险患者中, 接受英克司兰治疗的患者 LDLC 水平显著降低, ORION-10 和 ORION-11 试验表明 LDLC 平均降低幅度分别为 52.3% 和 49.9%, 且不良反应少, 患者耐受性良好<sup>[58]</sup>。反义寡核苷酸与 siRNA 相似, 其与 PCSK9 mRNA 结合, 促使 mRNA 降解、阻碍翻译过程, 抑制 PCSK9 的表达<sup>[59]</sup>。ETESIAN 为一项随机、双盲、对照试验<sup>[60]</sup>, 纳入 LDLC 升高人群, 与安慰剂组相比, AZD8233(反义寡核苷酸药物)一次注射可显著降低 PCSK9 及 LDLC 水平, 与基线水平相比, PCSK9 降低达 90% 以上, LDLC 最大平均降幅近 70%。未来的研究仍需继续探讨英克司兰及 AZD8233 对长期心血管事件的影响。

### 4.3 重组融合蛋白

Lerodalcibep 是一种带有 PCSK9 结合域和人血清白蛋白的重组融合蛋白, 其作用机制与 PCSK9 mAb 相似, 与传统的 PCSK9 mAb 相比, 其分子结构更小, 血浆半衰期可延长至 12~15 天, 且具有良好的渗透性, 每月皮下注射 300 mg 即可使 LDLC 大幅度降低<sup>[61]</sup>。在为期 52 周的 LIBERATE-HR 试验中<sup>[62]</sup>, 接受 Lerodalcibep 治疗的 CVD 患者中 LDLC 水平下降了 56.2%, 约有 90% 的患者达到推荐的 LDLC 目标, 同时 Lerodalcibep 还显著降低载脂蛋白 B 和脂蛋白(a)水平。Lerodalcibep 具有显著的降脂潜力, 但其未来发展仍需解决长期安全性、高成本以及特定患者的治疗依从性等问题。

### 4.4 口服抑制剂

MK-0616 是一种口服的大环肽, 每日给药 1 次, 通过直接与 PCSK9 蛋白结合, 阻止 PCSK9 与 LDLR 的相互作用, 其作用机制与 PCSK9 mAb 相似。在早期的临床研究中<sup>[63]</sup>, MK-0616 能够使 PCSK9 降低 93% 以上, LDLC 水平降低 61%, 且安全性良好, 未显示出严重的不良反应。在 MK-0616 的Ⅱ期试验<sup>[64]</sup>中, 接受治疗的 ASCVD 组患者与安慰剂组相比, 其 LDLC 水平分别降低了 41.2% (6 mg)、55.7% (12 mg)、59.1% (18 mg) 和 60.9% (30 mg), 所有剂量的 MK-0616 均表现出良好的耐受性, 严重不良事件发生率和因不良事件而停药的发生率均较低, 与安慰剂组相当。尽管如此, 仍需进一步验

证 MK-0616 的安全性和有效性。目前,该药物正处于Ⅲ期临床试验阶段。鉴于其显著降低 LDLC 水平的能力,其他口服 PCSK9 抑制剂也在积极开发中,例如 NN6434 和 AZD0780 等。MK-0616 作为口服药,其给药方式方便,有望成为实现 LDLC 目标并在早期降低心血管风险的新策略。

#### 4.5 PCSK9 疫苗

PCSK9 疫苗的核心作用机制在于利用 PCSK9 作为抗原,诱导机体生成抗 PCSK9 抗体,从而有效阻断 PCSK9 与 LDLR 之间的相互作用,确保 LDLR 免受降解,维持其正常功能。抗 PCSK9 纳米脂质体疫苗 L-IFPTA<sup>+</sup><sup>[65]</sup>,在接种该疫苗的严重 As 小鼠中,能够有效诱导产生 PCSK9 抗体,从而使血浆中 PCSK9 水平降低 58.5%。该疫苗通过抑制 PCSK9 与 LDLR 的相互作用,同时显著降低总胆固醇、LDLC 和极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC) 水平,展现出持久的免疫反应,并具备良好的安全性。在首次接种抗 PCSK9 病毒样颗粒疫苗后的 2 周内<sup>[66]</sup>,非人灵长类动物(恒河猴)LDLC 水平下降 40% ~ 50%,且持续数月。动物实验表明<sup>[67]</sup>,接种抗 PCSK9 纳米颗粒疫苗后,可以降低高胆固醇血症模型中的血清总胆固醇、LDLC 水平,减少 As 小鼠模型中主动脉斑块病变面积和巨噬细胞浸润。与现有的 PCSK9 抑制

剂相比,PCSK9 疫苗可能提供更加持久的疗效,在人体中的疗效需要进一步证实,有望成为一种革命性的降脂疗法,减少 CVD 的发病率。

#### 4.6 PCSK9 基因编辑技术

CRISPR 碱基编辑能够直接修改 PCSK9 基因中单个 DNA 的碱基,使 PCSK9 基因表达失活或功能丧失,从而降低血浆中 LDLC 水平<sup>[68]</sup>。单次注射 CRISPR 碱基编辑器可使非人类灵长类动物血液中 PCSK9 和 LDLC 的水平分别降低约 90% 和 60%,并且至少持续 8 个月<sup>[69]</sup>。研究表明<sup>[70]</sup>,VERVE-101 (CRISPR 碱基编辑药物)在非人类灵长类动物中耐受性良好,单次注射可使血液中 PCSK9 蛋白降低 83%,LDLC 降低 69%,效果可持续长达 476 天,且未发现明显的毒性反应或严重的不良反应。VERVE-101 在进一步针对 ASCVD 及 FH 的患者临床试验中,受试者出现了肝功能异常、血小板减少的不良事件,因此该研究已停止,目前研究团队启动 VERVE-102 试验以进一步评估该药的作用。CRISPR 碱基编辑技术作为一种新型的治疗方法,通过一次体内基因编辑可以持久降低 LDLC 水平,为 CVD 的长期治疗提供了新的方向,但由于其技术复杂性,在临床应用中的安全性和有效性仍处于研发阶段。

表 1. 靶向 PCSK9 药物的作用机制和研究进展

Table 1. The mechanism of action and research progress of PCSK9-targeting drugs

PCSK9 抑制剂	作用机制	研究阶段	研发机构
PCSK9 mAb	抑制 PCSK9 与 LDLR 结合		
阿利西尤单抗		已上市	Sanofi
依洛尤单抗		已上市	Amgen
托莱西单抗		已上市	信达生物
瑞卡西单抗		Ⅲ期临床	恒瑞医药
小干扰 RNA 及反义寡核苷酸	降解 PCSK9 mRNA		
英克司兰		已上市	Novartis
AZD8233		Ⅱ b 期临床	AstraZeneca
重组融合蛋白	抑制 PCSK9 与 LDLR 结合		
Lerolalcibep		Ⅲ期临床	LIB Therapeutics
口服抑制剂	抑制 PCSK9 与 LDLR 结合		
MK-0616		Ⅲ期临床	Merk
NN6434		Ⅱ期临床	Novo Nordisk
AZD0780		Ⅱ期临床	Astra Zeneca
PCSK9 疫苗	抑制 PCSK9 与 LDLR 结合		
抗 PCSK9 纳米脂质体疫苗		临床前	Mashhad University of Medical Sciences

续表

PCSK9 抑制剂	作用机制	研究阶段	研发机构
抗 PCSK9 病毒样颗粒疫苗		临床前	University of New Mexico School of Medicine
抗 PCSK9 纳米颗粒疫苗		临床前	中山大学
基因编辑技术	修改 PCSK9 基因中单个 DNA 的碱基		
VERVE-101		已停止	Verve Therapeutics
VERVE-102		I b 期临床	Verve Therapeutics

## 5 小结

PCSK9 作为脂质代谢的关键基因,可以升高LDLC 水平,促进炎症进一步发展,促进 As 形成,影响多种 CVD 的发生发展,PCSK9 水平的升高与心血管事件风险的增加显著相关,这强调了其作为潜在治疗靶点的价值。PCSK9 mAb、siRNA、反义寡核苷酸以及重组融合蛋白均能显著降低 LDLC 水平,其中 PCSK9 mAb 在临床应用广泛,且已被证实可以减少心血管事件的发生。与上述药物通过注射给药的方式不同的是,口服 PCSK9 抑制剂提高了患者的便利性,降低了成本,但其正在研发中,需要进一步的临床试验来验证其长期安全性和有效性。而 PCSK9 疫苗及基因编辑技术则有望实现长期甚至终身降低 LDLC 水平,进而减少患者的治疗负担和医疗成本,但由于其技术复杂性,目前仍在研发阶段。

总之,随着对 PCSK9 结构的不断认识,靶向 PCSK9 的多种治疗策略将为 CVD 的管理提供更多选择。未来的研究应重点关注提高疗效、降低成本、提高患者依从性以及确保长期安全性。这些新策略有望在 CVD 预防和治疗中发挥重要作用,改善患者的预后。

## [参考文献]

- [1] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(基层版 2024 年)[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(4): 313-321. Joint Committee on the Chinese Guidelines for Lipid Management. Chinese guideline for lipid management (primary care version 2024) [J]. Chin Circ J, 2024, 39(4): 313-321.
- [2] VRINTS C, ANDREOTTI F, KOSKINAS K C, et al. 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2024, 45(36): 3415-3537.
- [3] CUNNINGHAM D, DANLEY D E, GEOGHEGAN K F, et al. Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia[J]. Nat Struct Mol Biol, 2007, 14(5): 413-419.
- [4] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, WIVIOTT S D, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. N Engl J Med, 2015, 372(16): 1500-1509.
- [5] ABIFADEL M, VARRET M, RABÈS J P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia[J]. Nat Genet, 2003, 34(2): 154-156.
- [6] 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 U S A, 2004, 101(18): 7100-7105.
- [7] BROWN M S, GOLDSTEIN J L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis[J]. Science, 1986, 232(4746): 34-47.
- [8] BENJANNET S, RHAINDS D, ESSALMANI R, et al. NARC-1/PCSK9 and its natural mutants: zymogen cleavage and effects on the low density lipoprotein (LDL) receptor and LDL cholesterol[J]. J Biol Chem, 2004, 279(47): 48865-48875.
- [9] LAMBERT G, PETRIDES F, CHATELAIS M, et al. Elevated plasma PCSK9 level is equally detrimental for patients with nonfamilial hypercholesterolemia and heterozygous familial hypercholesterolemia, irrespective of low-density lipoprotein receptor defects[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(22): 2365-2373.
- [10] COHEN J C, BOERWINKLE E, MOSLEY T H J, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2006, 354(12): 1264-1272.
- [11] WIVIOTT S D, GIUGLIANO R P, MORROW D A, et al. Effect of evolocumab on type and size of subsequent myocardial infarction: a prespecified analysis of the FOURIER randomized clinical trial [J]. JAMA Cardiol, 2020, 5(7): 787-793.
- [12] DIETSCHY J M, TURLEY S D, SPADY D K. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans[J]. J Lipid Res, 1993, 34(10): 1637-1659.
- [13] ZHANG D W, LAGACE T A, GARUTI R, et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation[J]. J Biol Chem, 2007, 282(25): 18602-18612.
- [14] LEVY E, BEN DJOUDI OUADDA A, SPAHIS S, et al. PCSK9 plays a significant role in cholesterol homeostasis and lipid transport in intestinal epithelial cells[J]. Atherosclerosis, 2013, 227(2): 297-306.
- [15] LE MAY C, KOURIMATE S, LANGHI C, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from post-prandial triglyceridemia [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(5): 684-690.
- [16] 徐倩, 姜志胜. 动脉粥样硬化机制研究的新认识[J]. 中国动

脉硬化杂志, 2024, 32(11): 921-931.

XU Q, JIANG Z S. New insights into the mechanisms of atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(11): 921-931.

[17] MEHTA J L. Oxidized or native low-density lipoprotein cholesterol: which is more important in atherogenesis? [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(5): 980-982.

[18] DING Z, LIU S, WANG X, et al. PCSK9 regulates expression of scavenger receptors and ox-LDL uptake in macrophages[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(8): 1145-1153.

[19] MEHTA J L, CHEN J, HERMONAT P L, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a critical player in the development of atherosclerosis and related disorders [J]. Cardiovasc Res, 2006, 69(1): 36-45.

[20] TANG Z H, PENG J, REN Z, et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway[J]. Atherosclerosis, 2017, 262: 113-122.

[21] XIANG Q, LIU W F, ZENG J L, et al. Effect of PCSK9 on vascular smooth muscle cell functions: a new player in atherosclerosis [J]. Curr Med Chem, 2021, 28(36): 7446-7460.

[22] WU C Y, TANG Z H, JIANG L, et al. PCSK9 siRNA inhibits HUVEC apoptosis induced by ox-LDL via Bcl/Bax-caspase9-caspase3 pathway [J]. Mol Cell Biochem, 2012, 359 (1): 347-358.

[23] QI Z, HU L, ZHANG J, et al. PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9) enhances platelet activation, thrombosis, and myocardial infarct expansion by binding to platelet CD36[J]. Circulation, 2021, 143(1): 45-61.

[24] 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.

[25] LI X, DAI F, WANG H, et al. PCSK9 participates in oxidized-low density lipoprotein-induced myocardial injury through mitochondrial oxidative stress and Drp1-mediated mitochondrial fission [J]. Clin Transl Med, 2022, 12(2): e729.

[26] ZENG J, TAO J, XI L, et al. PCSK9 mediates the oxidative low-density lipoprotein-induced pyroptosis of vascular endothelial cells via the UQCRC1/ROS pathway[J]. Int J Mol Med, 2021, 47 (4): 53.

[27] ZHANG M, CHEN Y, QIU Y, et al. PCSK9 promotes hypoxia-induced EC pyroptosis by regulating Smac mitochondrion-cytoplasm translocation in critical limb ischemia[J]. JACC Basic Transl Sci, 2023, 8(9): 1060-1077.

[28] D'ONOFRIO N, PRATTICIZZO F, MARFELLA R, et al. SIRT3 mediates the effects of PCSK9 inhibitors on inflammation, autophagy, and oxidative stress in endothelial cells[J]. Theranostics, 2023, 13(2): 531-542.

[29] BAO H, WANG X, ZHOU H, et al. PCSK9 regulates myofibroblast transformation through the JAK2/STAT3 pathway to regulate fibrosis after myocardial infarction [J]. Biochem Pharmacol, 2024, 220: 115996.

[30] HUANG Q, ZHOU Z, XU L, et al. PCSK9 inhibitor attenuates cardiac fibrosis in reperfusion injury rat by suppressing inflammatory response and TGF- $\beta$ 1/Smad3 pathway[J]. Biochem Pharmacol, 2024, 230(Pt 1): 116563.

[31] NICHOLLS S J, PURI R, ANDERSON T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial [J]. JAMA, 2016, 316 (22): 2373-2384.

[32] 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.

[33] RÄBER L, UEKI Y, OTSUKA T, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial[J]. JAMA, 2022, 327(18): 1771-1781.

[34] GROVER J, YAO W X, AMARASEKERA A T, et al. Longer-term impact of PCSK9 inhibitors on major adverse cardiovascular events and all-cause mortality: a systematic review and Meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Eur Heart J, 2023, 44 (Supplement\_2): ehad655. 2808.

[35] DRON J S, PATEL A P, ZHANG Y, et al. Association of rare protein-truncating DNA variants in APOB or PCSK9 with low-density lipoprotein cholesterol level and risk of coronary heart disease [J]. JAMA Cardiol, 2023, 8(3): 258-267.

[36] ŞENER Y Z, TOKGÖZOĞLU L. Pleiotropy of PCSK9: functions in extrahepatic tissues [J]. Curr Cardiol Rep, 2023, 25 (9): 979-985.

[37] DUTKA M, ZIMMER K, ĆWIERTNIA M, et al. The role of PCSK9 in heart failure and other cardiovascular diseases-mechanisms of action beyond its effect on LDL cholesterol[J]. Heart Fail Rev, 2024, 29(5): 917-937.

[38] BAYES-GENIS A, NUÑEZ J, ZANNAD F, et al. The PCSK9-LDL receptor axis and outcomes in heart failure: BIOSTAT-CHF subanalysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(17): 2128-2136.

[39] DA DALT L, CASTIGLIONI L, BARAGETTI A, et al. PCSK9 deficiency rewires heart metabolism and drives heart failure with preserved ejection fraction [J]. Eur Heart J, 2021, 42 (32): 3078-3090.

[40] TRUDSØ L C, GHOUSE J, AHLBERG G, et al. Association of PCSK9 loss-of-function variants with risk of heart failure [J]. JAMA Cardiol, 2023, 8(2): 159-166.

[41] BAYES-GENIS A, LUPÓN J, REVUELTA-LOPEZ E, et al. Evolocumab has no effects on heart failure with reduced ejection fraction injury biomarkers: the EVO-HF trial [J]. Eur J Heart Fail, 2023, 25(8): 1439-1443.

[42] GUO Q, FENG X, ZHOU Y. PCSK9 variants in familial hypercholesterolemia: a comprehensive synopsis [J]. Front Genet, 2020, 11: 1020.

[43] ALONSO R, ARROYO-OLIVARES R, MUÑIZ-GRIJALVO O, et al. Persistence with long-term PCSK9 inhibitor treatment and its effectiveness in familial hypercholesterolemia: data from the SAFEHEART study [J]. Eur J Prev Cardiol, 2023, 30 (4): 320-328.

[44] SNEL M, DESCAMPS O S. Long-term safety and effectiveness of alirocumab and evolocumab in familial hypercholesterolemia (FH)

in Belgium [J]. *Acta Cardiol*, 2024, 79(3): 311-318.

[45] CAMMISOTTO V, PASTORI D, NOCELLA C, et al. PCSK9 regulates Nox2-mediated platelet activation via CD36 receptor in patients with atrial fibrillation [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(4): 296.

[46] HAN X, GAO Y, HE M, et al. Evolocumab prevents atrial fibrillation in rheumatoid arthritis rats through restraint of PCSK9 induced atrial remodeling [J]. *J Adv Res*, 2024, 61: 211-221.

[47] YANG S, SHEN W, ZHANG H Z, et al. Effect of PCSK9 monoclonal antibody versus placebo/ezetimibe on atrial fibrillation in patients at high cardiovascular risk: a Meta-analysis of 26 randomized controlled trials [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(5): 927-940.

[48] PASTORI D, NOCELLA C, FARCOMENI A, et al. Relationship of PCSK9 and urinary thromboxane excretion to cardiovascular events in patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(12): 1455-1462.

[49] NAVARESE E P, KOLODZIEJCZAK M, KERIAKES D J, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(9): 600-607.

[50] RÄMÖ J T, JURGENS S J, KANY S, et al. Rare genetic variants in LDLR, ApoB, and PCSK9 are associated with aortic stenosis [J]. *Circulation*, 2024, 150(22): 1767-1780.

[51] POGGIO P, SONGIA P, CAVALLOTTI L, et al. PCSK9 involvement in aortic valve calcification [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(24): 3225-3227.

[52] GABA P, O'DONOGHUE M L, PARK J G, et al. Association between achieved low-density lipoprotein cholesterol levels and long-term cardiovascular and safety outcomes: an analysis of FOURIER-OLE [J]. *Circulation*, 2023, 147(16): 1192-1203.

[53] GOODMAN S G, STEG P G, POULOUIN Y, et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of alirocumab in 8242 patients eligible for 3 to 5 years of placebo-controlled observation in the ODYSSEY OUTCOMES trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(18): e029216.

[54] QI L, LIU D, QU Y, et al. Tafolecimab in Chinese patients with hypercholesterolemia (CREDIT-4): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *JACC Asia*, 2023, 3(4): 636-645.

[55] XU M, ZHU X, WU J, et al. PCSK9 inhibitor recaticimab for hypercholesterolemia on stable statin dose: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1b/2 study [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 13.

[56] FRANK-KAMENETSKY M, GREFHORST A, ANDERSON N N, et al. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(33): 11915-11920.

[57] GERMAN C A, SHAPIRO M D. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: a new approach to targeting PCSK9 [J]. *BioDrugs*, 2020, 34(1): 1-9.

[58] RAY K K, WRIGHT R S, KALLEND D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1507-1519.

[59] O'LEARY K. Cholesterol-lowering oligonucleotides pass preclinical milestone [J]. *Nat Med*, 2021. (2021-05-20) [2024-08-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017138/>.

[60] HOFHERR A, SCHUMI J, RUDVIK A, et al. Abstract 11482: the PCSK9-targeted antisense oligonucleotide AZD8233 reduces LDL-C, ApoB, and Lp(a) in patients with dyslipidemia on statin treatment-data from the phase 2b ETESIAN study [J]. *Circulation*, 2022, 146(Suppl\_1): A11482.

[61] MITCHELL T, CHAO G, SITKOFF D, et al. Pharmacologic profile of the Adnectin BMS-962476, a small protein biologic alternative to PCSK9 antibodies for low-density lipoprotein lowering [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 350(2): 412-424.

[62] KLUG E Q, LLERENA S, BURGESS L J, et al. Efficacy and safety of Lerodalcibep in patients with or at high risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2024, 9(9): 800-807.

[63] JOHNS D G, CAMPEAU L C, BANKA P, et al. Orally bioavailable macrocyclic peptide that inhibits binding of PCSK9 to the low density lipoprotein receptor [J]. *Circulation*, 2023, 148(2): 144-158.

[64] BALLANTYNE C M, BANKA P, MENDEZ G, et al. Phase 2b randomized trial of the oral PCSK9 inhibitor MK-0616 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(16): 1553-1564.

[65] MOMTAZI-BOROJENI A A, JAAFARI M R, BADIEE A, et al. Therapeutic effect of nanoliposomal PCSK9 vaccine in a mouse model of atherosclerosis [J]. *BMC Med*, 2019, 17(1): 223.

[66] FOWLER A, VAN ROMPAY K K A, SAMPSON M, et al. A virus-like particle-based bivalent PCSK9 vaccine lowers LDL-cholesterol levels in non-human primates [J]. *NPJ Vaccines*, 2023, 8(1): 142.

[67] FANG Q, LU X, ZHU Y, et al. Development of a PCSK9-targeted nanoparticle vaccine to effectively decrease the hypercholesterolemia [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(6): 101614.

[68] MUSUNURU K. Moving toward genome-editing therapies for cardiovascular diseases [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(1): e148555.

[69] MUSUNURU K, CHADWICK A C, MIZOGUCHI T, et al. *In vivo* CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates [J]. *Nature*, 2021, 593(7859): 429-434.

[70] LEE R G, MAZZOLA A M, BRAUN M C, et al. Efficacy and safety of an investigational single-course CRISPR base-editing therapy targeting PCSK9 in nonhuman primate and mouse models [J]. *Circulation*, 2023, 147(3): 242-253.

(此文编辑 许雪梅)