

## 【综述】

### 1.2 血脂对 CAHD 的影响

血脂水平易受膳食、年龄、性别、职业、体质量及代谢等因素的影响,波动范围较大。血脂代谢紊乱是脂代谢紊乱的主要形式,主要表现为血脂水平增高或降低。血脂代谢异常会引发机体功能紊乱而导致疾病发生。大量流行

病学和随机前瞻性研究证明,血脂异常,特别是高胆固醇血症,是 CAHD 的致病性危险因素,控制胆固醇水平是降低 CAHD 风险的重要措施<sup>[12,17-18]</sup>。迄今为止,临床上常用的血脂谱指标包括 TC、TG、LDL、HDL。流行病学研究提示,TC 和 LDL 是预测心血管终点事件最重要的指标<sup>[1,19-20]</sup>。一项荟萃分析结果显示,将载脂蛋白 B (apolipoprotein B, apo B)、apo AI、Lp(a)或脂蛋白相关磷脂酶 A2 质量的组合信息添加到包含 TC 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 的常规风险因素评分中,可使心血管疾病的预测略有改善<sup>[21]</sup>。有研究表明,用各种脂质参数替代 TC 和 HDL-C 指标并不能提高对心血管疾病的预测<sup>[22-23]</sup>。长期、前瞻性的流行病学研究表明,生活方式健康、CAHD 危险因素较少的人群,特别是血脂状况良好的人群,CAHD 发病率较低<sup>[1,11-12]</sup>。因此,血脂异常的预防和合理治疗可显著改善心血管疾病的发病率和病死率<sup>[24]</sup>。

2 脂质代谢途径

**2.1 外源性代谢途径** 以 TG 为核心的 CM 进行外源性胆固醇转运,食物中的 TG 经过肠道分解和吸收进入肠黏膜细胞中,重新合成 TG。新产生的 TG、胆固醇、PL 与 apo B48、apo AI 构成大分子 CM,经淋巴管、胸导管进入血液循环,与 HDL 交换载脂蛋白形成成熟的 CM,进而在脂蛋白酯酶 (lipoprotein lipase, LPL) 作用下水解 TG,释放出的游离 TG 被外周组织利用,而剩余的 CM 残粒进入肝脏代谢。

**2.2 内源性代谢途径** 在肝脏合成的 VLDL 分泌入血,分解代谢初始类似 CM,需从 HDL 中获取载脂蛋白 C-II (apolipoprotein C-II, apo C-II) 来激活心肌、骨骼肌、脂肪等组织的毛细血管内皮细胞表面的 LPL,而大量 TG 在 LPL 作用下水解 IDL,IDL 一部分在 LPL 作用下转化为包含 apo B100 的 LDL,另一部分被肝脏代谢,而 LDL 与各组织细胞膜上的 LDL 受体结合被细胞摄取和代谢,完成内源性胆固醇转运。

**2.3 胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 途径** RCT 途径是通过 HDL 将肝脏外胆固醇摄入肝脏进而代谢。包括 3 个步骤:第 1 步,肝脏新合成的 HDL 与 LDLR 结合诱导肝外细胞 (动脉平滑肌细胞、巨噬细胞等) 内游离的胆固醇向细胞表面转移从而进入 HDL;第 2 步, HDL 将胆固醇及其酯转运至肝脏;第 3 步,转运载体 HDL 在肝脏内代谢并释放胆固醇及其酯,被肝脏摄取的胆固醇

转化为胆汁酸并排出或直接以游离胆固醇形式随胆汁排入肠腔,从而使体内脂质代谢途径保持守恒。有研究显示,小肠可通过不依赖肝胆进行胆固醇分泌 (即非胆道 RCT 途径代谢),在积极分泌血浆来源的胆固醇方面发挥了重要作用<sup>[25]</sup>。而经典胆道和非胆道通路在 RCT 中的相对重要性在该领域仍存在争议,但以非胆道通路为靶点预防或治疗心血管疾病具有一定的潜力<sup>[25-28]</sup>。总之,血脂代谢途径任何一个环节出现异常,即可引发血脂代谢紊乱。

3 降脂药物在 CAHD 中的作用靶点

血脂以 3 种途径进行代谢和转运。人体获取的食物经胃和胰腺中的脂肪酶水解,将游离胆固醇、胆固醇酯、植物甾醇、TG、PL 和脂肪酸摄入并贮存在胃脂质池中。胆汁酸、PL 和胆固醇是由肝细胞通过特定的转运体如三磷酸核苷结合盒转运体 G5 和 G8、ATP 结合盒亚家族 B 成员 11 分泌到胆道系统的<sup>[29]</sup>。在胆道中胆汁酸和脂质形成的复杂胶束随胆汁分泌到肠道,被肠道微绒毛吸收,空肠高表达的尼曼-匹克 C1 型类蛋白 1 (Niemann-Pick C1-like1, NPC1L1) 能够促进胶体内胆固醇的转运。而依折麦布可抑制 NPC1L1 水平,从而选择性抑制膳食和胆汁中的胆固醇跨小肠壁转运,有效地阻止胆固醇和植物固醇的吸收。脂肪酸转运蛋白调节去酯化脂肪酸和单酰基甘油的吸收,胆汁酸一旦从胶束中释放出来,就会被回肠中的胆汁酸转运蛋白重新吸收,并释放到门脉循环中,重新回到肝脏。胆汁酸螯合剂可阻断胆汁酸在回肠的再吸收。游离胆固醇和 TG 通过依赖微粒体 TG 转运蛋白和 apo B48 的合成途径组装成 CM。CM 在进入胸导管循环之前被分泌到肠道淋巴系统。富含 TG 的脂蛋白 (如 CM 和 VLDL) 接受脂类分解 (核心 TG 的水解和表面 PL),通过与 apo C-II 和 LPL 结合在肌肉和脂肪细胞的血管床中发挥作用。LPL 对 CM 的作用降低了其脂肪酸含量,导致 CM 残粒的产生。苯氧芳酸类药物与转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  相互作用调控 LPL、apo C-III 及 apo AI 基因。烟酸通过抑制脂肪组织中 TG 的分解来减少肝源性 VLDL 的分泌及外周组织中游离脂肪酸的代谢。

胆固醇的肝合成始于葡萄糖的转化,即在三羧酸循环中产生的底物乙酰辅酶 A 的合成途径。 $\beta$ -羟基  $\beta$ -甲基戊二酰辅酶 A 还原酶是该途径中的限速酶,形成角鲨烯和几种固醇中间体,最终形成胆固

醇。 $\beta$ -羟基 $\beta$ -甲基戊二酰辅酶 A 还原酶被他汀类药物抑制。而贝派地酸可通过超长链酰基辅酶 A 合成酶-1(一种存在于肝细胞而非肌细胞中的酶)转化为活性代谢物,该活性代谢物可通过抑制 ATP 柠檬酸裂合酶(ATP citrate lyase, ACLY)来减少肝细胞中乙酰辅酶 A 的产生,从而减少肝脏中的胆固醇代谢。贝派地酸是 ACLY 的一种基于前药的直接竞争性抑制剂,可通过上调肝 LDLR 的表达和活性来调节脂质代谢,肝细胞 ACLY 缺乏症可预防肝脂肪变性和血脂异常<sup>[30]</sup>。HDL 由胆固醇和 PL 通过膜转运蛋白 ATP 结合盒转运蛋白 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)外排到 apo AI 或更小的 HDL 物质中形成。LDL-C 颗粒通过肝脏 LDLR 内压作用从血浆中清除<sup>[27]</sup>。肝脏合成并分泌前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶-kexin9 型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9),其可与 LDLR 结合,当该复合体被内体或溶酶体内化时,会引起分解代谢,而 PCSK9 抑制剂可阻止此过程<sup>[31-32]</sup>。当含 apo B 的颗粒(包括数量最多的 LDL-C 和 CM、VLDL 残留物)进入动脉壁,经过氧化并被巨噬细胞内化后可发生动脉粥样硬化<sup>[7,10,33]</sup>。

## 4 PCSK9 抑制剂的发展

降脂药物的应用是目前防治 CAHD 最直接、有效的方法。他汀类药物不仅能使 LDL-C 水平显著降低,还能够在长期治疗中显著降低各种新发和再发心血管终点事件<sup>[1,12-13]</sup>。与常规剂量他汀相比,大剂量他汀虽能够进一步降低 LDL-C 水平,但不良事件或药物毒性作用的风险也显著增加<sup>[1,17,19]</sup>。临床指南推荐,选择他汀作为基础降脂药物,对已确诊的 CAHD 患者或其他心血管疾病的高危患者,至少应将 LDL-C 降低至  $1.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  或  $2.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[1,12]</sup>。一项 IMPROVE-IT 研究表明,住院的急性冠状动脉综合征患者使用辛伐他汀联合依折麦布的高强度治疗对降低血脂水平较辛伐他汀单一疗法较好,且在  $\geq 75$  岁患者中的不良反应发生率较低<sup>[34]</sup>。仍有较多 CAHD 患者即使应用他汀药物联合非他汀类药物治疗,其 LDL-C 水平仍未达到目标值以下或者达标后仍有较高的心血管事件风险<sup>[13,35-36]</sup>。而近年来对 PCSK9 抑制剂的成功研发,使 CAHD 患者血脂水平达标甚至进一步降低成为可能,能够进一步有效控制血脂水平。

**4.1 PCSK9 抑制剂降低 LDL-C 水平作用** 有研究显示,他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂能够阻止或逆转人类心血管疾病的进程<sup>[37]</sup>。血浆 PCSK9 是

LDL-C 水平的重要调节因子,也是 PCSK9 抑制剂针对循环中 LDL-C 的治疗靶点。无论是单独使用还是与他汀类药物联合使用,PCSK9 单抗均能有效地降低 LDL-C 达 50% ~ 60%<sup>[37]</sup>。并且已经在 FOURIER 试验<sup>[38]</sup>和 ODYSSEY OUTCOME 试验<sup>[39]</sup>中证明 PCSK9 单抗(Evolocumab 和 Alirocumab)能够显著降低他汀最大耐受剂量下 CAD 患者的 LDL-C 水平和主要复合心血管终点事件发生率,使原有心血管事件高风险患者 LDL-C 水平成功达到控制目标<sup>[40]</sup>。

### 4.2 PCSK9 抑制剂降低 LDL-C 水平机制

PCSK9 抑制剂是降脂领域的一种新型生物制剂,是 PCSK9 基因编码的丝氨酸蛋白酶。PCSK9 抑制剂主要通过抑制肝细胞表面的 PCSK9 与 LDLR 结合、抑制 PCSK9 表达和干扰 PCSK9 分泌来降低 LDL-C 水平。PCSK9 抑制剂包括单克隆抗体、小干扰 RNA 及反义寡核苷酸 3 种类型。其中重组人 IgG2 抗体 Evolocumab (Repatha<sup>®</sup>)和重组人 IgG1 抗体 Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>)作为人源性单克隆抗体通过阻止 PCSK9 与 LDLR 结合来降低 LDL-C 水平;每 2 周皮下注射小干扰 RNA 药物 Inclisiran 可降低 LDL-C 水平约 50%<sup>[41-42]</sup>。

**4.3 PCSK9 抑制剂与 CAHD 的关系** PCSK9 作为人体正常分泌的一种蛋白,广泛分布在人体肝脏、血管平滑肌等组织<sup>[43-44]</sup>。PCSK9 通过增强肝脏对 LDLR 的降解,使血液中 LDL-C 水平升高,增加了动脉粥样硬化形成的风险。PCSK9 具有基因多形性和多种突变类型,尤其是功能获得型突变导致的高胆固醇血症与 CAHD 发生风险密切相关<sup>[1,43-45]</sup>。PCSK9 抑制剂不仅可以显著降低 CAHD 患者血液胆固醇水平,弥补他汀类药物联合治疗引起的 PCSK9 及 LDL-C 水平升高,而且可参与血管炎症反应,从而逆转动脉粥样硬化,改善 CAHD 患者预后<sup>[41-42,46]</sup>。但 PCSK 抑制剂的成本限制了其广泛应用,未来需要进一步研究他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂对 CAHD 患者长期耐受性及不良反应的影响。

**4.4 PCSK9 抑制剂的新兴免疫疗法** 基于靶向阻断 PCSK9 酶活性的疫苗 AT04A 是一种新兴的免疫疗法,其能够显著降低血脂水平,从而治疗 CAHD。AT04A 能够诱导体内产生拮抗 PCSK9 酶的抗体。有研究表明,在给 APOE \* 3 Leiden.CETP 小鼠皮下注射 AT04A 疫苗后,AT04A 能够诱导机体产生大量的阻断性 PCSK9 抗体,使 LDLR 的活性上调,使小鼠体内 TC 水平降低 53%,血管动脉粥样硬化损伤程度减轻 64%,血管炎症生物标志物降低 21% ~ 28%<sup>[47]</sup>。基于主动免疫疗法的策略可能会克服现

有的生物制剂用于治疗慢性疾病的某些缺点。基于多肽的抗 PCSK9 疫苗诱导产生的抗体是持久的、高效的和功能性的,最长可持续 1 a,是长期治疗高脂血症的有效和安全的工具<sup>[48]</sup>。但该疫苗在临床发展过程中,需要非常严谨地考虑安全问题及非常重要但未知的长期免疫效应。

5 展望

脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化的根本原因,胆固醇及其脂类物质长期在循环中的超负荷累积易导致心脑血管疾病的发生<sup>[1,49-50]</sup>。因此,降低 LDL 水平在 CAHD 的预防和治疗中是必不可少的。最近,各大临床指南指出,对于高危和极高危心血管疾病患者,应考虑将 LDL-C 水平降至 1.8 mmol · L<sup>-1</sup> 或 1.4 mmol · L<sup>-1</sup>,甚至 1.0 mmol · L<sup>-1</sup>,尤其是对于 FH 患者以及合并糖尿病患者,早期、有效的降脂药物,可显著降低心血管事件风险<sup>[1,12]</sup>。PCSK9 抑制剂的使用使进一步降低 LDL 水平成为可能,但其临床安全性、有效性仍需大规模试验来证实。另外,在各项心血管疾病风险一级和二级预防工作中,血脂的控制除了有效的药物治疗,还应该注重生活方式的改变。因此,调控血脂在心血管疾病防治中的地位不可动摇,有效地控制和降低血脂水平仍是临床医生和患者乃至代谢方面专家共同努力的目标。

参考文献:

[1] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, *et al.* 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188.

[2] HU S S, GAO R L, LIU L S, *et al.* (2019) Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China[J]. *Chin Circul J*, 2019, 34(3): 209-220.

[3] DU X, PATEL A, ANDERSON C S, *et al.* Epidemiology of cardiovascular disease in China and opportunities for improvement: JACC international[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24): 3135-3147.

[4] KOBIYANMA K, LEY K. Atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2018, 123(10): 1118-1120.

[5] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 315-327.

[6] 史旭波, 胡大一. 有关胆固醇学说争议的简要回顾[J]. *中国医刊*, 2014, 49(5): 25-26.

[7] NICHOLLS M, MICHAEL S. Brown and Joseph L. Goldstein[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(42): 3447-3449.

[8] WIRKA R C, WAGH D, PAIK D T, *et al.* Atheroprotective roles of smooth muscle cell phenotypic modulation and the TCF21 disease

gene as revealed by single-cell analysis[J]. *Nat Med*, 2019, 25(8): 1280-1289.

[9] LIBBY P, HANSSON G K. From focal lipid storage to systemic inflammation: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(12): 1594-1607.

[10] TABAS I, LIGHTMAN A H. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis[J]. *Immunity*, 2017, 47(4): 621-634.

[11] MICHOS E D, MCEVOY J W, BLUMENTHAL R S, *et al.* Lipid management for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(16): 1557-1567.

[12] ARNETT D K, BIUMENTHAL R S, ALBERT M A, *et al.* 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the american college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 140(11): e596-e646.

[13] WILSON P W F, POLONSKY T S, MIEDEMA M D, *et al.* Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24): 3210-3227.

[14] SNIDERMAN A D, PENCINA M, THANASSOULIS G. ApoB[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10): 1425-1427.

[15] TSIKAS S, KARWATOWSKA-PROKOPCZUK E, GOUNIBERTHOLD I, *et al.* Lipoprotein (a) reduction in persons with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(3): 244-255.

[16] TSIKAS S, MORIARTY P M, STROES E S. Emerging RNA therapeutics to lower blood levels of Lp(a): JACC focus seminar 2/4[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(12): 1576-1589.

[17] ROBINSON J G, STONE N J. The 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk: a new paradigm supported by more evidence[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(31): 2110-2118.

[18] LLOYD-JONES D M, MORRIS P B, BALLANTYNE C M, *et al.* 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American college of cardiology task force on expert consensus decision pathways[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(14): 1785-1822.

[19] MILLS E J, RACHLIS B, WU P, *et al.* Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(22): 1769-1781.

[20] FERENC B A, GINSBERG H N, GRAHAM I, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European atherosclerosis society consensus panel[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32): 2459-2472.

[21] EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, DIANGELANTONIO E, GAO P, *et al.* Lipid-related markers and

- cardiovascular disease prediction [J]. *JAMA*, 2012, 307 ( 23 ): 2499-2506.
- [22] GREENLAND P, ALPERT J S, BELLER G A, *et al.* 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines [J]. *Circulation*, 2010, 122 ( 25 ): e584-e636.
- [23] GENEST J, MCPHERSON R, FROHLICH J, *et al.* 2009 Canadian cardiovascular society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations [J]. *Can J Cardiol*, 2009, 25 ( 10 ): 567-579.
- [24] KOPIN L, LOWENSTEIN C. Dyslipidemia [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 167 ( 11 ): ITC81-ITC96.
- [25] TEMEL R E, BROWN J M. A new model of reverse cholesterol transport: enTICEing strategies to stimulate intestinal cholesterol excretion [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36 ( 7 ): 440-451.
- [26] ROSENSEN R S, BREWER H B, JR., DAVIDSON W S, *et al.* Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport [J]. *Circulation*, 2012, 125 ( 15 ): 1905-1919.
- [27] GUERIN M, SILVAIN J, GALL J, *et al.* Association of serum cholesterol efflux capacity with mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 ( 25 ): 3259-3269.
- [28] LANGSTED A, KAMSTRUP P R, NORDESTGAARD B G. High lipoprotein(a) and high risk of mortality [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 ( 33 ): 2760-2770.
- [29] VAN DER LAAN S W, HARSHFIELD E L, Hemerich D, *et al.* From lipid locus to drug target through human genomics [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114 ( 9 ): 1258-1270.
- [30] FENG X, ZHANG L, XU S, *et al.* ATP-citrate lyase ( ACLY ) in lipid metabolism and atherosclerosis: an updated review [J]. *Prog Lipid Res*, 2020, 77 : 101006.
- [31] DEFESCHE J C, GIDDING S S, HARADA-SHIBA M, *et al.* Familial hypercholesterolaemia [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3 : 17093.
- [32] COSTET P, KREMPF M, CARIU B. PCSK9 and LDL cholesterol: unravelling the target to design the bullet [J]. *Trends Biochem Sci*, 2008, 33 ( 9 ): 426-434.
- [33] FERENEC B A, GRAHAM I, TOKGOZOGLU L, *et al.* Impact of lipids on cardiovascular health: JACC health promotion series [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 ( 10 ): 1141-1156.
- [34] LAUFS U, DESCAMPS O S, CATAPANO A L, *et al.* Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 ( 30 ): 1996-2000.
- [35] SAEED A, FEOFANOVA E V, YU B, *et al.* Remnant-like particle cholesterol, low-density lipoprotein triglycerides, and incident cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 ( 2 ): 156-169.
- [36] ZHENG Y, LI T. Concept framework of vaccines-like administration to preatherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2019, 124 ( 4 ): 488-490.
- [37] GOLDBERG I J, SHARMA G, FISHER E A. Atherosclerosis: making a U turn [J]. *Annu Rev Med*, 2020, 71 : 191-201.
- [38] MARSTON N A, KAMANU F K, NORDIO F, *et al.* Predicting benefit from evolocumab therapy in patients with atherosclerotic disease using a genetic risk score: results from the FOURIER trial [J]. *Circulation*, 2020, 141 ( 8 ): 616-623.
- [39] GOODMAN S G, STEG P G, SZAREK M, *et al.* Sustained low-density lipoprotein cholesterol lowering with alirocumab in ODYSSEY OUTCOMES [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 ( 4 ): 448-451.
- [40] GUEDENEY P, GIUSTINO G, SORRENTINO S, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur Heart J*, 2019, [ online ahead of print ]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz430.
- [41] RAAL F J, KALLEND D, RAY K K, *et al.* Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 ( 16 ): 1520-1530.
- [42] 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.
- [43] 林润杰, 魏锦坤, 周丽红. 冠心病患者血清循环 PCSK9 水平与脂代谢和颈动脉粥样硬化的关系分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11 ( 6 ): 684-687.
- [44] 朱琪, 贾海波, 季梅丽. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9、载脂蛋白 M 与冠状动脉病变程度的关系 [J]. 中国医刊, 2021, 56 ( 10 ): 1068-1071.
- [45] SEIDAH N G, PRAT A. The multifaceted biology of PCSK9 [J]. *Endocr Rev*, 2021. [ online ahead of print ]. DOI: 10.1210/edrv/bnab035.
- [46] LAUFS U, FERENEC B A. Vaccination to prevent atherosclerotic cardiovascular diseases [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 ( 32 ): 2508-2510.
- [47] LANDLINGER C, POWWER M G, JUNO C, *et al.* The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE \* 3Leiden. CETP mice [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 ( 32 ): 2499-2507.
- [48] CROSSEY E, AMAR M J A, SAMPSON M, *et al.* A cholesterol-lowering VLP vaccine that targets PCSK9 [J]. *Vaccine*, 2015, 33 ( 43 ): 5747-5755.
- [49] HEGELE R A, TSIMIKAS S. Lipid-lowering agents targets beyond PCSK9 [J]. *Circ Res*, 2019, 124 ( 3 ): 386-404.
- [50] KOLOVOU G, DIAKOUMAKOU O, KOLOVOU V, *et al.* Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (Iomitapide) efficacy in the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27 ( 2 ): 157-165.