

PCSK9 抑制剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗中的应用

陈 涛,孙晶琳,张 健,齐向前

(泰达国际心血管病医院心内科,天津 300457)

摘要:低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)血浆水平升高是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的主要危险因素。他汀类药物虽然能够有效降低 LDL-C 水平,但仍有部分患者无法达到降脂目标或者无法耐受。目前大量研究表明前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9)与血浆 LDL-C 紧密相关,抑制 PCSK9 可以有效降低 LDL-C 水平及 ASCVD 发生率。本文主要对 PCSK9 机制以及 PCSK9 抑制剂治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的新研究进展作一综述。

关键词:蛋白转化酶枯草溶菌素 9;PCSK9 抑制剂;LDL-C;动脉粥样硬化性

中图分类号:R541.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.16.013

文章编号:1006-1959(2019)16-0039-03

Application of PCSK9 Inhibitor in the Treatment of Coronary Atherosclerotic Heart Disease

CHEN Tao,SUN Jing-lin,ZHANG Jian,QI Xiang-qian

(Department of Cardiology,TEDA International Cardiovascular Hospital,Tianjin 300457,China)

Abstract: Elevated plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) are a major risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Although statins can effectively reduce LDL-C levels, some patients are still unable to achieve lipid-lowering goals or are intolerable. A large number of studies have shown that the proprotein convertase subtilisin 9 (PCSK9) is closely related to plasma LDL-C, and inhibition of PCSK9 can effectively reduce the level of LDL-C and ASCVD. This article reviews the recent advances in PCSK9 mechanisms and PCSK9 inhibitors in the treatment of coronary atherosclerotic heart disease.

Key words: Protein converting enzyme subtilisin 9;PCSK9 inhibitor;LDL-C;Atherosclerosis

动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)是危害人类健康的重大疾病之一。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)被公认为心血管疾病(CVD)的主要风险因子,降低 LDL-C 水平能有效减少冠心病的发生风险^[1]。LDL-C 血浆水平升高是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的主要危险因素。他汀类药物虽然能够有效降低 LDL-C 水平,但仍有部分患者无法达到降脂目标或者无法耐受。近年来,以前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9,PCSK9) 抑制剂为代表的新型降脂药物受到越来越多的关注,取得了令人瞩目的进展^[2,3]。研究显示,PCSK9 抑制剂无论是与安慰剂相比,还是在他汀基础上,在健康人群、家族性高胆固醇血症、ASCVD 的中高危人群,大部分 PCSK9 抑制剂取得良好的降低 LDL-C 效果^[4,5],同时还可改善 HDL-C、Lp(a) 等其他血脂指标^[6,7],且安全性良好^[8],可进一步减少心血管事件^[9]。本文对 PCSK9 抑制剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病应用研究进展进行综述。

1 PCSK9 的结构及作用机制

人类 PCSK9 基因位于 1 号染色体的短臂上(1p32.3),是可溶性的内源性丝氨酸蛋白酶,主要在肝细胞内质网中合成,在肾脏、神经系统及肠道等部位也有表达^[10,11]。PCSK9 基因突变根据功能效应分为功能缺失型和功能获得型突变,PCSK9 基因突变和 LDL-C 水平密切相关。PCSK9 基因功能获得型突

变的患者因血浆 LDL-C 水平升高,从而增加心血管疾病的发病风险;相反,PCSK9 基因功能缺失型突变患者血浆 LDL-C 水平降低,从而降低心血管疾病的发病风险。

PCSK9 在调节肝细胞表面的低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptors,LDLR)再循环中起关键作用^[12]。PCSK9 可与肝细胞表面的 LDLR 结合,形成 PCSK-9/LDLR 复合体后,通过内吞作用进入内涵体,此复合体将在溶酶体内被一同降解,阻止 LDLR 循环再利用,导致肝细胞表面 LDLR 数量下降^[13-15],使可再循环的 LDLR 数量减少,从而使其对 LDL-C 分子的摄取和清除能力下降,最终表现为血浆 LDL-C 水平升高,胆固醇升高,进而引起冠心病的发生。

而在正常情况下,循环中 LDL 颗粒需要通过肝细胞表面的 LDLR 摄取进入肝细胞内被清除。LDLR 结合形成复合体,以胞饮的形式进入细胞内后,LDLR 与 LDL 颗粒解离,LDLR 重返肝细胞表面参与摄取 LDL 颗粒的再次循环,LDL-C 颗粒在溶酶体被降解。通过以上循环,肝细胞源源不断的经 LDLR 从循环中摄取 LDL 颗粒进入肝细胞内代谢^[16],降低 LDL-C 水平。因此下调 PCSK9 的表达、抑制 PCSK9 的功能是降低 LDL-C 的有效途径,从而预防动脉粥样硬化性心脏病的发生发展。

2 PCSK9 抑制剂的临床研究

目前 PCSK9 抑制剂主要分为 3 类,分别为反义寡核苷酸或小干扰 RNA、PCSK9 蛋白催化部位的小

作者简介:陈涛(1982.3-),男,河北唐山人,硕士,副主任医师,主要从事心血管病的介入诊治

分子肽类及单克隆抗体。目前前两类药物处于临床前研究或 I 期临床阶段。而单克隆抗体类药物已有许多进入了临床 III 期研究,最具代表性的分别是阿利库单抗 (Alircoumab, Praluent)、依洛尤单抗 (Evolocumab, Repath), 已经被批准上市用于治疗家族性高胆固醇血症和动脉粥样硬化性心血管疾病。目前 Evolocumab (商品名瑞百安) 已获得中国国家药品监督管理局批准,用于治疗成人及 12 岁以上青少年纯合子高胆固醇血症的治疗。以下主要就 PCSK9 单克隆抗体的最新临床研究进展进行分析。

2.1 阿利库单抗 是一种全人源 IgG1 型单克隆抗体,于 2015 年获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 及欧洲药物管理局 (EMA) 批准,2016 年获得日本医药品医疗器械综合机构 (PMDA) 批准上市该药用于治疗成人杂合子型家族性高胆固醇血症和临床动脉粥样硬化心血管疾病。阿利库单抗是一种皮下注射用溶液,含 75 mg 或 150 mg 阿利库单抗,推荐剂量为每次 75 mg 或 150 mg,每 2 周 1 次。

Sabatine MS 等^[17] 的研究旨在评估 Alircoumab 对 LDL-C 及心血管事件的影响,该试验共纳入 2341 例高心血管病风险患者,所有患者入选前均接受最大可耐受剂量的他汀或联合其他降脂治疗,但 LDL-C 水平仍高于 1.8 mmol/L,治疗 24 周后,Alircoumab 组 LDL-C 水平降低了 61%,而安慰剂组 LDL-C 水平上升了 0.8%,且 Alircoumab 组的主要不良心血管事件(包括冠心病死亡、非致命性心肌梗死、致命或非致命性缺血性卒中或需要住院的不稳定型心绞痛)发生率显著低于安慰剂组 (1.7% vs 3.3%, HR=0.52, $P=0.02$)。

Schwartz GG 等^[18] 的研究是一项国际多中心、随机双盲临床 III 期试验,共纳入 18924 例经强化他汀治疗 LDL-C 仍高于 1.8 mmol/L 的急性冠脉综合征 (ACS) 患者,在维持现有最佳治疗的基础上随机分为 Alircoumab 干预组或安慰剂组。经过中位随访时间为 2.8 年的治疗,其结果显示 Alircoumab 较安慰剂显著降低 LDL-C 水平,4 个月时实际治疗分析中 Alircoumab 组 LDL-C 降幅可达 62.7%; Alircoumab 组不仅心血管主要终点事件显著降低 15%,除冠心病死亡外,非致死性心肌梗死、不稳定型心绞痛和缺血性卒中的发生率均显著降低,全因死亡率下降 15%,且全因死亡风险降低 15%,绝对风险降低 0.6%。进一步分析显示,对于随机时基线 LDL-C ≥ 2.6 mmol/L 的亚组进行分析发现,患者全因死亡风险获益尤为显著(相对风险降低 29%,绝对风险降低 1.7%)。Alircoumab 与安慰剂比较,其 MACE 风险降低 24%,全因死亡风险降低 29%。与此同时,除了注射部位局部反应之外,没有出现包括新发糖尿病、

认知障碍、出血性卒中、白内障等在内的任何安全性问题。这不仅是 PCSK9 单抗首次证实对全因死亡的获益,也填补了强化降 LDL-C 治疗对全因死亡风险获益证据上的空缺。

2.2 依洛尤单抗 一种全人源 IgG2 型单克隆抗体,于 2015 年 7 月 17 日获得欧洲药物管理局 (EMA) 批准,2015 年 8 月 28 日获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准,2016 年 1 月 22 日获得日本医药品医疗器械综合机构 (PMDA) 批准上市,该药批准的适应证为高胆固醇血症和混合血脂异常。Repatha 是一种皮下注射液,每支预填充的注射器含 140 mg/ml Evolocumab。推荐剂量为 140 mg/次,每 2 周 1 次(成人原发性疾病)或 420 mg/次,每月 1 次(成人和 12 岁及以上儿童纯合子型家族性胆固醇血症)。

Nicholls SJ 等^[19] 的研究纳入 197 个中心的 968 例症状性冠状动脉疾病患者,分为每月给予 Evolocumab (皮下注射 420 mg,每月 1 次)治疗组 ($n=484$) 及安慰剂治疗组 ($n=484$),治疗 76 周。最终 846 例患者完成影像随访。采用血管内超声 (IVUS) 评估 Evolocumab 对冠状动脉斑块的影响。主要终点是治疗 78 周后相对基线的斑块体积百分比 (PAV) 变化,次要终点包括斑块总体积 (TAV) 变化、斑块逆转的患者百分比。研究结果显示: Evolocumab 治疗组平均 LDL-C 降低水平明显高于安慰剂组 (93.0 vs 36.6 mg/dl, $P<0.001$), Evolocumab 组冠状动脉斑块体积减小 0.95%,安慰剂组增加 0.05% ($P<0.001$)。Evolocumab 组 TAV 缩小 5.8 mm³,安慰剂组缩小 0.9 mm³,两组差异具有统计学意义 ($P<0.01$)。Evolocumab 组患者斑块逆转比例明显高于安慰剂组, PAV (64.3% vs 47.3%, $P<0.001$), TAV (61.5% vs 48.9%, $P<0.001$)。此外,研究发现新发糖尿病、肌痛或神经认知不良反应也未增加。

Sabatine MS 等^[20] 的研究是首个评价 Evolocumab 联合他汀治疗对高危心血管风险患者心血管终点事件影响的大规模随机双盲对照临床研究,共纳入 27564 例有明确动脉硬化证据的高危心血管疾病,基线 LDL-C ≥ 1.8 mmol/L (平均水平 92 mg/dl) 的患者,其中 81.1% 的患者有心肌梗死病史; 19% 有缺血性卒中史, 13% 存在症状性外周动脉疾病。随机分为 Evolocumab 组 (13784 例) 和安慰剂组 (13780 例),主要终点为首次发生心血管死亡、心肌梗死、因不稳定性心绞痛住院、卒中或冠状动脉血运重建; 预设的关键二级终点为心血管死亡、非致死性心梗与非致死性卒中。研究结果显示, Evolocumab 可使 LDL-C 从基线人群中位数 92 mg/dl (2.4 mmol/L) 降至 30 mg/dl (0.78 mmol/L), 下降 59%, 安慰剂组 LDL-C 水平基本无变化。研究结束时主要复合终点

事件发生率分别为 9.8%与 11.3%($P<0.001$), 降幅 15%。关键二级终点事件(心血管死亡、非致死性心梗和非致死性卒中)发生率分别为 5.9%与 7.4%($P<0.001$), 降幅 20%。两组受试者全因死亡率分别为 3.2%与 3.1%($P=0.54$), 心血管死亡率分别为 1.8%与 1.7%($P=0.62$)。此外, 数据还显示, 第 1 年后次要终点降低达到 25%。与此同时, 本研究也证实将 LDL-C 降至很低的水平(0.78 mmol/L)是安全的, 证实了 PCSK-9 抑制剂在显著降低胆固醇水平基础上能够有效减少主要临床终点事件的发生率。

总之, PCSK9 抑制剂为不能耐受他汀药物治疗和难治性高胆固醇血症患者带来了益处, 其在显著降低胆固醇水平基础上能够有效减少主要临床心血管事件的发生风险。目前已发表的临床试验尚未见与 PCSK9 抑制剂相关的严重或威胁生命的不良反应报道。当然随着药物上市, 其长期使用效果及其安全性问题仍需更多的研究及更大的临床试验去进一步检验。

参考文献:

- [1]Dadu RT,Ballantyne CM.Lipid lowering with PCSK9 inhibitors[J].Nature Reviews Cardiology,2014,11(10):563-575.
- [2]Tibolla G,Norata GD,Artali R,et al.Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9(PCSK9):from structure-function relation to therapeutic inhibition [J].Nutr Metab Cardiovasc Dis,2011,21(11):835-843.
- [3]Bergeron N,Phan BA,Ding Y,et al.Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk [J].Circulation,2015,132(17):1648.
- [4]Cicero AF,Colletti A,Borghi C.Profile of evolocumab and its potential in the treatment of hyperlipidemia [J].Drug Des Devel Ther,2015(9):3073-3082.
- [5]Robinson JG,Nedergaard BS,Rogers WJ,et al.Effect of Evolocumab or Ezetimibe Added to Moderate- or High-Intensity Statin Therapy on LDL-C Lowering in Patients With Hypercholesterolemia:The LAPLACE-2 Randomized Clinical Trial[J].JAMA,2014,311(18):1870-1873.
- [6]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].Journal of the American College of Cardiology,2014,63(23):2531-2540.
- [7]Stroes 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].Journal of the American College of Cardiology,2014,63(23):2541-2548.
- [8]Chaudhary R,Garg J,Shah N,et al.PCSK9 inhibitors:A new era of lipid lowering therapy [J].World Journal of Cardiology,2017,9(2):76-91.
- [9]Sabatine MS,Giugliano RP,Wiviott SD,et al.Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events[J].N Engl J Med,2015,372(16):1500-1509.
- [10]Schulz R,Klaus-Dieter Schlüter,Laufs U.Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9(PCSK9)[J].Basic Res Cardiol,2015,110(2):4.
- [11]Seidah NG,Sadr MS,Chretien M,et al.The Multifaceted Proprotein Convertases:Their Unique, Redundant,Complementary,and Opposite Functions [J].J Biol Chem,2013,288(30):21473-21481.
- [12]Jaworski K,Jankowski P,Kosior DA.PCSK9 inhibitors-from discovery of a single mutation to a groundbreaking therapy of lipid disorders in one decade [J].Archives of Medical Science Ams,2017,13(4):914-929.
- [13]Zhang DW,Lagace TA,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].Journal of Biological Chemistry,2007,282(25):18602-18612.
- [14]Yamamoto T,Lu C,Ryan RO.A Two-step Binding Model of PCSK9 Interaction with the Low Density Lipoprotein Receptor [J].Journal of Biological Chemistry,2011,286(7):5464-5470.
- [15]Surdo PL,Bottomley MJ,Calzetta A,et al.Mechanistic implications for LDL receptor degradation from the PCSK9/LDLR structure at neutral pH [J].Embo Reports,2011,12(12):1300-1305.
- [16]Rashid H,Meredith IT,Nasis A.PCSK9 Monoclonal Antibodies in 2016:Current Status and Future Challenges [J].Heart Lung&Circulation,2017,26(8):786-798.
- [17]Sabatine MS,Giugliano RP,Wiviott SD,et al.Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J].N Engl J Med,2015,372(16):1489-1499.
- [18]Schwartz GG,Steg PG,Szarek M,et al.Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome[J].N Engl J Med,2018,379(22):2097-2107.
- [19]Nicholls SJ,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.
- [20]Sabatine MS,Giugliano RP,Keech AC,et al.Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease[J].N Engl J Med,2017,376(18):1713-1722.

收稿日期:2019-5-10;修回日期:2019-5-20

编辑/肖婷婷