

# 依洛尤单抗和阿利西尤单抗致神经认知不良事件的风险分析<sup>Δ</sup>

郭 茜<sup>1\*</sup>, 郭 慧<sup>2</sup>, 尹冬虹<sup>1</sup>(1. 山西医科大学第二医院药学部, 太原 030001; 2. 山西省心血管病医院药学部, 太原 030024)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)19-2393-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.19.18



**摘要** 目的 对依洛尤单抗和阿利西尤单抗致神经认知的不良事件报告进行分析,为临床安全用药提供参考。方法 提取2015年7月1日至2020年9月30日美国FDA不良事件报告系统(FAERS)中依洛尤单抗和阿利西尤单抗的神经认知不良事件报告,神经认知不良事件使用高位组语进行识别。采用报告比值比(ROR)法,根据报告数 $\geq 3$ 且ROR的95%置信区间(95%CI)下限 $> 1$ 的设定,评价以上2种药物与神经认知障碍的相关性。结果 分别获得依洛尤单抗和阿利西尤单抗不良事件报告71 849份和13 171份,其中神经认知不良事件报告分别为1 425份(1.98%)和405份(3.07%)。依洛尤单抗、阿利西尤单抗致神经认知不良事件的ROR(95%CI)分别为0.610(0.579, 0.643)、0.931(0.844, 1.028)。依洛尤单抗筛选出1个信号(记忆障碍),阿利西尤单抗筛选出3个信号(记忆障碍、健忘症、认知障碍)。结论 依洛尤单抗和阿利西尤单抗与神经认知不良事件无相关性。

**关键词** 依洛尤单抗;阿利西尤单抗;神经认知;FDA不良事件报告系统;报告比值比法

## Analysis of the risk of neurocognitive adverse events caused by evolocumab and alirocumab

GUO Qian<sup>1</sup>, GUO Hui<sup>2</sup>, YIN Donghong<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Dept. of Pharmacy, Shanxi Cardiovascular Hospital, Taiyuan 030024, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To analyze the reports of neurocognitive adverse events caused by evolocumab and alirocumab, so as to provide reference for clinical safe drug use. **METHODS** From July 1, 2015 to September 30, 2020, the neurocognitive adverse event reports of evolocumab and alirocumab in the FDA adverse event reporting system (FAERS) were extracted, and the neurocognitive adverse events were identified using high-level phrases. The reported odds ratio (ROR) method was used to evaluate the correlation between the above two drugs and neurocognitive impairment according to the setting of the number of reports  $\geq 3$  and the lower limit of the 95% confidence interval (95%CI) of ROR  $> 1$ . **RESULTS** Totally 71 849 and 13 171 reports of adverse events were obtained for evolocumab and alirocumab respectively, of which 1 425 (1.98%) and 405 (3.07%) were reported for neurocognitive adverse events. ROR (95%CI) of neurocognitive adverse events caused by evolocumab and alirocumab were 0.610 (0.579, 0.643) and 0.931 (0.844, 1.028), respectively. One signal (memory impairment) was screened by evolocumab, and three signals (memory impairment, amnesia and cognitive impairment) were screened by alirocumab. **CONCLUSIONS** There is no risk of neurocognitive impairment in patients receiving evolocumab and alicizumab.

**KEYWORDS** evolocumab; alirocumab; neurocognition; FDA adverse event reporting system; reported odds ratio

鱼前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)的发现开拓了继他汀类药物以来心血管系统疾病治疗的新时代。PCSK9主要在肝脏中表达,PCSK9与肝细胞表面的低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)结合,形成的复合物会内吞并促进LDLR在溶酶体降解,从而防止LDLR再循环至细胞膜,减少LDLR再利用,降低LDLR在肝细胞膜的水平,从而引起低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)消除减少<sup>[1]</sup>。2015

年,欧盟和美国分别批准PCSK9抑制剂依洛尤单抗和阿利西尤单抗上市,以上2种PCSK9抑制剂在我国先后于2018年7月和2019年12月上市。

有研究表明,PCSK9抑制剂能够降低约60%的LDL-C水平,从而显著降低卒中、心肌梗死或冠状动脉血运重建等心血管疾病的风险,且安全性良好<sup>[2-3]</sup>,但在免疫原性、糖尿病和神经认知不良事件方面仍存在一些安全问题,特别是与降脂治疗相关的神经认知不良事件一直都存在争议<sup>[4-5]</sup>。2014年,美国FDA要求PCSK9抑制剂生产商监测该类药物的神经认知不良反应,并测试正在进行的临床试验中的少部分参与者的神经认知<sup>[6]</sup>。研究显示,与标准治疗方案相比,接受依洛尤单抗和阿

<sup>Δ</sup>基金项目 山西省软科学研究项目(No.2016042008-6)

\*第一作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、卫生事业管理。E-mail: guoqian0402@163.com

利西尤单抗的患者神经认知障碍发生率更高<sup>[7-8]</sup>。部分荟萃分析结果显示,与对照组相比,PCSK9抑制剂的使用增加了神经认知不良事件的发生率,因此支持PCSK9抑制剂“神经认知不安全”的观点<sup>[9-10]</sup>;另有部分荟萃分析虽然得到了相反的结论,但也提出临床研究和上市后研究应该密切监控PCSK9抑制剂的神经认知不良事件风险<sup>[11-13]</sup>。

目前临床研究及荟萃分析中关于PCSK9抑制剂致神经认知不良事件的研究结论并不一致,因此亟待真实世界研究阐明PCSK9抑制剂与神经认知不良事件的相关性。与临床研究及基于此的荟萃分析相比,真实世界研究可以纳入复杂的、合并有多种疾病的患者;也可以设定更长的研究期限以测量干预措施的远期效益和风险;还可涵盖更宽泛的指标,使研究证据有更强的外推性,更具临床实用价值<sup>[14]</sup>。本研究通过提取美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库相关数据,采用基于自发呈报系统的信号检测方法对依洛尤单抗和阿利西尤单抗致神经认知的不良事件报告进行分析,以评估其在真实世界应用中的相关风险,为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

以OpenFDA (<http://open.fda.gov/>)为检索端口在FAERS数据库中检索。采用OpenVigilFDA分析工具提取数据,通过对接应用程序接口直接提取FAERS数据库中的不良事件报告信息。该工具具有清洗重复数据和药物映射的功能,被广泛应用于药物警戒研究中<sup>[15-18]</sup>。本研究以依洛尤单抗和阿利西尤单抗通用名“evolucumab”“alirocumab”为检索词进行检索,提取2015年7月1日至2020年9月30日2种PCSK9抑制剂致神经认知不良事件的报告。

### 1.2 神经认知不良事件检索策略

以国际人用药品注册技术协调会《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*)为依据,神经认知事件使用高位组语进行识别,包括痴呆和遗忘症、谵妄(包括意识模糊)、认知和注意力障碍、思维和知觉障碍、精神障碍疾病<sup>[12]</sup>。

### 1.3 2种PCSK9抑制剂与神经认知不良事件的相关性分析

本研究采用的信号检测方法为报告比值比(reported odds ratio, ROR)法,计算目标药物不良反应与数据库中对应的其他药物不良反应发生的比值,若两者之间的比值超过所规定的阈值,即两者的比值出现失衡,提示信号生成。ROR法以比例失衡法四格表为基础,根

据公式  $ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$ , ROR的95%置信区间(95%CI) =  $e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}}$  计算ROR及其95%CI, 式中a表示目标药物目标不良反应报告数,b表示目标药物其他不良反应报告数,c表示其他药物目标不良反应报告数,d表示其他药物其他不良反应报告数。当 $a \geq 3$ 且ROR的95%CI下限 $>1$ 时,表明药物与不良事件之间的相关性具有统计学意义,即产生信号。ROR越大提示相关性越强。本研究从不良事件报告人类型、报告年份、报告国家、患者性别、患者年龄、不良事件严重程度等基本特征对检索到的依洛尤单抗和阿利西尤单抗引起的神经认知不良事件进行分析。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0统计软件进行数据处理。计数资料以率或构成比(%)表示,药物致神经认知不良事件相关性以ROR表示。

## 2 结果

### 2.1 依洛尤单抗和阿利西尤单抗致神经认知不良事件报告的上报情况

2015年7月1日至2020年9月30日,在FAERS数据库中共检索到依洛尤单抗不良事件报告71 849份,其中神经认知不良事件1 425份(占1.98%,报告数 $\geq 3$ 的有1 400例);阿利西尤单抗不良事件报告13 171份,其中神经认知不良事件405份(占3.07%,报告数 $\geq 3$ 的有394例)。1 425例依洛尤单抗神经认知不良事件患者,年龄以65~79岁居多(占37.47%),男性(占58.04%)多于女性(占37.54%),主要报告人为患者(占69.82%),2017—2018年收到的神经认知不良事件报告较多(占66.53%例),适应证以高脂血症为主(占63.58%),不良事件报告为“非严重后果”的患者(占52.70%)略多于“严重后果”患者(占47.30%)。405例阿利西尤单抗神经认知不良事件患者,年龄以65~79岁居多(占30.37%),男性(占56.54%)多于女性(占36.05%),主要报告人为患者(占60.00%),2016—2019年收到的神经认知不良事件报告较多(占86.67%),适应证以高脂血症为主(占85.68%),不良事件报告为“非严重后果”的患者(占64.94%)多于“严重后果”患者(占35.06%)。依洛尤单抗和阿利西尤单抗神经认知不良事件主要报告国家均为美国,分别占90.46%和91.36%。结果见表1。

### 2.2 依洛尤单抗和阿利西尤单抗致神经认知不良事件的相关性分析

依洛尤单抗和阿利西尤单抗致神经认知不良事件的ROR(95%CI)分别为0.610(0.579, 0.643)和0.931(0.844, 1.028),即从总体上来看,依洛尤单抗、阿利西尤单抗与神经认知不良事件无相关性。依洛尤单抗和阿

表1 依洛尤单抗和阿利西尤单抗致神经认知不良事件报告的基本信息汇总

项目	组别	依洛尤单抗(n=1 425)		阿利西尤单抗(n=405)	
		例数	构成比/%	例数	构成比/%
年龄	≤64岁	362	25.40	117	28.89
	65~79岁	534	37.47	123	30.37
	≥80岁	139	9.75	31	7.65
性别	不详	390	27.37	134	33.09
	男性	827	58.04	229	56.54
	女性	535	37.54	146	36.05
报告人	不详	63	4.42	30	7.41
	患者	995	69.82	243	60.00
	医疗保健人员	404	28.35	149	36.79
报告年份	其他	26	1.82	13	3.21
	2015年	15	1.05	8	1.98
	2016年	171	12.00	89	21.98
	2017年	467	32.77	84	20.74
	2018年	481	33.75	87	21.48
	2019年	182	12.77	91	22.47
	2020年	109	7.65	46	11.36
适应证	高脂血症	906	63.58	347	85.68
	动脉粥样硬化性心血管疾病	196	13.75	53	13.09
	其他或不详	323	22.67	5	1.23
	严重程度	严重后果	674	47.30	142
报告国家	住院延长	93	6.53	43	10.62
	危及生命	7	0.49	NA	NA
	死亡	4	0.28	4	0.99
	残疾	13	0.91	9	2.22
	其他	557	39.09	86	21.23
	非严重后果	751	52.70	263	64.94
	美国	1 289	90.46	370	91.36
	加拿大	26	1.82	9	2.22
	英国	15	1.05	3	0.74
	荷兰	13	0.91	3	0.74
德国	11	0.77	8	1.98	
日本	8	0.56	NA	NA	
澳大利亚	7	0.49	1	0.25	
瑞士	6	0.42	NA	NA	
哥伦比亚	4	0.28	NA	NA	
其他	46	3.23	11	2.72	

NA:未提及

利西尤单抗致神经认知不良事件报告数≥3例的高位组语ROR见表2。根据 $\alpha \geq 3$ 且ROR的95%CI下限>1的设定,依洛尤单抗筛选出1个信号——记忆障碍,其ROR(95%CI)为1.466(1.361,1.580);阿利西尤单抗筛选出3个信号——记忆障碍、健忘症、认知障碍,其ROR(95%CI)依次为1.536(1.297,1.818)、1.839(1.438,2.352)、1.449(1.053,1.994)。

### 3 讨论

人体内约25%的胆固醇分布于大脑中,因此降脂治疗很可能会影响大脑功能,甚至引起神经认知不良事件<sup>[9]</sup>。研究显示,依洛尤单抗或阿利西尤单抗治疗可使患者LDL-C水平降到非常低的程度,其中一项关于新型PCSK9抑制剂的FOURIER研究显示治疗后患者LDL-C

表2 基于高位组语的2种PCSK9抑制剂相关神经认知不良事件信号检测结果

高位组语	信号	依洛尤单抗(n=1 400)		阿利西尤单抗(n=394)	
		例数	ROR(95%CI)	例数	ROR(95%CI)
痴呆和健忘症	记忆障碍	712	1.466(1.361,1.580)	137	1.536(1.297,1.818)
	健忘症	197	1.031(0.896,1.187)	64	1.839(1.438,2.352)
	痴呆	29	0.327(0.227,0.471)	15	0.934(0.562,1.550)
谵妄(包括意识模糊)	阿尔茨海默型痴呆	9	0.298(0.155,0.573)	NA	NA
	混乱状态	206	0.416(0.362,0.477)	81	0.904(0.726,1.125)
	定向力障碍	30	0.284(0.198,0.406)	8	0.417(0.209,0.835)
认知和注意力障碍	注意力障碍	76	0.455(0.363,0.571)	15	0.495(0.298,0.821)
	失语症	26	0.310(0.211,0.455)	7	0.460(0.219,0.966)
	认知障碍	NA	NA	38	1.449(1.053,1.994)
思维和知觉障碍	幻觉	29	0.140(0.097,0.202)	12	0.321(0.182,0.565)
	蚁走感	12	0.572(0.324,1.010)	3	0.787(0.253,2.442)
	智力迟钝	9	0.372(0.193,0.716)	4	0.912(0.342,2.434)
	幻觉、视觉	5	0.100(0.042,0.241)	NA	NA
	思维异常	NA	NA	7	0.652(0.311,1.369)
精神障碍疾病	精神障碍	46	0.616(0.461,0.823)	3	0.220(0.071,0.683)
	精神活动亢进	3	0.255(0.082,0.791)	NA	NA
	精神状态改变	11	0.155(0.086,0.280)	NA	NA

NA:未提及

的平均水平为30 mg/dL<sup>[2]</sup>,另一项试验显示治疗后患者LDL-C的平均水平仅为25 mg/dL<sup>[7]</sup>,这导致人们担忧PCSK9抑制剂可能引起神经认知障碍不良事件。胆固醇是髓磷脂的主要成分,而髓磷脂在细胞信号和血脑屏障的完整性中发挥着重要作用<sup>[20]</sup>。PCSK9蛋白是在经历凋亡的小脑神经元中发现的,与大脑的神经元分化、凋亡和炎症也有关系<sup>[21-22]</sup>。有研究表明,PCSK9蛋白可能与包括阿尔茨海默病在内的中枢神经系统疾病有关,但目前PCSK9蛋白对中枢神经系统胆固醇稳态或淀粉样蛋白 $\beta$ 聚集的影响尚不清楚<sup>[23]</sup>。

本研究通过检索FAERS数据库,对2种已上市的PCSK9抑制剂致神经认知不良事件进行分析,结果发现,依洛尤单抗和阿利西尤单抗所致神经认知不良事件的ROR(95%CI)分别为0.610(0.579,0.643)和0.931(0.844,1.028),95%CI下限均<1,表明2种药物总体上均不会增加患者神经认知不良事件的风险,这与近年来已发表的Meta分析的结果一致<sup>[11-12]</sup>。但是,本研究还筛选出依洛尤单抗1个信号(记忆障碍)、阿利西尤单抗3个信号(记忆障碍、健忘症、认知障碍),提示该类药物在个别神经认知不良事件上可能存在风险。但此类不良事件是在美国FDA发出神经不良事件监测提示后记录的,因此可能存在偏倚;PCSK9抑制剂仅用于高风险动脉粥样硬化性心血管疾病患者的降脂治疗,这可能导致通道偏倚;高脂血症患者和血管性痴呆密切相关<sup>[24]</sup>,依洛尤单抗和阿利西尤单抗导致的神经认知不良事件过度报告也是可能的。



不良事件报告中患者数量超过了医疗保健人员,可能是由于依洛尤单抗和阿利西尤单抗作为治疗高脂血症的重要处方药,患者服用时间较长导致其自行使用的时间较多,因此医护人员应注意可能存在由于此类药物疗程过长而出现药物不良事件的情况。2015—2020年,依洛尤单抗和阿利西尤单抗所致神经认知不良事件报告总体呈增加的趋势,这可能与这2种药物在临床的广泛应用有关,同时也反映了各国对神经安全性重视程度的加强。2种药物“严重后果”不良事件发生率分别为47.30%和35.06%,其中“死亡”发生率分别为0.28%和0.99%,提示这2种药物的安全性良好,这与最近的一项真实世界研究结论一致——该研究基于医院注册数据和2个药物警戒数据库得出结论,PCSK9抑制剂引起的不良事件通常是轻微的,且引起的不良反应常在患者随访过程中缓解<sup>[25]</sup>。尽管FOURIER研究<sup>[2]</sup>、ODISSEY outcomes研究<sup>[3]</sup>和包括本研究在内的真实世界研究数据并未发现这2种药物的重大安全问题,但临床迫切需要PCSK9抑制剂的长期研究结果来证实其长期安全性<sup>[26]</sup>,而上市后监测数据可以提供额外的药物长期安全数据。目前关于PCSK9抑制剂的研究,如FOURIER研究(NCT03080935、NCT02867813)、OSLER研究(NCT01439880)和 ODYSSEY OLE 研究(NCT01954394)的开放标签延伸研究正在进行中,预计可以解决该类药物潜在的长期获益问题,同时也可排除对包括神经认知不良事件在内的潜在长期危害的担忧。

本研究通过检索FAERS数据库可知,目前未发现依洛尤单抗或阿利西尤单抗对神经认知功能影响的证据,与Adorni等<sup>[23]</sup>近期报道的结果一致。该研究指出,无论是临床前研究还是临床研究都未能证明低水平的LDL-C与神经认知效应之间的相关性。此外,血脑屏障限制了PCSK9及其单克隆抗体进入中枢神经系统,完好的血脑屏障可阻止PCSK9抑制剂经跨细胞途径扩散穿过毛细管,仅约0.1%的抗体可渗透入大脑中<sup>[26]</sup>。在某些病理状况下,血脑屏障可能会受到损害。EBBINGHAUS研究纳入了218例(占研究患者总数的37.2%)糖尿病患者,但未观察到患者神经认知功能的变化,排除了抗体在这种情况下穿过血脑屏障的可能性<sup>[27]</sup>。

本研究结果为目前的PCSK9抑制剂是否会引起神经认知不良事件增加了真实世界的研究数据,对临床实践、公共卫生和未来研究有一定意义。这一结论这可能有助于临床医师对合并神经认知障碍患者从获益-风险角度作出治疗决定。但本研究也存在一定的不足:(1)FAERS数据库作为被动监测系统,存在着很多局限性。首先,FAERS数据库不能确定报告的事件与药物是否真正相关,因为美国FDA没有要求证明不良事件与药物的

因果关系后再上报,同时报告信息通常不充分,不能准确对其进行评价。其次,来自FAERS数据库的报道没有得到医学上的证实,这可能会引起报告者偏倚;且FEARS数据库的数据主要来源于美国,不良反应的发生与中国人群可能存在一定偏差。因此,基于FEARS的数据挖掘并不能提供充分的因果关系证据,而只能用于建议医务人员在某些方面保持警惕。(2)ROR法检测到的药物不良事件信号只能表明目标药物与目标不良反应信号有一定的关联性,但并不能代表两者在生物学上有因果关系,确定其因果关系还需进一步研究。

综上所述,基于FAERS数据的信号检测及分析显示,依洛尤单抗和阿利西尤单抗与神经认知不良事件无相关性。

### 参考文献

- [1] WARDEN B A, FAZIO S, SHAPIRO M D. The PCSK9 revolution: Current status, controversies, and future directions[J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(3): 179-185.
- [2] BONACA M P, NAULT P, GIUGLIANO R P, 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.
- [3] SCHWARTZ G G, BESSAC L, BERDAN L G, 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.
- [4] BAI J, GONG L L, LI Q F, et al. Long-term efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibodies: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials[J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(2): 277-291.
- [5] CHEN Q W, WU G D, LI C, et al. Safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies in regard to diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2020, 20(4): 343-353.
- [6] SWIGER K J, MARTIN S S. PCSK9 inhibitors and neurocognitive adverse events: exploring the FDA directive and a proposal for N-of-1 trials[J]. Drug Saf, 2015, 38(6): 519-526.
- [7] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, WIVIOTT S D, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. N Engl J Med, 2015, 372(16): 1500-1509.
- [8] ROBINSON J G, FARNIER M, KREMPF M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and car-

- diovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (16) : 1489-1499.
- [9] LIPINSKI M J, BENEDETTO U, ESCARCEGA R O, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (6) : 536-545.
- [10] KHAN A R, BAVISHI C, RIAZ H, et al. Increased risk of adverse neurocognitive outcomes with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2017, 10(1) : e003153.
- [11] BAJAJ N S, PATEL N, KALRA R, et al. Neurological effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: direct comparisons[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2018, 4(2) : 132-141.
- [12] HARVEY P D, SABBAGH M N, HARRISON J E, et al. No evidence of neurocognitive adverse events associated with alirocumab treatment in 3 340 patients from 14 randomized Phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (5) : 374-381.
- [13] HIRSH RACCAH B, YANOVSKY A, TREVES N, et al. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) inhibitors and the risk for neurocognitive adverse events: a systematic review, meta-analysis and meta-regression[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 335: 7-14.
- [14] KIM H S, LEE S, KIM J H. Real-world evidence versus randomized controlled trial: clinical research based on electronic medical records[J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33 (34) : e213.
- [15] ROBIN X, TURCK N, HAINARD A, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves[J]. *BMC Bioinformatics*, 2011, 12: 77.
- [16] BÖHM R, VONHEHN L, HERDEGEN T, et al. Open-Vigil FDA-inspection of US American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6) : e0157753.
- [17] JI H H, TANG X W, DONG Z, et al. Adverse event profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 monoclonal antibodies alone or in combination: analysis of spontaneous reports submitted to FAERS[J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39(3) : 319-330.
- [18] SIAFIS S, PAPAISIS G. Detecting a potential safety signal of antidepressants and type 2 diabetes: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(10) : 2405-2414.
- [19] BJÖRKHEM I, MEANEY S. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(5) : 806-815.
- [20] JOSEPH J A, DENISOVA N, VILLALOBOS-MOLINA R, et al. Oxidative stress and age-related neuronal deficits[J]. *Mol Chem Neuropathol*, 1996, 28(1-3) : 35-40.
- [21] O'CONNELL E M, LOHOFF F W. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in the brain and relevance for neuropsychiatric disorders[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 609.
- [22] MANNARINO M R, SAHEBKAR A, BIANCONI V, et al. PCSK9 and neurocognitive function: should it be still an issue after FOURIER and EBBINGHAUS results? [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(5) : 1123-1132.
- [23] ADORNI M P, RUSCICA M, FERRI N, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, brain cholesterol homeostasis and potential implication for Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 120.
- [24] REITZ C. Dyslipidemia and dementia: current epidemiology, genetic evidence, and mechanisms behind the associations [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30, Suppl 2(2) : S127-S145.
- [25] GÜRGÖZE M T, MULLER-HANSMA A H G, SCHREUDER M M, et al. Adverse events associated with PCSK9 inhibitors: a real-world experience[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(2) : 496-504.
- [26] MEFFORD M T, ROSENSON R S, CUSHMAN M, et al. PCSK9 variants, low-density lipoprotein cholesterol, and neurocognitive impairment: reasons for geographic and racial differences in stroke study (REGARDS)[J]. *Circulation*, 2018, 137(12) : 1260-1269.
- [27] GIUGLIANO R P, MACH F, ZAVITZ K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7) : 633-643.

(收稿日期:2022-03-10 修回日期:2022-07-26)  
(编辑:舒安琴)