



# 前蛋白转换酶枯草溶菌素9抑制剂降低脂蛋白(a)作用的机制\*

薛宇<sup>1,2)</sup> 刘海伟<sup>1)\*\*</sup> 李洋<sup>1)\*\*</sup>

(<sup>1)</sup> 北部战区总医院心血管内科, 沈阳 110016; (<sup>2)</sup> 中国医科大学北部战区总医院研究生培养基地, 沈阳 110016)

**摘要** 脂蛋白(a) (lipoprotein(a), Lp(a)) 在结构上与低密度脂蛋白相似, 是动脉粥样硬化性心血管疾病发病的独立危险因素和潜在的治疗靶点。前蛋白转换酶枯草溶菌素9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂可有效降低Lp(a)的循环水平并减少心血管事件风险。本文综合近年来的相关研究, 阐述PCSK9抑制剂减少Lp(a)合成和促进其降解的相关机制, 分析该领域所面临的挑战和未来的发展方向。

**关键词** 脂蛋白(a), 前蛋白转换酶枯草溶菌素9抑制剂, 动脉粥样硬化性心血管疾病, 低密度脂蛋白受体

**中图分类号** R972+6, R543

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0267

脂蛋白(a) (lipoprotein(a), Lp(a)) 作为主要的心血管残余风险已逐渐引起广泛关注。大规模孟德尔随机化研究和人类遗传流行病学研究均证实, Lp(a)水平与动脉粥样硬化性心血管疾病、钙化性主动脉瓣狭窄的发生密切相关<sup>[1]</sup>。然而, 临床上能够安全有效降低Lp(a)的药物较少。目前主要的降脂疗法, 如他汀类、贝特类和胆固醇吸收抑制剂类药物, 对Lp(a)水平几乎没有影响<sup>[2]</sup>。烟酸或胆固醇酯转移蛋白抑制剂等疗法虽然可降低Lp(a)水平并减少其他脂质相关的风险因素, 但却未能明显减少心血管事件风险<sup>[3]</sup>。近年来, 前蛋白转换酶枯草溶菌素9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂的出现开创了降脂治疗的新纪元, 其可显著降低血浆中胆固醇和Lp(a)水平并减少心血管事件风险<sup>[4-5]</sup>。PCSK9抑制剂降低胆固醇的作用机制研究得较为清楚, 但其降低Lp(a)的潜在机制仍然是一个有争议的问题, 本文综合现有研究结果对PCSK9抑制剂降低Lp(a)的作用机制进行全面、系统综述。

## 1 Lp(a)的结构及其致动脉粥样硬化、主动脉瓣狭窄作用

1963年挪威医生Kare Berg首次在人体血

清中检测到Lp(a), 其由1个载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) B100分子和1个与纤维蛋白原结构相类似的Apo A分子通过共价键及非共价键连接构成。Lp(a)的循环水平取决于Apo A的大小, Apo A包括1个蛋白酶样结构域、1个拷贝数的Kringle环状结构V (KV) 以及多个拷贝数的Kringle环状结构IV (KIV) 的10种亚型。其中Kringle IV2 (KIV2) 亚型的拷贝数表达决定了Apo A分子质量的大小, 重复次数越少, Apo A的分子质量越小, 肝细胞就以更快的速度合成小分子Apo A, 导致Lp(a)的血浆水平越高。PLA基因决定了KIV2重复的数量, 该基因对血浆Lp(a)浓度起决定性作用 (~90%)<sup>[6-7]</sup>。此外, 编码区的五核苷酸重复序列拷贝数变化和编码区C/T多态性也与血浆Lp(a)水平相关。Apo A和Apo B100以1:1的摩尔比存在于Lp(a)中, 其中低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 样结构呈球形, 脂质组

\* 辽宁省自然科学基金 (2022-KF-12-02) 和沈阳市科技创新人才支持计划 (RC220400) 资助项目。

\*\* 通讯联系人。

李洋 Tel: 024-28897310, E-mail: liyang19830925@126.com

刘海伟 Tel: 024-28897310, E-mail: ifoliuhw@sina.com

收稿日期: 2023-07-08, 接受日期: 2023-08-05

成与LDL相似。目前Lp(a)如何在肝脏中生成以及控制Lp(a)分解代谢的分子和细胞机制尚不完全清楚,有研究提示,Lp(a)分子的组装分两步进行,第一步Apo A的KIV-5到KIV-8结构域与Apo B100的N端进行非共价对接,第二步Apo A的KIV-9与Apo B100之间形成一个二硫键,但该步骤的先后顺序及发生部位尚存在争议,组装部位可能发生在肝细胞表面并涉及LDL循环,也有可能发生在细胞内,或者两者共同存在<sup>[6]</sup>。

Lp(a)是动脉粥样硬化性心血管疾病发生的独立危险因素。Lp(a)水平与初发冠心病和首发心肌梗死存在明确的相关性<sup>[8]</sup>,同时也与冠状动脉病变严重程度及主要不良心血管事件显著相关<sup>[9-10]</sup>。Lp(a)可通过不同的机制增加心血管疾病风险。Lp(a)导致动脉粥样硬化的机制可分为促进炎症、促进血栓及促进动脉粥样硬化3个方面。a. 促进炎症方面:Lp(a)可通过增强血管细胞黏附分子1、细胞间黏附分子1、E选择素、白介素(interleukin, IL)-6和IL-8的表达,促进单核细胞对血管内皮细胞的黏附,以及单核细胞迁移,此过程依赖于Lp(a)的氧化磷脂结构<sup>[11-12]</sup>。b. 促进血栓形成方面:抑制纤溶酶原的活化和纤维蛋白降解,促进组织因子途径抑制物活性及血小板反应性<sup>[13]</sup>。c. 促动脉粥样硬化方面:促进黏附因子表达上调、炎症细胞与内皮细胞结合、平滑肌细胞增殖、泡沫细胞形成、坏死核心形成及损伤性钙化<sup>[13]</sup>。另外,Lp(a)是瓣膜间质细胞钙化的重要触发因素,通过自分泌运动因子和氧化磷脂导致主动脉瓣钙化疾病发生发展<sup>[14-15]</sup>。总之,Lp(a)水平升高与动脉粥样硬化性心血管疾病和主动脉瓣狭窄间存在潜在的因果关系。

## 2 PCSK9抑制剂降低Lp(a)的作用机制

PCSK9是一种丝氨酸蛋白酶,主要表达于肝脏<sup>[16]</sup>。LDL受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)是外周细胞从循环中摄取胆固醇的主要受体,约75%的循环胆固醇由LDLR内吞降解。PCSK9抑制剂通过阻断PCSK9蛋白介导的LDLR降解过程,上调细胞表面LDLR水平最终达到降低LDL的作用<sup>[17]</sup>。除LDL-C以外,Villard等<sup>[18]</sup>发现患有高脂血症的冠心病患者体内PCSK9水平与Lp(a)水平呈正相关,同时Tavori等<sup>[19]</sup>研究也发现,在Lp(a)水平升高(>3g/L)的受试者及过表达人Lp(a)的转基因小鼠中,PCSK9水平均与Lp(a)水

平正相关,且PCSK9结合的Lp(a)以完整的活性形式存在,因此通过抑制PCSK9从而降低Lp(a)水平是可能的策略之一。PCSK9单克隆抗体(PCSK9 monoclonal antibody, PCSK9 mAb)是近年来生物医药领域中的研发热点,具有靶向性强、特异性高和毒副作用低等特点。一项纳入27项随机临床试验的荟萃分析表明,PCSK9 mAb可显著降低循环Lp(a)水平(21.9%, 95%CI: 19.5%~24.3%),且Lp(a)基线水平越高降幅越大,获益越多<sup>[20]</sup>。目前关于PCSK9抑制剂降低Lp(a)的具体机制尚不完全清楚,可能通过抑制Lp(a)的合成、促进清除等机制而实现(图1)。

### 2.1 PCSK9抑制剂减少Lp(a)合成

体外研究表明,生理浓度的PCSK9不能显著调节Lp(a)的分解代谢,而是促进了肝细胞中Lp(a)的合成,PCSK9 mAb降低Lp(a)水平以抑制Lp(a)合成为主<sup>[18]</sup>。血脂正常的受试者和Lp(a)升高的患者单用PCSK9 mAb时,可抑制Lp(a)的合成速率;当联合应用他汀类药物治疗时,PCSK9 mAb则通过提高Lp(a)的分解速率来降低其水平<sup>[21]</sup>。对于联合应用他汀治疗且Lp(a)水平非常高的患者,PCSK9抑制剂可通过增加Lp(a)分解和减少Lp(a)合成双重作用模式降低血浆Lp(a)水平<sup>[22]</sup>。在非人灵长类动物的实验中也得到相似的结果<sup>[23]</sup>。有学者提出假设,PCSK9 mAb与他汀类药物联合治疗时,他汀可导致细胞内PCSK9合成增加,这可能会减弱PCSK9 mAb在抑制Lp(a)合成方面的作用<sup>[24]</sup>。然而,PCSK9抑制剂减少Lp(a)合成的作用机制尚不完全清楚,尤其在LDLR超生理水平上调的情况下,PCSK9抑制剂如何降低Lp(a)的合成速率值得深入探讨。

Lp(a)的Apo A成分具有被细胞摄取后再循环和再分泌的能力<sup>[25]</sup>,采用液相色谱-串联质谱分析发现,PCSK9 mAb主要通过抑制Apo A的生成率来下调循环中Lp(a)水平,但对Apo A再循环和再分泌过程的作用尚不清楚<sup>[19]</sup>。有研究发现,Apo A的分子质量大小是PCSK9 mAb诱导Lp(a)减少程度的独立决定因素,每增加1个Kringle结构,Lp(a)浓度就会额外减少3%,而且校正患者基线Lp(a)水平以及年龄、性别、高血压史、肾功能、Apo E水平/亚型和其他降脂药应用情况后,这种效应依然存在。同时,Enkmaa等研究<sup>[26]</sup>也发现,在以表达大分子质量Apo A为主的患者中,PCSK9 mAb使35%的患者血清中Lp(a)水平显著降低,而在以

表达小分子质量 Apo A 为主的患者中, 仅3%的患者血清中 Lp(a)水平显著降低。这可能是因为 PCSK9 mAb 会改变 Lp(a)的组装, 且受到 Apo A 分子质量大小不同的影响, 也可能是 PCSK9 mAb 以一种亚型大小依赖的方式直接或间接的调节 LPA 基因的表达或 Apo A 的产生<sup>[27]</sup>。另一方面, PCSK9 mAb 还可通过加快 Apo B100 的分解速率来降低 Lp(a)的循环水平<sup>[20]</sup>。在肝细胞内 PCSK9 和 Apo B100 存在着相互作用, PCSK9 不仅可以特异性促进 Apo B100 合成, 还可抑制 Apo B100 经 LDLR 分解和自噬体降解<sup>[28]</sup>。PCSK9 mAb 通过促进肝细胞表面 LDLR 的表达来增加 Apo B100 分解, 可使 Apo B100 分解率增加 27%, 浓度降低 53%, 但对其合成速率没有明显影响<sup>[23]</sup>。研究发现, 敲除小鼠 LDLR 基因后会降低 Apo A 的分泌, 再添加 PCSK9 并不能改变 Apo A 的分泌水平, 说明 LDLR 介导了 PCSK9 促进 Apo A 分泌的作用, 而且 PCSK9 mAb 还可通过抑制 Apo B100 的分泌, 间接抑制 Apo A 分泌, 这依赖于胞内 Apo A-Apo B 非共价复合物<sup>[29-30]</sup>, 这些证据表明, PCSK9 mAb 可直接或间接的降低 Apo A 及 ApoB100 的水平, 进而降低 Lp(a)水平。

PCSK9 mAb 对 Lp(a)清除率的提高不能将 Lp(a)浓度降低到正常范围, 这意味着, 尽管 PCSK9 被抑制, 患者仍然存在动脉粥样硬化心血管疾病的残余风险。为解决治疗中的这一问题, 将需要采用减少 Lp(a)合成和装配的治疗来进一步降低 Lp(a)浓度和动脉粥样硬化心血管疾病的伴随风险。有学者发现 PCSK9 mAb 也可通过减少 Lp(a)的组装来减少其在肝脏的产生, 这可能与肝细胞表面 LDL 结合 Apo A 形成的 Lp(a)显著减少有关<sup>[18]</sup>。

## 2.2 PCSK9抑制剂促进Lp(a)降解

### 2.2.1 PCSK9 mAb通过LDLR机制促进Lp(a)降解

LDLR 对 Lp(a)的分解代谢作用存在争议。在动物实验中, 有研究表明 PCSK9 对 Lp(a)清除的主要影响是由 LDLR 介导<sup>[31]</sup>, 还有研究显示 PCSK9 可通过降低肝癌细胞和原代成纤维细胞中 LDLR 数量来抑制 Lp(a)分解代谢<sup>[32]</sup>。相反, 一些研究发现, Lp(a)的清除不受 LDLR 的调控: a. 5例 LDLR 功能阴性或缺陷的纯合型家族性高胆固醇血症患者体内 Lp(a)的分解代谢与 LDLR 功能正常的对照组相比无差异<sup>[33]</sup>; b. LDLR 基因敲除小鼠的 Lp(a)血浆清除率与 LDLR 正常表达小鼠相比无显著变化<sup>[34]</sup>; c. 他汀类药物可促进肝脏表达 LDLR, 一

项纳入了 42 166 名患者的真实世界研究表明患者服用他汀类药物会导致 Lp(a)增加<sup>[35]</sup>。

研究发现, PCSK9 通过细胞内和细胞外两种途径降解 LDLR, 细胞内途径是将来自反式高尔基体网状结构的 LDLR 直接靶向运送到溶酶体进行降解, 细胞外途径是 PCSK9 结合到 LDLR 的 EGF-A 结构域, 将复合物靶向运到溶酶体降解<sup>[36]</sup>, 过量表达的 PCSK9 通过上述两种途径抑制肝癌细胞内化降解 Lp(a)<sup>[32]</sup>。然而, 也有研究发现, LDLR 可能不是 Lp(a)清除的主要途径。一项研究证明, PCSK9 mAb 依然可以使 2 例 LDLR 功能阴性的纯合型家族性高胆固醇血症患者的 Lp(a)水平下降 22.7%<sup>[37]</sup>。另一项纳入 41 项研究含 64 107 例受试者的荟萃分析显示, PCSK9 mAb 对 Lp(a)的影响与 Lp(a)和 LDL-C 基线水平无关, 而与 PCSK9 mAb 对 LDL-C 治疗后水平呈正相关, 这种弱相关性支持 PCSK9 mAb 降低 Lp(a)是通过 LDLR 途径<sup>[38]</sup>, LDL 同 Lp(a)竞争结合 LDLR, LDL 与 LDLR 的结合力强于 Lp(a), PCSK9 mAb 和他汀类药物联合治疗导致 LDL 水平降低、LDLR 表达增加, 在这种 LDLR 超生理活性情况下, 更多的 Lp(a)可以和 LDLR 结合, 进而肝脏对 Lp(a)的降解清除增加<sup>[24, 39-40]</sup>。最近的一项研究发现, 与正常小鼠相比, PCSK9 基因敲除小鼠 Lp(a)清除率增加了 47%, 而 PCSK9 及 LDLR 基因双敲除鼠与 PCSK9 基因敲除小鼠相比, Lp(a)清除率下降了 49%, 说明 LDLR 介导了 PCSK9 对 Lp(a)清除的主要影响<sup>[31]</sup>。另外, 这种影响与性别有关, 对于雌鼠的相关研究未能得出上述研究结果, 雌性小鼠正常的胆固醇水平是由雌激素介导的刺激来维持的, 在肝细胞表面没有 LDLR 的积累, 导致 LDLR 受体敲除后的效应不明显, 最终出现实验结果的性别差异。总而言之, 尽管 PCSK9 mAb 通过 LDLR 途径清除 Lp(a)存在争议, 但越来越多的新证据表明, PCSK9 mAb 能通过 LDLR 途径来清除 Lp(a), 在低 LDL 水平的情况下, 此机制的重要性可能增加。

### 2.2.2 PCSK9抑制剂通过其他受体降解清除Lp(a)

前文提及 PCSK9 mAb 依靠 LDLR 机制清除 Lp(a)的程度存在争议, 一些研究发现其可能还存在其他调节路径。当 PCSK9 mAb 只通过 LDLR 途径清除 Lp(a)时, 所有患者的 LDL-C 与 Lp(a)下降程度应该成一定的比例, 当 LDL-C 与 Lp(a)减少程度的比例大于 3.5 : 1 时, 即表现为非常罕见的不一致性。一项 895 名接受 PCSK9 mAb 治疗患者的研究



结果显示, 19.7%患者 LDL-C 与 Lp(a)的减少程度表现为不一致性, 另一项涉及 10 项研究共纳入 1 709 例接受 PCSK9 mAb 治疗患者的研究结果也显示, 有 21.5% 的患者出现了 LDL-C 与 Lp(a)降幅程度的不一致性, 这两项研究证明 Lp(a)可能并不总是或只利用 LDLR 作为清除受体, 可能存在其他受体清除机制, 如极低密度脂蛋白受体、LDL 受体相关蛋白 1、CD36 分子、Toll 样受体 2、清道夫受体 B1、纤溶酶原受体等<sup>[41-42]</sup>。

### 3 总 结

综上所述, PCSK9 mAb 可以通过抑制 Lp(a)合成和增加 Lp(a)降解来降低血浆 Lp(a)水平 (图 1), 其作用机制也受到是否联用他汀药物、Lp(a)基线

水平等因素的影响。PCSK9 抑制剂以降低 Lp(a)的合成为主, 但当 LDL 血浆水平降低时, LDLR 介导的清除机制的重要性也逐渐增加, 同时还可能存在通过其他受体清除途径。目前, 仍需要进一步的研究来探索 PCSK9 mAb 降低 Lp(a)的机制, 如其抑制 Lp(a)合成及细胞内组装的分子机制、LDLR 介导 Lp(a)降解的分子机制。此外, PCSK9 mAb 降低 Lp(a)是否与年龄、性别、种族有关, 降低 Lp(a)的量效关系是否受背景脂质的影响等问题都需要深入探究。总之, Lp(a)如何生成以及调控 Lp(a)分解代谢的细胞和分子机制尚不完全清楚, PCSK9 抑制剂降低 Lp(a)水平的作用虽然确切, 但在机制方面的研究才刚刚起步, 值得大力开展相关研究, 为临床更好应用此类药物提供理论基础。

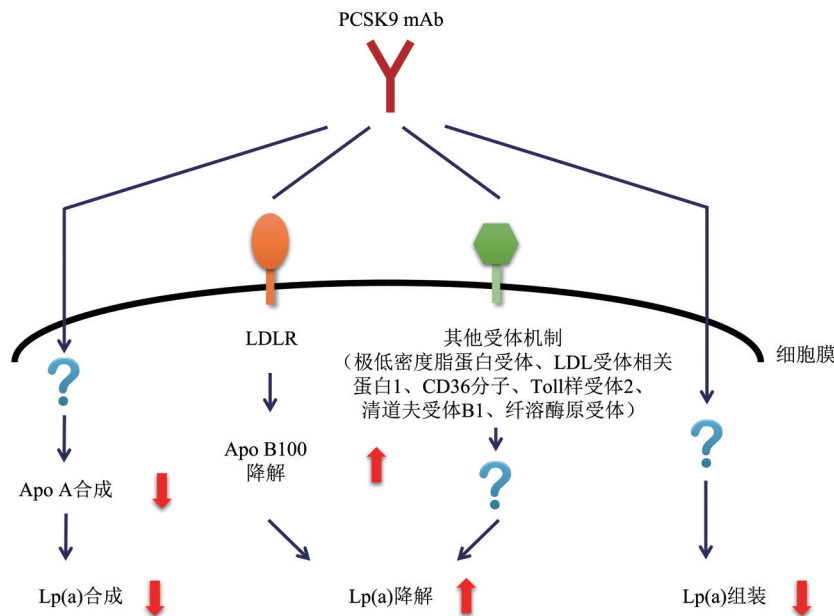


Fig. 1 The mechanisms of PCSK9 inhibitor reducing lipoprotein(a)

图1 PCSK9抑制剂降低脂蛋白(a)作用的机制

Apo A: 载脂蛋白A; Apo B100: 载脂蛋白B100; LDLR: 低密度脂蛋白受体; Lp(a): 脂蛋白(a); PCSK9 mAb: 前蛋白转换酶枯草溶菌素9单克隆抗体。

### 参 考 文 献

- [1] Kronenberg F, Mora S, Stroes E, *et al.* Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein(a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis*, 2023, **374**: 107-120
- [2] Schwartz G G, Ballantyne C M. Existing and emerging strategies to lower lipoprotein(a). *Atherosclerosis*, 2022, **349**: 110-122
- [3] Fujino M, Nicholls S J. Lipoprotein(a): cardiovascular risk and emerging therapies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2023, **21**(4): 259-268
- [4] Brandts J, Ray K K. Novel and future lipid-modulating therapies for the prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2023, **20**(9): 600-616
- [5] 韩雅玲, 马颖艳, 苏国海, 等. 阿利西尤单抗与依折麦布治疗高胆固醇血症合并心血管高危患者的疗效及安全性比较: ODYSSEY EAST 研究中国地区亚组分析. *中华心血管病杂志*, 2020, **48**(7): 593-599

- Han Y L, Ma Y Y, Su G H, *et al.* Chin J Cardiol, 2020, **48**(7): 593-599
- [6] Boffa M B, Koschinsky M L. Understanding the ins and outs of lipoprotein(a) metabolism. *Curr Opin Lipidol*, 2022, **33**(3): 185-192
- [7] Marcovina S M. Lipoprotein(a): a genetically determined risk factor for cardiovascular disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2023, **60**(8): 560-572
- [8] Hu Y, Tao J Y, Cai D P, *et al.* Interaction of lipoprotein(a) with low-density lipoprotein cholesterol on first incident acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta*, 2020, **501**: 1-5
- [9] Gilliland T C, Liu Y, Mohebi R, *et al.* Lipoprotein(a), oxidized phospholipids, and coronary artery disease severity and outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2023, **81**(18): 1780-1792
- [10] Kaiser Y, Daghm M, Tzolos E, *et al.* Association of lipoprotein(a) with atherosclerotic plaque progression. *J Am Coll Cardiol*, 2022, **79**(3): 223-233
- [11] Reyes-Soffer G, Westertep M. Beyond lipoprotein(a) plasma measurements: lipoprotein(a) and inflammation. *Pharmacol Res*, 2021, **169**: 105689-105696
- [12] Koutsogianni A D, Liberopoulos E, Tellis K, *et al.* Oxidized phospholipids and lipoprotein(a): an update. *Eur J Clin Invest*, 2022, **52**(4): 13710-13723
- [13] Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, *et al.* Lipoprotein(a) in atherosclerotic diseases: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Molecules*, 2023, **28**(3): 969-998
- [14] Kraler S, Blaser M C, Aikawa E, *et al.* Calcific aortic valve disease: from molecular and cellular mechanisms to medical therapy. *Eur Heart J*, 2022, **43**(7): 683-697
- [15] 刘硕霖, 热娜提·肉孜, 吴娜琼. 脂蛋白(a)与钙化性主动脉瓣疾病的相关研究进展. *中华心血管病杂志*, 2019, **47**(5): 405-408
- Liu S L, Rinat·Rozi, Wu N Q. *Chin J Cardiol*, 2019, **47**(5): 405-408
- [16] Barale C, Melchionda E, Morotti A, *et al.* PCSK9 biology and its role in atherothrombosis. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(11): 5880
- [17] Horton J D, Cohen J C, Hobbs H H. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci*, 2007, **32**(2): 71-77
- [18] Villard E F, Thedrez A, Blankenstein J, *et al.* PCSK9 modulates the secretion but not the cellular uptake of lipoprotein(a) *ex vivo*: an effect blunted by alirocumab. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, **1**(6): 419-427
- [19] Tavori H, Christian D, Minnier J, *et al.* PCSK9 association with lipoprotein(a). *Circ Res*, 2016, **119**(1): 29-35
- [20] Cao Y, Liu H, Li S, *et al.* A Meta-analysis of the effect of PCSK9-monoclonal antibodies on circulating lipoprotein (a) levels. *Am J Cardiovasc Drug*, 2019, **19**(1): 87-97
- [21] Ying Q, Chan D C, Watts G F. New insights into the regulation of lipoprotein metabolism by PCSK9: lessons from stable isotope tracer studies in human subjects. *Front Physiol*, 2021, **12**: 603910-603917
- [22] Ying Q, Chan D C, Pang J, *et al.* PCSK9 inhibition with alirocumab decreases plasma lipoprotein(a) concentration by a dual mechanism of action in statin-treated patients with very high apolipoprotein(a) concentration. *J Intern Med*, 2022, **291**(6): 870-876
- [23] Croyal M, Tran T, Blanchard R H, *et al.* PCSK9 inhibition with alirocumab reduces lipoprotein(a) levels in nonhuman primates by lowering apolipoprotein(a) production rate. *Clin Sci (Lond)*, 2018, **132**(10): 1075-1083
- [24] Watts G F, Chan D C, Somaratne R, *et al.* Controlled study of the effect of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibition with evolocumab on lipoprotein(a) particle kinetics. *Eur Heart J*, 2018, **39**(27): 2577-2585
- [25] Sharma M, Redpath G M, Williams M J A, *et al.* Recycling of apolipoprotein(a) after PlgRKT-mediated endocytosis of lipoprotein(a). *Circ Res*, 2017, **120**(7): 1091-1102
- [26] Enkhmaa B, Anuurad E, Zhang W, *et al.* The roles of apo(a) size, phenotype, and dominance pattern in PCSK9-inhibition-induced reduction in Lp(a) with alirocumab. *J Lipid Res*, 2017, **58**(10): 2008-2016
- [27] Blanchard V, Chemello K, Hollstein T, *et al.* The size of apolipoprotein (a) is an independent determinant of the reduction in lipoprotein (a) induced by PCSK9 inhibitors. *Cardiovasc Res*, 2022, **118**(9): 2103-2111
- [28] Sun H, Samarghandi A, Zhang N, *et al.* Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 interacts with apolipoprotein B and prevents its intracellular degradation, irrespective of the low-density lipoprotein receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, **32**(7): 1585-1595
- [29] Youssef A, Clark J R, Marcovina S M, *et al.* Apo(a) and apoB interact noncovalently within hepatocytes: implications for regulation of Lp(a) levels by modulation of apoB secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, **42**(3): 289-304
- [30] Clark J R, Gemin M, Youssef A, *et al.* Sortilin enhances secretion of apolipoprotein(a) through effects on apolipoprotein B secretion and promotes uptake of lipoprotein(a). *J Lipid Res*, 2022, **63**(6): 100216-100235
- [31] Roubtsova A, Scipione C A, Garçon D, *et al.* Surface LDLR is a major receptor for lipoprotein(a) clearance in male mice lacking PCSK9. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2023, **1868**(4): 159288
- [32] Romagnuolo R, Scipione C A, Boffa M B, *et al.* Lipoprotein(a) catabolism is regulated by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 through the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem*, 2015, **290**(18): 11649-11662
- [33] Rader D J, Mann W A, Cain W, *et al.* The low density lipoprotein receptor is not required for normal catabolism of Lp(a) in humans. *J Clin Invest*, 1995, **95**(3): 1403-1408
- [34] Cain W J, Millar J S, Himebauch A S, *et al.* Lipoprotein [a] is cleared from the plasma primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein. *J Lipid Res*, 2005, **46**(12): 2681-2691
- [35] Feng T, Li Y, Xue X, *et al.* Association of statin use and increase in lipoprotein(a): a real-world database research. *Eur J Med Res*,

- 2023, **28**(1):212-220
- [36] Zhang D W, Lagace T A, Garuti R, *et al.* Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem*, 2007, **282**(25): 18602-18612
- [37] Stein E A, Honarpour N, Wasserman S M, *et al.* Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 2013, **128**(19):2113-2120
- [38] Farmakis I, Doundoulakis I, Pagiantza A, *et al.* Lipoprotein(a) reduction with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, **77**(3): 397-407
- [39] Raal F J, Giugliano R P, Sabatine M S, *et al.* PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J Lipid Res*, 2016, **57**(6): 1086-1096
- [40] Watts G F, Chan D C, Pang J, *et al.* PCSK9 Inhibition with alirocumab increases the catabolism of lipoprotein(a) particles in statin-treated patients with elevated lipoprotein(a). *Metabolism*, 2020, **107**: 154221-154228
- [41] Mahmood T, Minnier J, Ito M K, *et al.* Discordant responses of plasma low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein(a) to alirocumab: a pooled analysis from 10 ODYSSEY Phase 3 studies. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, **28**(8): 816-822
- [42] Shapiro MD, Minnier J, Tavori H, *et al.* Relationship between low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein(a) lowering in response to PCSK9 inhibition with evolocumab. *J Am Heart Assoc*, 2019, **8**(4): 10932-10941

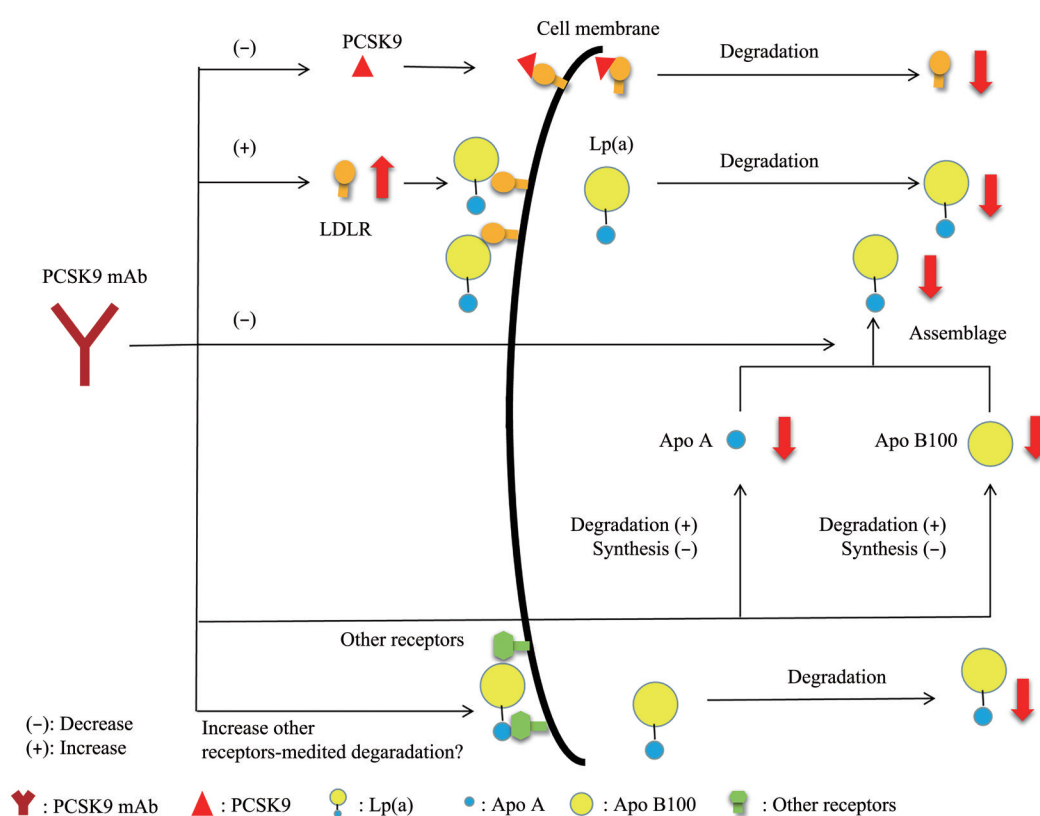
## The Mechanisms of PCSK9 Inhibitor Reducing Lipoprotein(a)\*

XUE Yu<sup>1,2)</sup>, LIU Hai-Wei<sup>1)\*\*</sup>, LI Yang<sup>1)\*\*</sup>

<sup>1)</sup>Department of Cardiology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang, 110016, China;

<sup>2)</sup>Graduate Training Base of General Hospital of Northern Theater Command, China Medical University, Shenyang, 110016, China)

### Graphical abstract



**Abstract** Lipoprotein(a) (Lp(a)) is a complex circulating lipoprotein, and increasing evidence has demonstrated its role as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease and as a possible therapeutic target. Proprotein converting enzyme proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor significantly decreases the circulating level of Lp(a) and reduces the risk of cardiovascular events. Based on the research results in recent years, this review will systematically summarize the relevant mechanisms of PCSK9 inhibitor reducing Lp(a)

\* This work was supported by grants from Natural Science Foundation of Liaoning Province (2022-KF-12-02) and Shenyang Science and Technology Innovation Talent Support Program (RC220400).

\*\* Corresponding author.

LI Yang. Tel: 86-24-28897310, E-mail: liyang19830925@126.com

LIU Hai-Wei. Tel: 86-24-28897310, E-mail: ifoliuhw@sina.com

Received: July 8, 2023 Accepted: August 5, 2023

synthesis and promoting its degradation. The mechanisms are influenced by whether statins used in combination and baseline levels of Lp(a). PCSK9 inhibitors decrease Lp(a) levels mainly by reducing Lp(a) synthesis. However, the importance of low-density lipoprotein receptor (LDLR) mediated enhancing Lp(a) degradation gradually increases when the LDL level decreases. Meanwhile, many other receptor pathways may also exist, including very low-density lipoprotein (VLDL) receptor, LDL receptor-related protein 1, CD36, toll-like receptor 2, scavenger receptor B1 and plasminogen receptor. At present, further studies are still needed to explore the mechanisms by which PCSK9 inhibitors reduce Lp(a) level, such as inhibition of Lp(a) synthesis and intracellular assembly, and LDLR-mediated Lp(a) degradation. In addition, whether the reduction of Lp(a) level by PCSK9 inhibitor is related to age, gender and race and whether the dose-effect relationship of reducing Lp(a) is influenced by background lipid level, all of which require in-depth exploration. In short, the cellular and molecular mechanisms underlying the regulation of Lp(a) synthesis and degradation is not completely clear. It is worth carrying out relevant research to provide a theoretical basis for better clinical application of such drugs.

**Key words** lipoprotein(a), PCSK9 inhibitor, atherosclerotic cardiovascular disease, LDL receptor

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0267