

- 2017,82(7):472-487.
- [24] 贺星,刘卫,朱斌,等. 应激因素对大鼠肠道菌群影响及机制研究[J]. 临床军医杂志,2021,49(4):361-364.
- [25] Smith CJ, Emge JR, Berzins K, et al. Probiotics normalize the gut-brain-microbiota axis in immunodeficient mice[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014,307(8):G793-G802.
- [26] Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001,86(8):3787-3794.
- [27] Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition[J]. Cell Metab, 2017,26(4):611-619. e6.
- [28] Liang X, Bushman FD, FitzGerald GA. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015,112(33):10479-10484.
- [29] Thaiss CA, Levy M, Korem T, et al. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations[J]. Cell, 2016,167(6):1495-1510. e12.
- [30] Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, et al. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome[J]. Cell Metab, 2014,20(6):1006-1017.
- [31] Leone V, Gibbons SM, Martinez K, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism[J]. Cell Host Microbe, 2015,17(5):681-689.
- [32] Galley JD, Nelson MC, Yu Z, et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota[J]. BMC Microbiol, 2014,14:189.
- [33] Wang Y, Kuang Z, Yu X, et al. The intestinal microbiota regulates body composition through NFIL3 and the circadian clock[J]. Science, 2017,357(6354):912-916.
- [34] Reynolds AC, Paterson JL, Ferguson SA, et al. The shift work and health research agenda: considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease[J]. Sleep Med Rev, 2017,34:3-9.
- [收稿日期 2021-08-26][本文编辑 韦颖 吕文娟]

#### 本文引用格式

范晓萱,赵斌,张青青,等. 肠道菌群在失眠症发病机制中的研究进展[J]. 中国临床新医学,2021,14(12):1246-1249.

## 新进展综述

# PCSK9 抑制剂在缺血性卒中应用的研究进展

田小冰(综述), 张楠(审校)

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(编号:81571145)

作者单位: 300052 天津,天津医科大学总医院神经内科

作者简介: 田小冰(1985-),男,医学博士,主治医师,研究方向:缺血性脑卒中的介入治疗。E-mail:xbtian@tmu.edu.cn

通信作者: 张楠(1980-),男,医学博士,主任医师,研究方向:阿尔茨海默病、脑小血管病、血管性痴呆相关疾病的诊治。E-mail:nkzhangnan@163.com

**[摘要]** 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高是动脉粥样硬化的重要危险因素,降低LDL-C可有效减少心脑血管疾病的风险。前蛋白转换酶枯草溶菌素 kexin 9 型(PCSK9)抑制剂已被证实可以改善心血管疾病的预后。目前临床上已经广泛应用于冠状动脉硬化性心脏病急性期及二级预防的治疗,但其在缺血性脑卒中的应用及对卒中预后的影响报道较少。该文对PCSK9抑制剂在缺血性卒中应用的研究进展作一综述。

**[关键词]** 前蛋白转换酶枯草溶菌素 kexin 9 型; 缺血性卒中; 依洛尤单抗; 阿利西尤单抗

**[中图分类号]** R 751 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)12-1249-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.12.21

**Research progress in the application of PCSK9 inhibitors in ischemic stroke** TIAN Xiao-bing, ZHANG Nan. Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

**[Abstract]** Elevated level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is an important risk factor for atherosclerosis, and lowering LDL-C level can effectively reduce the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors have been shown to improve the prognosis of patients

with cardiovascular disease and are widely used for the treatment of coronary atherosclerotic heart disease at acute phase or its secondary prevention in clinical practice. However, its application in ischemic stroke and its impact on stroke prognosis are rarely reported at present. This paper reviews the research progress in the application of PCSK9 inhibitors in ischemic stroke.

**[Key words]** Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9); Ischemic stroke; Evolocumab; Alirocumab

缺血性卒中占脑卒中的 70% ~ 80%, 因其具有高致残率、高致死率、高复发率的特点, 是目前威胁人类健康的重要疾病<sup>[1]</sup>。在缺血性卒中的分类中, 动脉硬化性卒中是主要的亚型, 约占 37.4%<sup>[2]</sup>。近年来的研究证实, 血脂异常是动脉硬化性卒中的重要危险因素, 其中低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平升高是缺血性卒中启动和进展的主要原因<sup>[3]</sup>, 积极控制 LDL-C 能显著降低缺血性卒中的发病率和复发率。他汀类药物仍是目前降低 LDL-C 水平的主要药物, 但其所带来的降脂获益非常有限 (在剂量翻倍的基础上, 获益仅能增加 6%)<sup>[4]</sup>。血清中大约 70% 的 LDL-C 是通过位于肝脏的 LDL 受体 (LDL-R) 介导的内吞作用清除, LDL-R 及其再循环在血清 LDL-C 清除中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。前蛋白转化酶枯草溶菌素 kexin 9 型 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 是一种由肝细胞合成的蛋白质, 它对于 LDL-R 数量的调节起着至关重要的作用。新型降脂药物 PCSK9 抑制剂, 可以选择性结合 PCSK9, 上调 LDL-R 数量, 进而大幅度降低血液中 LDL-C 水平<sup>[6]</sup>。临床研究证实, PCSK9 抑制剂有助于延缓动脉粥样硬化的进展, 并且可以降低缺血性卒中的致死率、致残率和复发率<sup>[7]</sup>。本文针对 PCSK9 抑制剂在缺血性卒中应用的研究进展进行综述。

## 1 PCSK9 抑制剂的作用机制及应用

PCSK9 又称为神经细胞凋亡调节转化酶-1, 是一种含有 692 个氨基酸的可溶的内源性丝氨酸蛋白酶, 主要表达于肾脏、肠道、肝脏和中枢神经系统。循环的 LDL-C 与 LDL-R 结合为 LDL-受体复合物, 经网格蛋白-有被小泡进入细胞, LDL-C 被传送给溶酶体溶解, LDL-R 再循环回收至肝细胞表面与更多的 LDL-C 分子结合。PCSK9 通过与 LDL-R 结合, 将 LDL-R 内化引导至溶酶体降解, 减弱了肝脏代谢 LDL-C 的能力, 从而使血清 LDL-C 水平升高<sup>[8]</sup>。有研究显示血清 PCSK9 水平也与甘油三酯、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 的代谢水平相关<sup>[9]</sup>。目前研究公认 LDL-C 水平与心脑血管疾病的发生密切相关, 而 ApoB 含量增多时, 也可增加动脉硬化性疾病的发生

率<sup>[10]</sup>。研究证实, 血清 PCSK9 水平与冠状动脉硬化性心脏病等心血管疾病有关, 而且独立于 LDL-C 水平之外<sup>[11]</sup>。也有研究表明, PCSK9 可以导致斑块的不稳定性, 引起斑块的破裂, 引起临床上心血管疾病以及缺血性卒中的发生<sup>[12]</sup>。以 PCSK9 为靶点, 抑制 PCSK9 的生物活性, 或者降低血清 PCSK9 水平, 均能降低血清中 LDL-C 水平。现阶段靶向调节 PCSK9 的药物主要分为两大类: 一类药物如单抗、模拟抗体蛋白药, 通过抑制 PCSK9 与 LDL-R 的结合, 降低血清 PCSK9 水平; 另一类药物如 siRNA、小分子抑制剂等, 通过干扰 PCSK9 分子的表达与分泌来降低血清 PCSK9 水平。单克隆抗体类 PCSK9 抑制剂可以阻断 PCSK9 与 LDL-R 结合, 减少肝脏 LDL-R 降解, 从而降低血清中 LDL-C 水平。此外, 这一类抑制剂还可以增加 ApoB 的降解<sup>[13]</sup>。PCSK9 抑制剂通过降低血清 LDL-C 水平和增加 ApoB 降解, 理论上可以降低高达 60% 的 LDL-C 水平, 从而降低动脉硬化性疾病的风险<sup>[14-15]</sup>。针对 PCSK9 的单克隆抗体抑制剂已经在临床上被广泛应用于心血管疾病的治疗, 其中依洛尤单抗和阿利西尤单抗已被证明是有效改善动脉粥样硬化心血管疾病患者心血管事件预后的药物<sup>[16-17]</sup>。由于动脉硬化性脑卒中与冠状动脉粥样硬化性心脏病的发病机制类似, PCSK9 抑制剂在缺血性卒中的应用可能也具有较好的前景。

## 2 PCSK9 抑制剂在缺血性卒中治疗中的应用

**2.1 PCSK9 抑制剂在急性缺血性卒中的作用机制** 有研究表明, 炎症反应可刺激 PCSK9 表达上调, 血清 PCSK9 水平高低与炎症反应程度密切相关<sup>[18]</sup>。急性缺血性卒中的发病过程中, 动脉血管中的易损斑块常常具有活动性的炎症反应, 包括大量的单核细胞、巨噬细胞及 T 细胞浸润以及多种炎性介质的释放。PCSK9 在卒中形成过程中具有调节炎症、斑块形成和血栓形成的作用。研究发现, 脑梗死患者急性期应用阿托伐他汀, 不仅可以降低 LDL-C 水平, 还可以降低 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平, 有减轻卒中相关的炎症反应等作用<sup>[19]</sup>。而 PCSK9 抑制剂不仅可以降低 LDL-C 水平, 还可以通过降低 PCSK9 参与的炎症反应, 从而减少动脉粥样

硬化疾病的发生,很可能具有抑制急性缺血性卒中早期血管内炎性反应及卒中进展的作用。此外,急性缺血性卒中的发展过程中常伴随血管内皮细胞的凋亡<sup>[20]</sup>,而后者可引起血管内新生内膜形成、炎症细胞浸润、脂质转运和斑块破裂等病理过程。PCSK9 抑制剂可通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路靶向作用于 PCSK9 抑制内皮细胞凋亡。单克隆抗体 PCSK9 抑制剂的研究证实其可以减轻动脉粥样硬化斑块中的炎症反应和细胞凋亡<sup>[21]</sup>。前期研究提示,PCSK9 可能在减轻急性缺血性卒中早期的炎症反应及缩小梗死范围方面有较好的应用前景。尽管 PCSK9 抑制剂在急性冠脉综合征的治疗中已得到广泛认可,然而在急性缺血性卒中的治疗中,仍需进一步的研究探索其有效性。

**2.2 PCSK9 抑制剂在缺血性卒中二级预防治疗中的应用** 降脂治疗是预防脑卒中的基础,LDL-C 水平是主要干预目标。多项临床研究证实,无论是单用还是与他汀类药物联合应用,PCSK9 抑制剂均显示出有效降低血清 LDL-C 水平的作用<sup>[16-17,22-23]</sup>。近年来有研究证实,PCSK9 抑制剂在降低 LDL-C 水平、改善心血管疾病结局和增加动脉粥样硬化性心血管疾病(altherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)患者临床获益方面均有良好的疗效和安全性<sup>[24-25]</sup>。一项关于 PCSK9 抑制剂疗效评价的荟萃分析纳入了 25 项随机对照研究,包括约 12 200 例患者,比较了依洛尤单抗、阿利西尤单抗、安慰剂和依折麦布的降脂疗效。其结果显示,依洛尤单抗组比安慰剂组多降低 LDL-C 达 54.6%,比依折麦布组多降低 36.3%;阿利西尤单抗组比安慰剂组多降低 LDL-C 达 52.6%,比依折麦布组多降低 29.9%<sup>[22]</sup>。PCSK9 抑制剂在缺血性卒中二级预防中的证据主要来自于心血管结局研究。PCSK9 抑制剂在高危人群的心血管预后研究将 27 564 例 ASCVD 患者随机分为依洛尤单抗组和安慰剂组,随访 2.2 年,结果显示依洛尤单抗组患者的心血管疾病风险比安慰剂组降低了 15%,同时缺血卒中相对风险降低了 25%(整体卒中的相对风险降低 21%)<sup>[16]</sup>。有研究分析对比了有卒中史和无卒中史患者 1 年的卒中事件发生率,依洛尤单抗可显著降低非出血性卒中患者的终点事件 15% 的相对危险。该研究的事后分析发现,依洛尤单抗可降低各种类型卒中的发生率<sup>[26]</sup>。此外,该研究还发现二级预防组的卒中发生率较一级预防组更高,提示依洛尤单抗在卒中中的一级预防中效果优于二级预防<sup>[27]</sup>。

另一项大型研究评价了阿利西尤单抗对急性冠脉综合征患者心血管结局的作用,将 18 924 例急性冠脉综合征患者,随机分为阿利西尤单抗组和安慰剂组,共随访 2.8 年。结果显示阿利西尤单抗组包括缺血性卒中在内的主要终点事件发生率比安慰剂组降低 15%。另一项荟萃分析结果显示 PCSK9 抑制剂可以显著降低任何类型卒中的相对危险达 25%<sup>[28]</sup>。这些研究均提示,PCSK9 抑制剂除具有显著降低心血管终点事件发生率的作用外,还可以有效降低总体脑卒中事件和缺血性脑卒中的风险。国内外多个指南共识对于 PCSK9 抑制剂在缺血性卒中的二级预防中均给予了较高级别的推荐意见<sup>[29-30]</sup>。国内有研究证实,应用 3 个月高强度的他汀药物(阿托伐他汀 40 mg, 1 次/d)可以显著降低受试者的 LDL-C 水平,并能降低颈动脉内中膜厚度<sup>[31]</sup>,而后者是评价颈动脉硬化程度的重要指标。同样的,一项基于核磁共振评价颈动脉斑块的研究证实,在给予他汀和 PCSK9 抑制剂治疗后,颈动脉斑块的直径和狭窄程度均有所减少<sup>[32]</sup>。然而,目前尚无大规模干预性研究探讨 PCSK9 抑制剂对于缺血性卒中患者降脂目标及长期血脂管理的有效性和安全性。

### 3 PCSK9 抑制剂在缺血性卒中治疗中的安全性

使用 PCSK9 抑制剂的安全性受到广泛关注。依洛尤单抗的常见不良反应包括鼻咽炎、上呼吸道感染、背痛、关节痛、流感和注射部位反应等。研究提供了 PCSK9 抑制剂长期应用的安全性数据,结果显示 PCSK9 抑制剂组同安慰剂组相比,包括新发糖尿病和神经认知事件等不良事件无显著性差异。治疗相关的不良事件均来自注射部位反应,依洛尤单抗组略高(2.1% vs 1.6%)<sup>[33]</sup>。有研究认为他汀类药物可能会通过降低 LDL-C 水平引起认知障碍,然而缺乏大规模的临床试验和荟萃分析来确认降脂疗法是否对认知产生不利影响。一项随机对照研究表明,接受他汀类药物、依洛尤单抗治疗或安慰剂治疗的缺血性卒中患者,在 19 个月内未观察到明显的认知功能差异<sup>[16]</sup>。一项大型荟萃分析结果显示,PCSK9 抑制剂治疗与神经认知不良事件、新发糖尿病或既往糖尿病恶化、肌痛或肌酸激酶水平升高、丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶水平升高均无关<sup>[33]</sup>。依洛尤单抗联合标准治疗对比标准治疗降脂效果的有效性与安全性的研究也证实,与安慰剂组相比,依洛尤单抗组严重的不良事件(包括关节炎、心绞痛、胸闷等)以及其他不良事件(如超敏反应、新发糖尿病、神经认知及肌肉相关不良事件)的发生率差异无统计学

意义<sup>[34]</sup>。从现有数据来看,PCSK9 抑制剂短期安全性和长期安全性均较好。PCSK9 抑制剂的一个潜在安全问题来自于降低 LDL-C 本身。传统的观点认为,过低的 LDL-C 水平可能增加出血性卒中的风险。但长期的他汀应用并未明显增加致命性脑出血的发生率<sup>[35]</sup>,而长期应用 PCSK9 抑制剂是否会增加出血风险,还需要长期随访的临床观察和研究。临床前研究发现在高血糖小鼠中应用 PCSK9 抑制剂增加了缺血性脑卒中出血性转化的风险<sup>[36]</sup>。Qin 等<sup>[37]</sup>的荟萃分析结果显示,PCSK9 抑制剂与降低总体脑卒中(相对风险降低 23%)和缺血性脑卒中(相对风险降低 24%)的风险有关,同时不会增加出血性脑卒中和神经认知障碍的风险。对急性前循环缺血性卒中患者单用他汀或联合依洛尤单抗的降脂疗效及早期颅内出血风险的比较发现,依洛尤单抗联合他汀组有更高的降脂达标率,且并未增加患者早期的颅内出血<sup>[38]</sup>。国内另一项小样本的研究证实,在大动脉硬化性卒中患者中应用依洛尤单抗联合他汀类药物治疗 1 周,可以显著增加患者的血脂达标率,且有很好的耐受性<sup>[39]</sup>。然而 PCSK9 抑制剂针对不同亚型、不同时期的缺血性卒中以及长期使用 PCSK9 抑制剂的安全性尚待更多的临床研究去证实。

#### 4 PCSK9 抑制剂治疗缺血性卒中的费用分析

PCSK9 抑制剂对比他汀类药物最大的劣势在于其较昂贵的价格,目前常用的他汀类药物,如阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀和辛伐他汀等都已经进入了国家药品集采目录,用药费用有了大幅度的降低。但对于那些肝功能异常及肌酶增高等不能耐受他汀类药物治疗的缺血性卒中患者、合并有家族性高胆固醇血症的卒中患者、合并有大血管狭窄的缺血性卒中患者,PCSK9 抑制剂可能提供了一种新的选择。而且,PCSK9 抑制剂 2 周一次甚至长达 1 个月一次的使用方法,较他汀类药物每日一次的用法,可以提高患者的依从性。PCSK9 抑制剂的研究荟萃分析显示,在标准治疗的基础上,加用依洛尤单抗治疗,具有成本和效果优势<sup>[40]</sup>。

#### 5 结语

前期研究证实,降低 LDL-C 水平在缺血性卒中的急性期治疗和二级预防中至关重要。新型降脂药物 PCSK9 抑制剂通过与 LDL-R 结合,致使 LDL-R 被降解,减少 LDL-R 循环再利用,从而降低 LDL-C 水平。心血管疾病领域的大型临床研究已经证实,PCSK9 抑制剂可以显著降低 ASCVD 患者的心血管疾病风险,长期的随访结果提示 PCSK9 抑制剂可以逆转

动脉硬化斑块,而且有良好的耐受性和安全性。目前,也有少量的临床研究提示 PCSK9 抑制剂在缺血性卒中的急性期和二级预防中均具有有益的作用,可以减少缺血性卒中的发生风险,而且不增加出血性卒中的风险。随着针对缺血性卒中研究的广泛开展,PCSK9 抑制剂在卒中患者的临床应用价值将被进一步揭示,从而为降脂治疗提供新的选择。

#### 参考文献

- [1] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017,135(8):759-771.
- [2] Tan YF, Zhan LX, Chen XH, et al. Risk factors, clinical features and prognosis for subtypes of ischemic stroke in a Chinese population [J]. *Curr Med Sci*, 2018,38(2):296-303.
- [3] Brautbar A, Ballantyne CM. Pharmacological strategies for lowering LDL cholesterol: statins and beyond[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011,8(5):253-265.
- [4] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014,63(25 Pt B):2889-2934.
- [5] Blom DJ, Dent R, Castro RC, et al. PCSK9 inhibition in the management of hyperlipidemia: focus on evolocumab[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2016,12:185-197.
- [6] Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, et al. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health[J]. *Circ Res*, 2014,114(6):1022-1036.
- [7] Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES[J]. *Circulation*, 2019,140(25):2054-2062.
- [8] Han B, Eacho PI, Knierman MD, et al. Isolation and characterization of the circulating truncated form of PCSK9[J]. *J Lipid Res*, 2014,55(7):1505-1514.
- [9] Dubuc G, Tremblay M, Paré G, et al. A new method for measurement of total plasma PCSK9: clinical applications[J]. *J Lipid Res*, 2010,51(1):140-149.
- [10] Cui Q, Ju X, Yang T, et al. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population[J]. *Atherosclerosis*, 2010,213(2):632-636.
- [11] Li S, Guo YL, Xu RX, et al. Plasma PCSK9 levels are associated with the severity of coronary stenosis in patients with atherosclerosis [J]. *Int J Cardiol*, 2014,174(3):863-864.
- [12] 陈露,袁婷婷,徐将,等.前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 与动脉粥样硬化及斑块破裂的关系[J]. *医学综述*,2017,23(24):4785-4790.
- [13] Blasiolo DA, Oler AT, Attie AD. Regulation of ApoB secretion by the low density lipoprotein receptor requires exit from the endoplasmic reticulum and interaction with ApoE or ApoB[J]. *J Biol Chem*, 2008,283(17):11374-11381.

- [14] Lagace TA. PCSK9 and LDLR degradation; regulatory mechanisms in circulation and in cells[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2014,25(5):387-393.
- [15] Ooi TC, Krysa JA, Chaker S, et al. The effect of PCSK9 loss-of-function variants on the postprandial lipid and ApoB-lipoprotein response[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017,102(9):3452-3460.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Tang Z, Jiang L, Peng J, et al. PCSK9 siRNA suppresses the inflammatory response induced by oxLDL through inhibition of NF- $\kappa$ B activation in THP-1-derived macrophages[J]. *Int J Mol Med*, 2012,30(4):931-938.
- [19] 廖曦, 梁媛. 阿托伐他汀对急性脑梗死患者 CRP 及血脂的影响[J]. *中国临床新医学*, 2016,9(7):623-626.
- [20] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2011,473(7347):317-325.
- [21] Chistiakov DA, Bobryshev YV, Nikiforov NG, et al. Macrophage phenotypic plasticity in atherosclerosis: the associated features and the peculiarities of the expression of inflammatory genes[J]. *Int J Cardiol*, 2015,184:436-445.
- [22] Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials[J]. *BMC Med*, 2015,13:123.
- [23] Toth PP, Worthy G, Gandra SR, et al. Systematic review and network meta-analysis on the efficacy of evolocumab and other therapies for the management of lipid levels in hyperlipidemia[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017,6(10):e005367.
- [24] Guedeny 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. [Epub ahead of print]
- [25] Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020,10(10):CD011748.
- [26] Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, et al. Stroke prevention with the PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis[J]. *Stroke*, 2020,51(5):1546-1554.
- [27] Alberts MJ, Thompson PD. PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) inhibition and stroke prevention: another step forward[J]. *Stroke*, 2020,51(5):1361-1362.
- [28] Du H, Li X, Su N, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors in reducing cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heart*, 2019,105(15):1149-1159.
- [29] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2019,139(25):e1082-e1143.
- [30] Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia[J]. *Eur Heart J*, 2018,39(14):1131-1143.
- [31] 吴传喜, 林金华. 不同降脂强度对卒中后患者神经功能缺损血脂水平颈动脉内-中膜厚度的影响[J]. *中国临床新医学*, 2018,11(5):466-469.
- [32] Porambo ME, DeMarco JK. MR imaging of vulnerable carotid plaque[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020,10(4):1019-1031.
- [33] Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017,6(12):e006910.
- [34] Chapman MJ, Ginsberg HN. Evolocumab treatment of hypercholesterolemia in OSLER-1: enduring efficacy, tolerability, and safety over 5 years[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019,74(17):2147-2149.
- [35] 王莹莹. 他汀类药物在缺血性脑卒中预防中的应用进展[J]. *中国临床新医学*, 2018,11(5):507-510.
- [36] Nativel B, Ramin-Mangata S, Couret D, et al. PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9) inhibition in hyperglycemic mice increases the risk of hemorrhagic transformation of ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2021,52(9):e545-e547.
- [37] Qin J, Liu L, Su XD, et al. The effect of PCSK9 inhibitors on brain stroke prevention: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021,31(8):2234-2243.
- [38] 赵娜, 张婷, 杨云, 等. 依洛尤单抗对急性前循环缺血性脑梗死患者早期颅内出血风险的影响[J]. *药物不良反应杂志*, 2021,23(5):241-246.
- [39] 董力庆, 韩玉庆, 许阳阳, 等. 依洛尤单抗注射剂对大动脉粥样硬化性卒中患者血脂谱影响的临床观察[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2021,30(5):59-60.
- [40] 张许, 陈文文, 刘燕琳, 等. 依洛尤单抗治疗高胆固醇血症有效性、安全性和经济性的快速卫生技术评估[J]. *中国药房*, 2021,32(2):241-246.

[收稿日期 2021-10-09][本文编辑 韦颖 吕文娟]

#### 本文引用格式

田小冰, 张楠. PCSK9 抑制剂在缺血性卒中应用的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2021,14(12):1249-1253.