



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.022

http://www.lenkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.022

# 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 及其抑制剂在慢性肾脏病中的研究进展

廖祥玉 易斌

**[摘要]** 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 是一种分泌蛋白,通过促进低密度脂蛋白受体 (LDLR) 的降解调控血脂。慢性肾脏病 (CKD) 可诱导 PCSK9-LDLR 复合物固定在肝细胞表面或内化延迟,致使脂蛋白清除率下降,从而导致血脂异常。循环 PCSK9 水平与肾病综合征患者蛋白尿、血液透析患者心血管事件和死亡风险、肾移植受者新发糖尿病均呈正相关。而且 PCSK9 抑制剂可显著降低 CKD 患者血脂及心血管疾病风险,并改善肾病综合征患者的蛋白尿及高脂血症。本文就循环 PCSK9 水平与 CKD 的相关性及 PCSK9 抑制剂在 CKD 患者中的疗效作一综述,为 CKD 患者综合管理提供新思路。

**[关键词]** 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 慢性肾脏病; 肾病综合征; 肾脏透析; 肾移植

**[中图分类号]** R692 **[文献标识码]** A

基金项目:湖南省自然科学基金资助项目(2021JJ31032)

作者单位:410013 长沙,中南大学湘雅三医院肾内科

通讯作者:易斌, E-mail: yibin\_yb@163.com

将由社区家庭医生团队参与的医院-社区联动管理模式作为 OPF 主要管理方法。通过临床实践不断完善 OPF 管理方案,提高骨科医生、社区医生及患者对 OP 的认知,增强患者的健康信念及行为,降低再次骨折发生率,提高患者生活质量,节约医疗成本和家庭、社会资源。

## 参 考 文 献

[1] 王系乐,徐胜前,王健雄,等.肌少症对女性类风湿关节炎患者脊柱骨质疏松性骨折发生的影响[J].临床内科杂志,2022,39(8):539-543.

[2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,中华医学会骨科学分会骨质疏松学组.骨质疏松性骨折患者抗骨质疏松治疗与管理专家共识[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2015,8(3):189-195.

[3] 周剑,华兴一,汤健.骨质疏松性骨折的诊疗与防治[J].临床内科杂志,2020,37(5):331-334.

[4] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050 [J]. Osteoporos Int, 2015, 26(7):1929-1937.

[5] 崔唯,刘亚男,张策,等.辽宁省两所医院老年骨质疏松性骨折患者再骨折预防现状的横断面研究[J].中国医师进修杂志,2020,43(12):1065-1068.

[6] 于利平,白勇涛,罗笑婵,等.北京社区绝经后女性骨质疏松性骨折相关危险因素和防治现状[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2020,13(2):110-115.

[7] Wang O, Hu Y, Gong S, et al. A survey of outcomes and management of patients post fragility fractures in China [J]. Osteoporos Int, 2015, 26(11):2631-2640.

[8] Åkesson KE, Ganda K, Deignan C, et al. Post-fracture care programs for prevention of subsequent fragility fractures: a literature assessment of current trends [J]. Osteoporos Int, 2022, 24(3):1-18.

[9] Hawley S, Javaid MK, Prieto-Alhambra D, et al. Clinical effectiveness of orthogeriatric and fracture liaison service models of care for hip fracture patients: population-based longitudinal study [J]. Age Ageing, 2016, 45(2):236-242.

[10] 刘粤,郝玮,张岩,等.多学科协作综合治疗老年髌部骨折的疗效[J].中国老年学杂志,2014,33(19):5481-5484.

[11] 夏维波.开展“骨折联络服务”,减少再发骨折[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2016,9(1):1-6.

[12] 施鸿飞,林华,熊进.“骨折联络服务”的模式和管理[J].中华健康

管理学期刊,2017,11(4):379-383.

[13] Ganda K, Puech M, Chen JS, et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(2):393-406.

[14] Lih A, Nandapalan H, Kim M, et al. Targeted intervention reduces re-fracture rates in patients with incident non-vertebral osteoporotic fractures: a 4-year prospective controlled study [J]. Osteoporos Int, 2011, 22(3):849-858.

[15] 赵媛,彭贵凌.以专科护士为主导的骨折联络服务在老年髌部骨折患者中的实施效果观察[J].中国护理管理,2020,20(12):1893-1897.

[16] 罗兰,刘朝露,方茜,等.骨折联络服务模式在骨质疏松性椎体压缩骨折患者中的应用[J].中华创伤杂志,2019,35(12):1120-1125.

[17] Bogoch ER, Elliot-Gibson V, Beaton D, et al. Fracture Prevention in the Orthopaedic Environment: Outcomes of a Coordinator-Based Fracture Liaison Service [J]. J Bone Joint Surg Am, 2017, 99(10):820-831.

[18] McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, et al. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture [J]. Osteoporos Int, 2003, 14(12):1028-1034.

[19] Chandran M, Tan MZ, Cheen M, et al. Secondary prevention of osteoporotic fractures-an “OPTIMAL” model of care from Singapore [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(11):2809-2017.

[20] 顾海燕,崔佰红,高红.专科护士主导的社区协同服务在椎体骨折患者中的实践[J].护理学杂志,2020,35(6):80-83.

[21] Lewiecki EM, Jackson A 3rd, Lake AF, et al. Bone Health TeleECHO: a Force Multiplier to Improve the Care of Skeletal Diseases in Underserved Communities [J]. Curr Osteoporos Rep, 2019, 17(6):474-482.

[22] 陈立英,王亮,杨帆.微信教育在骨质疏松骨折患者延续护理中的应用效果[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(3):340-344.

[23] 山卉,丁西萍,白娟.移动居家护理平台对骨质疏松性胸腰椎骨折患者的影响[J].山西医药杂志,2020,49(13):1762-1764.

[24] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2019,12(4):317-318.

(收稿日期:2022-09-04)

(本文编辑:李丹青)

慢性肾脏病 (CKD) 是全球性的公共卫生问题, 具有高发病率及死亡率, 而心血管疾病 (CVD) 是 CKD 患者的主要死亡原因<sup>[1]</sup>。脂代谢紊乱是 CKD 患者发生 CVD 的确定危险因素也是其常见的临床表现, 其患病率从 45.5% (CKD 1 期) 到 67.8% (CKD 4 期), 在血液透析 (HD) 患者中更是高达 70.0%, 而且 25.0% ~ 60.0% 的肾移植受者也存在高胆固醇血症<sup>[2-4]</sup>。因此, 血脂管理对于 CKD 患者的综合治疗至关重要。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 作为调节循环低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的靶点, 其抑制剂 Alirocumab 和 Evolocumab 已获批上市, 可降低 CKD 患者 LDL-C 水平及 CVD 风险<sup>[5-8]</sup>。随着对于 PCSK9 的深入研究, 有关循环 PCSK9 水平与肾功能的研究, 以及 PCSK9 抑制剂在 CKD 患者中的疗效、安全性及远期获益备受关注。因此, 本文就 PCSK9 及其抑制剂在 CKD 中的研究进展作一综述。

## 一、PCSK9 的发现及作用

2003 年 Abifadel 首次证实 PCSK9 基因的获得性突变与显性家族性高胆固醇血症有关<sup>[9]</sup>。PCSK9 是一种分泌蛋白, 由肝脏、肠道和肾脏合成, 血浆半衰期约为 5 min, 主要在肝脏代谢<sup>[10]</sup>。PCSK9 可与肝细胞膜上低密度脂蛋白受体 (LDLR) 结合, 触发 LDLR 的内吞, 阻断其再循环至细胞膜, 使得循环中的 LDL-C 无法与 LDLR 形成复合物从而进入溶酶体降解, 导致 LDL-C 水平升高<sup>[5]</sup>。PCSK9 不仅涉及胆固醇代谢, 还通过参与细胞凋亡、斑块形成和炎症反应等生理过程, 直接或间接地促进 CVD 发生发展。研究结果显示, PCSK9 可激活 Jun 氨基末端激酶 (JNK)/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 通路促进氧化 LDL (ox-LDL) 处理后的内皮细胞凋亡<sup>[11]</sup>, 并增强巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取, 促进动脉粥样硬化中泡沫细胞的形成<sup>[12]</sup>。PCSK9 还可激活 Toll 样受体 4 (TLR4)/核转录因子 (NF)- $\kappa$ B 通路增加炎症细胞因子的分泌<sup>[13]</sup>。因此, PCSK9 抑制剂或成为降低 CKD 患者 CVD 风险的新选择。

## 二、循环 PCSK9 水平与 CKD

1. PCSK9 与非透析 CKD: Konarzewski 等<sup>[14]</sup>检测了 44 例 CKD 3 ~ 4 期患者的血清 PCSK9 水平, 发现是非 CKD 对照组的 2 倍, 且与肌酐呈正相关, 与估算的肾小球滤过率 (eGFR) 呈负相关。Bermudez-Lopez 等<sup>[15]</sup>却发现, 非糖尿病 CKD 4 ~ 5 期未透析患者血清 PCSK9 水平低于对照组。一项纳入 1 450 例 CKD 2 ~ 4 期患者的队列研究表明, 血浆 PCSK9 水平与 eGFR 并无相关性, 也不能预测 CKD 患者 CVD 事件<sup>[16]</sup>。此外, 在糖尿病肾脏疾病及非糖尿病 CKD 患者中, 也有研究结果显示血浆 PCSK9 水平与 eGFR 或蛋白尿之间均无相关性<sup>[17-18]</sup>。循环 PCSK9 水平是否会受肾功能恶化影响, 现有研究结论不完全一致。有学者发现 PCSK9 也可降低肾脏 LDLR 水平<sup>[19]</sup>, 肾脏可否通过 LDLR 清除 PCSK9, 及 eGFR 是否影响 PCSK9 及 LDLR 表达尚需更多研究阐明。

临床研究结果显示肾病综合征 (NS) 患者循环 PCSK9 水平升高。Jin 等<sup>[20]</sup>发现 15 例 NS 患者血浆 PCSK9 水平显著高于健康对照者, 且与总胆固醇、LDL-C 均呈正相关。Haas 等<sup>[21]</sup>检

测 50 例 NS 患者血浆 PCSK9 水平, 其中 30% 为膜性肾病, 28% 为微小病变肾病, 10% 为局灶节段性肾小球硬化, 发现缓解期 PCSK9 水平较活动期下降 14%, 提示血浆 PCSK9 水平与 NS 病情相关; 足细胞敲除与肾毒性血清诱导后的 NS 小鼠模型均表现为高胆固醇血症, 血浆 PCSK9 水平分别增加了 7 倍和 24 倍; 此外, PCSK9 敲除能显著改善 NS 小鼠的血脂异常, 降低总胆固醇与甘油三酯水平的 40% ~ 50%, 提示 PCSK9 可作为 NS 相关性高胆固醇血症的治疗靶点。

2. PCSK9 与透析 CKD 及肾移植: 在 HD 患者中, PCSK9 的相关研究结果并不一致。Konarzewski 等<sup>[14]</sup>发现 HD 患者透析前血清 PCSK9 水平明显高于非 CKD 对照者, 单次透析可显著降低其水平。Abujrad 等<sup>[22]</sup>研究却显示 66 例 HD 患者透析前血清 PCSK9 水平低于健康对照者, 认为与 HD 患者 LDL-C 水平较低导致 PCSK9 表达和分泌减少有关; 该学者还收集了 13 例加拿大 HD 患者透析前后 PCSK9 的数据, 也未发现显著性差异, 认为 PCSK9 不可通过 HD 滤器。Bermudez-Lopez 等<sup>[15]</sup>用 LDL-C 校正 PCSK9 后发现, 透析 CKD 患者 PCSK9/LDL-C 比值明显增加, 提示 PCSK9/LDL-C 比值可能是反映该人群 PCSK9 变化的更好指标。Hwang 等<sup>[23]</sup>随访 353 例韩国 HD 患者约 2.5 年, Cox 回归分析结果显示血浆 PCSK9 水平不仅与 CVD 事件显著相关, 还与 CVD 及死亡复合终点事件显著相关。这提示较高的循环 PCSK9 水平与 HD 患者 CVD 事件及死亡独立相关。

腹膜透析 (PD) 患者具有较高的循环 PCSK9 水平。Jin 等<sup>[20]</sup>横断面研究显示维持性 PD 患者血浆 PCSK9 水平高于健康对照者, 与 NS 患者接近。且 PCSK9 水平与血清总胆固醇、LDL-C 均呈显著正相关; 该学者认为 PD 患者从透析液中丢失大量蛋白质模拟了功能性 NS, 导致 PD 患者和 NS 患者具有类似的异常脂质谱及较高的循环 PCSK9 水平。Rasmussen 等<sup>[24]</sup>发现未进行降脂治疗的 PD 患者 (13 例) 血浆 PCSK9 水平有升高趋势, 但与健康对照者 (79 例) 比较差异并无统计学意义, 考虑其原因与两组样本量差距较大有关。因此, PCSK9-LDL-C 调节轴可能是 PD 患者血脂异常机制之一。

在肾移植患者中 PCSK9 相关研究较少。Konarzewski 等<sup>[14]</sup>检测了 20 例肾移植后患者血清 PCSK9 水平, 发现均较非透析 CKD 患者及 HD 患者透析前水平降低, 均与非 CKD 对照者及 HD 患者透析后水平相似。Eisenga 等<sup>[25]</sup>招募了 453 例移植时间  $\geq 1$  年的非糖尿病肾移植受者, 在平均 10 年的随访中发现新发糖尿病 70 例、移植肾衰竭 59 例、死亡 123 例; Cox 回归分析结果显示血清 PCSK9 水平与移植后新发糖尿病显著相关, 但与肾移植患者全因死亡率、CVD 死亡率及移植失败率并无相关性。

## 三、PCSK9 抑制剂与 CKD

1. PCSK9 抑制剂与非透析 CKD: 一项多中心随机双盲研究探讨了 CKD 患者在最大剂量他汀治疗基础上使用 PCSK9 抑制剂 Alirocumab 降脂的疗效及安全性, 发现治疗组患者 LDL-C 下降显著高于安慰剂组 (42.3% 比 4.3%), 且药物不良反应未增加<sup>[6]</sup>, CKD 3 期与 CKD 1 ~ 2 期患者的降脂效果比较差异无统计学意义。Toth 等<sup>[7]</sup>对 8 项 III 期临床试验进行二次分析, 证实 Alirocumab 可显著改善 CKD 患者的血脂水平, 其安全性与对照

组相当。Charytan 等<sup>[8]</sup>发现 Evolocumab 不仅能明显降低 CKD 患者 LDL-C 水平,还能降低心血管死亡、心肌梗死、中风、不稳定心绞痛及冠状动脉血管重建等 CVD 风险,且对肾功能无不良影响。PCSK9 抑制剂不仅通过增加肝脏 LDLR 改善血脂水平,还可通过多种机制改善动脉粥样硬化,包括降低内皮细胞粘附分子表达减少单核细胞募集、减少巨噬细胞及脂质池改善斑块形态、增强他汀类药物作用等<sup>[26]</sup>。

已有病例报道显示 PCSK9 抑制剂可显著改善 NS 患者难治性高脂血症及蛋白尿。Jatem 等<sup>[27]</sup>总结了 12 例难治性 NS 患者使用 PCSK9 抑制剂的临床经验,4 周后治疗组患者总胆固醇和 LDL-C 水平明显降低,但血清白蛋白和蛋白尿未见显著改善,6 个月后治疗组患者血清 PCSK9 水平降低(42.3 ± 12.6)%,血脂水平持续达标,且未见转氨酶、肌酐水平异常及注射部位不良反应,提示 PCSK9 抑制剂是难治性 NS 相关高胆固醇血症有效且安全的替代方案。Awanami 等<sup>[28]</sup>发现 1 例难治性微小病变型 NS 患者使用 Evolocumab 治疗 2 周后,LDL-C 水平和尿蛋白排泄率下降,血清白蛋白水平升高。但 NS 患者病情的缓解是因为 PCSK9 抑制剂改善血脂的间接作用还是其对肾脏病变的直接作用及是否与病理类型有关,尚需要更多研究阐明。

2. PCSK9 抑制剂与透析 CKD 及肾移植:近期日本报道了一对患有家族性高胆固醇血症且维持 HD 治疗的兄弟,尽管予他汀类药物、依折麦布及每 2 周 1 次脂蛋白单采治疗,其 LDL-C 水平仍未达标。在使用 Evolocumab 治疗 1 月后,患者 LDL-C 显著降低,成功脱离脂蛋白单采治疗<sup>[29]</sup>。肾移植受者需接受皮质类固醇或环孢素、他克莫司等免疫抑制剂治疗以减少移植器官的免疫排斥,这些药物均可诱发患者的血脂异常。PCSK9 抑制剂不同于传统降脂药物的作用机制可使其成为透析 CKD 及肾移植受者血脂管理新方向,但鲜有相关研究报道。因此,关于 PCSK9 抑制剂在此类人群中应用的有效性、安全性仍不确定。

#### 四、小结

综上所述,循环 PCSK9 水平与 NS 患者蛋白尿、HD 患者 CVD 事件和死亡风险以及肾移植受者新发糖尿病均呈正相关。PCSK9 抑制剂在降低 CKD 患者血脂和 CVD 风险、改善难治性 NS 患者高脂血症和蛋白尿方面初见成效,但中远期的有效性及安全性有待进一步研究。因此,仍需开展更多大样本、多中心关于 CKD 患者及肾移植受者应用 PCSK9 抑制剂的相关研究。

#### 参 考 文 献

- [1] 布海霞,徐可,王树龙.慢性肾脏病患者血清微小 RNA-210 表达水平及其与颈动脉粥样硬化的关系[J].临床内科杂志,2021,38(3):174-177.
- [2] Shrestha P, van de Sluis B, Dullaart R, et al. Novel aspects of PCSK9 and lipoprotein receptors in renal disease-related dyslipidemia[J]. Cell Signal, 2019, 55: 53-64.
- [3] Gluba-Brzozka A, Franczyk B, Rysz J. Cholesterol Disturbances and the Role of Proper Nutrition in CKD Patients [J]. Nutrients, 2019, 11(11):2820.
- [4] Ponticelli C, Arnaboldi L, Moroni G, et al. Treatment of dyslipidemia in kidney transplantation [J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(3):257-267.
- [5] Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: From Basic Science Discoveries to Clinical Trials [J]. Circ Res, 2018, 122(10):1420-1438.
- [6] Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study [J]. Am Heart J, 2015, 169(6):906-915.

- [7] Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2018, 93(6):1397-1408.
- [8] 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.
- [9] Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia [J]. Nat Genet, 2003, 34(2):154-156.
- [10] Tavori H, Fan D, Blakemore JL, et al. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface low-density lipoprotein receptor: evidence for a reciprocal regulation [J]. Circulation, 2013, 127(24):2403-2413.
- [11] Li J, Liang X, Wang Y, et al. Investigation of highly expressed PCSK9 in atherosclerotic plaques and ox-LDL-induced endothelial cell apoptosis [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2):1817-1825.
- [12] Ding Z, Liu S, Wang X, et al. PCSK9 regulates expression of scavenger receptors and ox-LDL uptake in macrophages [J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(8):1145-1153.
- [13] Tang ZH, Peng J, Ren Z, et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF-kappaB pathway [J]. Atherosclerosis, 2017, 262:113-122.
- [14] Konarzewski M, Szolkiewicz M, Suciety-Szule E, et al. Elevated circulating PCSK-9 concentration in renal failure patients is corrected by renal replacement therapy [J]. Am J Nephrol, 2014, 40(2):157-163.
- [15] Bermudez-Lopez M, Forne C, Amigo N, et al. An in-depth analysis shows a hidden atherogenic lipoprotein profile in non-diabetic chronic kidney disease patients [J]. Expert Opin Ther Targets, 2019, 23(7):619-630.
- [16] Rogacev KS, Heine GH, Silbernagel G, et al. PCSK9 Plasma Concentrations Are Independent of GFR and Do Not Predict Cardiovascular Events in Patients with Decreased GFR [J]. PLoS One, 2016, 11(1):e0146920.
- [17] Elewa U, Fernandez-Fernandez B, Mahillo-Fernandez I, et al. PCSK9 in diabetic kidney disease [J]. Eur J Clin Invest, 2016, 46(9):779-786.
- [18] Morena M, Le May C, Chemine L, et al. Plasma PCSK9 concentrations during the course of nondiabetic chronic kidney disease: Relationship with glomerular filtration rate and lipid metabolism [J]. J Clin Lipidol, 2017, 11(1):87-93.
- [19] Schmidt RJ, Beyer TP, Bensch WR, et al. Secreted proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces both hepatic and extrahepatic low-density lipoprotein receptors in vivo [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 370(4):634-640.
- [20] Jin K, Park BS, Kim YW, et al. Plasma PCSK9 in nephrotic syndrome and in peritoneal dialysis: a cross-sectional study [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(4):584-589.
- [21] Haas ME, Levenson AE, Sun X, et al. The Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 in Nephrotic Syndrome-Associated Hypercholesterolemia [J]. Circulation, 2016, 134(1):61-72.
- [22] Abujrad H, Mayne J, Ruzicka M, et al. Chronic kidney disease on hemodialysis is associated with decreased serum PCSK9 levels [J]. Atherosclerosis, 2014, 233(1):123-129.
- [23] Hwang HS, Kim JS, Kim YG, et al. Circulating PCSK9 Level and Risk of Cardiovascular Events and Death in Hemodialysis Patients [J]. J Clin Med, 2020, 9(1):244.
- [24] Rasmussen LD, Botchner M, Ivarsen P, et al. Association between circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels and prognosis in patients with severe chronic kidney disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(4):632-639.
- [25] Eisenga MF, Zelle DM, Sloan JH, et al. High Serum PCSK9 Is Associated With Increased Risk of New-Onset Diabetes After Transplantation in Renal Transplant Recipients [J]. Diabetes Care, 2017, 40(7):894-901.
- [26] Kuhnast S, van der Hoorn JW, Pieterman EJ, et al. Alirocumab inhibits atherosclerosis, improves the plaque morphology, and enhances the effects of a statin [J]. J Lipid Res, 2014, 55(10):2103-2112.
- [27] Jatem E, Lima J, Montoro B, et al. Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibitors in Hypercholesterolemia Associated With Refractory Nephrotic Syndrome [J]. Kidney Int Rep, 2020, 6(1):101-109.
- [28] Awanami Y, Fukuda M, Nonaka Y, et al. Successful treatment of a patient with refractory nephrotic syndrome with PCSK9 inhibitors: a case report [J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1):221.
- [29] Ishii T, Ogura M, Nakamori H, et al. Switching from lipoprotein apheresis to evolocumab in FH siblings on hemodialysis: case reports and discussion [J]. CEN Case Rep, 2021, 10(4):592-597.

(收稿日期:2021-11-05)

(本文编辑:李昊阳)