

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.15.029

PCSK9 促炎作用在动脉粥样硬化中的研究进展^{*}万正韵¹, 李红薇¹, 王 炼¹综述, 严喜胜^{2△}审校

1. 武汉科技大学医学部医学院, 湖北武汉 430065; 2. 武汉市第三医院心内科, 湖北武汉 430060

摘要: 动脉粥样硬化(AS)是以大中动脉中形成富含脂质及免疫细胞斑块为特征的病理状态, 其中斑块破裂会形成血栓, 阻碍动脉及血流, 最终导致急性心血管事件。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9(PCSK9)作为调节血浆胆固醇水平的关键因子, 其促炎作用可能会加剧这一过程。该文通过分析 PCSK9 的结构与功能、AS 中的炎症反应过程, PCSK9 如何影响 AS 中相关的炎症细胞、炎症因子、信号通路来促进 AS 的发生和发展, 以及 PCSK9 抑制剂的抗炎作用的相关证据, 揭示了 PCSK9 作为新型炎症反应和 AS 治疗靶点的潜力。PCSK9 的促炎特性在 AS 中有重要作用。目前关于 PCSK9 促进 AS 炎症反应的研究尚不完全, 未来需要继续探索 PCSK9 在 AS 中的促炎作用机制, 有助于开发新的治疗策略, 比如小分子药物或基因疗法, 为心血管疾病患者提供更全面的治疗选择。基于 PCSK9 作用的多效性, PCSK9 抑制剂的新适应证正在出现, 将进一步扩大靶向 PCSK9 的潜力。

关键词: 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9; 动脉粥样硬化; 炎症反应; 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9 抑制剂; 斑块破裂; 血栓

中图法分类号: R543.5; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)15-2288-04

Advances in the pro-inflammatory role of PCSK9 in atherosclerosis^{*}WAN Zhengyun¹, LI Hongwei¹, WANG Lian¹, YAN Xisheng^{2△}

1. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430065, China;

2. Department of Cardiology, Wuhan Third Hospital, Wuhan, Hubei 430060, China

Abstract: Atherosclerosis (AS) is a large and medium-sized artery plaque formation is rich in lipid and immune cells in pathological state, characterized with plaque rupture can form thrombus, clog arteries and blocking blood flow, eventually leading to acute cardiovascular events. This process may be exacerbated by the proinflammatory effects of proprotein convertase subtilisin/kexin9 (PCSK9), a key factor regulating plasma cholesterol levels. This article analyzes the structure and function of PCSK9, the inflammatory response process in AS, how PCSK9 affects inflammatory cells, inflammatory factors and signaling pathways in AS to promote the occurrence and development of AS, and the anti-inflammatory effect of PCSK9 inhibitors, revealing the potential of PCSK9 as a new therapeutic target for inflammation and AS. The proinflammatory properties of PCSK9 play an important role in AS. The current research on PCSK9 promote AS inflammation is not fully, the future need to continue to explore the PCSK9 in AS proinflammatory role mechanism, contribute to the development of new treatment strategies, such as small molecule drug or gene therapy, treatment options for patients with cardiovascular disease to provide more comprehensive. On the basis of the pleiotropic effects of PCSK9, new indications for PCSK9 inhibitors are emerging that will further expand the potential for targeting PCSK9.

Key words: proprotein convertase subtilisin/kexin9; atherosclerosis; inflammatory response; proprotein convertase subtilisin/kexin9 inhibitor; plaque rupture; thrombus

动脉粥样硬化(AS)是脂质蓄积、炎症反应、纤维斑块形成的慢性进行性炎症性疾病, 是许多心血管疾病的病理基础。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9(PCSK9)是由肝脏产生的一组丝氨酸蛋白酶, 是胆固醇代谢中的关键因子, 它通过与肝细胞表面的低密度脂蛋白(LDL)受体(LDLR)结合, 形成 LDL/LDLR 复合物被内化到肝细胞中, 促进 LDLR 在溶酶体

中降解来升高循环中的低度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平, 导致高胆固醇血症及 AS 形成^[1]。有研究表明, PCSK9 可能通过激活炎症反应来参与 AS, 而与脂质调节功能无关^[2], PCSK9 可通过介导信号通路诱导血管炎症反应, 影响 AS 中的各种炎症细胞来促进 AS 的发生和发展。近年来, 以 PCSK9 抑制剂为代表的新型降脂药物在降低 LDL-C 水平、减少心血管事件

* 基金项目: 湖北省科技计划项目(2020CFB660)。

△ 通信作者, E-mail: yanxisheng081518@163.com。

发生方面取得了一系列成果。除此之外,还有研究表明,PCSK9 抑制剂在 AS 斑块中具有抗炎作用^[3]。

1 PCSK9 的结构和功能

PCSK9 是原蛋白转化酶家族的第 9 个成员,是一个含有 692 种氨基酸、相对分子质量为 74.3×10^3 的酶原,它由一个信号肽、一个前结构域、一个催化结构域和一个 C 端结构域构成^[4]。PCSK9 主要在肝脏表达和分泌,但也在小肠、肾脏和中枢神经系统中表达。当 AS 发生时,损伤血管内的各类细胞,包括平滑肌细胞、内皮细胞和巨噬细胞在低剪切应力、脂多糖、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 作用下,可表达产生大量 PCSK9^[5]。PCSK9 还与白细胞计数、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、纤维蛋白原、LDL-C 等炎症生物标志物相关,在被人类免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒感染及患脓毒症患者中,PCSK9 水平均明显升高^[6],由此提示 PCSK9 与炎症反应关系密切。

PCSK9 在调节血浆 LDL-C 水平中扮演着重要角色,它通过与肝细胞表面 LDLR 的降解来实现这一作用。PCSK9 与 LDLR 的结合主要发生在细胞外区,这一过程影响 LDLR 循环回到细胞表面的能力。结合后的 PCSK9-LDLR 复合物通过内吞作用进入细胞,导致 LDLR 在溶酶体中降解,而不是重新循环到细胞表面,这一机制降低了 LDLR 的可用性,抑制了细胞清除血浆 LDL-C 的能力,从而引起体内 LDL-C 水平升高^[1]。

2 AS 与炎症反应

AS 是一种慢性炎症性疾病,是发生心血管疾病的主要原因,是全球发病率和病死率较高的最常见原因之一。各种危险因素如:脂质蓄积、高血压、糖尿病、细胞因子、炎症介质、血流动力学等均可导致血管内皮细胞功能障碍,血管内皮通透性增加,局部炎症反应和活性氧(ROS)增加^[7]。循环中的 LDL-C 在血管内皮细胞(EC)作用下被修饰成氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL),它可以诱导 EC 表达多种黏附分子和趋化因子,使循环中单核细胞向血管壁趋化和浸润成为巨噬细胞。巨噬细胞通过细胞表面的氧化型低密度脂蛋白受体 1(LOX-1)、清道夫受体、CD36 等摄取 ox-LDL 形成泡沫细胞。

富含胆固醇的泡沫细胞构成 AS 斑块中的脂质条纹,平滑肌细胞能转化为增殖性合成细胞,并产生细胞外基质形成纤维帽,在保持 AS 斑块稳定性中有重要作用。细胞中积累的胆固醇还能转化为胆固醇晶体,其充当炎症小体的激活剂,可激活细胞内的炎症小体 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3),从而使全身炎症反应持续,加速中性粒细胞外陷形成,最终导致严重的炎症反应和细胞焦亡^[8]。血管壁中的内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞的焦亡可诱导斑块不稳定并加速 AS 进展。细胞焦亡是涉及单个细胞的细胞死亡的主动抗炎形式,伴有一系列炎症反应,通过释放大量的 IL-1 β 、IL-18 等促炎性细胞因子,导致炎症反应、斑块破裂、血栓形成和细胞死亡,最终导致急性心

血管事件发生。因此,炎症反应在 AS 斑块的起始、进展和破裂中均起重要作用。

3 PCSK9 的促炎作用与 AS

近年来有研究发现,PCSK9 不仅在胆固醇代谢中起作用,在 AS 中还起促炎作用^[9]。PCSK9 可激活 Toll 样受体 4(TLR4)/核因子 κ B(NF- κ B) 信号通路,增加促炎性细胞因子的表达,诱导血管炎症反应在 AS 中发挥作用。PCSK9 基因干扰可通过减少血管炎症反应和抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路直接抑制 AS,而不影响血浆胆固醇水平^[9]。有研究表明,PCSK9 的促炎作用可能通过影响炎症细胞和炎症因子的产生,导致内皮细胞功能障碍、泡沫细胞形成和细胞凋亡等机制,加速 AS 斑块的形成和进展^[10]。

3.1 单核细胞/巨噬细胞 单核细胞迁移到动脉壁会导致血管炎症反应和 AS 发展,PCSK9 可促进单核细胞迁移和表型转化。有研究表明,PCSK9 可降低单核细胞 LDLR 的表达,增强 LDL-C 介导的单核细胞 C-C 趋化因子受体 2 型的表达,促进单核细胞浸润,导致血管壁的炎症反应^[11]。除 LDL 外,极低密度脂蛋白(VLDL)对巨噬细胞极化的影响在 AS 中也很重要,VLDL 促进单核细胞向抗炎表型分化,PCSK9 可逆转 VLDL 的抗炎作用,促进单核细胞向促炎表型分化^[12]。同样,PCSK9 抑制通过降低单核细胞黏附和趋化因子水平,减少了 AS 血管壁中促炎巨噬细胞的浸润。

PCSK9 还能通过促进泡沫细胞形成和炎性基因的表达来促进 AS。在 PCSK9 培养的受刺激小鼠巨噬细胞中,清道夫受体-A(SRA)、CD36、LOX-1 基因表达增加,同时 ox-LDL 摄取增加,泡沫细胞数量增多^[13]。PCSK9 可通过细胞表面 LDLR 提高 TNF- α 、IL-1 β 等促炎标志物基因表达,降低 IL-10 等抗炎标志物基因表达。

3.2 内皮细胞 内皮细胞功能障碍是 AS 发生和发展中的关键事件,PCSK9 还可通过促进内皮细胞黏附分子和趋化因子表达及细胞凋亡来促进 AS 局部的炎症反应。在动物模型实验中,PCSK9 基因缺失小鼠内皮细胞表达细胞间黏附分子 1、单核细胞趋化蛋白 1 和单核细胞趋化蛋白 3 减少,从而减少了单核细胞的趋化和浸润,减少 AS 形成^[14]。有研究表明,PCSK9 可通过 B 细胞淋巴瘤(BCL)-2/BCL-2 相关 X 蛋白-胱天蛋白(caspase)9-caspase3 通路和 p38/c-JunN 末端激酶/丝裂原活化蛋白激酶信号通路促进内皮细胞凋亡^[15]。在脓毒症模型中,PCSK9 表达增加激活了 TLR4/髓样分化因子-88/NF- κ B 和 NLRP3 通路以诱导炎症反应,从而导致血管内皮功能障碍^[16]。除此之外,PCSK9 还通过泛醇细胞色素 C 还原酶核心蛋白-1/ROS 途径介导 oxLDL 诱导的血管内皮细胞焦亡^[17],同样导致内皮细胞功能障碍,促进 AS 的发生和发展。

3.3 血管平滑肌细胞 PCSK9 可介导血管来源的平滑肌细胞通过细胞外囊泡发挥炎症反应作用,形成的促炎环境有利于 AS 形成^[18]。在促炎微环境中,高水

平线粒体 DNA (mtDNA) 损伤可诱导 PCSK9 表达, 而 PCSK9 也可增加平滑肌细胞的 mtDNA 损伤, 促进细胞凋亡, 表明 PCSK9 可促进线粒体损伤和细胞凋亡, 加速 AS 的进程。

3.4 血小板 血小板激活促进血栓形成, 分泌各种促炎性细胞因子和趋化因子, 导致血管壁炎症反应和 AS 加重。PCSK9 与 CD36 结合导致血小板激活增加, 促炎性细胞因子分泌增多, 加剧血管内皮炎症反应和 AS^[19], 随后血栓形成导致心血管急性事件发生。在急性冠脉综合征患者中使用 PCSK9 抑制剂可抑制血小板的活化^[20]。

4 PCSK9 抑制剂在 AS 中的抗炎作用

PCSK9 抑制剂是一种新的降脂药物, 其在预防动脉粥样硬化性心血管疾病中具有潜在抗炎作用, 目前主要有 3 种 PCSK9 抑制剂, 即单克隆抗体 Alirocumab、Evolocumab、小干扰 RNA Inclisiran, 3 种 PCSK9 抑制剂均可用于原发性高胆固醇血症或(和)混合型血脂异常的治疗。在非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗后早期应用 PCSK9 抑制剂, 治疗 6 个月后 PCSK9 抑制剂组的 TNF- α 、IL-6 水平均明显低于对照组, 联合他汀类药物可改善患者术后炎症反应^[21]。有研究表明, Evolocumab 和单克隆抗体 Alirocumab 的抗 AS 作用是由于 PCSK9 下调, 以及通过 NF- κ B 和内皮型一氧化氮合酶途径明显抑制单核细胞与内皮细胞的黏附, 在 AS 形成的早期阶段阻止斑块形成^[22]。在载脂蛋白 E 敲除小鼠的研究中, 小干扰 RNA Inclisiran 可抑制细胞焦亡, 以及焦亡过程中 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 等炎症细胞因子的激活, 从而发挥抗 AS 的作用^[23]。

hs-CRP 是一种全身炎症反应标志物, 与 AS 的程度相关, 是未来心血管事件的有力预测指标。多项研究表明, PCSK9 抑制剂可以在不改变 hs-CRP 的情况下降低血脂和抗 AS。1 项 Meta 分析表明, PCSK9 单克隆抗体对 hs-CRP 水平无影响^[24]; 在对颈动脉内膜切除术患者中评估 PCSK9 抑制剂与其他降脂药物对炎症标志物的影响中, PCSK9 抑制剂组的 NLRP3、胱天蛋白酶-1、IL-1、TNF- α 和 NF- κ B 蛋白水平均降低, 而对 hs-CRP 水平无影响^[25]; 在冠心病或家族性高胆固醇血症患者中, 由于他汀类药物不耐受而未使用他汀药物治疗, 单克隆抗体 Alirocumab 可在不改变全身 hs-CRP 水平的情况下减轻动脉壁炎症反应^[26]。因此, hs-CRP 并不能完全反映 AS 中的炎症反应情况, 糖蛋白是心血管风险中低级别炎症反应一项非常敏感和可靠的生物标志物, 可通过核磁共振波谱(¹H-NMR)检测到, 在高心血管风险受试者中抑制 PCSK9 治疗还可通过 ¹H-NMR 糖蛋白信号来降低全身炎症反应。目前关于 PCSK9 抑制剂在 AS 中的抗炎作用的具体机制及过程不完全清晰, 未来需要更多的体内外研究加以阐述。

5 总 结

综上所述, PCSK9 不仅可升高循环中 LDL-C 水

平, 还能通过促进血管壁炎症反应、诱导细胞凋亡、促进炎性基因的表达等多种方式促进 AS 的发生和发展。因此, PCSK9 抑制剂不仅能有效降低血浆 LDL-C 水平, 还能发挥抗炎作用, 使 AS 患者获益更多, 并且可能为那些对传统治疗方法反应不足的患者提供新的治疗选择。目前存在的问题及挑战: (1) 由于 PCSK9 的多种作用机制、在多种代谢途径中的不同作用及通过作用于多种炎症细胞因子, 导致对 PCSK9 的促炎特性及 PCSK9 抑制剂的抗炎作用无法全面了解。(2) 对 PCSK9 抑制剂抗炎作用的评估无法用传统的心血管炎症标志物 hs-CRP 来判断, 这可能阻碍开发更高效、安全性更高的 PCSK9 抑制剂。(3) 尽管 PCSK9 抑制剂在降低 LDL-C 方面显示出明显的效果, 但目前在普遍应用方面仍面临挑战, 包括高成本、注射给药方式和长期疗效及安全性的确定。特别是单克隆抗体药物的高成本, 导致不能在更多人群中应用、长期治疗的依从性降低及长期疗效和安全性评估。

6 展 望

6.1 PCSK9 在 AS 中的作用机制 未来的研究需要继续探索 PCSK9 在 AS 中的详细机制, 特别是其促炎特性及对免疫系统的影响, 揭示其突出的分子机制。除了 TLR4/NF- κ B 和 NLRP3 经典炎症反应通路外, PCSK9 的促炎特性是否还涉及其他的炎症反应通路, 以及 PCSK9 是否改变免疫细胞亚群的代谢活动来调控其转化。基于对 PCSK9 和 AS 更深入的了解, 才能使针对该分子的高效药物开发和使用成为可能。

6.2 新的 PCSK9 抑制剂 PCSK9 抑制剂具有明显的降血脂和降低心血管风险的潜力, 但其往往存在价格高昂、需要皮下注射给药及其长期疗效安全性的问题。未来的研究可能集中在开发更经济、便捷的给药方式来降低治疗成本。除单克隆抗体外, 小分子药物、口服多肽及 PCSK9 基因疗法均是未来的研究方向。已有研究表明, 在体内敲除 PCSK9 具有持久的治疗效果^[27], 未来需要更多的临床试验来进一步证实。

6.3 PCSK9 抑制剂的血管外适应证 目前 PCSK9 抑制剂主要用于治疗高胆固醇血症和 AS 等相关疾病。有研究表明, PCSK9 还与心力衰竭、糖尿病、心房颤动、主动脉钙化、高血压等多种疾病相关, 其潜在机制有待进一步研究^[28]。

近期临床研究表明, 心力衰竭患者循环 PCSK9 水平明显升高, 并且与心力衰竭患者的预后相关^[29]。PCSK9 基因缺失会以独立于 LDLR 的方式影响心脏脂质代谢, 有助于射血分数保持不变的心力衰竭发展。1 项病例对照研究表明, PCSK9 遗传变异与人类心脏结构、心脏功能或心力衰竭改变之间没有关联^[30]。PCSK9 导致心力衰竭的机制还有待进一步研究, 可能与 PCSK9 调节脂质代谢和心肌细胞收缩力有关。

参考文献

- [1] RAGUSA R, BASTA G, NEGLIA D, et al. PCSK9 and atherosclerosis: looking beyond LDL regulation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(4): e13459.
- [2] YUAN Y, WU W, SUN S, et al. PCSK9: a potential therapeutic target for sepsis[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 2687692.
- [3] 舒晓飞, 孙冬冬, 赵志敬. PCSK9 抑制剂在动脉粥样硬化性心血管疾病中的抗炎作用研究进展[J]. *心脏杂志*, 2022, 34(5): 588-593.
- [4] SUNDARARAMAN S S, DÖRING Y, VAN DER VORST E P C. PCSK9: a multi-faceted protein that is involved in cardiovascular biology[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 793.
- [5] MA M, HOU C, LIU J. Effect of PCSK9 on atherosclerotic cardiovascular diseases and its mechanisms: focus on immune regulation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1148486.
- [6] MAGNASCO L, SEPULCRI C, ANTONELLO R M, et al. The role of PCSK9 in infectious diseases[J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(6): 1000-1015.
- [7] XU S W, ILYAS I, LITTLE P J, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies[J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3): 924-927.
- [8] HE X, FAN X H, BAI B, et al. Pyroptosis is a critical immune-inflammatory response involved in atherosclerosis[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105447.
- [9] TANG Z H, 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.
- [10] 范子胤, 彭瑜, 张钰. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 在动脉粥样硬化中促炎作用的研究进展[J]. *心肺血管病杂志*, 2021, 40(3): 287-290.
- [11] GRUNE J, MEYBORG H, BEZHAEVA T, et al. PCSK9 regulates the chemokine receptor CCR2 on monocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(2): 312-318.
- [12] BARCENA M L, ESTEPA M, MARX L, et al. The impact of the PCSK-9/VLDL-Receptor axis on inflammatory cell polarization[J]. *Cytokine*, 2023, 161: 156077.
- [13] DING Z F, LIU S J, WANG X W, et al. PCSK9 regulates expression of scavenger receptors and ox-LDL uptake in macrophages[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(8): 1145-1153.
- [14] WU N Q, SHI H W, LI J J. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and inflammation: an updated review[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 763516.
- [15] TANG Y, LI S L, HU J H, et al. Research progress on alternative non-classical mechanisms of PCSK9 in atherosclerosis in patients with and without diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 33.
- [16] HUANG L X, LI Y J, CHENG Z, et al. PCSK9 promotes endothelial dysfunction during sepsis via the TLR4/MyD88/NF- κ B and NLRP3 pathways[J]. *Inflammation*, 2023, 46(1): 115-128.
- [17] ZENG J F, TAO J, XI L Z, et al. PCSK9 mediates the oxidative lowdensity lipoproteininduced pyroptosis of vascular endothelial cells via the UQCRC1/ROS pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(4): 53.
- [18] GRECO M F, RIZZUTO A S, ZARÀ M, et al. PCSK9 confers inflammatory properties to extracellular vesicles released by vascular smooth muscle cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13065.
- [19] QI Z Y, HU L, ZHANG J 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.
- [20] ZIOGOS E, CHELKO S P, HARB T, et al. Platelet activation and endothelial dysfunction biomarkers in acute coronary syndrome: the impact of PCSK9 inhibition[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2023, 9(7): 636-646.
- [21] JI J R, WEI X Y, CHEN A S, et al. Effects of early PCSK9 inhibitor application on inflammation levels and microcirculatory function after PCI in patients with NSTEMI-ACS[J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(5): 3586-3596.
- [22] ZULKAPLI R, MUID S A, WANG S M, et al. PCSK9 inhibitors reduce PCSK9 and early atherogenic biomarkers in stimulated human coronary artery endothelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5098.
- [23] KONG N, XU Q, CUI W, et al. PCSK9 inhibitor inclisiran for treating atherosclerosis via regulation of endothelial cell pyroptosis[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(22): 1205.
- [24] CAO Y X, LI S, LIU H H, et al. Impact of PCSK9 monoclonal antibodies on circulating hs-CRP levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(9): e022348.
- [25] MARFELLA R, PRATTICHIZZO F, SARDU C, et al. Evidence of an anti-inflammatory effect of PCSK9 inhibitors within the human atherosclerotic plaque[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 378: 117180.
- [26] HOOGEVEEN R M, OPSTAL T S J, KAISER Y, et al. PCSK9 antibody alirocumab attenuates arterial wall inflammation without changes in circulating inflammatory markers[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(12): 2571-2573.
- [27] WANG L L, BRETON C, WARZECHA C C, et al. Long-term stable reduction of low-density lipoprotein in nonhuman primates following in vivo genome editing of PCSK9[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(6): 2019-2029.
- [28] GUO Y N, YAN B J, TAI S, et al. PCSK9: associated with cardiac diseases and their risk factors[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 704: 108717.
- [29] XU Q, ZHAO Y M, HE N Q, et al. PCSK9: a emerging participant in heart failure[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114106.
- [30] TRUDSØ L C, GHOUSE J, AHLBERG G, et al. Association of PCSK9 loss-of-function variants with risk of heart failure[J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(2): 159-166.