

· 综述 ·

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂的临床研究及应用进展

赵瑾¹, 陈鹏飞², 包楠迪^{2*}

(¹ 中国人民解放军总医院京北医疗区红山门诊部, 北京 100091; ² 中国人民解放军总医院第六医学中心心血管病医学部, 北京 100853)

【摘要】 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂可通过抑制肝细胞表面低密度脂蛋白受体的降解对脂质代谢起到调节作用。目前已有多项临床研究证明, PCSK9 抑制剂单一药物或与他汀类药物联合使用可显著降低低密度脂蛋白胆固醇水平。本文综述了当前 PCSK9 抑制剂的重要临床研究及应用进展, 并简要总结了常见 PCSK9 抑制剂的安全性、有效性及临床应用现状。

【关键词】 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 低密度脂蛋白胆固醇; 脂质代谢; 动脉粥样硬化

【中图分类号】 R589.2; R972⁺.6

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.04.067

Progress in research and clinical application of proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors in the treatment of dyslipidemia

Zhao Jin¹, Chen Pengfei², Bao Nandi^{2*}

(¹ Department of Outpatient, North Medical District of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China; ² Senior Department of Cardiology, Sixth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) inhibitors regulate lipid metabolism by inhibiting the degradation of low-density lipoprotein receptors on the surface of hepatocytes. Multiple clinical studies have demonstrated that the use of PCSK9 inhibitors as monotherapy or in combination with statins can significantly reduce levels of low-density lipoprotein cholesterol. This article reviews the significant clinical research and progress in the application of PCSK9 inhibitors and briefly summarizes their safety, efficacy and clinical applications.

【Key words】 proprotein convertase subtilisin kexin type 9; low-density lipoprotein cholesterol; lipid metabolism; atherosclerosis

This work was supported by the Independent Youth Innovation Science Fund of PLA General Hospital (22QNFC051).

Corresponding author: Bao Nandi, E-mail: baonandi@301hospital.com.cn

血脂异常是促进动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的关键因素。控制血脂, 尤其是降低低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 并持续保持低 LDL-C 水平可显著降低 ASCVD 的发病及死亡风险^[1]。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9) 抑制剂可通过抑制 PCSK9 活性减少 LDL 受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 降解, 从而显著降低 LDL-C 水平。自 2016 年欧洲心脏病学会血脂管理指南首推 PCSK9 抑制剂用于他汀类治疗后血脂未达标的 ASCVD 患者起, 已有多款 PCSK9 抑制剂上

市或正在临床试验阶段^[2]。

1 PCSK9 的结构和功能

人类的 PCSK9 主要表达于肝脏、空肠和回肠, 通过调节细胞表面的 LDLR 表达在胆固醇代谢中发挥重要作用^[3]。肝脏细胞表面的 LDLR 数量对血浆 LDL-C 水平至关重要。LDL-C 和 LDLR 结合后形成复合物, 进入肝脏细胞, 其中 LDL-C 在溶酶体内降解, LDLR 则循环回细胞表面继续发挥作用, 从而降低血浆 LDL-C 水平^[4]。PCSK9 与血浆中的 LDL-C 竞争性结合 LDLR, 导致血浆中的 LDL-C 水平升高。与此同时, PCSK9 的 C 末端带正电荷的 His 残基和

收稿日期: 2023-06-20; 接受日期: 2023-11-16

基金项目: 解放军总医院青年自主创新科学基金 (22QNFC051)

通信作者: 包楠迪, E-mail: baonandi@301hospital.com.cn

LDLR 带负电荷的配体结合结构域相互作用,使 LDLR 在溶酶体内被降解,无法循环回细胞表面,降低了细胞表面的 LDLR 数量,同样使 LDL-C 水平升高^[4]。

2 PCSK9 抑制剂降低 LDL-C 的效果

2.1 evolocumab 降低 LDL-C 的效果

evolocumab 是一种全人源 IgG2 型单克隆抗体,通用名为依洛尤单抗^[5]。EVOPACS 研究^[6]首次证实了 evolocumab 在急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)急性期降低 LDL-C 水平的显著疗效。该研究纳入 308 例因 ACS 住院治疗且 LDL-C 水平未达标的患者,在接受阿托伐他汀治疗基础上分别予以 evolocumab(420 mg, 每月 1 次)和安慰剂治疗 8 周后,evolocumab 组平均 LDL-C 水平从 3.61 mmol/L 降至 0.79 mmol/L,安慰剂组平均 LDL-C 水平从 3.42 mmol/L 降至 2.06 mmol/L,两组降幅差距达到-40.7%($P<0.001$),evolocumab 的使用可增加患者 LDL-C 水平的达标率(95.7%和 37.6%)^[6]。2018 年的 FOURIER 研究^[7]同样进一步证实了 evolocumab 在降低血浆 LDL-C 水平上的显著效果;试验纳入 27 564 例血浆 LDL-C 水平 $>70\text{ mg/dl}$ (1.8 mmol/L)且接受他汀类药物治疗的 ASCVD 患者,采用每两周 140 mg 或每个月 420 mg 的 evolocumab 与安慰剂进行对照研究;在第 48 周 evolocumab 组患者平均 LDL-C 水平较安慰剂组降低 59%,中位数 LDL-C 从 92 mg/dl (2.4 mmol/L)下降至 30 mg/dl (0.78 mmol/L)^[7]。

2.2 alirocumab 降低 LDL-C 的效果

alirocumab 是一种全人源 IgG1 型单克隆抗体,通用名为阿利西尤单抗^[8]。ODYSSEY LONG TERM、FH I、FH II、COMBO I、COMBO II 等 9 项三期临床研究分别研究了 alirocumab 在不同种类高胆固醇血症患者中降低 LDL-C 的作用^[9]。结果显示,在接受大剂量 alirocumab(150 mg 每两周 1 次)的患者中,LDL-C 平均降幅较接受小剂量 alirocumab(75 mg 每两周 1 次)的患者高 1.4%~15.1%^[9],ODYSSEY EAST 研究^[10]是在中国等东亚国家进行的旨在对比 alirocumab 和依折麦布疗效的研究,共纳入 615 例心血管高危高脂血症患者。经过 6 个月的治疗,alirocumab 组患者的 LDL-C 水平降低了 56%,依折麦布组降低了 20.3%($P<0.0001$)。中国亚组的分析结果显示,alirocumab 组患者在经过 24 周治疗后 LDL-C $<1.81\text{ mmol/L}$ 的比例(83.1%)显著高于依折麦布组(41.2%),差异有统计学意义($P<0.001$)。

2.3 inclisiran 降低 LDL-C 效果

inclisiran 是一种小分子干扰 RNA(siRNA)药物,该药于 2021 年 12 月获美国食品药品监督管理局批准,用于成人原发性高胆固醇血症及混合性血脂异常的治疗^[11]。ORION 系列研究(包括 ORION-9、ORION-10 和 ORION-11)是针对 inclisiran 的随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床研究。ORION-9^[12]纳入 450 例杂合子家族性高胆固醇血症患者,结果显示:接受 inclisiran 的患者 LDL-C 水平在第 510 天较安慰剂组患者降低 47.9%,从第 90 天至第 540 天较安慰剂组患者降低 44.3%,且未出现与治疗相关的肝肾功异常。ORION-10 和 ORION-11^[13]分别入组了 1 561 例和 1 617 例在接受最大耐受剂量他汀类药物(联用或不联用依折麦布)但 LDL-C 水平仍未达标的 ASCVD 患者。结果显示:inclisiran 组患者 LDL-C 水平在接受治疗第 510 天较安慰剂组分别降低 52.3%($P<0.0001$)和 49.9%($P<0.0001$),在第 90 天至 540 天较安慰剂组分别降低了 53.8%($P<0.0001$)和 49.2%($P<0.0001$)。而 2022 年结束的 ORION-3 研究^[14]表明,在连续 4 年的随访后, inclisiran 仍可保持对 LDL-C 的稳定安全的降脂效果(平均降幅为 44.2%)。

3 PCSK9 抑制剂的心血管系统获益

3.1 evolocumab 和 alirocumab 的心血管保护作用

ODYSSEY LONG TERM 研究^[15]纳入了 2 341 例具有高心血管疾病风险且在最大耐受量的他汀类或联合其他降脂药物治疗后 LDL-C $\geq 1.8\text{ mmol/L}$ 的患者,在接受 alirocumab 治疗(150 mg, 每两周 1 次)78 周后,主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生率较安慰剂组明显降低(alirocumab 治疗组 1.7%,安慰剂组 3.3%, $HR=0.52$,95%CI 0.31~0.90, $P=0.02$)。其后的 ODYSSEY OUTCOMES 研究^[16]纳入了 18 924 例在 12 个月内发生过 ACS 且接受高强度他汀治疗后 LDL-C $\geq 1.8\text{ mmol/L}$ 、非高密度脂蛋白 $\geq 2.6\text{ mmol/L}$ 或载脂蛋白 B $\geq 0.8\text{ mmol/L}$ 的患者,在中位时间为 2.8 年的随访过程中接受 alirocumab 治疗(75 mg 或 150 mg, 每月两次)并使 LDL-C 维持在 0.6~1.3 mmol/L,结果显示患者发生初次 MACE 事件的风险降低 15%($HR=0.85$, $P=0.0003$),全因死亡风险降低 14.6%($HR=0.85$, $P=0.026$),并且由冠心病引起的死亡人数也有下降趋势($HR=0.92$, $P=0.38$)。在亚组分析中,基线 LDL-C 水平越高的患者获益越

多,LDL-C $\geq$ 2.6 mmol/L 的患者 MACE 风险降低了24%。除此之外,对 ODYSSEY OUTCOMES 数据的后续分析^[17]进一步证实了 alirocumab 可降低患者发生多次 MACE 事件的概率。在 2.8 年的平均随访时间内,相较于安慰剂组,使用 alirocumab 的患者初次 MACE 事件共减少 190 例,总 MACE 事件的发生减少了 385 次。

FOURIER 研究^[7]的结果证实:与安慰剂联合强化他汀疗法相比,evolocumab 联合强化他汀组在中位随访时间 2.2 年内,第 1 年 MACE 事件风险降低 16%,第 1 年之后 MACE 事件风险降低 25%,并且同时降低了患者心脏病发作 (27%, $P<0.001$)、中风 (21%, $P=0.01$) 和冠状动脉血运重建发生率 (22%, $P<0.001$)。FOURIER 研究的亚组分析^[18]进一步证实,在伴有中度至重度慢性肾功能不全 (chronic kidney disease,CKD) 的患者 (包括 15 034 例 CKD2 期患者,4 443 例 CKD3~4 期患者) 中,evolocumab 同样可以降低 MACE 事件的发生风险。在 3 年的随访时间内,CKD3~4 期的患者中 MACE 事件的绝对风险降低了 2.5%,而肾功能保留患者的 MACE 事件绝对风险降低了 1.7%。2023 年发布的 FOURIER-OLE 研究^[19]结果显示,长期应用 evolocumab 降低 LDL-C 的安全性和耐受性均较好,且与短期治疗相比,evolocumab 可进一步降低心血管事件风险。

HUYGENS 研究^[20]是一项Ⅲ期、多中心、双盲研究,使用血管内超声和光学相干断层成像评估了 evolocumab 对急性非 ST 抬高心肌梗死患者非罪犯血管斑块的影响。该研究对 161 例急性非 ST 抬高心肌梗死患者在他汀治疗的基础上进行为期 52 周的 evolocumab 或安慰剂治疗。研究结果显示 evolocumab 可有效降低冠脉斑块的最大脂质弧度,促进斑块的稳定和逆转。同年发表的 PACMAN-AMI 研究^[21]针对 alirocumab 进行了评估,在血管内超声和光学相干断层成像的基础上增加了近红外光谱 (near infrared spectroscopy,NIRS) 技术,评估了 300 例急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者非梗死相关动脉的斑块脂质负荷。结果显示,alirocumab 组患者在 52 周时的动脉硬化斑块体积较对照组明显减少,最大脂质核心负荷指数也较对照组明显降低。alirocumab 表现出了对非梗死相关冠状动脉斑块的显著抑制作用。

3.2 inclisiran 的心血管保护作用

ORION-4 研究^[22]是一项正在进行的Ⅲ期、随机、双盲、安慰剂对照研究,旨在评估 Inclisiran 对于

已确诊为动脉粥样硬化性心血管病的 55 岁及以上患者的主要心血管终点事件的影响以及长期使用的安全性。截至 2023 年的研究结果显示,inclisiran 可以使患者主要心血管事件降低 26%^[23]。然而,目前对于 inclisiran 的心血管保护作用还需要更多临床实验结果的支持。

4 PCSK9 抑制剂的安全性

PCSK9 抑制剂产生的低水平 LDL-C 的长期安全性目前受到广泛关注。FOURIER 研究^[7]发现,evolocumab 和安慰剂在新发糖尿病和神经认知系统障碍两种副作用的发生率上没有明显差异。Giugliano 等^[24]对 FOURIER 研究进行了亚组分析,结果显示 evolocumab 组和安慰剂组患者在空间记忆能力、心理运动、反应时间等多个维度的评估中均未表现出明显差异。2022 年 8 月新公布的 FOURIER-OLE 研究^[19]结果显示,evolocumab 组 ASCVD 患者与安慰剂组在严重不良事件、肌肉相关事件、新发糖尿病、出血性脑卒中和神经认知事件等不良反应的发生率相似。

ODYSSEY OUTCOMES 研究^[16]显示,除了注射部位的局部反应外,使用 alirocumab 不会增加患者其他不良反应的发生率。而 Harvey 等^[25]纳入 14 项研究的 meta 分析也证实,在他汀治疗基础上使用 alirocumab (75 mg/150 mg,1 次/2 周),患者神经认知系统问题发生率低于 1.2%,并且和使用安慰剂或者依折麦布相比没有表现出明显差异 (alirocumab 和安慰剂:0.9%和 0.7%;alirocumab 和依折麦布:1.2%和 1.1%)。Berson 研究中国亚组的结果^[26]显示,对于接受阿托伐他汀治疗的 2 型糖尿病合并高脂血症或混合性血脂异常患者,evolocumab 能够显著降低 LDL-C 和其他致动脉硬化脂质成分,且耐受性良好,对血糖指标没有显著影响。

作为临床常用的降脂药物,他汀类药物会对部分人群造成肝功能损伤,而 PCSK9 抑制剂通过免疫球蛋白清除途径进行代谢和消除,从机制上减少了肝脏负荷。Fourier 研究^[7]比较了 evolocumab 和安慰剂对受试者肝功能的影响,结果显示两组间转氨酶水平升高 >3 倍正常范围上限的患者数量 ($n=240$ 和 $n=242$) 及占比 (1.8%和 1.8%) 均无统计学差异。

ORION-9^[12]、ORION-10 和 ORION-11 研究^[13]结果提示 Inclisiran 的主要药物不良反应表现为轻微的注射部位反应,且对患者肝功能、肾功能、肌酸激酶和血小板计数没有明显影响。ORION-4 研

究^[23]结果显示:接受 Inclisiran 治疗的患者注射部位的临床相关不良事件更常见,但多数为轻度不良事件。此外,接受 Inclisiran 治疗的患者轻中度支气管炎的发生率略有增加,但和安慰剂组患者相比未显示出肝功能、肾功能、肌酸激酶和血小板计数的差异。

关于 PCSK9 抑制剂的大量研究结果充分证实了 PCSK9 抑制剂降脂治疗的有效性和安全性,因此各国的血脂管理指南特别是 2023 年新发布的《中国

血脂管理指南》均更新了关于 PCSK9 抑制剂使用的意见(表 1)。

综上,PCSK9 抑制剂作为新型降脂药物,可有效降低血浆 LDL-C 并降低 ASCVD 患者心血管事件风险,为临床治疗冠心病、高脂血症等疾病提供了新的解决方案。但长期使用 PCSK9 抑制剂的安全性,以及 PCSK9 抑制剂和其他药物的相互作用均需要更多的临床数据支持。

Table 1 Current guidelines for the use of PCSK9 inhibitors

Guideline category	Guideline recommendations	Level of recommendation
2018 American Association of Cardiovascular Diseases Guidelines for Lipid Management ^[27]	For very high-risk ASCVD patients, PCSK9 inhibitors should be added to maximally tolerated statins and ezetimibe.	
	Increased use of PCSK9 inhibitors may be considered in high-risk ASCVD patients treated with maximum tolerated doses of statins and ezetimibe and with LDL-C ≥ 70 mg/dl (1.8 mmol/L) or non-HDL-C ≥ 100 mg/dl (2.6 mmol/L).	IIa
	In patients with ACS who have been treated with a maximally tolerated statin in combination with ezetimibe for 4–6 weeks and still do not achieve LDL-C, the addition of a PCK9 inhibitor may be considered.	I
2019 European Cardiovascular Society Guidelines for Lipid Management ^[28]	In patients with ACS, who have been treated with the maximum tolerated amount of statin combined with ezetimibe and still do not have LDL-C, the addition of a PCK9 inhibitor early in the course of an acute coronary event may be considered.	
	For secondary prevention in very high-risk ASCVD patients, the addition of a PCSK9 inhibitor may be considered in those who do not achieve LDL-C after treatment with maximally tolerated statins and ezetimibe.	I
Guidelines for Lipid Management in China 2023	If moderate-intensity statins plus cholesterol uptake inhibitors fail to reduce LDL-C to target levels, consider combining PCSK9 inhibitors.	I
	For very high-risk patients with high basal LDL-C who are expected to have difficulty in reaching their goals with statins and cholesterol uptake inhibitors, they can be treated directly with a statin in combination with a PCSK9 inhibitor; PCSK9 inhibitors should be considered if statins are not tolerated.	IIa
	In people ≥ 75 years of age, it is recommended that lipid-lowering therapy be initiated with a low-dose statin in the presence of potential drug interactions or renal impairment, and that a combination of PCSK9 inhibitors be considered in those who fail to achieve LDL-C levels with a moderate-dose statin.	IIb
	Patients with familial hypercholesterolemia may choose a single agent or a combination of agents (statins, cholesterol uptake inhibitors, PCSK9 inhibitors, etc.) to lower LDL-C depending on the need for LDL-C attainment and individual tolerance.	I
	Treatment with statins in combination with cholesterol uptake inhibitors should be initiated as early as possible (preferably before 2 years of age) in children with familial hypercholesterolemia of the pure subtype, and ≥ 12 years of age in combination with a PCSK9 inhibitor.	I
	Patients with ischemic stroke or TIA due to atherosclerosis may consider adding a PCSK9 inhibitor if statins in combination with cholesterol uptake inhibitors fail to control LDL-C.	IIa

ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; PCSK9: proprotein convertase subtilisin kexin type 9; ACS: acute coronary syndrome; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; TIA: transient ischemic attack.

【参考文献】

- [1] Song Y, Liu J, Zhao K, *et al.* Cholesterol-induced toxicity: an integrated view of the role of cholesterol in multiple diseases[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(10): 1911–1925. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.09.001.
- [2] Savage P, Cox B, Shahmohammadi M, *et al.* Advances in clinical cardiology 2022: a summary of key clinical trials[J]. *Adv Ther*, 2023, 40(6): 2595–2625. DOI: 10.1007/s12325-023-02502-4.
- [3] Abifadel M, Varret M, Rabès JP, *et al.* Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia[J]. *Nat Genet*, 2003, 34(2): 154–156. DOI: 10.1038/ng1161.
- [4] Leren TP. Sorting an LDL receptor with bound PCSK9 to intracellular degradation[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(1): 76–81. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.038.
- [5] Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, *et al.* Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10106): 1962–1971. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0.
- [6] Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, *et al.* Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(20): 2452–2462. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.010.
- [7] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
- [8] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1489–1499. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031.
- [9] Robinson JG, Farnier M, Kastelein J, *et al.* Relationship between alirocumab, PCSK9, and LDL-C levels in four phase 3 ODYSSEY trials using 75 and 150 mg doses[J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13(6): 979–988. e10. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.10.004.
- [10] Han Y, Chen J, Chopra VK, *et al.* ODYSSEY EAST: Alirocumab efficacy and safety *vs* ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia and on maximally tolerated statin in China, India, and Thailand[J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(1): 98–108. e8. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.10.015.
- [11] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1615758.
- [12] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1913805.
- [13] Ray KK, Wright RS, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387.
- [14] Ray KK, Troquay R, Visseren F, *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. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9.
- [15] Hassan M. OSLER and ODYSSEY LONG TERM: PCSK9 inhibitors on the right track of reducing cardiovascular events[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2015, 2015(2): 20. DOI: 10.5339/gcsp.2015.20.
- [16] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
- [17] Szarek M, White HD, Schwartz GG, *et al.* Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: the ODYSSEY OUTCOMES trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(4): 387–396. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.039.
- [18] Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, *et al.* Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(23): 2961–2970. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.513.
- [19] O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, *et al.* Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2022, 146(15): 1109–1119. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620.
- [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. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.03.002.
- [21] 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. DOI: 10.1001/jama.2022.5218.
- [22] Warden BA, Duell PB. Inclisiran: a novel agent for lowering apolipoprotein B-containing lipoproteins[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(2): e157–e174. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001053.
- [23] Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, *et al.* Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(2): 129–138. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac594.
- [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. DOI: 10.1056/NEJMoa1701131.
- [25] Harvey PD, Sabbagh MN, Harrison JE, *et al.* No evidence of neurocognitive adverse events associated with alirocumab treatment in 3 340 patients from 14 randomized Phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(5): 374–381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx661.
- [26] Chen Y, Yuan Z, Lu J, *et al.* Randomized study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: pre-specified analysis of the Chinese population from the BERNON clinical trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6): 1464–1473. DOI: 10.1111/dom.13700.
- [27] 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. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
- [28] Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.* 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [29] Li JJ, Zhao SP, Zhao D, *et al.* 2023 Chinese guideline for lipid management[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1190934. DOI: 10.3389/fphar.2023.1190934.