

PCSK9 抑制剂单克隆抗体临床应用研究进展*

李丹¹ 董玉江² 赵林³

[摘要] 血脂异常是动脉粥样硬化的重要危险因素之一,但有患者接受传统降脂治疗不能达到满意的血脂控制。已有大量相关研究证实前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型(PCSK9)在脂质代谢中起到重要作用,因此 PCSK9 抑制剂近年受到了广泛关注。目前已有证据表明其在降脂应用的安全性与其有效性。本文就 PCSK9 在脂质稳态中的作用,总结了目前 PCSK9 抑制剂的作用机制,针对 PCSK9 抑制剂在高脂血症、冠心病、糖尿病患者等特殊患者中的临床应用与进展进行综述,为其在临床应用中提供参考依据。

[关键词] PCSK9 抑制剂;冠心病;血脂代谢紊乱

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.03.014

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Research advances in clinical application of PCSK9 inhibitors monoclonal antibody

LI Dan¹ DONG Yujiang² ZHAO Lin³

(¹Shandong University of Chinese Medicine, Jinan, 250014, China;²Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Chinese Medicine;³Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University)

Corresponding author: ZHAO Lin, E-mail: zhaolin770927@126.com

Abstract Dyslipidemia is one of the risk factors related to atherosclerosis. However, some patients received traditional lipid-lowering therapy did not achieve the target lipid reduction. The proprotein convertase subtilisin/kexin type 9(PCSK9) plays an important role in lipid metabolism. Therefore, PCSK9 inhibitors have received extensive attention in recent years. At present, a large number of studies have confirmed its lipid-lowering effect and the safety and effectiveness of application. The purpose of this article is to summarize the current mechanism of PCSK9 inhibitors and review the clinical application and progress of PCSK9 inhibitors in patients with hyperlipidemia, coronary heart disease, diabetes and other special patients, in order to provide reference for their clinical application.

Key words PCSK9 inhibitors; coronary heart disease; lipid metabolism disorder

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)是一种膜蛋白酶,与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)竞争性结合细胞表面的低密度脂蛋白受体(LDLR),从而导致体内 LDL-C 水平上升^[1-2]。目前 PCSK9 抑制剂已被多项大型临床试验证实具有良好的降脂效应^[3]。此外,PCSK9 抑制剂在其他心血管疾病中的临床试验也证实其应用价值。本文基于现有的临床研究证据描述了 PCSK9 抑制剂的临床应用的疗效与安全性,为其在临床实践应用提供参考

依据。

1 PCSK9 抑制剂作用机制分类

PCSK9 抑制剂的作用机制有:①抑制 PCSK9 的合成:小干扰 RNA Inclisiran(ALN-PCCSSC 和 ALN-60212),反义寡核苷酸 AZD8233(也称为 ION-863633),以及口服活性化合物(PF-06446846)通过抑制 PCSK9 mRNA 来阻断 PCSK9 合成^[4-6]。而 CRISPR 单碱基基因编辑技术^[7],则进行 PCSK9 的体内碱基编辑。②抑制 PCSK9 的分泌:有研究发现外壳蛋白 II(COP II)衔接蛋白 Sec24A 与 Surf4(Surf4)相互作用,从而抑制 PCSK9 分泌^[8]。但最新研究发现 Surf4 在培养的人肝细胞中对 PCSK9 分泌的作用可以忽略不计^[9]。因此,抑制肝脏 PCSK9 分泌的分子机制仍需进一步研究。③针对 PCSK9 与 LDLR 的相互

*基金项目:北京市医管局科研培育基金(No:PZ2021008)

¹ 山东中医药大学(济南,250014)

² 山东中医药大学第二附属医院心内科

³ 首都医科大学附属北京安贞医院心内科

通信作者:赵林, E-mail: zhaolin770927@126.com

作用:单克隆抗体药物是第 1 个针对循环 PCSK9 研发的药物,目前应用于临床的有阿利西尤单抗(Alirocumab)及依洛尤单抗(Evolocumab)^[10]。重组融合蛋白 Lerodalcibep(LIB003),人血清白蛋白以及模拟抗体蛋白物——BMS-962476,同样破坏细胞外 PCSK9-LDLR 相互作用^[11-12]。④其他策略包括 PCSK9 疫苗指导免疫系统消除循环 PCSK9 或针对 PCSK9 的 C 端结构域的抗体(CHR1D),从而抑制 PCSK9-LDLR 向溶酶体的运输^[6]。目前单克隆抗体药物在临床应用最为广泛,也是本文讨论的重点。

2 PCSK9 抑制剂单克隆抗体临床研究

2.1 PCSK9 抑制剂与高脂血症

高胆固醇血症(FH)是一种因 LDL 受体基因的功能丧失突变所导致的一种常染色体显性遗传疾病,此类患者冠状动脉疾病(CAD)和死亡的发生率显著上升,有研究表明他汀类药物治疗增加了血脂正常和血脂异常受试者中 PCSK9 的表达,因此需要探究 PCSK9 抑制剂降低循环 LDL-C 水平的能力^[13]。ODYSSEY HoFH 试验^[14]纳入了 69 例纯合子家族性高胆固醇血症(HoFH)患者,结果表明 Alirocumab 治疗 12 周后可显著降低 LDL-C,降低了其他升高的致动脉粥样硬化脂质和脂蛋白(ApoB、总胆固醇、非 HDL-C 和 Lp[a]),并显示出良好的耐受性。ODYSSEY OLE 研究^[15]纳入 986 例杂合子家族性高胆固醇血症(HeFH)患者,证实了 Alirocumab 对 HeFH 患者具有 3 年以上的降低 LDL-C 的能力。TAUSSIG 试验是一项开放标签、单臂、多中心研究,纳入 106 例 HoFH 患者与 194 例 HeFH 患者,患者接受每月 420 mg Evolocumab 或每 2 周 420 mg(若进行脂蛋白单采术)Evolocumab,12 周后未进行单采术的患者可每 2 周上调至 420 mg,该试验证实了 Evolocumab 耐受性良好并有效降低了 LDL-C,持续中位数超过 4.1 年,并发现如果患者至少有 1 个正常的 LDLR 等位基因,PCSK9 抑制剂针对 FH 患者中的疗效与在非 FH 人群中的疗效相似^[16]。此外 OSLER-1 试验^[17]入选 1 255 例患者,分为标准护理(SOC)组与 Evolocumab 联合 SOC 治疗组,随访观察 5 年后证实 Evolocumab 能够持续优异的降低 LDL-C,在研究期间没有检测到中和抗体,证实了其具有良好的耐受性和安全性。ODYSSEY EAST 研究^[18]与 ODYSSEY KT 研究^[19]则证实了 PCSK9 抑制剂在亚洲人群中具有良好的降脂效应。总之,PCSK9 抑制剂对于 FH 患者降脂效应良好且安全性佳。

甘油三酯也是血脂管理的重要组成部分。Stein 等^[20]将经 Evolocumab 治疗的 1 791 例患者数据进行汇总,结果表明在高甘油三酯(HTG)患者中,Evolocumab 降低甘油三酯(TG)的水平良

好,但 LDL-C 和 Apo B 降低幅度并未优于他汀类药物。有研究使用 Evolocumab 降低严重 HTG 患者的血脂,并进行全外显子组测序(WES)以详细分析可能导致高脂血症的基因。发现无论是否存在 HTG 突变,PCSK9 抑制剂显著降低甘油三酯的水平^[21]。但相关研究样本量较小,应需要进一步研究来探讨 PCSK9 抑制剂能否降低甘油三酯血症及其作用机制。

2.2 PCSK9 抑制剂对冠心病

2.2.1 PCSK9 抑制剂与慢性冠状动脉综合征

动脉粥样硬化是一种由于脂质分子在动脉壁内沉积导致的斑块填充而导致动脉狭窄和僵硬的疾病^[2]。ALTAIR 试验报告^[22]发现在他汀药物治疗的基础上加用 PCSK9 抑制剂有助于降低粥样斑块纤维帽的脆弱性。还有研究纳入 61 例冠状动脉(冠脉)中度病变和 LDL-C 升高的患者,分为 Alirocumab 联合他汀类药物组与标准治疗组。在基线和随访 36 周时获得目标病变的光学相干断层扫描(OCT)评估。随访观察得 Alirocumab 组和标准治疗组的 LDL-C 水平均显著降低,但经 Alirocumab 治疗后的 LDL-C 绝对降低的幅度更大,表明 Alirocumab 可以增加斑块的最小纤维帽厚度与最小管腔面积^[23]。这些证据提示 PCSK9 抑制剂在促进更稳定的斑块表型方面起作用。

2.2.2 PCSK9 抑制剂与急性冠脉综合征

有研究发现急性冠脉综合征(ACS)患者在缺血事件发生后的早期阶段降低 LDL-C 的幅度与降低 ASCVD 患者的心血管发病率和死亡率呈正比,推荐早期在院内对 ACS 患者开始降脂治疗^[24]。White 等^[25]评估了 Alirocumab 对不同类型心肌梗死(MI)患者的影响,结果表明 Alirocumab 联合他汀类药物组可减少 1 型和 2 型 MI 的发生。该研究提示 PCSK9 抑制剂可能是 ACS 后 1 型和 2 型 MI 的重要预防性治疗。EVOPACS 试验^[24]是一项随机、双盲、安慰剂对照试验,纳入 308 例患者,分为 Evolocumab 组与安慰剂组,4 周后在阿托伐他汀 40 mg 的基础上给药,结果表明,在缺血事件发生 4 周后,Evolocumab 治疗将平均 LDL-C 水平从 3.61 mmol/L 降至 0.79 mmol/L,并使超过 95% 的患者达到指南推荐的 LDL-C 目标。ODYSSEY OUTCOMES 研究^[26]发现他汀类药物联合 Alirocumab 治疗减少了 ACS 患者的死亡,特别是维持治疗 3 年以上。此外,PACMAN-AMI^[27]将 300 例因急性心肌梗死接受介入治疗的患者,随机分为 Alirocumab 组(148 例)与安慰剂组(152 例),两组都在 PCI 后 24 h 内开始接受为期 52 周的高强度他汀类药物组,主要疗效终点是从血管内超声(IVUS)得出粥样斑块体积百分比变化,结果表明 Alirocumab 组粥样斑块体积百分比的平均变化为一

2.13%,而安慰剂组为-0.92%。4 mm 内最大脂质核心负荷指数的平均变化为-79.42, Alirocumab 组对比安慰剂组结果为-37.60 ($P=0.006$)。Alirocumab 组最小纤维帽厚度的平均变化为62.67 μm ,而安慰剂组为33.19 μm ,证实了在急性心肌梗死患者中,在高强度他汀类药物治疗中加用 Alirocumab 显著改善52周后非梗死相关动脉的冠脉斑块消退。综上所述,目前的研究已证实 PCSK9 抑制剂在 ACS 患者中降脂的有效性与安全性,并且可促进斑块的消退,但是在疾病发展更早期使用 PCSK9 抑制剂是否能增加临床益处,仍需要进一步研究。

2.3 PCSK9 抑制剂在特殊人群中的应用

2.3.1 糖尿病 混合性血脂异常(MDL)是导致糖尿病患者患血管疾病的风险之一,即血浆甘油三酯、含 TG 的脂蛋白(TRL)和 TRL 胆固醇(TRL-C)水平升高以及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低^[28]。ODYSSEY DM-INSULIN 试验^[29]、FOURIER 试验^[30]已证实了 PCSK9 抑制剂在糖尿病患者或混合性血脂异常患者中的疗效与安全性。Colhoun 等^[31]对 ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA 试验事后亚组分析发现 Alirocumab 对于 T2DM、TG ≥ 200 mg/dL 和 HDL-C < 40 mg/dL (男性)或 < 50 mg/dL (女性)的患者的降脂治疗是有效的,与依折麦布、非诺贝特或不进行额外降脂治疗相比, Alirocumab 对致动脉粥样硬化脂质(ApoB 和非 HDL)的降低幅度更大。此外,由于代谢综合征患者的增加患糖尿病和主要不良心血管事件(MACE)的风险,FOURIER 试验二次分析^[32]根据患者是否存在糖尿病或 MetS 分析了 Evolocumab 的疗效,结果表明 Evolocumab 显著降低了 MetS 患者的低密度脂蛋白胆固醇和心血管风险,并未增加 MetS 患者发生严重不良事件的风险,包括新发糖尿病或血糖恶化。ODYSSEY OUTCOMES 试验^[33]的事后分析观察到,基线血糖正常和糖尿病前期患者的主要不良心血管事件(MACE)风险与糖尿病患者的 MACE 风险增加相比类似, Alirocumab 始终降低 MACE 相对风险,但绝对风险降低(aRR),随着代谢风险因素数量的增加而增加。总而言之,对合并糖尿病的患者, PCSK9 抑制剂中能够有效控制血脂紊乱,降低心血管风险并具有良好的耐受性,但其对血糖变化或对抗高血糖药物使用的临床相关影响需要进一步观察研究。

2.3.2 他汀类药物不耐受 一些血脂指南建议,对于应用他汀类药物不耐受的患者,可以应用非他汀类降脂疗法(LLT),例如 PCSK9 抑制剂,并接受或不接受额外的依折麦布治疗^[34]。ODYSSEY ALTERNATIVE 试验的开放标签治疗期

(OLTP)^[34]纳入 281 例患者,研究发现 38.4%的 OLTP 患者报道了骨骼肌事件(SME),第 8 周 Alirocumab 组平均 LDL-C 从基线降低 52.0%并持续到治疗结束,证实了 3 年内 Alirocumab 具有持续降低 LDL-C 的能力。此外,GAUSS-1 研究、GAUSS-2 研究与 GAUSS-3 研究的结果证实使用 Evolocumab 治疗与肌肉相关不良反应相关的他汀类药物不耐受患者,可显著降低 24 周后的 LDL-C 水平^[35]。总之,相关试验体现了 PCSK9 抑制剂在报告他汀类药物相关肌肉症状(SAMS)的患者中的安全性和有效性,但仍需更多的研究来探究对他汀类药物不耐受的机制。

2.3.3 肾功能不全 慢性肾脏病(CKD)患者常伴有脂蛋白异常并且发生 MACE 的风险很高。Charrytan 等^[36]根据基线时的肾功能分析了 27 554 例参加 FOURIER 试验的患者,结果表明基线肾功能如何, Evolocumab 显著且稳定地降低 LDL-C 水平。此外, Tuñón 等^[37]根据 ACS 患者的肾功能对 ODYSSEY OUTCOMES 试验纳入的 18 924 例患者进行预设分析,结果表明与安慰剂相比, Alirocumab 治疗使 LDL-C 降低了 48.5%,降低了 MACE 的发生率,并与更少的总死亡人数相关,证明 PCSK9 抑制剂可以降低 ACS 患者和正常至中度肾功能受损患者的心血管风险。综上, PCSK9 抑制剂在合并肾功能不全患者中的应用是安全有效的。但由于上述试验纳入的 4 或 5 期 CKD 患者较少,并且随访时间相对较短。因此 PCSK9 抑制剂应用于严重 CKD 患者或接受透析治疗的患者的潜在益处和风险需要进一步研究。

3 PCSK9 抑制剂在指南中的最新推荐

2018 年 AHA 发布的血脂管理指南将 PCSK9 抑制剂分级为 II a 类(针对非常高风险的 ASCVD 患者)或 II b 类(针对 HoFH 或 FeFH 的患者),并且考虑了 PCSK9 抑制剂的成本。2019 年 ESC 发布的血脂管理指南建议将 PCSK9 抑制剂治疗作为对他汀不耐受患者的替代治疗(II a/C),推荐用于除 FH 的一级预防人群(I/A);二级预防人群和已接受最大耐受量他汀与依折麦布治疗后血脂水平仍未达标的高危患者(I/C);合并动脉粥样硬化性疾病;伴有另外一项主要危险因素的极高危 FH 人群;以及最大剂量他汀联合依折麦布治疗后血脂水平仍未达标患者(I/C)的补充治疗^[38]。2022 年非他汀类降脂药物 PCSK9 抑制剂及依折麦布的国际临床应用指南对于极高心血管病风险患者,推荐在已用最大可耐受剂量他汀基础上加用 PCSK9 抑制剂,对于应用他汀不耐受的患者,在 5 年风险在 15%以上时,优选依折麦布,同时可加用 PCSK9 抑制剂^[39]。

4 小结

综上所述, PCSK9 抑制剂展示出良好的降 LDL-C 水平, 有助于促进 ASCVD 患者血脂管理, 为调脂治疗提供了新思路 and 途径, 在糖尿病、肾功能不全, 他汀不耐受人群的临床应用中展示出良好的有效性、安全性。但目前的临床应用多为针剂, 且费用较高, 依从性较片剂差, 对此需要进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Seidah NG. The PCSK9 revolution and the potential of PCSK9-based therapies to reduce LDL-cholesterol [J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2017, 2017(1): e201702.
- [2] Puteri MU, Azmi NU, Kato M, et al. PCSK9 Promotes cardiovascular diseases; recent evidence about its association with platelet activation-induced myocardial infarction[J]. *Life(Basel)*, 2022, 12(2): 112.
- [3] Luquero A, Badimon L, Borrell-pages M. PCSK9 functions in atherosclerosis are not limited to plas-matic ldl-cholesterol regulation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 639727.
- [4] Warden BA, Duell PB. Inclisiran; a novel agent for lowering apolipoprotein B-containing lipoproteins[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(2): e157-e74.
- [5] Gennemark P, Walter K, Clemmensen N, et al. An oral antisense oligonucleotide for PCSK9 inhibition [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(593): 112.
- [6] Seidah NG, Prat A, Pirillo A, et al. Novel strategies to target proprotein convertase subtilisin kexin 9: beyond monoclonal antibodies[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(3): 510-518.
- [7] Carreras A, Pane LS, Nitsch R, et al. In vivo genome and base editing of a human PCSK9 knock-in hypercholesterolemic mouse model[J]. *BMC Biol*, 2019, 17(1): 4.
- [8] Emmer BT, Hesketh GG, Kotnik E, et al. The cargo receptor SURF4 promotes the efficient cellular secretion of PCSK9[J]. *Elife*, 2018, 30: 7.
- [9] Shen Y, Wang B, Deng S, et al. Surf4 regulates expression of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9(PCSK9) but is not required for PCSK9 secretion in cultured human hepatocytes[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(2): 158555.
- [10] Katzmann JL, Gouni-berthold I, Laufs U. PCSK9 inhibition; insights from clinical trials and future prospects[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 595819.
- [11] Katzmann JL, Custodis F, Schirmer SH, et al. Update on PCSK9 inhibition[J]. *Herz*, 2022, 22: 120.
- [12] 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.
- [13] Lu X. Structure and function of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in hyperlipidemia and atherosclerosis[J]. *Curr Drug Targets*, 2019, 20(10): 1029-1040.
- [14] Blom DJ, Harada-shiba M, Rubba P, et al. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia; The ODYSSEY HoFH Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(2): 131-142.
- [15] Farnier M, Hovingh GK, Langslet G, et al. Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia; An open-label extension of the ODYSSEY program[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278: 307-314.
- [16] Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, et al. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(6): 565-574.
- [17] Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(17): 2132-2146.
- [18] 韩雅玲, 马颖艳, 苏国海, 等. 阿利西尤单抗与依折麦布治疗高胆固醇血症合并心血管高危患者的疗效及安全性比较: ODYSSEY EAST 研究中国地区亚组分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(7): 593-599.
- [19] Chao TH, Hsiao PJ, Liu ME, et al. A subanalysis of Taiwanese patients from ODYSSEY South Korea and Taiwan study evaluating the efficacy and safety of alirocumab[J]. *J Chin Med Assoc*, 2019, 82(4): 265-271.
- [20] Stein EA, Somaratne R, Djedjos C, et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in triglyceride with Evolocumab is related to baseline triglyceride levels: An analysis from 1791 patients[J]. *JACC*, 2016, 67(13, Supplement): 1866.
- [21] Peng Y, Guo D, Jiang S, et al. Application of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor, evolocumab, in patients with severe hypertriglyceridemia [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2022, 135(6): 730-731.
- [22] Sugizaki Y, Otake H, Kawamori H, et al. Adding alirocumab to rosuvastatin helps reduce the vulnerability of thin-cap fibroatheroma: An ALTAIR Trial Report[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(6): 1452-1454.
- [23] Gao F, Wang ZJ, Ma XT, et al. Effect of alirocumab on coronary plaque in patients with coronary artery disease assessed by optical coherence tomography[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 106.
- [24] Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(20): 2452-2562.
- [25] White HD, Steg PG, Szarek M, et al. Effects of aliroc-

- umab on types of myocardial infarction: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(33):2801-2809.
- [26] Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2019, 140(2):103-112.
- [27] 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.
- [28] Colhoun HM, Leiter LA, Müller-wieland D, et al. Effect of alirocumab on individuals with type 2 diabetes, high triglycerides, and low high-density lipoprotein cholesterol[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):14.
- [29] Leiter LA, Cariou B, Müller-wieland D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(12):1781-1792.
- [30] Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(12):941-950.
- [31] Colhoun HM, Leiter LA, Müller-wieland D, et al. Effect of alirocumab on individuals with type 2 diabetes, high triglycerides, and low high-density lipoprotein cholesterol[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):14.
- [32] Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibition with evolocumab in reducing cardiovascular events in patients with metabolic syndrome receiving statin therapy: secondary analysis from the FOURIER Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(2):139-147.
- [33] Ostadal P, Steg PG, Poulouin Y, et al. Metabolic risk factors and effect of alirocumab on cardiovascular events after acute coronary syndrome: a post-hoc analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(5):330-340.
- [34] Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab in statin-intolerant patients over 3 years: open-label treatment period of the ODYSSEY ALTERNATIVE trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(1):88-97. e2.
- [35] Nissen SE, Stroes E, Dent-acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial[J]. *Jama*, 2016, 315(15):1580-1590.
- [36] Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(23):2961-2970.
- [37] Tuñón J, Steg PG, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(42):4114-4123.
- [38] Singh M, Mcevoy JW, Khan SU, et al. Comparison of transatlantic approaches to lipid management: the AHA/ACC/Multisociety Guidelines vs the ESC/EAS Guidelines[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(5):998-1014.
- [39] Hao Q, Aertgeerts B, Guyatt G, et al. PCSK9 inhibitors and ezetimibe for the reduction of cardiovascular events: a clinical practice guideline with risk-stratified recommendations[J]. *Bmj*, 2022, 377:e069066.

(收稿日期:2022-05-24)