

从炎症与代谢视角探讨 PCSK9、DPP-4 在冠心病中作用的研究进展

吴国庆

内蒙古民族大学, 内蒙古自治区, 028000;

摘要: 冠心病是一种复杂的炎症代谢性疾病, 发生与进展同脂代谢紊乱、免疫炎症反应等病理生理过程有关。新近证据表明, PCSK9 与 DPP-4 在炎症调节、免疫细胞活化、脂肪组织功能障碍等方面发挥着重要作用, 是当前心血管代谢领域的研究热点。本文系统综述 PCSK9 与 DPP-4 在冠心病中的作用进展, 特别聚焦二者通过“炎症-代谢”轴产生协同效应, 共享上游调控信号, 分别通过调控共有免疫与适应性免疫来促进动脉粥样硬化, 并与心外膜脂肪组织形成病理对话, 旨在为冠心病的精准防治提供新视角。

关键词: 炎症; 代谢; PCSK9; DPP-4; 冠心病

Research progress on the role of PCSK9 and DPP-4 in coronary heart disease from the perspective of inflammation and metabolism

Wu Guoqing

Inner Mongolia University for Nationalities, Inner Mongolia Autonomous Region, 028000;

Abstract: Coronary heart disease is a complex inflammatory metabolic disease, which is related to pathophysiological processes such as advanced islipid metabolic disorders and immune inflammatory reactions. Recent evidence shows that PCSK9 and DPP-4 play an important role in inflammation regulation, immune cell activation, adipose tissue disfunction, etc., and are the current research hotspots in the field of cardiovascular metabolism. This paper systematically reviews the progress of the role of PCSK9 and DPP-4 in coronary heart disease, especially focussing on the synergistic effect of the two through the "inflammatory-metabolism" axis, sharing upstream regulatory signals, promoting atherosclerosis by regulating common immunity and adaptive immunity respectively, and forming a pathological pair with the pericardial adipose tissue. It aims to provide a new perspective for the accurate prevention and treatment of coronary heart disease.

Keywords: inflammation; metabolism; PCSK9; DPP-4; coronary heart disease

DOI: 10.69979/3029-2808.26.01.059

引言

冠心病 (CHD) 是临床常见心血管疾病, 发病率与死亡率在全球范围内均居前列。关于 CHD 动脉粥样硬化 (AS) 的发病机制, 传统观点为“脂质浸润学说”, 即脂质在冠状动脉壁的异常沉积。近年随着研究深入, 慢性炎症在 AS 启动、进展与破裂环节中的关键作用被深刻揭示, 炎症反应也因此被认为是 CHD 核心推手, 构成了“炎症学说”^[1]。代谢异常指人体内维持生命的生化反应过程出现紊乱, 导致物质合成与分解失常而出现一系列症状。现代研究发现, 以脂代谢紊乱、胰岛素抵抗 (IR) 为特征的代谢异常与炎症反应交织, 会构成复杂的“炎症-代谢”网络, 形成恶性循环, 加速 CHD 病程。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型 (PCSK9) 为胆固醇代谢机制中的关键蛋白, 可以降解肝细胞低密度

脂蛋白受体 (LDLR), 调节血浆低密度脂蛋白胆固醇水平 (LDL-C), 同时与心外膜脂肪组织 (EAT) 密切互动, 并深度参与免疫调节。二肽基肽酶-4 (DPP-4) 是一种可以调控血糖代谢、影响胰岛素分泌的膜结合糖蛋白, 经典作用为降解胰高血糖素样肽-1 (GLP-1), 同时还能通过剪切多种细胞因子和趋化因子来调控全身炎症状态。两者作为“炎症-代谢”网络的关键节点分子, 具有很高的心血管效应, 在 CHD 中的作用机制日益受到关注。本研究打破传统单一视角, 基于炎症和代谢交互作用的整合观点, 系统梳理相关文献, 对 PCSK9 和 DPP-4 在 SHD 中的作用展开综述。研究旨在深入探讨二者在分子、细胞及临床层面的证据, 分析二者潜在协同效应, 为 CHD 精准风险分层及新型联合治疗策略提供理论依据。

1 PCSK9: 脂质代谢与炎症反应的交汇点

2003年,由法国 Catherine Boileau 和 Nabil G. Seidah 带领的研究团队发现 PCSK9 基因发动功能获得性突变是导致常染色体显性遗传性高胆固醇血症的原因^[2],至此确认了 PCSK9 胆固醇代谢关键调控分子的位置,极大深化了临床对胆固醇稳态调控的理解并催生了强效降脂新药——PCSK9 抑制剂。此后的研究进一步发现,PCSK9 除了调节 LDL-C,更深度参与 AS 过程中的炎症免疫反应,成为 CHD 机制中连接脂质代谢与炎症的核心桥梁。

1.1 PCSK9 的生物学基础与经典脂质调控通路

PCSK9 是一种分泌型丝氨酸蛋白酶,主要由肝脏合成,进入血液循环后会与肝脏细胞表面的 LDLR 结合形成 LDLR-PCSK9 复合物并内化至细胞内,基因表达受固醇调节元件结合蛋白 2 (SREBP-2) 的转录调控。PCSK9 与 LDLR 结合机制复杂,非简单竞争性抑制,结合后的 LDLR-PCSK9 也不会再循环至细胞膜表面,而是在溶酶体中降解。这会直接导致肝细胞表面可用 LDLR 数量减少,进而削弱肝脏清除血液中 LDL-C 的能力,成为 PCSK9 参与家族性高胆固醇血症与 AS 性心血管疾病的分子机制^[3]。依洛尤单抗与阿利西尤单抗是现阶段临床常用 PCSK9 抑制剂,两种单克隆抗体能够通过中和血液循环中的 PCSK9 来减少 LDLR-PCSK9 合成,进而大幅提升肝细胞表面 LDLR 数量,达到强效降脂的效果,并降低心血管事件风险。

安鑫^[4]等人通过研究发现,PCSK9 高水平的 CHD 患者血清总胆固醇 (TC) 与 LDL-C 均显著高于 PCSK9 低水平者,多因素 Logistic 回归分析示,PCSK9 与冠状动脉狭窄程度呈正相关,是 CHD 独立危险因素。有学者对比观察不同 PCSK9 基因型 CHD 患者的血脂水平,结果显示 PCSK9 突变型杂合子 TC 基因型患者 LDL-C 水平高于 PCSK9 野生型纯合子 TT 基因型患者,认为 TC 基因型与血清 LDL-C 升高存在相关性^[5]。另有学者通过实验证实,血清 PCSK9 与 LDL-C、甘油三酯 (TG)、TC 以及可以反映 CHD 患者冠脉病变狭窄程度的 Gensini 评分呈正相关,并指出 PCSK9 可能通过干预血脂代谢促进 AS,相较普通人群,PCSK9 功能缺失型突变人群的血清 LDL-C 水平降低近 1.0mmol/L,年心血管事件发生率减少约 85%^[6]。一项关于 PCSK9 基因 E670G 点位多态性与 CHD 发病及血脂水平关系的一项 meta 分析显示,PCSK9 基因 E670G 点位 G 等位基因携带者的 GDH 占比更高,显性遗传模式下 AG

+GG 基因型携带者的 TC 与 LDL-C 水平明显高于 AA 基因型,得出结论 PCSK9 基因 E670G 点位与血脂及 CDH 易感性密切相关,特别是 G 基因携带者血脂异常及 CHD 患病风险更高^[7]。另有研究通过双向等位基因 PCR 扩增发现,PCSK9 基因 1474V 位点 IV 基因型 CHD 患者的 TC 与 TG 均明显高于 1474V 位点 II 基因型,平均冠状动脉病变数量也更高,认为 PCSK9 基因多序列变异参与脂质代谢、常染色体显性高胆固醇血症及 AS 的生物及病理过程^[8]。

1.2 PCSK9 非经典通路:炎症调控

尽管脂质调控被认为是 PCSK9 的经典功能,PCSK9 抑制剂主要通过降脂让患者获益。但越来越多证据表明,PCSK9 还可直接引起并加重 AS 过程中的炎症反应,炎症调控也因此成为 PCSK9 参与 CHD 的非经典途径。

第一,PCSK9 对 CHD 炎症反应的直接促进作用。现代研究发现,氧化低密度脂蛋白 (oxLDLs) 可与 Toll 样受体 4 (TLR4) 结合,激活 TLR4/核因子 κ B (NF- κ B) 通路上调炎症因子表达,增强肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6 等关键炎症因子的合成与释放,促进炎症反应^[9]。PCSK9 会通过上调血凝素样 oxLDLs 受体 1 的表达来增加对 oxLDLs 的摄取。另外,动脉壁上的 oxLDLs 会释放内源性物质,产生促进细胞损伤与凋亡的胆固醇晶体,激发和强化动脉粥样硬化斑块 (As) 内炎症反应。PCSK9 在包括平滑肌细胞 (SMC)、内皮细胞、巨噬细胞 (M ϕ) 在内等动脉壁细胞中也有表达,可以通过旁分泌的方式促进低密度脂蛋白受体 (LDL-R)、清道夫受体 CD36 等泡沫细胞 (FC) 受体生成,

从而参与 CHD 炎症反应过程。PCSK9 还可以通过强化单核细胞 (MONO) 迁移能力来促进炎症反应、加速 CHD 的发生与进展。另外,MONO 的趋化蛋白 1 可与 C-C 趋化因子受体 2 型 (CCR2) 结合,共同参与 As 等以单核细胞浸润为特征的炎性疾病。而 PCSK9 单克隆抗体可以通过上调 LDL-C 介导的 CCR2 表达来提升 MONO 迁移能力,促进 As 形成。有学者在研究中指出,在不影响脂代谢 (胆固醇、脂蛋白) 水平的情况下,PCSK9 过度表达会加速 As 炎症,加速 As 进展,PCSK9 低水平则具有相反效果^[10]。PCSK9 还能通过诱导血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1) 和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 来加剧炎症细胞对血管壁的黏附与浸润,这一病理变化被认为是 AS 发生的早期关键事件。

第二,临床关联研究为 PCSK9 炎症调节作用提供有力支持。谢一兵等人通过研究证实,急性冠脉综合征(ACS)患者血清 PCSK9 水平与 IL-1 β 、IL-6 及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)呈显著正相关,PCSK9 与 hs-CRP 同为 ACS 患者主要心血管不良事件独立危险因素^[11]。王翠玲等人的研究表明,系统性红斑狼疮并急性心肌梗死育龄女性患者的血清 PCSK9 水平与炎症指标 C 反应蛋白(CRP)和红细胞沉降率存在相关性,且影响患者病情转归^[12]。另外,循环中 PCSK9 浓度与经典炎症标志物 TNF- α 、白细胞计数(WBC)、hs-CRP 也呈正相关关系。上述证据共同表明,PCSK9 不仅参与调节脂质代谢,也是炎症网络的活跃组分,可以反应人体疾病活动度与炎症状态。

1.3 PCSK9 与 EAT 的关系分析

EAT 是位于脏层心包下方包裹心肌组织的脂肪结构,不仅可以为心脏提供保护作用与代谢支持,同时还具有双重生物学特性。正常生理状态下的 EAT 可分泌抗炎因子,保护血管内皮功能,病理状态下的 EAT 则会化身“炎症工厂”,可释放大量炎症因子及游离脂肪酸,加速 AS 发生与进展。EAT 细胞在炎症刺激下可分泌及表达 PCSK9,是人体 PCSK9 的额外来源,同时 EAT 分泌的炎症因子可通过血液循环作用于肝脏使 PCSK9 表达上调,从而推高循环 PCSK9 水平。有学者利用影像学技术量化 EAT 厚度与体积,同时测量循环 PCSK9 浓度,发现 PCSK9 水平与 EAT 体积独立正相关,提示循环 PCSK9 高表达个体心膜外脂肪致病性沉积与增生情况更严重,成为影响冠状动脉健康的重要分子媒介^[13]。潜在机制:PCSK9 可能直接作用于 EAT,促进炎症反应;PCSK9 可能通过加剧全身性脂代谢紊乱与炎症状态,间接驱动 EAT 病理性重构。

2 DPP-4: 葡萄糖代谢与免疫炎症的调节器

DPP-4 为血糖稳态关键调节因子,不仅是重要的降糖靶点,同时还通过多种机制深度参与免疫调节及血管病理生理过程,尤其在 AS 过程中的复杂作用随着研究的深入逐渐被揭示,成为连接代谢紊乱与心血管炎症的另一重要桥梁。

2.1 DPP-4 的生物学基础与经典降糖功能

DPP-4 是一种跨膜糖蛋白,具有丝氨酸蛋白酶活性,广泛表达于多种细胞表面,可特异性水解蛋白质二级结

构脯氨酸和丙氨酸残基,使相关肽类激素和细胞因子失活或生物活性改变。血糖调节器是 DPP-4 的经典角色,胰高血糖素样肽-1(GLP-1)与葡萄糖依赖性胰岛素多肽(GIP)为肠道分泌可抑制 α 细胞胰高血糖素、有效降低餐后血糖的物质,而 DPP-4 会快速降解内源性 GLP-1 和 GIP,降低其生物活性,缩短促胰岛素分泌作用,从而干扰糖代谢。DPP-4 抑制剂是基于 DPP-4 特点研制的新型口服降糖药物,能够通过抑制 DPP-4 提升 GLP-1 与 GIP 的水平与活性,从而降低空腹和餐后血糖。

2.2 DPP-4 “非降糖”功能: 心血管炎症与免疫调控

除调节血糖外,DPP-4 还具有多重生物学效应,尤其在免疫和心血管炎症领域,与其结构基础中含有多种底物谱(趋化因子、生长因子、神经肽等)有关。

第一,DPP-4 通过调节趋化因子网络直接干预炎症进程。现代研究发现,完整的基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)可以与趋化因子配体(CXCL)结合,在干细胞归巢与组织修复中发挥保护作用。而 DPP-4 能够剪切 SDF-1 α /CXCL12,使 SDF-1 α 失活,同时拮抗 CXCL,干扰趋化因子网络正常信号,并促进免疫细胞向炎症部位募集^[14]。另外,DPP-4 还能剪切 M ϕ 来源的趋化因子 22,影响辅助型 T 细胞(Th)2 的迁移。

第二,DPP-4 具有直接的 T 细胞共刺激活性。DPP-4 也称 T 细胞活化抗原(CD26),可以与腺苷脱氨酶(ADA)、小窝蛋白 1(Cav-1)等细胞表面分子作用,形成能够促进 T 细胞活化、增殖及向 Th 促炎亚型细胞分化的共刺激信号复合物。而活化 T 细胞是 AS 环境中斑块炎症与不稳定的重要驱动因素,因此可以认为 DPP-4 直接参与了 AS 的免疫病理过程。

第三,DPP-4 直接影响血管细胞功能。DPP-4 可以促进氧化应激,降解 GLP-1、SDF-1A 等有益血管舒张、修复与抗炎能力的活性因子的保护作用,加速血管内皮细胞凋亡,损坏血管内皮屏障完整性与修复能力。DPP-4 可以激活细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)-NF- κ B 信号通路,促进血管 SMC 向成骨细胞转化及形成钙化结节。血管钙化会降低血管弹性,是包括 CHD 在内的多种心血管疾病的基础。此外,DPP-4 还能促进 SMC 迁移与增殖活性,可能参与 AS 病变中的血管重构与斑块增长。

2.3 DPP-4 与代谢综合征及脂肪组织功能障碍

IR会影响脂肪组织内免疫细胞的数量与类型。研究发现,IR状态下,M ϕ 会大量浸润功能失调的内脏脂肪组织并极化为促炎的M1型活化M ϕ ,分泌TNF- α 等炎症因子。而发生炎症改变的脂肪细胞会释放具有完整酶活性的DPP-4,成为循环中可溶性DPP-4(sDPP-4)的重要来源。而sDPP-4会通过降解GLP-1和剪切趋化因子来加剧血糖紊乱、放大全身炎症状态,最终形成恶性循环。目前,临床研究已经证实,sDPP-4与糖代谢紊乱状态密切相关,肥胖与2型糖尿病(T2DM)患者循环中sDPP-4水平显著升高^[15]。另外,DPP-4基因SNP位点rs3788979与T2DM患者(T2DM)的TC、TG、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白B(ApoB)密切相关,而在不吸烟的T2DM合并CHD人群中,DPP-4基因SNP位点rs3788979与冠脉狭窄程度存在相关性,rs3788979突变型患者血清APOB水平显著低于rs3788979野生型患者,TC、TG、LDL-C、HDL-C与载脂蛋白A1(ApoA1)差别则无统计学意义,认为DPP-4基因SNP位点rs3788979可能通过某种机制影响ApoB,进而参与CHD患者As的形成与进展。

3 PCSK9与DPP-4的协同作用

关于PCSK9和DPP-4传统研究相对独立,前者分属脂代谢领域,后者分属糖代谢领域。但通过深入研究后发现,PCSK9与DPP-4在AS领域存在深刻联系。基于炎症与代谢的整合视角,二者相互影响、协同放大,共同构成了推动CHD发生与进展的致病网络。

3.1 共享上游调控信号:共同驱动因素

PCSK9与DPP-4的表达和活性存在共同的上游病理信号驱动,核心驱动因素包括以下两项:第一,炎症因子驱动。核心炎症介质被证实是连接PCSK9和DPP-4的关键分子。研究发现,TNF- α 同时兼具上调肝细胞PCSK9表达与分泌、促进脂肪组织与免疫细胞中DPP-4表达与释放的功能。在AS、CHD等慢性炎症状态下,PCSK9与DPP-4可能在患者体内同时高表达,共同加重疾病损害。第二,IR的促进作用。胰岛素可以抑制PCSK9表达,但IR弱了胰岛素的这种生理作用,会造成干细胞PCSK9表达增加。同时,IR常伴随高胰岛素血症和脂肪组织功能障碍,二者又是DPP-4驱动因素,因此IR成为PCSK9与DPP-4同时升高的有力助推器。

3.2 下游效应协同放大:构建致病恶性循环

被共同的驱动因素激活后,PCSK9与DPP-4可以通过相互关联的通路,在下游多层次产生协同放大效应。从炎症层面来看,PCSK9可促进M ϕ 向M1表型极化并摄取脂质形成FC,DPP-4可通过CD26身份共刺激T细胞活化,并调节趋化因子梯度影响T细胞和单核-巨噬细胞募集。前者侧重影响固有免疫,后者侧重调节适应性免疫,两者从不同通路“煽风点火”,塑造了高度促炎的血管微环境,全面持久的损伤血管壁。从代谢层面来看,DPP-4功能亢进会加剧IR并促进肝脏脂质生成,使全身代谢环境更恶劣,进而加重PCSK9主导的LDL-C代谢障碍,提高循环LDL-C水平并促进LDL-C滞留血管壁,放大PCSK9的AS效应。此外,基于现有研究,针对PCSK9和DPP-4对EAT的联合影响,可提出以下假设:PCSK9加重局部脂质沉积与炎症,DPP-4调节免疫细胞浸润与炎症因子分泌,两者可能协同作用于EAT,通过持续释放炎症介质等机制,驱动EAT病理性重构,从保护性脂肪转化为致病性脂肪,进而损害毗邻的冠状动脉。

3.3 治疗学的联合前景与挑战

当前对PCSK9与DPP-4协同作用的认识,可以为未来与代谢障碍和慢性炎症有关的疾病的治疗策略提供新思路。PCSK9抑制剂具有强大的降脂和潜在抗炎作用,DPP-4抑制剂及更强效的GLP-1受体激动剂(GLP-1RA),则可改善血糖、保护心血管。从理论上讲,对于兼具极高残余炎症风险与代谢风险的患者,如T2DM合并急性冠脉综合征患者,联合使用PCSK9抑制剂与DPP-4抑制剂/GLP-1RA,有望产生协同效应,更全面的抑制“炎症-代谢”轴。不过,不同种类的DPP-4抑制剂药物存在异质性,且此类制剂本身的心血管获益有限,因此这一设想面临挑战,研究PCSK9抑制剂与已证实有心血管获益的GLP-1RA的联合疗法,可能是更合理的探索方向。未来需要在特定高危人群中开展严谨的临床试验,对联合治疗的心脑血管保护效果进行验证并阐述分子机制。

4 结论与展望

当前研究已初步揭示,PCSK9与DPP-4通过调节免疫反应、影响脂肪功能等方式,在机体炎症与代谢失衡病理机制中发挥协同效应。不过,当前临床尚未完全明确二者的协同机制,协同预测价值也有待验证,针对二者交互作用的干预策略也处于空白。未来,研究者需要通过细胞实验、动物模型及各种临床研究,更深层次探

寻 PCSK9 与 DPP-4 的分子线索,进一步揭示二者间相互作用及在患者风险评估中的组合价值,期待临床能够根据炎症-代谢谱为制定针对 PCSK9 和 DPP-4 两个炎症代谢靶点的组合治疗方案,以更好的对抗 CHD 这一复杂疾病。

参考文献

[1] 陶斯阳,马晶茹. 代谢性炎症与冠心病发病机制研究的进展[J]. 沈阳医学院学报,2023,25(4):337-340,373.

[2] Ministrini S., Carbone F.. PCSK9 and Inflammation: Their Role in Autoimmune Diseases, with a Focus on Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus[J]. Current medicinal chemistry,2022,29(6):970-979.

[3] 张赐,张正义. PCSK9 在急性冠脉综合征的研究进展[J]. 心脏杂志,2024,36(5):596-599.

[4] 安鑫,房彬彬,余小林,等. 血清 PCSK9 和 MIF 水平与冠心病患者冠状动脉病变程度的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志,2025,33(5):419-426.

[5] Aram G., Fahd A., Swapna U., et al. Contrasting effects of intracellular and extracellular human PCSK9 on inflammation, lipid alteration and cell death[J]. Communications Biology,2024,7(1):335-337.

[6] Patricija L., Hana M.,. Effect of PCSK9 Inhibitors on Regulators of Lipoprotein Homeostasis, Inflammation and Coagulation[J]. Biomedicine,2025,13(2):1104-1109.

[7] Goonewardena S.N., Rosenson R.S.. PCSK9: The Nexus of Lipoprotein Metabolism and Inflammation in COVID-19[J]. Journal of the American College of Cardiology,2023,81(3):235-236.

[8] Zhang H, Jing L, Zhai C, et al. Intestinal

Flora Metabolite Trimethylamine Oxide Is Inextricably Linked to Coronary Heart Disease. J Cardiovasc Pharmacol. 2023,81(3):175-182.

[9] Liu A, Rahman M, Hafström I, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 is associated with disease activity and is implicated in immune activation in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2020,29(8):825-835.

[10] Andra CA, Rambe AS, Hasan R, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) as a marker of coronary lesion severity in stable coronary artery disease (CAD) patients. Narra J. 2023,3(3):409-411.

[11] 谢一兵,汪园园,韩吉瑛,等. 血清 PCSK9 水平与炎症因子、血小板反应性对急性冠脉综合征患者短期发生主要不良心血管事件的影响[J]. 临床急诊杂志,2025,26(3):189-195.

[12] 王翠玲,骆婷婷,方承隆. 狼疮早发急性心肌梗死患者 PCSK9 水平与临床指标的关联性分析[J]. 重庆医科大学学报,2021,46(12):1520-1525.

[13] 王鑫,李瑾. 心外膜脂肪组织及其参与心血管疾病发生发展的机制. 心脏杂志. 2024;36(04):472-477.

[14] Francesca B., Paola R., Elena V., et al. Inhibition of DPP-4 Attenuates Endotoxemia-Induced NLRC4 Inflammasome and Inflammation in Visceral Adipose Tissue of Mice Fed a High-Fat Diet [J]. Biomolecules,2025,15(3):83-87.

[15] Liu D, Jin B, Chen W, Yun P. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. BMC Pharmacol Toxicol. 2019 Mar 4;20(1):15.