

PCSK9 通过非低密度脂蛋白胆固醇途径影响 心血管疾病的研究进展

任阳荷¹ 王红¹ 李为民¹

[摘要] 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9(PCSK9)是前蛋白转化酶家族的第9个成员,是一组丝氨酸蛋白酶,主要由肝脏分泌并释放到血液,通过降解低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor,LDLR)来升高低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C),从而促进动脉粥样斑块的形成。PCSK9抑制剂的出现为血脂异常的治疗开辟了新途径。近年来越来越多的研究表明,PCSK9不仅调节肝脏的脂质代谢,同时还参与肝外器官的生理病理过程,影响多种心血管疾病。本文就PCSK9与心血管疾病的最新进展进行综述。

[关键词] 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9;心血管疾病;低密度脂蛋白胆固醇;PCSK9抑制剂;非低密度脂蛋白胆固醇

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.07.014

[中图分类号] R54 [文献标志码] A

Research progress of PCSK9 affecting cardiovascular diseases through non-low-density lipoprotein cholesterol pathway

REN Yanghe WANG Hong LI Weimin

(Department of Cardiology, the First Hospital of Harbin Medical University, Harbin, 150001, China)

Corresponding author: LI Weimin, E-mail: liweimin_2009@163.com

Abstract PCSK9, the ninth member of the proprotein convertase family, is a group of serine proteases secreted primarily by the liver and released into the bloodstream. There, it degrades the low-density lipoprotein receptor(LDLR) thus increasing low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C) and promoting the formation of atherosclerotic plaque. The emergence of PCSK9 inhibitors has opened up a new way for the treatment of dyslipidemia. In recent years, more and more studies have shown that PCSK9 not only regulates lipid metabolism in the liver, but also participates in the physiological and pathological processes of extrahepatic organs, affecting a variety of cardiovascular diseases. This article reviews the latest progress of PCSK9 and cardiovascular diseases.

Key words PCSK9; cardiovascular disease; low density lipo-protein cholesterol; PCSK9 inhibitors; non-ldl cholesterol

1 PCSK9 介绍

前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9(PCSK9)属于前蛋白转化酶家族中的蛋白酶 k 亚家族成员,共编码 692 个氨基酸,包含 1 个信号序列(氨基酸 1~30)、1 个前导序列(氨基酸 31~152)、1 个催化结构域(氨基酸 153~425)和 1 个羧基末端结构域(氨基酸 426~694)。

PCSK9 是一种参与低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor,LDLR)生命周期的分泌性蛋白,与 LDLR 的胞外结构域结合产生一种 LDLR-PCSK9 复合物,该复合物在细胞内转运的机制尚未完全阐明,可以通过胞外内切酶-溶酶体途径到达溶酶体,也可以通过胞内高尔基体-溶酶

体途径到达溶酶体^[1-2]。其中酸性 pH 增强了 PCSK9 与 LDLR 的结合亲和力,使 LDLR 在溶酶体中的降解增强,防止 LDLR 再循环到细胞膜,进而引起循环低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)水平增高^[3]。

在健康个体中,血浆 PCSK9 水平差异很大(33~2 988 ng/mL),表明其受多种因素的调节,包括缺血缺氧、炎症、血管剪切应力以及活性氧等。研究发现 PCSK9 不仅在肝脏中表达,在心脏、肾脏、脾、胰腺以及肠道中同样也表达^[1]。

心脏:PCSK9 在心脏脂质代谢中起重要作用。一项发表在 *Eur Heart J* 的研究发现,PCSK9 缺失可导致小鼠心肌中脂滴蓄积、线粒体嵴密度降低,进而导致射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF)。但

¹ 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科(哈尔滨,150001)

通信作者:李为民,E-mail:liweimin_2009@163.com

仅敲除肝脏 PCSK9 并不影响心脏脂质代谢,局部 PCSK9 缺失可能是造成心脏代谢异常的关键^[4]。

胰腺:PCSK9 与胰岛 β 细胞胰岛素释放相关。PCSK9 缺失会导致胰岛 β 细胞内出现胆固醇过载,进而抑制葡萄糖介导的胰岛素释放过程。研究显示,仅敲除肝脏 PCSK9 不会导致此类效应的发生,推测与胰岛 δ 细胞产生的 PCSK9 相关。一项关于 PCSK9 靶向药物(依洛尤单抗、阿利西尤单抗、英克西兰)的 meta 分析结果显示,PCSK9 单抗和 PCSK9 siRNA 在新发糖尿病风险上与安慰剂相比并无显著差异^[5]。

中枢神经系统:有研究显示,PCSK9 可能参与中枢神经系统的发育与塑形,但并没有验证其具体的临床意义。孟德尔主义随机化研究显示,PCSK9 功能缺失性突变导致的低 LDL-C 水平,不会导致阿尔兹海默症、血管性痴呆及其他痴呆、帕金森病风险的升高。以认知功能为主要终点的大型 RCT EBBINGHAUS 研究显示,与安慰剂相比,PCSK9 单抗治疗并未带来额外的不良认知功能障碍^[6]。

肠道:有观点认为,抑制 PCSK9 可通过增加富含甘油三酯脂蛋白颗粒的清除和减少 apoB48 的分泌来影响餐后甘油三酯水平。在动物实验中,肝脏产生的循环 PCSK9 而非肠道局部的 PCSK9 能够影响餐后血脂。在临床试验中,PCSK9 单抗仅能降低糖尿病患者餐后血脂中运输胆固醇的脂蛋白颗粒[极低密度脂蛋白(VLDL2)、中间密度脂蛋白(IDL)和低密度脂蛋白(LDL)],而对运输甘油三酯的脂蛋白颗粒影响较小[乳糜微粒(CM)、VLDL1]^[7]。

肾脏:目前认为 PCSK9 可能与肾脏钠离子通道表达有关。细胞实验发现 PCSK9 可降低肾脏 HEK293 细胞表面的钠离子通道表达,提示其在机体血压调节中的潜在作用,但动物研究发现 PCSK9 缺乏并不影响高血压小鼠的血压^[8]。

内分泌系统/甾体激素:虽然 PCSK9 的合成主要受细胞内胆固醇水平的调节,通过典型的 SREBP2 和肝细胞核因子 1 α 转录因子调控,但也受到激素和营养状态的影响。例如,PCSK9 的循环水平表现出昼夜节律,这是胰岛素(营养状态)、生长激素、雌激素和甲状腺激素共同调节 PCSK9 表达的结果^[9]。但现有临床研究尚未发现 PCSK9 会影响激素水平,包括促肾上腺皮质激素、皮质醇、雌二醇、睾酮等^[10]。

2 PCSK9 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化斑块的形成是脂蛋白驱动的结果,其特征是血管壁发生炎症、增殖、坏死和钙化^[11]。虽然循环中 PCSK9 的主要来源是肝脏、肾脏和小肠,但 PCSK9 也由血管细胞如血管平滑肌细胞(VSMC)、内皮细胞(EC)和少量的巨噬细胞

产生^[12]。VSMC 分泌的 PCSK9 比 EC 表达的多,其以旁分泌的方式下调巨噬细胞表面 LDLR 的表达,降低 LDL-C 的摄取,进而减少泡沫细胞的形成,延缓动脉粥样硬化的进展^[13]。研究发现,氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)是巨噬细胞和 VSMC 中胆固醇酯积累的主要来源。Ox-LDL 颗粒在单核细胞和巨噬细胞的摄取不需要 LDLR,而需要清道夫受体(SR)A、分化簇 36(CD36)和凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1(LOX-1),它们在炎症刺激下高度表达,从而导致 oxLDL 在动脉壁内聚集。与通过 LDLR 摄取的未经修饰的 LDL 摄取不同,SR 型 LDL 的摄取不受细胞内类固醇的反馈抑制,只要修饰的 LDL 在细胞外环境中,受体的摄取就可以持续不减^[14]。

同时,有研究表明 PCSK9 可刺激斑块内的促炎反应,或许与动脉粥样硬化有直接联系,而与胆固醇水平无关^[15]。最新研究显示,通过对 PCSK9 与抵抗素的同源结构分析推测 PCSK9 可能通过一个独特的 C 端富含半胱氨酸结构域(CRD)与 toll 样受体 4(TLR4)结合,激活 TLR4/细胞核因子- κ B(NF- κ B)通路从而引发动脉粥样硬化中的炎症反应^[16]。但 PCSK9 是否在胆固醇与炎症之间起作用则有待研究。

3 PCSK9 与急性心肌梗死

PCSK9 在急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)急性期呈短暂性上调,其机制是 AMI 后激活全身炎症反应及活性氧生成,导致 PCSK9 在肝细胞和心肌细胞中的表达增加^[17]。升高的 PCSK9 通过激活 NF- κ B 信号,促进巨噬细胞分泌促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)和 IL-1 β ,进一步加重缺血-再灌注损伤^[18]。临床试验证实,未接受再灌注治疗的 AMI 患者急性期血浆 PCSK9 水平与炎症、甘油三酯水平、过早冠心病和性别相关^[19]。

此外,PCSK9 还通过影响血栓的形成与稳定、血小板活化与氧化应激参与心肌梗死的发生及发展。其机制涉及 PCSK9 与 LDLR 作用后间接影响血小板活化或血栓形成,或 PCSK9 与血小板直接作用^[20]。

一项纳入既往有急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)病史且接受高强度他汀类药物治疗患者的研究(18 924 例)显示,接受 PCSK9 抑制剂治疗的患者再发缺血性心血管事件的风险低于接受安慰剂的患者^[21]。

研究显示,在 PCI 术前使用高剂量他汀进行预处理,可显著降低患者的主要心血管事件发生风险,术前 2 h 内使用的获益最为显著^[22]。正在开展的真实世界研究 AMUNDSEN-real,将对 PCI 术前极早期应用 PCSK9 抑制剂降低 LDL-C 是否对

ACS 患者存在同样获益进行分析。

最新的指南建议,在近期心肌梗死患者中早期、常规使用 PCSK9 抑制剂,可使 LDL-C 快速达标,并且可促进非梗死相关动脉的冠状动脉斑块内斑块成分和脂质沉积物消退、纤维帽变得更厚,进而降低斑块破裂风险。但关于使用 PCSK9 抑制剂是否有利于降低 AMI 后的病死率,还需要大量的临床随机试验证实^[23]。

4 PCSK9 与心房颤动

随着心肠轴概念的建立,越来越多证据表明肠道微生物组紊乱与心房颤动(房颤)相关。脂多糖(LPS)是肠道菌群的一种代谢产物,已在全身性炎症患者中进行了研究^[24]。LPS 引起的全身性炎症明显增加了小鼠肝脏中 PCSK9 的表达。来自 ATHERO-AF 队列研究的数据表明,循环 PCSK9 水平与 LPS 浓度相关($r=0.378, P<0.001$)^[25]。这些发现表明,房颤可能导致肠道微生物群紊乱和肠源性 LPS 水平升高,其中 LPS 水平升高触发全身性炎症和肝脏 PCSK9 表达。

最近,流行病学及临床研究数据表明,心外膜脂肪与房颤的发生、严重程度及复发风险有关。来自基础科学及转化研究的证据也表明,心律失常的发生机制可能与脂肪细胞渗透、促纤维化、促炎症效果及氧化应激相关。脂肪组织来源的激素也被发现促进 PCSK9 的表达^[26]。

房颤是一种常见的快速性心律失常,致血栓栓塞性疾病的风险显著增加^[27]。机制研究发现,高循环水平的 PCSK9 与血小板活化有关,其机制涉及 CD36 并最终激活 Nox2。这种相互作用在 LDL 存在时被放大^[28]。

凝血因子 V III (FV III) 在凝血中起着重要作用。循环中的 FV III 通过与肝细胞表面的低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1) 结合而被清除^[29]。此外,腺病毒诱导的 LDLR 过表达加速循环中 FV III 的清除,表明 LDLR 也参与 FV III 清除^[30]。据此推测 PCSK9 通过调节 LRP1 和 LDLR 表达抑制 FV III 清除,从而导致房颤患者的动脉血栓形成风险增加。

研究发现,高水平的 PCSK9 可预测房颤的心血管事件^[31]。一项纳入 21 篇文献、26 项随机对照试验、共 95 635 例受试者的研究发现,PCSK9 抑制剂治疗降低了房颤事件发生率,并对心血管风险高的患者具有一定的心血管益处^[32]。

5 PCSK9 与心衰

不同于肝脏的供能方式,心脏主要通过脂肪酸氧化来满足能量需求,脂质的过度积累将导致心肌细胞功能障碍。心脏脂质调节是一个动态的过程,平衡脂质摄取和线粒体氧化来维持正常心脏代谢

极其重要,需要防止脂质的过度积累,否则将导致心肌细胞功能障碍^[33]。PCSK9 缺乏会增加脂质和脂蛋白受体的表达,促进细胞脂质积累,从而有助于 HFpEF 的发生^[34]。

众所周知,N 末端脑利钠肽前体 (NT-proBNP) 在心衰患者中明显升高,与心脏病理性重塑相关,是心衰的预后指标。最近的研究表明,NT-proBNP 与 PCSK9 呈正相关。一项实验研究发现,ox-LDL 可刺激 BNP 在心肌细胞中的表达。而 PCSK9 针对 LDLR 而导致 LDL 和 ox-LDL 水平升高。推测 PCSK9 可能通过增加 ox-LDL 水平诱导心肌细胞中 BNP 的表达^[35]。

目前认为,脂肪酸转位酶 (FAT/CD36) 是影响心肌细胞脂肪酸摄取的主要因素,CD36 缺乏可能与心肌损伤相关的心衰和心肌病有关。研究发现,PCSK9 介导 CD36 降解,参与心衰的病理生理过程^[36]。

据报道,首次入院时射血分数降低并接受直接 PCI 治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中,循环 PCSK9 与 6 个月时较低的左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 相关^[37]。BIOSTAT-CHF 研究纳入 2 174 例患者,多变量分析显示,PCSK9 水平与死亡风险呈线性正相关,对 LDLR 的类似分析显示与病死率呈负相关,总的来说,PCSK9-LDLR 轴与心衰患者的预后相关^[38]。

6 PCSK9 与主动脉瓣钙化

心血管系统中的异位钙化是一种非常普遍的现象,预示着隐匿性冠状动脉或瓣膜性心脏病的存在^[39]。研究显示,PCSK9 通过调节脂蛋白(a) [Lp(a)] 分解代谢,加速钙化主动脉瓣疾病的发生,是主动脉瓣钙化的独立预测因子^[40]。

然而,两项基于人群的大型研究发现,钙化性主动脉瓣狭窄 (CAVS) 的加权遗传风险评分与较低的 LDL-C 相关,与 Lp(a) 水平无关^[41]。在严重钙化瓣膜组织中,发现有载脂蛋白 B、载脂蛋白 A 及载脂蛋白 E 的沉积^[42]。随后 Olsson 等^[43] 研究发现,ox-LDL 在病变瓣膜组织钙化区域含量增加,同时伴有炎症反应细胞增加,提示 ox-LDL 可能通过与炎症反应协同作用,共同导致瓣膜钙化产生。此外,Capouladc 等^[44] 研究发现,ox-LDL 可以促进脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 的表达,而 Lp-PLA2 的激活使得溶血磷脂酰胆碱 (LPC) 水平增加,LPC 通过 PKA 信号通路使得瓣膜间质细胞发生矿化反应,最终导致钙化性主动脉瓣疾病 (CAVD) 的发生。

对 10 项研究进行荟萃分析,发现 PCSK9 R46L 突变体携带者的 CAVS 发病率较低。与对照组相比,CAVS 患者主动脉瓣中 PCSK9 表达明显增高。在人瓣膜间质细胞中,PCSK9 水平增加,PC-

SK9 中和抗体显著减少钙的沉积^[42]。FOURIER 研究(在高风险受试者中使用 PCSK9 抑制剂进行进一步心血管结果研究)中,使用 PCSK9 抑制剂治疗的患者发生新的或恶化的主动脉瓣狭窄或主动脉瓣置换术的风险较低^[45]。

7 PCSK9 与高血压

既往研究显示,PCSK9 缺乏并不会改变高血压模型小鼠的血压和钠平衡^[46]。然而,现有证据提示循环中 PCSK9 水平与收缩压可能呈正相关。

肾性高血压是继发性高血压中最常见的一种类型,据报道,PCSK9 在肾脏中表达。最近的研究发现,慢性肾脏病患者循环 PCSK9 水平升高,升高的 PCSK9 通过影响上皮 Na⁺ 通道(ENaC)的表达导致肾脏实质性高血压的发生^[47]。现有数据显示,PCSK9 还可能通过抑制人胚胎肾细胞 293 (HEK 293T)中的 ENaC 转运,调节上皮细胞 Na⁺ 的吸收,发挥调节血压的作用^[48]。

8 总结

PCSK9 不仅通过 LDL-C 影响动脉粥样硬化斑块的发生与进展,而且可通过炎症、血栓、氧化应激、细胞自噬等各种病理生理代谢参与其他多种心血管疾病。因此,PCSK9 抑制剂在心血管疾病中的临床应用价值更值得关注。但目前尚缺乏 PCSK9 抑制剂在心衰和房颤等患者中确切的临床获益证据。因此,未来应致力于 PCSK9 在心血管疾病中获益的不同病理生理机制的探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Malo J, Parajuli A, Walker SW. PCSK9: from molecular biology to clinical applications[J]. *Ann Clin Biochem*, 2020, 57(1): 7-25.

[2] Ben-Naim L, Khalaila I, Papo N. Modifying pH-sensitive PCSK9/LDLR interactions as a strategy to enhance hepatic cell uptake of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)[J]. *Protein Eng Des Sel*, 2022, 35.

[3] Barale C, Melchionda E, Morotti A, et al. PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11).

[4] 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.

[5] Talasz AH, Ho AJ, Bhatti F, et al. Meta-analysis of clinical outcomes of PCSK9 modulators in patients with established ASCVD[J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41(12): 1009-1023.

[6] Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 633-643.

[7] Taskinen MR, Björnson E, Kahri J, et al. Effects of Evolocumab on the Postprandial Kinetics of Apo (Apolipoprotein) B100- and B48-Containing Lipoproteins in Subjects With Type 2 Diabetes[J]. *Arterio-*

scler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(2): 962-975.

[8] Sharotri V, Collier DM, Olson DR, et al. Regulation of epithelial sodium channel trafficking by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(23): 19266-19274.

[9] Blom DJ, Djedjos CS, Monsalvo ML, et al. Effects of Evolocumab on Vitamin E and Steroid Hormone Levels: Results From the 52-Week, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled DESCARTES Study[J]. *Circ Res*, 2015, 117(8): 731-741.

[10] Ghosh M, Galman C, Rudling M, et al. Erratum: Influence of physiological changes in endogenous estrogen on circulating PCSK9 and LDL cholesterol[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(11): 2253.

[11] 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): 5.

[12] Ding Z, Pothineni N, Goel A, et al. Corrigendum to: PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory cytokines, and LOX-1 [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(8): 2031.

[13] Badimon L, Luquero A, Crespo J, et al. PCSK9 and LRP5 in macrophage lipid internalization and inflammation[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(9): 2054-2068.

[14] Yan L, Jia Q, Cao H, et al. Fisetin ameliorates atherosclerosis by regulating PCSK9 and LOX-1 in apoE^{-/-} mice[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1): 25.

[15] Punch E, Klein J, Diaba-Nuhoho P, et al. Effects of PCSK9 Targeting: Alleviating Oxidation, Inflammation, and Atherosclerosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(3): e023328.

[16] Tang ZH, Peng J, Ren Z, et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF-κB pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 262: 113-122.

[17] Guo Y, Yan B, Tai S, et al. PCSK9: Associated with cardiac diseases and their risk factors? [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 704: 108717.

[18] Barale C, Melchionda E, Morotti A, et al. PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5880.

[19] Gao Y, Zhang HB, Hou LL, Wang SM. Predictive value of plasma PCSK9 levels in acute myocardial infarction patients without reperfusion therapy for recurrence of cardiovascular events within 1 year[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2019, 99(35): 2750-2755.

[20] Luquero A, Badimon L, Borrell-Page M. PCSK9 Functions in Atherosclerosis Are Not Limited to Plasmatic LDL-Cholesterol Regulation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 639727.

[21] 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.

[22] Lopes RD, de Barros E Silva P, de Andrade Jesuino I, et al. Timing of Loading Dose of Atorvastatin in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes: Insights From the SECURE-PCI Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(11): 1113-1118.

- [23] 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.
- [24] Lewis BS. Atrial fibrillation and stroke prevention[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7(F11): f1-f2.
- [25] Pastori D, Ettorre E, Carnevale R, et al. Atherosclerosis in Atrial Fibrillation Study, Interaction between serum endotoxemia and proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) in patients with atrial fibrillation: A post-hoc analysis from the ATHERO-AF cohort[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 289: 195-200.
- [26] Kwakernaak AJ, Lambert G, Muller Kobold AC, et al. Adiposity blunts the positive relationship of thyrotropin with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 levels in euthyroid subjects[J]. *Thyroid*, 2013, 23(2): 166-172.
- [27] Lurie A, Wang J, Hinnegan KJ, et al. Prevalence of Left Atrial Thrombus in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(23): 2875-2886.
- [28] 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.
- [29] Paciullo F, Petito E, Falcinelli E, et al. Pleiotropic effects of PCSK9 — inhibition on hemostasis: Anti-PCSK9 reduce FVIII levels by enhancing LRP1 expression[J]. *Thromb Res*, 2022, 213: 170-172.
- [30] Bovenschen N, Herz J, Grimbergen JM, et al. Elevated plasma factor VIII in a mouse model of low-density lipoprotein receptor-related protein deficiency[J]. *Blood*, 2003, 101(10): 3933-3939.
- [31] 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.
- [32] Yang S, Shen W, Zhang HZ, 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*, 2022.
- [33] Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure[J]. *Circ Res*, 2021, 128(10): 1487-1513.
- [34] 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.
- [35] Chandrakala AN, Sukul D, Selvarajan K, et al. Parthasarathy, Induction of brain natriuretic peptide and monocyte chemotactic protein-1 gene expression by oxidized low-density lipoprotein: relevance to ischemic heart failure[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302(1): C165-177.
- [36] Dehn S, Thorp EB. Myeloid receptor CD36 is required for early phagocytosis of myocardial 768 infarcts and induction of Nr4a1-dependent mechanisms of cardiac repair[J]. *FASEB J*, 2018, 32(1): 254-264.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Liu X, Yu Z, Daitoku K, et al. Human aortic valve interstitial cells obtained from patients with aortic valve stenosis are vascular endothelial growth factor receptor 2 positive and contribute to ectopic calcification[J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 145(2): 213-221.
- [40] Tsamoulis D, Siountri I, Rallidis LS. Lipoprotein (a): Its Association with Calcific Aortic Valve Stenosis, the Emerging RNA-Related Treatments and the Hope for a New Era in "Treating" Aortic Valve Calcification[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(3): 96.
- [41] Perrot N, Valerio V, Moschetta D, et al. Genetic and In Vitro Inhibition of PCSK9 and Calcific Aortic Valve Stenosis[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(7): 649-661.
- [42] de Oliveira Sá M, Cavalcanti L, Perazzo ÁM, et al. Calcific Aortic Valve Stenosis and Atherosclerotic Calcification[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(2): 2.
- [43] Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(5): 1218-1222.
- [44] Capoulade R, Mahmut A, Tastet L, et al. Impact of plasma Lp-PLA2 activity on the progression of aortic stenosis: the PROGRESSA study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(1): 26-33.
- [45] Leopold JA. PCSK9 and Calcific Aortic Valve Stenosis: Moving Beyond Lipids [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(7): 662-664.
- [46] Haas ME, Levenson AE, Sun X, et al. The Role of Proprotein Convertase 961 Subtilisin/Kexin Type 9 in Nephrotic Syndrome-Associated Hypercholesterolemia[J]. *Circulation*, 2016, 134(1): 61-72.
- [47] Sundararaman SS, Döring Y, van der Vorst E. PCSK9: A Multi-Faceted Protein That Is Involved in Cardiovascular Biology[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 793.
- [48] Berger JM, Vaillant N, Le May C, et al. PCSK9-deficiency does not alter blood pressure and sodium balance in mouse models of hypertension[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1): 252-259.

(收稿日期: 2022-08-23)