

· 综述 ·

PCSK9 抑制剂在糖尿病患者调脂治疗中的应用

田雨苗¹ 吕冬青¹ 任毅^{1,2} 杨静²¹山西医科大学,太原 030001; ²山西医科大学第一医院内分泌科,太原 030001

通信作者:杨静, Email: yangjlm@126.com

【摘要】 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂能够使低密度脂蛋白受体 (LDL-R) 的降解减少, 增加 LDL-R 在肝细胞表面与低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 结合的机会, 使得 LDL-C 进入肝脏被清除, 降低 LDL-C 水平及心血管事件的发生率。循环中的 PCSK9 抑制剂不影响血糖的调控, 能够使糖尿病患者糖化血红蛋白及空腹血糖保持稳定, 不增加血糖正常者的糖尿病患病率, 是目前降脂药物的新靶点。

【关键词】 PCSK9 抑制剂; 糖尿病; LDL-C; 心血管事件

基金项目: 国家自然科学基金 (81270882); 山西省自然科学基金 (2014011043-3)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.006

Application of PCSK9 inhibitors in lipid-regulating therapy in patients with diabetes mellitus Tian

Yumiao¹, Lyu Dongqing¹, Ren Yi^{1,2}, Yang Jing². ¹Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China;²Department of Endocrinology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Yang Jing, Email: yangjlm@126.com

【Abstract】 Preprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor can reduce the degradation of low density lipoprotein receptor (LDL-R), increase the opportunity for LDL-R to bind to low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) on the surface of hepatocytes, make LDL-C enter the liver and be cleared, thereby reducing the level of LDL-C and the incidence of cardiovascular events. PCSK9 inhibitors in circulation do not affect the regulation of blood glucose, which can keep glycosylated hemoglobin and fasting blood glucose stable in diabetic patients, and do not increase the prevalence of diabetes in people with normal blood glucose. So PCSK9 inhibitors are the new targets of lipid-lowering drugs at present.

【Key words】 PCSK9 inhibitor; Diabetes mellitus; LDL-C; Cardiovascular events

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81270882); Natural Science Foundation of Shanxi Province of China (2014011043-3)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.006

糖尿病是内分泌系统最常见的疾病之一, 通常伴随脂代谢紊乱、高血压、肥胖等危险因素。研究显示, 预计到 2040 年, 世界糖尿病患者将达 6.4 亿人^[1], 75% 的死因为心血管疾病^[2]。脂代谢紊乱是引发心血管疾病的核心环节, 也是发生心血管疾病最常见且可调控的因素, 特别是与动脉粥样硬化性心脏病的发生、发展密切相关^[3,4]。因此, 对于糖尿病患者, 在控制血糖的同时, 对血脂的调控也成为防治糖尿病的重中之重。2017 年美国临床内分泌医师学会 (AACE) 指南对糖尿病合并血脂异常的患者做出药物推荐: 使用大剂量他汀类药物治疗或他汀类联合依折麦布 (ezetimibe) 或前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂, 使低密度脂蛋白-胆固醇

(LDL-C) < 55 mg/dl 作为血脂控制目标^[5]。他汀类药物存在一定的不良反应与局限性, PCSK9 抑制剂在降低血脂的同时, 对糖尿病新发病率、糖尿病患者血糖的调控及安全性无明显影响, 是目前临床调节糖尿病患者脂代谢紊乱的新靶点。

1 PCSK9 及其作用机制

PCSK9 是一种前蛋白转化酶, 位于 1p32.3, 长约 22 kb, 由前体肽、信号肽、催化区结构域和富含半胱氨酸的 C 端构成^[6]。PCSK9 主要由肝脏产生, 其次是肺脏、肾脏、小肠、胰腺等部位^[7]。

正常人体中, 低密度脂蛋白受体 (LDL-R) 与 LDL-C 结合后形成复合物, 进入肝细胞内, 然后 LDL-R 与 LDL-C 解离, LDL-C 通过溶酶体被降解, 但

LDL-R不被降解,在肝细胞表面与血浆中的LDL-C重新结合。PCSK9在肝细胞中催化、裂解、成熟并分泌到血浆中,在肝细胞表面与LDL-R和LDL-C结合形成复合体,复合体在细胞内吞作用下入胞,通过溶酶体降解复合体,使LDL-R的含量减少,防止LDL-R再循环回到肝细胞膜表面。因此,与LDL-R结合的LDL-C不能被运送到肝脏清除,进而使血液中LDL-C的含量增多,血脂水平升高^[8-9]。相反,当PCSK9减少或受到抑制,LDL-R的降解减少,能够与更多的LDL-C结合,将使血液中的LDL-C减少。因此,PCSK9抑制剂成为新型降脂药物,促进胆固醇的排泄,对维持体内胆固醇稳态发挥关键作用。

2 PCSK9 抑制剂的分类

目前对于PCSK9抑制剂的研发主要包括以下5类:单克隆抗体、反义寡核苷酸类药物、小干扰RNA(siRNA)类药物、模拟抗体蛋白药物、小分子抑制剂^[10]。处于临床试验阶段的有单克隆抗体、反义寡核苷酸类药物及小分子抑制剂。这3种药物均属于注射型抗体类药物。单克隆抗体是研发最为成熟的抑制剂,通过与血液中的PCSK9直接结合,使与LDL-R结合的PCSK9数目减少,增加LDL-R与LDL-C的结合,清除血浆中的LDL-C。目前美国食品药品监督管理局批准上市的只有alirocumab和evolocumab两种药物^[11]。

3 PCSK9 抑制剂与胰岛素相互作用

3.1 PCSK9 影响胰岛素的分泌 研究表明,胰腺 δ 细胞产生、释放的PCSK9可严格调控LDL-R在胰腺内的表达,有助于维持适当的生理平衡,限制 β 细胞胆固醇超载,促进胰岛素释放;当胰腺 δ 细胞分泌PCSK9受到抑制时, β 细胞释放的胰岛素减少,这可能与糖尿病的发生有关^[7]。也有研究显示,敲除小鼠肝细胞表达的PCSK9基因,LDL-R在肝细胞表面的表达增多,与血液中LDL-C结合后,导致血液中LDL-C含量下降,继而降低了心血管事件的发病风险,但与糖尿病的发生无明确关系^[12]。这可能是PCSK9对胰腺LDL-R表达的调控与小鼠肝细胞PCSK9无关^[7]。

3.2 胰岛素影响PCSK9的表达 研究发现,胰岛素与PCSK9的表达有关。Costet等^[13]发现,小鼠在禁食24 h后,肝脏中PCSK9 mRNA的含量下降73%,PCSK9蛋白表达量降低2倍,在给予小鼠高糖饮食后,PCSK9的表达升高至正常水平。分离得到小鼠肝细胞并给予胰岛素和葡萄糖处理,经胰岛素处理后,肝细胞PCSK9 mRNA的含量增加4~5倍,经葡萄糖处理后则无明显变化。表明胰岛素可使

PCSK9的含量上调。

因此,当胰腺 δ 细胞受损时,胰腺产生的PCSK9减少,导致LDL-R在 β 细胞内表达增加,使胆固醇在胰岛 β 细胞内聚集, β 细胞发生脂肪变性,释放入血的胰岛素减少,导致高血糖和糖耐量受损。当肝脏产生PCSK9未被抑制时,LDL-C在肝脏中的清除减少,导致脂代谢紊乱及心血管事件的发生^[7]。

4 PCSK9 抑制剂对糖尿病患者的调脂作用

由于糖尿病患者的血脂谱相对独特,更多为混合性血脂异常,主要表现为甘油三酯及LDL-C水平升高、高密度脂蛋白-胆固醇水平降低。因此,糖尿病患者血脂管理更加复杂。目前临床应用最广泛的是他汀类药物,但存在一定的不良反应和局限性,如肝酶升高、横纹肌溶解、血糖升高、最大剂量使用后LDL-C仍不能达标及大剂量治疗的安全性。也有研究表示,单纯血脂异常患者最大剂量使用他汀类药物治疗后会引发糖尿病的新发病率升高^[14]。PCSK9抑制剂能够显著降低高脂血症患者的LDL-C水平。ODYSSEY OUTCOMES研究中急性冠状动脉综合征患者接受最大耐受剂量的他汀类药物治疗后,LDL-C仍不能达标,将这些患者随机分为alirocumab治疗组和安慰剂组,48个月后,alirocumab治疗组LDL-C水平显著降低,且与安慰剂组相比,药物不良反应差异无统计学意义^[15]。说明PCSK9抑制剂对减少心血管事件的发生具有一定的有效性和安全性。同时也有荟萃分析表明,对于高脂血症患者,在使用PCSK9抑制剂治疗后,糖化血红蛋白及空腹血糖没有显著升高,也没有增加糖尿病的新发病率^[16-17]。

4.1 PCSK9 抑制剂可降低糖尿病患者的血脂水平 ODYSSEY DM-INSULIN研究纳入使用胰岛素治疗的1型糖尿病患者或2型糖尿病患者,存在心血管事件发生的风险、接受最大剂量他汀类药物治疗后LDL-C仍不能达标。给予皮下注射alirocumab 75 mg/次,1次/2周,若第8周时LDL-C水平仍大于70 mg/dl,则增加剂量至150 mg。24周时,alirocumab组中70.2%的1型糖尿病患者和76.4%的2型糖尿病患者LDL-C < 1.8 mmol/L ($P < 0.0001$)。与安慰剂组相比,alirocumab显著降低LDL-C水平 ($P < 0.0001$)。同时降低了非高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白B、脂蛋白Lp(a)水平,升高了HDL-C水平^[1]。

ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA研究以成年2型糖尿病患者为研究对象,使用最大剂量他汀类药物治疗后,非HDL-C不达标,存在动脉粥样硬化性心血管疾病或伴有至少一个其他危险因素,给予皮下注

射 alirocumab 75 mg, 1 次/2 周, 若第 8 周时, 非 HDL-C ≥ 2.59 mmol/L, 则在 12 周时 alirocumab 剂量增加至 150 mg。24 周时, 与安慰剂相比, alirocumab 可显著降低非 HDL-C 水平, 同时改善了其他脂类水平, 包括使 LDL-C 下降 43.0%、使载脂蛋白 B 下降 32.3%、使总胆固醇下降 24.6%。该研究表明, 对于伴有复杂混合型血脂异常的高心血管事件风险的 2 型糖尿病患者, 若已给予最大剂量他汀类药物, 非 HDL-C 仍不达标时, 加用 PCSK9 抑制剂 alirocumab 后, 可显著降低非 HDL-C 水平, 同时能够改善其他血脂水平^[18]。

同样, FOURIER 研究也表明, 给予皮下注射 evolocumab 140 mg, 1 次/2 周, 48 周后可使 2 型糖尿病患者 LDL-C 水平降低 60%^[19]。说明 PCSK9 抑制剂可显著降低 LDL-C 的水平。

4.2 PCSK9 抑制剂不影响糖尿病患者血糖的调控有报道指出, 他汀类药物可使糖尿病患者的糖化血红蛋白增加 0.12%, 糖尿病新发病率增加 9%^[20]。那么, PCSK9 抑制剂是否会影响糖尿病患者的糖化血红蛋白及血糖呢?

ODYSSEY DM-INSULIN 研究表明, 无论是 1 型糖尿病还是 2 型糖尿病, 应用 alirocumab 治疗后, 受试者的 HbA1c 及空腹血糖水平总体保持稳定。Sabatine 等^[21]也证实, 应用 evolocumab 后没有增加血糖正常者的新发糖尿病风险, 且随时间的变化, 无论是糖尿病患者还是糖尿病前期者, 他们的 HbA1c 和空腹血糖总体保持相似, 说明 PCSK9 抑制剂不影响血糖的调控。

4.3 PCSK9 抑制剂在糖尿病患者中应用的安全性尽管有报道指出, 在应用 evolocumab 后可发生神经认知事件, 但 OSLER 研究表明, 与对照组(使用他汀类药物标准治疗)相比, 应用 evolocumab 后不良事件的发生率相似, 包括死亡、心肌梗死、不稳定性心绞痛、冠状动脉重建、卒中、短暂性缺血和心力衰竭等^[22]。Ray 等^[18]证实了糖尿病患者应用 alirocumab 后, 与对照组(使用他汀类药物标准治疗)相比, 不良事件的发生率基本相似。Sabatine 等^[21]研究发现, 对于糖尿病患者, 应用 evolocumab 后, 与安慰剂组相比, 不良事件发生率分别为 78.5% 和 78.3%; 而非糖尿病者发生不良事件的比例为 76.8%。表明 PCSK9 抑制剂发生不良事件的比例与安慰剂组相似, 甚至和非糖尿病者的比率接近。因此, PCSK9 抑制剂具有良好的安全性。

综上所述, 脂代谢紊乱与心血管事件的发生密切相关, 糖尿病心血管事件成为目前糖尿病的主要

死因。因此在临床实际工作中, 既要做到平稳降糖, 维持血糖的稳定, 又要密切关注患者的血脂水平, 特别是 LDL-C 的水平。研究表明, LDL-C 水平每下降 1.0 mmol/L, 发生心、脑血管事件的风险下降 20%^[23]。目前, 他汀类药物仍是降脂治疗的主流, 但随着 PCSK9 抑制剂研究的不断深入, 特别是 alirocumab 及 evolocumab 的问世, 为糖尿病心血管事件的防治带来了希望, 成为降脂及预防心血管事件发生的新方向。

参 考 文 献

- [1] Leiter LA, Cariou B, Müller-Wieland D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: the ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(12): 1781-1792. DOI: 10.1111/dom.13114.
- [2] Khavandi M, Duarte F, Ginsberg HN, et al. Treatment of dyslipidemias to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes[J]. Curr Cardiol Rep, 2017, 19(1): 7. DOI: 10.1007/s11886-017-0818-1.
- [3] Newman JD, Schwartzbard AZ, Weintraub HS, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(7): 883-893. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.001.
- [4] Scicali R, Di Pino A, Ferrara V, et al. New treatment options for lipid-lowering therapy in subjects with type 2 diabetes[J]. Acta Diabetol, 2018, 55(3): 209-218. DOI: 10.1007/s00592-017-1089-4.
- [5] Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease[J]. Endocr Pract, 2017, 23(suppl 2): 1-87. DOI: 10.4158/ep171764.appgl.
- [6] Melendez QM, Krishnaji ST, Wooten CJ, et al. Hypercholesterolemia: the role of PCSK9[J]. Arch Biochem Biophys, 2017, 625-626: 39-53. DOI: 10.1016/j.abb.2017.06.001.
- [7] Da Dalt L, Ruscica M, Bonacina F, et al. PCSK9 deficiency reduces insulin secretion and promotes glucose intolerance: the role of the low-density lipoprotein receptor[J]. Eur Heart J, 2019, 40(4): 357-368. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy357.
- [8] Momtazi AA, Banach M, Pirro M, et al. PCSK9 and diabetes: is there a link? [J]. Drug Discov Today, 2017, 22(6): 883-895. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.01.006.
- [9] Di Taranto MD, Benito-Vicente A, Giacobbe C, et al. Identification and *in vitro* characterization of two new PCSK9 gain of function variants found in patients with familial hypercholesterolemia[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 15282. DOI: 10.1038/s41598-017-15543-x.
- [10] 刘宁, 旦菊花, 李秋霞, 等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂降低血清 LDL-C 的作用机制及临床疗效[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(9): 1342-1347.
- [11] Farnier M. PCSK9: from discovery to therapeutic applications[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2014, 107(1): 58-66. DOI: 10.1016/j.acvd.2013.10.007.
- [12] Rashid S, Curtis DE, Garuti R, et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9[J]. Proc

- Natl Acad Sci U S A, 2005, 102 (15) : 5374-5379. DOI: 10. 1073/pnas. 0501652102.
- [13] Costet P, Cariou B, Lambert G, et al. Hepatic PCSK9 expression is regulated by nutritional status via insulin and sterol regulatory element-binding protein 1c [J]. J Biol Chem, 2006, 281 (10) : 6211-6218. DOI: 10. 1074/jbc. M508582200.
- [14] Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice [J]. J Clin Invest, 2006, 116 (11) : 2995-3005. DOI: 10. 1172/JCI29383.
- [15] Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL, et al. The ODYSSEY OUTCOMES trial: Topline Results Alirocumab in patients after acute coronary syndrome [C]. Orlando: American College of Cardiology-67 th Scientific Sessions, 2018, March 10.
- [16] de Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis with over 96,000 patient-years [J]. Diabetes Care, 2018, 41 (2) : 364-367. DOI: 10. 2337/dc17-1464.
- [17] Cao YX, Liu HH, Dong QT, et al. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20 (6) : 1391-1398. DOI: 10. 1111/dom. 13235.
- [18] Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D, et al. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: the ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20 (6) : 1479-1489. DOI: 10. 1111/dom. 13257.
- [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. DOI: 10. 1056/NEJMoa1615664.
- [20] Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetologia, 2014, 57 (12) : 2444-2452. DOI: 10. 1007/s00125-014-3374-x.
- [21] Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5 (12) : 941-950. DOI: 10. 1016/S2213-8587(17)30313-3.
- [22] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (16) : 1500-1509. DOI: 10. 1056/NEJMoa1500858.
- [23] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版) [J]. 中国循环杂志, 2016, 31 (10) : 937-953. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2016. 10. 001.

(收稿日期: 2018-11-14)

(本文编辑: 刘欣)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号: 按 GB/T 3558. 1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定, 统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计: 应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计 (分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究), 实验设计 (应告知具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等), 临床试验设计 (应告知属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等); 主要做法应围绕 4 个基本原则 (重复、随机、对照、均衡) 概要说明, 尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M (Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计量时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选择合适的统计学分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析; 对具有重复实验数据检验回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达: 应写明所用统计学方法的具体名称 (如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值 (如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等); 在用不等式表示 P 值的情况下, 一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式, 无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数 (如总体均数、总体率等) 时, 在给出显著性检验结果的同时, 应再给出 95% 可信区间。