

PCSK9 抑制剂在心血管疾病领域外的研究进展

邹爽¹ 杨婷² 宋红飞¹ 熊攀¹ 李岸舟¹ 孟永^{1*}

1. 昆明医科大学第二附属医院 云南昆明 650101

2. 昆明医科大学 云南昆明 650500

摘要：近年来，PCSK9 抑制剂因其在降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）方面的显著效果不仅在心血管疾病的治疗中取得了重要进展，还展现出在其他疾病领域的应用潜力。研究表明，PCSK9 抑制剂在代谢疾病、神经系统疾病、免疫性疾病、肿瘤、感染等领域展现出良好的前景。尽管这些研究取得阶段成就，但面临着许多挑战，如缺乏大规模临床试验的数据支持、不同疾病模型下的作用机制尚不明确等。本文旨在综述 PCSK9 抑制剂在心血管领域外的研究进展，探讨其潜在的机制与临床意义，以期为未来的研究方向提供新的视角和思路。

关键词：PCSK9 抑制剂；代谢疾病；神经系统疾病；免疫性疾病；肿瘤

引言

PCSK9（前蛋白转化酶枯草溶菌素 9）是一种重要的生物标志物，主要通过调节低密度脂蛋白受体的降解，降低 LDL 的清除率，导致血浆 LDL 水平升高。随着对 PCSK9 生物学功能的深入研究，其在心血管疾病以外领域的潜在应用也逐渐受到广泛关注。探索 PCSK9 抑制剂在心血管疾病领域外的研究不仅可以拓展其临床应用范围，还可能为新的治疗策略提供理论依据。

1. PCSK9 抑制剂在代谢疾病中的应用

1.1 对糖尿病的影响

PCSK9 抑制剂可能对糖尿病产生潜在影响。尽管有些研究显示低 LDL-C 水平可能与新发糖尿病风险增加相关，但大多数临床试验并未发现 PCSK9 抑制剂对糖尿病患者的血糖控制产生负面影响。相反，系统综述和荟萃分析显示，PCSK9 抑制剂在糖尿病患者中使用是安全的，并且不会导致显著的血糖水平恶化。因此，尽管 PCSK9 抑制剂的使用可能与新发糖尿病之间存在一定的关联，但现有的临床证据表明其益处大于风险，尤其是在高心血管风险的糖尿病患者中^{[1][2]}。

1.2 PCSK9 与肥胖及代谢综合征的关系

研究发现，PCSK9 水平在肥胖患者中普遍升高，且与多种代谢参数如体重指数、血压、胆固醇水平等呈正相关^[3]。肥胖可导致 PCSK9 表达增加，从而影响 LDL 受体的代谢，进一步加重脂质代谢紊乱。PCSK9 与胰岛素抵抗的发生密

切相关，是影响糖尿病前期患者病情转归的危险因素^[4]，并且可能在肥胖及代谢综合征的病理生理过程中起到关键作用。

1.3 潜在机制和治疗前景

PCSK9 抑制剂的潜在机制涉及其对胆固醇代谢和葡萄糖代谢的双重影响，通过降低 LDL-C 水平，间接改善胰岛素敏感性，从而降低糖尿病的发病风险。此外，PCSK9 抑制剂可能通过减轻炎症反应和改善内皮功能来促进心血管健康，这对于面临更高心血管疾病风险的糖尿病患者尤其重要，未来的研究可能会进一步揭示 PCSK9 在糖尿病及其并发症中的作用，以改善糖尿病患者的整体健康状况。

2. 神经系统疾病中的潜在作用

2.1 阿尔茨海默病和帕金森病的研究

研究表明，PCSK9 在中枢神经系统中的表达较低，但在神经退行性疾病的病理状态下会显著上调。特别是在阿尔茨海默病和帕金森病中，PCSK9 的活性与神经元的生存和功能密切相关，抑制 PCSK9 可能通过减少神经元凋亡和炎症反应而发挥神经保护作用^[5]。

2.2 潜在的神经保护机制

PCSK9 抑制剂可能通过多种机制发挥神经保护作用。首先，PCSK9 抑制剂能够降低神经系统中的氧化应激和炎症水平，这对维持神经元的健康至关重要。研究表明，PCSK9 抑制剂可以减少小胶质细胞和星形胶质细胞中的炎症因子表达，从而减轻神经炎症^{[1][2]}。其次，PCSK9 抑制剂可能通

过改善胆固醇代谢来促进神经元的生存，增强神经元的再生能力。最后，PCSK9抑制剂还可能通过调节与神经保护相关的信号通路，如Nrf2/ARE通路，来增强神经元对环境压力的抵抗能力^[6]。这些机制的探讨为PCSK9抑制剂在神经退行性疾病治疗中的应用提供了理论基础，然而目前针对神经保护作用的研究仍处于初步阶段，需要更多的临床和基础研究来验证其效果和机制。

3. 免疫性疾病领域的研究

3.1 PCSK9抑制剂对自身免疫疾病的影响

PCSK9抑制剂可能通过降低胆固醇水平和调节炎症反应来影响自身免疫疾病的进展。例如，一项药物靶向孟德尔随机化的研究发现，在系统性红斑狼疮（SLE）患者中，使用PCSK9抑制剂显示出显著降低SLE风险的潜力，但增加了哮喘和克罗恩病风险^[7]。一项近30万人的孟德尔随机研究结果显示：PCSK9酶水平升高增加银屑病风险，PCSK9抑制剂可降低银屑病风险，独立于其降脂作用，而其他降脂药物如他汀或依折麦布未能降低银屑病风险^[8]。亦有研究利用两样本MR方法分析PCSK9抑制剂与自身免疫性疾病的因果关系，发现其可能对银屑病、类风湿性关节炎（RA）和SLE具有潜在治疗作用^[9]。

3.2 在免疫性疾病领域的潜力及未来展望

从近年的研究中我们不难发现，PCSK9在自身免疫疾病中可能具有双重作用，既能降低某些疾病的风险，也可能在其他情况下加重病情。现有的PCSK9抑制剂具有作为预防和可能治疗银屑病、SLE、RA的治疗靶点的潜力，未来还需要大规模的临床研究进一步发掘其在免疫性疾病领域的潜力。

4. 在肿瘤领域的潜在机制及应用

PCSK9的表达与多种肿瘤类型的进展相关，特别是在前列腺癌、乳腺癌和结直肠癌中，其过度表达与肿瘤的侵袭性和转移性相关联^[10]。PCSK9也可通过影响细胞信号通路，如PI3K/Akt和MAPK信号通路，调节细胞增殖和生存，进一步促进肿瘤的发展^[11]。

在Nature发表的关于抑制PCSK9增强癌症免疫检查点治疗的研究发现PCSK9在调节细胞表面主要组织相容性蛋白I类水平中具有重要作用，抑制其可促进T细胞向肿瘤内浸润，从而增强肿瘤免疫检查点抑制剂的治疗效果。在小鼠肿瘤模型中，PCSK9的敲除可与PD-1抗体协同抑制致肿瘤

生长^[12]。

PCSK9抑制剂不仅能诱导癌细胞凋亡，还能增强现有抗癌疗法的效果，并提升宿主对癌症的免疫反应。结合PCSK9抑制剂与其他治疗策略，如化疗、放疗和联合免疫检查点治疗，可能成为未来癌症治疗的新方向。

5. 其他潜在应用领域

5.1 肾脏疾病中的研究进展

PCSK9抑制剂不仅能改善肾脏病患者的心血管预后，还可能通过改善肾脏脂质代谢、减轻炎症反应和纤维化来保护肾脏功能。针对PCSK9抑制剂与急性肾损伤（AKI）之间关系的研究发现，PCSK9抑制剂可能对AKI具有保护作用^[13]。在系统评价中，PCSK9抑制剂被认为是控制CKD患者高脂血症的有效替代方案，尤其是在对他汀类药物耐受性差的患者中。然而，关于PCSK9抑制剂在终末期肾病患者中的应用仍存在不确定性，未来的研究需要重点关注其在不同肾脏疾病阶段的疗效和安全性，以期能为临床治疗提供更为明确的指导。

5.2 PCSK9与感染性疾病的关系

感染性休克患者外周血PCSK9水平显著上调，动态监测其水平对评估患者预后具有重要价值，且优于PCT和hs-CRP^[14]。此外，PCSK9可能在感染的病理生理过程中亦发挥双重作用。研究表明，高水平的PCSK9与多种感染性疾病（如脓毒症、HIV、HCV等）相关联，而在某些病毒感染中表现出保护作用，如对登革热和SARS-CoV-2的感染^[15]。因此，进一步探索PCSK9在感染性疾病中的作用将有助于开发新的治疗策略。

6. 小结与展望

综上，PCSK9抑制剂在心血管领域外的研究主要涉及代谢性疾病、神经系统疾病、免疫性疾病、肿瘤、肾脏疾病、感染性疾病，其改善胰岛素抵抗、潜在的神经保护机制、改善肾脏脂质代谢、减轻炎症和纤维化、降低部分免疫性疾病的风险、影响不同类型肿瘤细胞生长、增殖和强化抗癌疗效等多方面的作用值得进一步深入探讨。

目前PCSK9抑制剂在心血管领域外的研究仍存在诸多局限性。首先，大多数研究集中在小规模临床试验中，样本量不足可能影响结果的普遍性和可靠性。其次，关于PCSK9在不同疾病状态下的具体机制尚不明确，缺乏系统的理论框架来支撑其广泛应用。未来，研究者需要更加深入

地探讨 PCSK9 的生物学功能, 在不同疾病中的具体作用机制及临床应用的可行性。

展望未来, PCSK9 抑制剂的研究前景可期, 其潜在的多种作用机制依旧是未来心血管领域外的研究热点, 并希望成为治疗非心血管疾病的多重靶点。我们鼓励跨学科的研究合作与交流, 开展多中心、大规模的临床研究, 以促进 PCSK9 抑制剂在多个领域应用潜力的挖掘。

参考文献:

- [1]CHEN T, LIU N. How safe are proprotein convertase subtilisinexin type 9 inhibitors in diabetes? [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2024, 35(4): 187-94.
- [2]CHEN T, WANG Z, XIE J, et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitors in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2023, 33(9): 1647-61.
- [3]JEENDUANG N. Circulating PCSK9 concentrations are increased in postmenopausal women with the metabolic syndrome [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 494: 151-6.
- [4]李玲, 刘莲, 刘琳, 等. TG/HDL-C, PCSK9, LAP 与胰岛素抵抗的相关性及其预测糖尿病前期进展的价值 [J]. *南昌大学学报: 医学版*, 2023, 63(4): 48-52.
- [5]YANG Y, WANG Y, WANG Y, et al. PCSK9 inhibitor effectively alleviated cognitive dysfunction in a type 2 diabetes mellitus rat model [J]. *PeerJ*, 2024, 12: e17676.
- [6]MEHTA A. Managing dyslipidaemia in patients with chronic kidney disease [J]. *Indian Heart J*, 2024, 76 Suppl 1(Suppl 1): S90-s2.
- [7]XIE W, LI J, DU H, et al. Causal relationship between PCSK9 inhibitor and autoimmune diseases: a drug target Mendelian randomization study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 148.
- [8]ZHAO S S, YIU Z Z N, BARTON A, et al. Association of Lipid-Lowering Drugs With Risk of Psoriasis: A Mendelian Randomization Study [J]. *JAMA Dermatol*, 2023, 159(3): 275-80.
- [9]李沁瑶, 胥崑崑. PCSK9 抑制剂与自身免疫性疾病之间的关联: 孟德尔随机化研究 [J]. *今日药学*, 2024, 34 (06): 419-426.
- [10]MAHBOOBIA K, PIRRO M, MARINI E, et al. PCSK9 and cancer: Rethinking the link [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111758.
- [11]HSU C Y, ABDULRAHIM M N, MUSTAFA M A, et al. The multifaceted role of PCSK9 in cancer pathogenesis, tumor immunity, and immunotherapy [J]. *Med Oncol*, 2024, 41(8): 202.
- [12]LIU X, BAO X, HU M, et al. Inhibition of PCSK9 potentiates immune checkpoint therapy for cancer [J]. *Nature*, 2020, 588(7839): 693-8.
- [13]LIU H. Association between PCSK9 inhibitors and acute kidney injury: a pharmacovigilance study [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1353848.
- [14]周吉, 陈硕, 温旭智. 感染性休克患者 PCSK9 水平及其对预后评估价值的分析 [J]. *中国现代医生*, 2022, 60 (32): 55-59.
- [15]MAGNASCO L, SEPULCRI C, ANTONELLO R M, et al. The Role of PCSK9 in Infectious Diseases [J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(6): 1000-15.

作者简介:

邹爽, (1999—), 男, 汉族, 云南省昭通市人, 硕士, 昆明医科大学第二附属医院, 研究方向: 冠状动脉介入, PCSK9 抑制剂的临床应用

通信作者*: 孟永