

1例应用PCSK9抑制剂治疗洛拉替尼继发性血脂异常患者的药学监护及相关性文献分析



李 远, 严思敏, 李 俐

南京鼓楼医院药学部 (南京 210000)

【摘要】 医院门诊医生给予 1 例洛拉替尼继发性血脂异常患者口服瑞舒伐他汀联合依折麦布降脂药物治疗, 1 个月后发现肝损, 临床药师详细评估患者治疗方案、用药前后血液指标变化和血脂控制情况, 并查阅相关文献, 认为患者肝损与瑞舒伐他汀相关, 建议停用瑞舒伐他汀, 1 个月后再改用 PCSK9 抑制剂, 医生接受建议。患者停药 1 个月肝酶指标恢复正常, 后应用 PCSK9 抑制剂, 临床药师持续监护患者病情变化, 随访 6 个月期间血脂控制达标, 耐受性较好。在本案例中, 临床药师对 PCSK9 抑制剂应用于洛拉替尼继发性血脂异常患者进行用药分析和药学监护, 并通过相关文献检索分析 PCSK9 与肺癌的相关性, 对药物的疗效和安全性观察总结, 为临床制定方案提供参考。

【关键词】 高血脂症; PCSK9 抑制剂; 瑞舒伐他汀; 药学监护; 文献分析

The pharmacological care of a patient with dyslipidaemia secondary to lorlatinib treated with PCSK9 inhibitor and literature analysis of the correlation

LI Yuan, YAN Simin, LI Li

Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210000, China

Corresponding author: LI Li, Email: njglily@163.com

【Abstract】 A patient with lorlatinib secondary dyslipidemia was given oral resuvastatin combined with ezetimibe lipid-lowering drug treatment by the hospital outpatient doctor, and developed liver damage one month after the treatment. Clinical pharmacists evaluated in detail the treatment plans, changes in blood indicators before and after medication, and blood lipid control, searched the related literature, and considered that the patient's liver damage was related to rosuvastatin. Clinical pharmacists suggested to discontinue rosuvastatin and switch to PCSK9 inhibitor one month later, and the doctor accepted the suggestion. After discontinuing medication for one month, the liver enzyme indicators of the patient returned to normal, and PCSK9 inhibitor was applied afterwards. Clinical pharmacists continuously monitored changes of the patient's condition, and during a 6-month follow-up period, the blood lipid control met the standard with good tolerance. In this case, clinical pharmacists carried out medication analysis and pharmacological care of PCSK9 inhibitors applied to patients with dyslipidaemia secondary to lorlatini, analysed the correlation between PCSK9 and lung cancer through relevant literature screening, observed and summarized the efficacy and safety of the drug to provide a reference for the clinical development of the scheme.

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202312118

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81603102)

通信作者: 李俐, 博士, 副主任中药师, Email: njglily@163.com

<https://zgys.whuznhmedj.com>

【Keywords】Hyperlipidemia; PCSK9 inhibitor; Resuvastatin; Pharmaceutical care;
Document analysis

原发性支气管肺癌（以下简称“肺癌”），是导致癌症相关死亡的主要原因^[1]。近年来，随着人们对各种致癌基因如 *ROS1* 和 *ALK* 的识别和了解^[2]，使用酪氨酸激酶抑制剂对携带这些基因突变的患者进行靶向治疗^[3]，使治疗效果取得了重大进展。多项试验表明和指南推荐，第三代酪氨酸激酶抑制剂洛拉替尼在 *ALK* 融合基因阳性的晚期非小细胞肺癌患者中，显示出较强的全身和颅内抗肿瘤活性^[4-7]。然而，据统计全球范围分别有 49%，21%，7% 的患者因洛拉替尼的不良反应而暂停、减量和停药^[8]，并且在中国人群中上述比例更高^[9]。高脂血症是洛拉替尼独有的常见不良反应，并且动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）的发病风险随着血总胆固醇（total cholesterol, TC）或低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol, LDL-C）水平升高而增加。尽管他汀类药物降脂有效，但临床上使用仍有局限性，例如他汀类药物不耐受或者降脂未达标的情况出现^[10]，部分他汀类药物与洛拉替尼存在药物相互作用等。近年来，*PCSK9* 抑制剂已成为一种能有效降低 LDL-C 水平的新型药物，依洛尤单抗属于这一类。考虑到服用洛拉替尼患者的 ASCVD 风险升高、相关血脂异常管理的复杂性，以及体内 *PCSK9* 水平与肺癌的相关性^[11]，故评估 *PCSK9* 抑制剂在这一群体中的安全性非常重要。但是目前国内临床应用 *PCSK9* 抑制剂治疗洛拉替尼继发性血脂异常患者的经验非常有限。因此认识其临床真实疗效及安全性，避免洛拉替尼因不良反应导致抗肿瘤治疗中断，检索分析 *PCSK9* 与肺癌相关性机制，具有十分重要的临床意义。南京鼓楼医院（以下简称“我院”）于 2023 年 6 月 10 日门诊诊治 1 例洛拉替尼继发血脂异常患者，在降脂治疗期间出现他汀类药物不耐受，临床药师立即对患者进行药学监护，处理不良反应事件和换用 *PCSK9* 抑制剂，使患者的不良反应症状得到缓解，通过分析 *PCSK9* 抑制剂的临床效果和安全性，制定了下一步治疗方案，现报告如下。本研究经我院医学伦理委员会审查通过（批件号：2023-522-02）。

1 病例资料

患者，女，66 岁。既往无慢病病史，无烟酒不良嗜好，否认药物、食物过敏史。于 2019 年 4 月确诊非小细胞肺癌，基因检测 *ALK* 阳性，后服用盐酸阿来替尼胶囊（商品名：安圣莎，德国 Excella GmbH & Co. KG，批号：B1766B01）39 个月，期间 CT 胸部平扫结果对比未见明显变化，未见癌转移，病情基本稳定。

患者 2023 年 4 月 20 日就诊于我院肿瘤科，当日 CT 胸部平扫显示肺部实质性病灶增大，肺癌 3 项指标异常：癌胚抗原 2.92 ng/mL，非小细胞肺癌相关抗原 21-1 3.74 ng/mL↑，神经元特异性烯醇化酶 19.1 ng/mL↑，提示盐酸阿来替尼耐药。临床医生遂更改为洛拉替尼片（商品名：博瑞纳，德国 Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH，批号：HJ20220041）100 mg，po，qd。6 月 6 日复查 CT 胸部平扫显示肺部实质性病灶较前片（4 月 20 日）稍减少，肺癌 3 项指标降至正常范围，血液指标：丙氨酸氨基转移酶 14.6 U/L，天冬氨酸氨基转移酶 21.0 U/L，碱性磷酸酶 71.6 U/L，谷酰转氨酶 11.3 U/L，甘油三酯（triglyceride, TG）4 mmol/L↑，TC 9.24 mmol/L↑，高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol, HDL-C）1.46 mmol/L，LDL-C 6.45 mmol/L↑。双侧颈动脉彩超显示：双侧颈动脉管径对称，内-中膜未见增厚，多普勒血流频谱未见异常。根据《中国血脂管理指南（2023）》^[12]标准该患者心脑血管病 10 年发病风险评估为高危。疾病诊断为：高脂血症。

为求进一步诊治高脂血症，患者于 6 月 10 日患者来我院心血管内科血脂管理多学科门诊就诊，临床药师为患者建立用药档案，仔细询问患者用药史、疾病家族史并调阅患者血脂基线水平，排除患者潜在的遗传倾向，依据不良事件通用术语标准（CTCAE）的定义将其药物不良反应的严重程度划分为 2 级。临床药师根据避免药物相互作用原则，建议患者瑞舒伐他汀 20 mg，po，qd 联合依折麦布 10 mg，po，qd 治疗，疗程 1 个月。另一方面，临床药师对患者进行健康生活方

式指导,包括合理膳食,适度增加身体活动等。医生采纳建议,开具瑞舒伐他汀钙片[商品名:可定,阿斯利康药业(中国)有限公司,批号:504347] 20 mg, po, qd 和依折麦布片(商品名:益适纯,新加坡 MSD International GmbH,批号:x010773) 10 mg, po, qd, 1 个月后复查。

患者 7 月 5 日复诊,主诉疲劳乏力,当日血液指标:丙氨酸氨基转移酶 121 U/L↑,天冬氨酸氨基转移酶 125 U/L↑,碱性磷酸酶 206 U/L,谷酰转肽酶 151 U/L, TG 2.35 mmol/L↑, TC 6.83 mmol/L↑, HDL-C 1.47 mmol/L↑, LDL-C 4.55 mmol/L↑,病毒性肝炎指标均为阴性。患者自述既往有依折麦布片服用史,期间未见肝功能损伤,临床药师遂对患者进行药学监护,详细评估治疗方案和用药前后血液指标,并利用 Morisky 量表进行用药依从性评分,评分 10 分,依从性高,查阅相关文献,最终判断患者出现肝脏损伤与瑞舒伐他汀相关,建议停药瑞舒伐他汀,1 个月后复诊。患者 8 月 3 日复诊,诉疲劳乏力感缓解消失,当日生化全套指标:丙氨酸氨基转移酶 32.2 U/L↑,天冬氨酸氨基转移酶 32.9 U/L↑,碱性磷酸酶 65.9 U/L,谷酰转肽酶 37.5 U/L, TG 2.68 mmol/L↑, TC 9.03 mmol/L↑, HDL-C 1.4 mmol/L↑, LDL-C 6.41 mmol/L↑,其余指标在正常范围内。临床药师建议患者他汀类药物不耐受后改用 PCSK9 抑制剂继续降脂治疗。医生采纳建议改用依洛尤单抗注射液[商品名:瑞百安,美国 Amgen Manufacturing Limited (AML),批号:1152194] 140 mg, IH, q2w 给药,联合使用依折麦布片 10 mg, po, qd。患者更改方案 1 个月后,于 9 月 2 日复诊,主诉注射期间无药物不良反应事件发生,当日生化全套指标: TG 2.28 mmol/L, TC 6.08 mmol/L↑, HDL-C 1.4 mmol/L, LDL-C 3.78 mmol/L↑,其余指标在正常范围内。经临床药师评估,LDL-C 下降幅度超过 30%,PCSK9 抑制剂的应答正常,但患者血脂指标仍未达标,遂继续维持原有降脂方案。10 月 7 日患者复诊,当日生化全套指标: TG 1.97 mmol/L, TC 4.2 mmol/L, HDL-C 1.43 mmol/L, LDL-C 2.59 mmol/L,其余指标在正常范围内。CT 胸部平扫显示左肺下叶前内基底段结节,与 6 月 6 日相仿。肺癌 3 项指标在正常范围。药师继续随访患者至 2024 年 1 月 10 日,患者用药方案未见变化, Morisky 量表

评分为 9 分,依从性高。当日生化全套指标: TG 1.86 mmol/L, TC 3.8 mmol/L, HDL-C 1.45 mmol/L, LDL-C 2.23 mmol/L,其余指标均在正常范围内。CT 胸部平扫显示左肺下叶前内基底段结节,与 10 月 7 日相仿,患者主诉用药期间未见明显不良反应。

2 讨论

2.1 洛拉替尼相关血脂异常的临床特点和潜在机制

有研究显示,有 82.4% 的患者服用洛拉替尼后出现高脂血症,中位发病时间为 15 d^[8,13]。CROWN 研究显示,洛拉替尼组 3~4 级不良事件发生率较高,其中高甘油三酯血症(23%)和高胆固醇血症(19%)^[14]。洛拉替尼治疗 ALK 阳性晚期肺癌患者的 2 期试验结果显示,亚洲患者的高脂血症发生率高于非亚洲患者,进一步分组发现,中国患者发生率更高,达到 90% 以上^[15]。据估计,这些患者至少需要 1 种降脂药物。值得注意的是,尚未观察到其他 ROSI 和 ALK 抑制剂会导致类似程度的高脂血症^[16]。洛拉替尼继发的高脂血症的发生机制尚不完全清楚,其产生的脂质紊乱的分子机制可能是多因素的。临床研究表明,观察到的高胆固醇和甘油三酯水平可能与脂质中间体的肝脏积聚有关^[17]。一项研究表明,洛拉替尼继发性高脂血症具有潜在的肾毒性作用,能产生肾脏血管的微小病变^[18]。

2.2 他汀类药物不良反应的识别和相关性评价

临床药师对患者进行药学监护,根据患者的所服药物、治疗前后肝酶指标变化、患者饮食、用药依从性等情况进行综合评估,最终评估肝脏损伤与瑞舒伐他汀相关。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》相关标准,该患者的肝脏损伤与瑞舒伐他汀的关联性为“很可能”,具体依据如下:①合理的时间关系:患者治疗前肝酶指标在正常范围内,且治疗 1 个月后肝酶上升至大约正常值的 3 倍,临床药师对患者进行用药依从性评估, Morisky 量表评分为 10 分,依从性高,同时排除患者病毒感染和食物等其他可能致肝酶升高因素;②肝脏毒性事件为他汀类药物主要不良反应之一,在接受他汀类药物治疗的患者中,肝酶水平持续升高的发生率为 0.5%~3.0%,肝毒性

主要发生在治疗的前3个月中，且具有剂量依赖性^[19]。③停药后反应消失，患者停用瑞舒伐他汀后1个月，肝酶指标恢复正常；④未再次使用该药；⑤排除疾病的影响，患者服用瑞舒伐他汀1个月后相关血脂指标降至控制目标之内，且服药期间并未罹患新的疾病。

2.3 洛拉替尼相关血脂异常的降脂治疗管理

针对洛拉替尼相关血脂异常患者，临床药师应以TG或LDL-C以及TC作为血脂异常指标，结合其他危险因素：高血压、糖尿病等，全面评估患者ASCVD的发病风险，并根据风险分层确定患者的降脂目标。此外，洛拉替尼相关性高脂血症的治疗还取决于CTCAE所定义的严重程度^[20]。当患者胆固醇升高超过7.7 mmol/L和（或）甘油三酯水平超过1.71 mmol/L时，建议快速启动他汀类药物降脂治疗。由于洛拉替尼主要通过肝酶系统CYP3A4和UGT1A4代谢，根据避免药物相互作用的原则，他汀类药物推荐选择匹伐他汀、普伐他汀或瑞舒伐他汀，并根据血脂情况考虑添加依折麦布。然而，在足量的他汀类药物治疗背景下，对于4级高甘油三酯血症或高胆固醇血症[TC > 12.95 mmol/L和（或）TG > 11.3mmol/L]，应暂时停止使用洛拉替尼^[8]，直至CTCAE评分降至2级，此时应恢复洛拉替尼。对于所有使用降

脂药物治疗的患者，临床医生或药师应每1~3个月监测血脂情况。

以往的研究显示，依洛尤单抗可以显著降低患者的L-胆固醇50%~60%^[21]，并且与他汀类药物在降低心血管风险方面有相似的效果，即14%（0~1年治疗）、17%（1~2年治疗）和20%（2~3年治疗）^[22]。根据PCSK9抑制剂的药效学特点^[22-23]，其开始治疗后第1个月需要进行首次评估。本案例中，患者最先选择瑞舒伐他汀联合依折麦布降脂，1个月后TG、TC、LDL-C均有不同程度的下降。后因药物性肝损停药1个月后改用依洛尤单抗联合依折麦布降脂，第1个月TG、TC、LDL-C分别降低了14.93%，32.67%，41.03%；第2个月分别降低了26.49%，53.49%，59.75%，具体见表1。本案例中依洛尤单抗+依折麦布在洛拉替尼继发性血脂异常患者中的降脂效果与国外学者的报道类似^[24]。安全性方面，临床使用PCSK9抑制剂时，其最常见的不良反应为：肌肉疼痛（27.2%）、背痛（12%）、鼻咽炎（9.3%）、头痛（9.2%）、上呼吸道感染（9%）、流感样症状（7.5%）、关节疼痛（7%）或丙氨酸或天冬氨酸转氨酶水平高于正常上限（6%）的3倍^[25-26]。本案例患者服用洛拉替尼的肺癌患者同时注射依洛尤单抗，随访6个月期间并未出现上述不良反应事件，总体耐受性较好。

表1 不同的降脂方案对患者血脂水平的影响

Table 1. Effect of different lipid-lowering regimens on the patients' lipid levels

相关血脂指标	瑞舒伐他汀+依折麦布		依洛尤单抗+依折麦布		
	基线	第1个月（较基线变化幅度%）	基线	第1个月（较基线变化幅度%）	第2个月（较基线变化幅度%）
TG（mmol/L）	4	2.35（41.25↓）	2.68	2.28（14.93↓）	1.97（26.49↓）
TC（mmol/L）	9.24	6.83（26.08↓）	9.03	6.08（32.67↓）	4.2（53.49↓）
HDL-C（mmol/L）	1.46	1.47（6.85↑）	1.4	1.4（0）	1.43（2.14↑）
LDL-C（mmol/L）	6.45	4.55（29.46↓）	6.41	3.78（41.03↓）	2.58（59.75↓）

2.4 PCSK9与肺癌的相关性及PCSK9抑制剂应用于肺癌的疗效安全性机制

洛拉替尼适用于ALK阳性的转移性非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）患者。Liu等^[27]发现，PCSK9除了调节胆固醇水平外，在小鼠肺癌细胞中敲除PCSK9基因还会显著抑制细胞的生长。在意大利进行的一项研究结果显示，血清PCSK9水平的升高可能是晚期NSCLC患者的一个预后标志物^[28]。另一方面，研究发现癌细

胞比正常细胞需要更多的LDL受体（low density lipoprotein receptor, LDLR）介导的胆固醇摄取^[29]，LDLR还通过触发参与细胞生长和转化^[30]的信号通路，增加肿瘤细胞^[31-32]的迁移，具有致癌作用。

临床研究显示，PCSK9抑制剂在治疗12周时可以显著降低患者LDL-C水平，改善患者脂质斑块纤维帽厚度，减小脂质弧度，减少巨噬细胞^[33]。考虑到LDLR表达与癌症的相关性，使用PCSK9抑制剂^[34]可能会增加肿瘤外组织利用胆固

醇,从而限制肿瘤生长。研究表明,PCSK9 抑制剂与抗 programmed death-1 (pd-1) 治疗有协同作用^[27]。具体机制如下:由于 PCSK9 通过与癌细胞上 MHC-I 结合,中断其向细胞表面的循环,从而导致其在溶酶体中的降解。所以阻断 PCSK9 的功能可提高癌细胞上 MHC-I 蛋白的表达,导致细胞毒性 T 细胞的大量浸润。此外,关于 PCSK9 抑制剂的安全性,来自几个大样本量试验的数据显示,依洛尤单抗并不增加癌症风险,但这些研究存在局限性,缺乏长期随访(少于 3 年)^[35]。考虑到肿瘤发生的复杂机制,在肿瘤患者中应用的长期疗效和安全性的问题仍然有待进一步研究。

综上,大多数服用洛拉替尼的患者需要降脂治疗。作为降脂治疗方案,建议从他汀类药物开始,同时临床药师应开展相应的药学监护,判断不良反应事件和他汀类药物之间的因果关系,从而进一步决定下一步的治疗方案。在本案例中,依洛尤单抗的应用使患者血脂达标,安全性较好,同时患者得以继续抗肿瘤治疗,病情维持稳定。因此笔者建议临床药师应与肿瘤科、心血管科等其他专业医师合作,从多学科角度优化洛拉替尼引起的继发性高血脂症患者的治疗方案。

参考文献

- 1 Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590. DOI: 10.1097/CM9.00000000000002108.
- 2 Azelby CM, Sakamoto MR, Bowles DW. ROS1 targeted therapies: current status[J]. Curr Oncol Rep, 2021, 23(8): 94. DOI: 10.1007/s11912-021-01078-y.
- 3 Pirker R, Filipits M. From crizotinib to lorlatinib: continuous improvement in precision treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer[J]. ESMO Open, 2019, 4(5): e000548. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000548.
- 4 董懂,黄意恒,张亚杰,等.《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023版)》解读[J].中国胸心血管外科临床杂志,2023,30(11):1533-1538.[Dong D, Huang YH, Zhang YJ, et al. Chinese Medical Association guideline for clinical diagnosis and treatment of lung cancer (2023 edition): an interpretation[J]. Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2023, 30(11): 1533-1538.] DOI: 10.7507/1007-4848.202309018.
- 5 Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study[J]. Lancet Onco, 2018 19: 1654-1667. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30649-1.
- 6 Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(21): 2018-2029. DOI: 10.1056/NEJMoa2027187.
- 7 Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(12): 1590-1599. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30680-0.
- 8 Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, et al. Clinical management of adverse events associated with lorlatinib[J]. Oncologist, 2019, 24(8): 1103-1110. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0380.
- 9 Lu S, Zhou Q, Liu X, et al. Lorlatinib for previously treated ALK positive advanced NSCLC: primary efficacy and safety from a phase 2 study in People's Republic of China[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(6): 816-826. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.02.014.
- 10 Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and management of statin intolerance[J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26(3): 207-215. DOI: 10.5551/jat.RV17030.
- 11 Mahboobnia K, Pirro M, Marini E, et al. PCSK9 and cancer: rethinking the link[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 140: 111758. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111758.
- 12 中国血脂管理指南修订联合专家委员会.中国血脂管理指南(2023年)[J].中国循环杂志,2023,38(3):237-271. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.03.001.
- 13 周清,陆舜,李勇,等.洛拉替尼特殊不良反应管理中国专家共识[J].中国肺癌杂志,2022,25(8):555-566.[Zhou Q, Lu S, Li Y, et al. Chinese expert consensus on the management of specific adverse reactions to lorlatinib[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2022, 25(8): 555-566.] DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2022.101.39.
- 14 Solomon BJ, Bauer TM, Mok TS, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study[J]. Lancet Respir Med, 2023, 11(4): 354-366. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00437-4.

- 15 Lu S, Zhou Q, Liu X, et al. Lorlatinib for previously treated ALK-positive advanced NSCLC: primary efficacy and safety from a phase 2 study in People's Republic of China[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(6): 816–826. DOI: [10.1016/j.jtho.2022.02.014](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.02.014).
- 16 Lin JJ, Shaw AT. Recent advances in targeting ROS1 in lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12: 1611–1625. DOI: [10.1016/j.jtho.2017.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.08.002).
- 17 Verdura S, Encinar JA, Fernández-Arroyo S, et al. Silibinin suppresses the hyperlipidemic effects of the ALK-tyrosine kinase inhibitor lorlatinib in hepatic cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9986. DOI: [10.3390/ijms23179986](https://doi.org/10.3390/ijms23179986).
- 18 McGee K, Stone NJ, Wadhvani S, et al. A possible hyperlipidemia mechanism, suffering from lorlatinib treatment of metastatic non-small cell lung cancer[J]. *J Oncol Pharmacy Practice*, 2021, 27: 2010–2013. DOI: [10.1177/10781552211004698](https://doi.org/10.1177/10781552211004698).
- 19 孙伟, 霍艳明, 王辉奇. 他汀类药物的不良反应及对策[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(11): 1339–1341. [Sun W, Huo YM, Wang HQ. Adverse reactions and countermeasures of statins[J]. *Journal of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases of Chinese and Western Medicine*, 2017, 15(11): 1339–1341.] DOI: [10.3969/j.issn](https://doi.org/10.3969/j.issn.10.3969/j.issn).
- 20 Barata F, Aguiar C, Marques TR, et al. Monitoring and managing lorlatinib adverse events in the portuguese clinical setting: a position paper[J]. *Drug Saf*, 2021, 44(8): 825–834. DOI: [10.1007/s40264-021-01083-x](https://doi.org/10.1007/s40264-021-01083-x).
- 21 Preiss D, Tobert JA, Hovingh GK, et al. Lipid-modifying agents, from statins to PCSK9 inhibitors: JACC Focus Seminar[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(16): 1945–1955. DOI: [10.1016/j.jacc.2019.11.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.072).
- 22 Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, et al. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(27): 2540–2545. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx450](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx450).
- 23 Gouni-Berthold I, Schwarz J, Berthold HK. PCSK9 monoclonal antibodies: new developments and their relevance in a nucleic acid-based therapy era[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(10): 779–790. DOI: [10.1007/s11883-022-01053-3](https://doi.org/10.1007/s11883-022-01053-3).
- 24 Khairunnisa NI, Yamasaki F, Miyata Y, et al. The efficacy of PCSK9 inhibitors in treating hypercholesterolemia caused by lorlatinib: a report of two cases[J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 24(5): e176–e178. DOI: [10.1016/j.clcl.2023.03.016](https://doi.org/10.1016/j.clcl.2023.03.016).
- 25 Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk)[J]. *Circulation*, 2018, 137(4): 338–350. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235).
- 26 Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial[J]. *Am Heart J*, 2014, 168(5): 682–689. DOI: [10.1016/j.ahj.2014.07.028](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.028).
- 27 Liu X, Bao X, Hu M, et al. Inhibition of PCSK9 potentiates immune checkpoint therapy for cancer[J]. *Nature*, 2020, 588(7839): 693–698. DOI: [10.1038/s41586-020-2911-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2911-7).
- 28 Bonaventura A, Grossi F, Montecucco F. PCSK9 is a promising prognostic marker in patients with advanced NSCLC[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(3): 491–492. DOI: [10.1007/s00262-020-02485-z](https://doi.org/10.1007/s00262-020-02485-z).
- 29 Zhou T, Zhan J, Fang W, et al. Serum low-density lipoprotein and low-density lipoprotein expression level at diagnosis are favorable prognostic factors in patients with small-cell lung cancer (SCLC)[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 269. DOI: [10.1186/s12885-017-3239-z](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3239-z).
- 30 Zhou T, Zhan J, Fang W, et al. Serum low-density lipoprotein and low-density lipoprotein expression level at diagnosis are favorable prognostic factors in patients with small-cell lung cancer (SCLC)[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 269. DOI: [10.1186/s12885-017-3239-z](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3239-z).
- 31 Migita T, Ruiz S, Fornari A, et al. Fatty acid synthase: a metabolic enzyme and candidate oncogene in prostate cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(7): 519–532. DOI: [10.1093/jnci/djp030](https://doi.org/10.1093/jnci/djp030).
- 32 Jiang L, Jiang S, Lin Y, et al. Combination of body mass index and oxidized low density lipoprotein receptor 1 in

- prognosis prediction of patients with squamous non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 22072–22080. DOI: [10.18632/oncotarget.4299](https://doi.org/10.18632/oncotarget.4299).
- 33 Hao Y, Yang YL, Wang YC, et al. Effect of the early application of evolocumab on blood lipid profile and cardiovascular prognosis in patients with extremely high-risk acute coronary syndrome[J]. *Int Heart J*, 2022, 63(4): 669–677. DOI: [10.1536/ihj.22-052](https://doi.org/10.1536/ihj.22-052).
- 34 Seidah NG. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia and other pathologies[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(17): 3161–3172. DOI: [10.2174/13816128113199990313](https://doi.org/10.2174/13816128113199990313).
- 35 Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4(4): CD011748. DOI: [10.1002/14651858](https://doi.org/10.1002/14651858).

收稿日期: 2023 年 10 月 20 日 修回日期: 2023 年 11 月 29 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳