

文章编号:1003-2754(2025)07-0664-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbzz.2025.0128

PCSK9抑制剂在颅内动脉粥样硬化性狭窄中应用的研究进展

吴亚欣综述, 孙雅轩审校

摘要: 颅内动脉粥样硬化性狭窄(ICAS)是全球卒中的重要原因,脂质代谢异常是其发生发展的主要危险因素。他汀类降脂药能够稳定动脉粥样硬化斑块并防止其破裂,但大约60%的他汀类药物使用者未能达到指南推荐的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)目标,且他汀类药物存在耐药性和肝功能异常等不良反应。大量研究证实前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)抑制剂能显著降低LDL-C水平及动脉粥样硬化相关心脑血管事件发生率,还能够稳定甚至逆转动脉粥样硬化斑块,但其在ICAS中的应用仍比较有限。本文对PCSK9抑制剂的作用机制及其对颅内动脉粥样硬化性狭窄的疗效及研究进展作一综述。

关键词: 颅内动脉粥样硬化; 脂质代谢; 前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂; 依洛尤单抗

中图分类号: R743.1

文献标识码: A

Research advances in the application of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in intracranial atherosclerotic stenosis WU Yaxin, SUN Yaxuan. (Department of Neurology, Shanxi People's Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, China)

Abstract: Intracranial atherosclerotic stenosis (ICAS) is an important cause of stroke worldwide, and abnormalities in lipid metabolism are major risk factors for its development and progression. Statins as lipid-lowering drugs can stabilize atherosclerotic plaques and prevent their rupture, but approximately 60% of statin users fail to achieve the goal of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) recommended in guidelines, and statins are associated with the adverse effects such as drug resistance and abnormal liver function. Numerous studies have confirmed that proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors can significantly reduce the level of LDL-C and the incidence rate of atherosclerosis-associated cardiovascular and cerebrovascular events and stabilize or even reverse atherosclerotic plaques, but with limited application in ICAS. This article reviews the mechanism of action of PCSK9 inhibitors, their therapeutic efficacy in intracranial atherosclerotic stenosis, and related research advances.

Key words: Intracranial atherosclerosis; Lipid metabolism; Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor; Evolocumab

颅内动脉粥样硬化性狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)是全球最常见的脑血管缺血事件的原因之一,随着SAMMPRIS和VISSIT研究成果的发表,药物治疗是目前国际公认的首选治疗方式,但其预防效果不佳,尽管进行了积极的药物治疗,症状性ICAS患者仍存在复发性缺血性卒中的高风险^[1-3]。低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)是ICAS缺血性卒中一个可改变的重要危险因素,降低LDL-C可显著降低不同原因卒中患者的复发性缺血性卒中风险,是所有动脉粥样硬化性缺血性卒中患者二级预防的主要方法^[4]。高强度他汀类药物(如阿托伐他汀和瑞舒伐他汀)是ICAS患者以及其他动脉粥样硬化性卒中患者的首选降脂药物,但值得注意的是,加倍他汀类药物的剂量只能使LDL-C水平进一步降低6%,这表明他汀类药物降低LDL-C的效果是有限的^[5]。前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂作为降脂稳斑的新药,

为血脂达标不理想或他汀类药物不耐受的人群提供了新的希望。目前,针对PCSK9的单克隆抗体包括依洛尤单抗和阿利西尤单抗,以及抑制PCSK9 mRNA翻译的小干扰RNA药物inclisiran已被批准用于临床注射降脂疗法。研究表明PCSK9抑制剂可以抑制血管内皮细胞损伤,延缓斑块形成,保护心肌细胞^[6,7],目前主要用于治疗临床高脂血症、动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)和相关缺血性心脑血管疾病,且效果显著,可作为他汀类药物和依折麦布的替代品^[8],为ICAS的治疗提供了积极的前景。现就其作用机制及其对颅内动脉粥样硬化狭窄的影响和应用进行综述。

收稿日期:2025-02-20;修订日期:2025-05-30

基金项目:山西省大健康产业高质量发展科研专项课题重大项目(DJKZXKT2023009)

作者单位:(山西医科大学附属山西省人民医院神经内科,山西太原030012)

通信作者:孙雅轩, E-mail:yaxuansjjr@163.com

1 PCSK9 的生物学效应

PCSK9 属于枯草芽孢杆菌蛋白酶 K 亚家族成员,其基因编码枯草芽孢杆菌的前蛋白转化酶蛋白,该蛋白在内质网自催化成熟后释放到外周循环中,与不同受体或分子结合,产生不同的生物学效应。(1)PCSK9 主要通过结合低密度脂蛋白受体(LDL-R)促进其降解^[9],降低 LDL-C 清除率^[10]。(2)PCSK9 还与 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)结合通过促进 TLR4/NF-KB 通路的激活来增加炎症因子的分泌,介导炎症反应^[6]。(3)PCSK9 通过与 CD36 结合,激活下游的 p38MAPK/胞质磷脂酶 A2/cysin-1/血栓素 A2 信号通路,促进血小板活化(platelet activation, PA)、白细胞募集和血凝块形成来调节血栓形成^[11],还参与甘油三酯代谢,限制脂肪酸摄取和甘油三酯在肝组织中的积累。(4)PCSK9 与低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(low-density lipoprotein receptor-related protein1, LRP1)、载脂蛋白 E 受体-2(apolipoprotein E receptor-2, ApoER2)、极低密度脂蛋白受体(very low-density lipoprotein receptor, VLDL-R)等受体结合可促进血管内皮增生,升高脂蛋白浓度。此外,其通过调节 ApoER2 水平和相关的抗凋亡信号通路还可促进神经元凋亡^[12]。

综上所述,PCSK9 通过上述机制参与脂质代谢、介导炎症反应、促进 PA 和血栓形成、介导神经元凋亡,具有广泛的作用,现已成为多种疾病的潜在治疗靶点。

2 PCSK9 抑制剂的分类及药物安全性

2.1 目前抑制 PCSK9 的药物 PCSK9 抑制剂主要分为 4 类:(1)单抗抑制剂,包括阿利西尤单抗和依洛尤单抗。PCSK9 单克隆抗体通过阻断 PCSK9 与 LDL-R 的相互作用,抑制 LDL-R 的降解过程,从而降低 LDL-C 水平^[13]。(2)核酸药物,包括反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASOs)、小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNAs)和 CRISPR/Cas9 基因编辑系统等。ASOs 通过 Watson-Crick 碱基对相互作用与目标 PCSK9 靶基因的 mRNA 结合,限制靶基因表达^[14]。siRNA 干扰特定序列的 mRNA 降解,抑制 PCSK9 基因表达,从而抑制相应蛋白质的合成^[15]。CRISPR/Cas9 可通过诱导宿主细胞 DNA 双链断裂,导致结构错误、重组修复和非同源末端连接,从而降低 PCSK9 靶基因的表达^[16]。(3)小分子,如 BMS-962476。小分子通过阻止 LDL-R 结合来阻断 PCSK9 的生物活性,从而破坏后续的分选和降解步骤,增加受体循环和 LDL 摄取^[17]。(4)疫苗药物,如 L-IFPTA+ 疫苗,可抑制循环 PCSK9 活性^[18]。

目前,临床上主要使用的 PCSK9 抑制剂是依洛尤单抗、阿利西尤单抗和 siRNA 药物 inclisiran。上述 PCSK9 单克隆抗体能够显著降低循环 LDL-C 水平

高达 60%~70%,且对降低心血管风险具有显著效果^[10,19],但重组单克隆抗体的生产复杂、成本高且保存条件严格,使得患者需要花费大量时间进行治疗,并承担高昂的经济成本^[13,20],这给临床应用带来了很大的局限性。此外,inclisiran 的主要优点是给药频率较低,每 6 个月皮下注射 1 次,这大大提高了患者的治疗依从性。

N-乙酰半乳糖胺和限制性乙基修饰 ASO 是抑制 PCSK9 的新疗法。除了注射剂,美国研究人员还开发了一种具有口服潜力的 ASO 药物(AZD8233)。研究发现,皮下注射和口服都可以显著降低 PCSK9 的水平,与皮下注射相比,口服药物更方便患者使用,避免了皮下注射的潜在风险和不适,提高了患者的依从性^[21]。然而,目前该药物的临床数据还不够充分,后续的有效性和安全性需要在更多的临床研究中得到证实。

2.2 PCSK9 抑制剂的安全性及指南推荐 在药物安全性方面,越来越多的证据表明 PCSK9 靶向治疗是安全的且耐受性良好。与 PCSK9 靶向治疗相关的典型副作用通常较轻,包括鼻咽炎、注射部位反应(例如瘙痒、发红和肿胀)和上呼吸道感染等症状^[22]。PCSK9 抑制剂的使用还可能与血浆 LDL-C 水平的显著降低和出现认知障碍(如谵妄、注意力障碍、健忘症、痴呆、思维和感知障碍或精神障碍)的风险有关^[23]。然而,这一结论已被随机临床试验所推翻^[19,24],试验表明非常低的 LDL-C 水平是安全的,且与认知问题无关。此外,与他汀类药物和其他血脂治疗不同,PCSK9 靶向治疗对肝脏功能和肌酶没有不良影响^[25]。总的来说,PCSK9 抑制剂单独或与他汀类药物联合应用是一种高效、不良反应少的理想降脂药物。

PCSK9 抑制剂在缺血性卒中二级预防中的核心价值在于强化降脂与降低残余风险,尤其适用于他汀治疗不达标的极高危患者。《中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022》指出:(1)对于极高危缺血性卒中患者,在最大耐受剂量他汀治疗基础上,若 LDL-C 仍 >1.8 mmol/L(70 mg/dL),推荐联合依折麦布,若联合后仍未达标(LDL-C ≥ 1.8 mmol/L),需加用 PCSK9 抑制剂(II 级推荐,B 级证据);(2)对于无法耐受他汀或存在治疗禁忌的患者,若 LDL-C 未达标,可直接选择 PCSK9 抑制剂或依折麦布(II 级推荐,B 级证据)^[26]。在临床实践中需结合患者风险分层、药物特性(如起效速度、给药频率)及经济因素,制定个体化降脂方案。

3 PCSK9 抑制剂在颅内动脉粥样硬化性狭窄治疗中的应用

3.1 PCSK9 抑制剂在颅内动脉粥样硬化性狭窄中的作用机制 颅内动脉粥样硬化性疾病是一种以

脑内动脉因动脉壁上动脉粥样硬化斑块沉积和积聚而变窄或阻塞为特征的疾病。从内膜增厚和动脉粥样硬化斑块形成到ICAS,并最终发展为急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)的过程涉及多个阶段,其中脂质代谢和炎症起着关键作用^[27]。PCSK9可通过提高血浆脂质间接促进动脉粥样硬化,并直接调节内皮细胞凋亡^[28],从而降低血管稳定性,以及在动脉粥样硬化部位放大炎症的黏附分子、化学引诱剂和炎症细胞因子的表达^[7]。因此,PCSK9抑制剂强效降低LDL-C水平能够影响动脉粥样硬化病变的含量和大小,其抗炎、稳定斑块、抑制血小板活化和血栓形成的能力也起到了一定的抗动脉粥样硬化作用。

ICAS导致卒中的潜在机制包括斑块破裂导致原位血栓形成和闭塞或动脉-动脉栓塞、高度狭窄斑块导致的血流动力学障碍以及局部小动脉分支起源闭塞^[2,29]。此外,具有大脂质核心、纤维帽或斑块内出血的斑块更容易破裂,导致下游位置的栓塞性卒中^[30]。蓄积的巨噬细胞释放的基质金属蛋白酶可降解纤维帽的胶原组织,这是斑块易损性的主要决定因素,研究表明将PCSK9抑制剂添加到他汀类药物治疗中可使纤维帽厚度逐渐增加,并使富含脂质的斑块消退,从而增加斑块稳定性^[31]。STAMINA-MRI试验已经证明了高剂量他汀类药物可有效稳定症状性颅内动脉粥样硬化斑块,并显著降低LDL-C水平^[32]。但高剂量他汀类药物的使用可能会导致肌痛和肝功能异常等不良反应,因此,具有强效调脂功效和较好耐受性的PCSK9抑制剂在ICAS的临床应用中展现出了良好的应用前景。

3.2 PCSK9抑制剂对颅内动脉粥样硬化性狭窄结局的影响 多项临床试验表明,依洛尤单抗^[33]和阿利西尤单抗^[34-36]具有强效的降脂功效,与他汀类药物联合使用时LDL-C水平可降低至少60%,单药治疗时可降低50%~60%;小干扰RNA药物inclisiran也可将LDL-C水平降低高达56%^[9,37,38]。FOURIER^[19]和ODYSSEY OUTCOMES^[10]试验也分别证实了依洛尤单抗和阿利西尤单抗治疗动脉粥样硬化相关心血管疾病的临床疗效和安全性。此外,PCSK9抑制剂还能有效减缓血管内斑块的积聚,甚至致斑块消退,并与他汀类药物产生协同作用^[20,39,40]。也有研究提示PCSK9抑制剂可以有效降低缺血性卒中的风险,一项荟萃分析结果显示PCSK9抑制剂可以降低任何类型卒中的相对危险达25%^[41]。目前新兴降脂药PCSK9抑制剂对于ICAS患者的疗效研究,尤其是早期应用,仍然比较有限。

一项前瞻性、观察性研究连续纳入了49例ICAS患者(大脑中动脉、基底动脉或颈内动脉和椎动脉的

颅内部分患有症状性或无症状性ICAS(>50%)的个体),其中26例被分配到依洛尤单抗组(阿托伐他汀10~40 mg/d+依洛尤单抗140 mg/2周),23例被分配到他汀类药物组(阿托伐他汀10~40 mg/d),患者在治疗前后接受了HR-MRI检查,旨在评估依洛尤单抗联合他汀类药物对ICAS患者颅内斑块的影响。随访12周后,PCSK9抑制剂治疗使LDL从2.38 mmol/L降至0.64 mmol/L,平均狭窄程度从74.2%降至65.5%,斑块负荷也低于基线水平,结果证明与单用他汀类药物相比,他汀与依洛尤单抗联合可显著降低LDL-C和更能稳定颅内动脉粥样硬化斑块,并且耐受性良好^[42]。国内一项前瞻性研究纳入98例ICAS患者(狭窄≥50%),分为他汀组($n=46$):接受阿托伐他汀(10~40 mg/d);PCSK9抑制剂组($n=52$):阿托伐他汀基础上加用依洛尤单抗(140 mg/2周),治疗12周后发现依洛尤单抗联合他汀可显著降低ICAS患者LDL-C水平,并改善动脉狭窄程度,提示其可能通过稳定斑块减少卒中风险^[43]。另一项研究探讨了依洛尤单抗在症状性ICAS患者早期强化降脂治疗的作用,将139例症状性ICAS患者分为他汀药物组(发病24 h内给予阿托伐他汀40 mg/d口服2周,随后调整剂量为20 mg/d维持用药)、PCSK9抑制剂组(发病2 h内皮下注射依洛尤单抗140 mg/2周)和联合用药组,结果显示早期应用依洛尤单抗不仅能进一步降低LDL-C和总胆固醇水平,还能有效改善外周血炎症,从而降低终点事件发生率^[44]。这些研究均提示依洛尤单抗联合他汀可显著降低LDL-C,改善斑块稳定性且安全性良好,但研究的样本量较小,且非随机设计可能导致基线混杂因素,还需大规模随机对照试验验证其长期疗效。此外,上述研究中HR-MRI仅评估狭窄最严重部位,未全面分析斑块异质性,还需结合血管壁成像技术深入分析斑块修饰机制。

一项多中心的前瞻性队列研究连续纳入了2020年10月1日—2022年9月30日期间因ICAS导致急性缺血性卒中的患者661例,旨在评估PCSK9抑制剂对症状性ICAS患者早期复发性卒中(early recurrent stroke, ERS)的预防作用。对照组接受中等强度的降脂治疗(阿托伐他汀10~20 mg/d或其等效剂量和/或依折麦布),PCSK9抑制剂组在对照组的基础上加用阿利西尤单抗(75 mg/2周,皮下注射)或依洛尤单抗(140 mg/2周或420 mg/月,皮下注射),随访1个月后的结果表明,与对照组相比,他汀类药物背景下的PCSK9抑制剂可显著降低卒中后1个月内症状性ICAS患者的LDL-C水平和ERS发生风险^[45]。该研究表明PCSK9抑制剂不仅可降低症状性ICAS患者LDL-C水平、稳定斑块,还可在卒中二级预防中起

到重要作用,进一步改善临床结局。

有关阿利西尤单抗治疗 ICAS 患者的试验大部分还在研究中,近期一项正在进行中的试验首次评估了阿利西尤单抗在急性卒中后症状性 ICAS 患者中颅内动脉粥样硬化斑块消退的疗效,计划纳入 66 例急性梗死患者(在卒中发作后 7 d 内,颅内动脉狭窄程度 >30%),随机分为干预组(高强度他汀治疗+皮下注射阿利西尤单抗 75 mg/2 周)和对照组(阿托伐他汀 40~80 mg 或瑞舒伐他汀 20 mg),26 周后接受 MRI 检查并分析斑块变化,包括斑块体积百分比(PAV)、狭窄程度和增强体积^[46]。但该设计为前瞻性随机开放标签盲终点试验,因为这种设计成本低,患者招募更容易,但可能存在研究者偏倚的固有缺陷。有症状的 ICAS 在卒中预防中引起了广泛关注,而关于无症状 ICAS 治疗的研究却很少,对于无症状 ICAS 患者,尤其是那些斑块不稳定或易损的患者,未来发生卒中的风险特别高,因为不稳定斑块更容易破裂,导致血栓形成和栓塞^[47]。目前 Chen 等^[48]设计的“EAST”试验示一项前瞻性、随机、开放标签、盲法终点研究,将使用高分辨率血管壁 MRI 来评估阿利西尤单抗在无症状 ICAS 患者中的疗效。

综上所述,将他汀药物和 PCSK9 抑制剂联合使用,可快速将 LDL 水平控制在较低水平,并通过逆转斑块形成、减轻狭窄和稳定斑块来降低 ICAS 患者的卒中发生风险,但现有研究多针对亚洲人群,且随访时间较短,长期使用对斑块逆转和卒中预防的影响尚不明确,如何筛选对 PCSK9 抑制剂反应最佳的患者(如基线 LDL-C 极高或合并糖尿病)仍需探索。

4 总结与展望

前期研究证实,新型降脂药物 PCSK9 抑制剂在 PCSK9 生命周期的不同阶段对其进行抑制,能够降低脂蛋白浓度,减缓血栓形成,抑制血管内皮细胞损伤,延缓斑块形成,是一种治疗动脉粥样硬化疾病的潜在策略。多项临床研究表明 PCSK9 抑制剂在治疗 ICAS 中具有良好的疗效,可以显著降低 LDL 水平,进而稳定和缓解颅内动脉粥样硬化进展,减少卒中的发生风险,且具有良好的安全性,为 ICAS 患者提供了新的治疗选择。未来还需要更多高质量的大规模临床研究来揭示 PCSK9 抑制剂在治疗颅内动脉粥样硬化狭窄的临床应用价值,从而造福更多患者,也希望 PCSK9 靶向疗法在对抗动脉粥样硬化性心脑血管疾病方面能在全球范围内得到更广泛的应用。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 吴亚欣负责论文设计、文献收集、撰写论文;孙雅轩负责指导撰写论文、论文修改并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Hurford R, Wolters FJ, Li L, et al. Prevalence, predictors, and prognosis of symptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischaemic attack or minor stroke: A population-based cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(5): 413-421.
- [2] Gutierrez J, Turan TN, Hoh BL, et al. Intracranial atherosclerotic stenosis: Risk factors, diagnosis, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(4): 355-368.
- [3] Lange MC, Ribas G, Scavasine V, et al. Stroke recurrence in the different subtypes of ischemic stroke. The importance of the intracranial disease[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018, 76(10): 649-653.
- [4] Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2021, 52(7): e364-e467.
- [5] Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy [J]. *Lancet*, 2016, 388(10059): 2532-2561.
- [6] Tang ZH, Peng J, Ren Z, et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 262: 113-122.
- [7] 周正交, 周芝文. PCSK9 抑制剂在缺血性脑卒中的研究进展 [J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2024, 41(7): 668-672.
- [8] Leander K, Mälarstig A, Van't Hooft FM, et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) predicts future risk of cardiovascular events independently of established risk factors[J]. *Circulation*, 2016, 133(13): 1230-1239.
- [9] Ray KK, Scott Wright R, 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.
- [10] Schwartz GG, Gabriel Steg P, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107.
- [11] Qi Z, Hu L, Zhang J, et al. PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9) enhances platelet activation, thrombosis, and myocardial infarct expansion by binding to platelet CD36 [J]. *Circulation*, 2021, 143(1): 45-61.
- [12] Kysenius K, Muggalla P, Mätlik K, et al. PCSK9 regulates neuronal apoptosis by adjusting ApoER2 levels and signaling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(11): 1903-1916.
- [13] Khoshnejad M, Patel A, Wojtak K, et al. Development of novel DNA-encoded PCSK9 monoclonal antibodies as lipid-lowering therapeutics[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(1): 188-199.
- [14] Visser ME, Witztum JL, Stroes ESG, et al. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(12): 1451-1458.
- [15] Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(15): 1430-1440.
- [16] Wang X, Raghavan A, Chen T, et al. CRISPR-Cas9 targeting of PCSK9 in human hepatocytes in vivo-brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(5): 783-786.
- [17] 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.
- [18] Momtazi-Borojeni AA, Jaafari MR, Banach M, et al. Pre-clinical evaluation of the nanoliposomal antiPCSK9 vaccine in healthy non-human Primates[J]. *Vaccines*, 2021, 9(7): 749.
- [19] 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.
- [20] Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(7): 1308-1321.
- [21] Gennemark P, Walter K, Clemmensen N, et al. An oral antisense oligonucleotide for PCSK9 inhibition[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(593): eabe9117.
- [22] Chaudhary R, Garg J, Shah N, et al. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy[J]. *World J Cardiol*, 2017, 9(2): 76-91.
- [23] Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, et al. The evolving future of PCSK9 inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(3): 314-329.
- [24] 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.
- [25] 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*, 2022, 43(7): e17-e25.
- [26] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(10): 1071-1110.
- [27] Cao Y, Zhang DD, Mu JY, et al. Different types of circulatory inflammatory biomarkers associated with cerebral arterial atherosclerosis and dolichoectasia[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2022, 51(5): 655-662.
- [28] Li J, Liang X, Wang Y, et al. Investigation of highly expressed PCSK9 in atherosclerotic plaques and ox-LDL-induced endothelial cell apoptosis[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1817-1825.
- [29] Krasteva MP, Lau KK, Mordasini P, et al. Intracranial atherosclerotic stenoses: Pathophysiology, epidemiology, risk factors and current therapy options[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(5): 1829-1865.
- [30] Xu W. High-resolution MRI of intracranial large artery diseases: how to use it in clinical practice?[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(2): 102-104.
- [31] Yano H, Horinaka S, Ishimitsu T. Effect of evolocumab therapy on coronary fibrous cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome[J]. *J Cardiol*, 2020, 75(3): 289-295.
- [32] Chung JW, Cha J, Lee MJ, et al. Intensive statin treatment in acute ischaemic stroke patients with intracranial atherosclerosis: A high-resolution magnetic resonance imaging study (STAMINA-MRI study)[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(2): 204-211.
- [33] 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.
- [34] Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(6): 758-769.
- [35] Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J, et al. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 Mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 254: 254-262.
- [36] Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or higher[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(5): 473-483.
- [37] Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol(*ORION-3*): Results from the 4-year open-label extension of the *ORION-1* trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(2): 109-119.
- [38] Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1520-1530.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Wu L, Kong Q, Huang H, et al. Effect of PCSK9 inhibition in combination with statin therapy on intracranial atherosclerotic stenosis: A high-resolution MRI study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1127534.
- [43] 胡群亮, 田 竺, 张盛蕊, 等. PCSK9抑制剂联合阿托伐他汀对颅内动脉粥样硬化性狭窄的治疗效果[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(4): 349-354.
- [44] 蒋 兰, 孙梦飞, 李怡萍, 等. PCSK9抑制剂在症状性颅内动脉粥样硬化狭窄患者早期强化降脂治疗的作用[J]. *临床神经病学杂志*, 2024, 37(5): 350-355.
- [45] Wu L, Zhang B, Li C, et al. PCSK9 inhibitors reduced early recurrent stroke in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2024, 95(6): 529-535.
- [46] Huang YC, Chang CH, Tsai YH, et al. PCSK9 inhibition in patients with acute stroke and symptomatic intracranial atherosclerosis: Protocol for a prospective, randomised, open-label, blinded end-point trial with vessel-wall MR imaging[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(4): e060068.
- [47] Kang DW, Kim DY, Kim J, et al. Emerging concept of intracranial arterial diseases: The role of high resolution vessel wall MRI[J]. *J Stroke*, 2024, 26(1): 26-40.
- [48] Chen X, Dai J, Nie P, et al. Design of the “EAST” strategy in patients with asymptomatic intracranial atherosclerotic stenosis[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2024, 245: 108507.

引证本文: 吴亚欣, 孙雅轩. PCSK9抑制剂在颅内动脉粥样硬化性狭窄中应用的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(7): 664-668.