

小核酸药物 Inclisiran 降低低密度脂蛋白胆固醇治疗研究进展

李莎 王秀秀 熊峰

(西南交通大学医学院 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院, 四川 成都 610031)

【摘要】 心血管疾病是全球死亡的主要原因。血脂异常是心血管疾病最常见危险因素之一,而他汀类药物治疗已显示出一定局限性。inclisiran, 一种小干扰 RNA 分子,通过抑制低密度脂蛋白胆固醇代谢中前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 的合成,增加肝细胞膜上低密度脂蛋白受体的数量,已成为治疗高胆固醇血症的新药物。现就首个上市的作为预防心血管疾病的小核酸降脂药物 inclisiran 的作用机制,在低密度脂蛋白胆固醇治疗中的有效性及安全性研究进展做一综述。

【关键词】 心血管疾病;小核酸药物;Inclisiran;血脂紊乱;ORION

【DOI】10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2023. 07. 009

Treatment of Low-Density Lipoprotein Cholesterol with Small Nucleic Acid Drug Inclisiran

LI Sha, WANG Xiuxiu, XIONG Feng

(Southwest Jiaotong University College of Medicine, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease is the main cause of death worldwide. Dyslipidemia is one of the most common risk factors of cardiovascular disease, and statin therapy has shown some limitations. Inclisiran, a small interfering RNA molecule, increases the amount of low-density lipoprotein receptor on the liver membrane by inhibiting the synthesis of preprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in low-density lipoprotein cholesterol metabolism, becoming a new drug for the treatment of hypercholesterolemia. We review the mechanism, efficacy and safety of inclisiran, the first small nucleic acid lipid-lowering drug to be marketed for the prevention of cardiovascular disease, as well as in the treatment of hypercholesterolemia in this article.

【Key words】 Cardiovascular disease; Small nucleic acid drug; Inclisiran; Dyslipidemia; ORION

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是全球死亡的主要原因。据估计,2019 年农村、城市中 CVD 分别占死因的 46.74% 和 44.26%, 每 5 例死亡病例中就有 2 例死于 CVD。中国正面临人口老龄化和代谢危险因素持续流行的双重压力, CVD 负担仍将持续增加, 这将影响中国疾病防治策略和各种资源配置等多方面的需求^[1]。血脂异常是 CVD 最常见危险因素之一, 并导致主要不良心血管事件增加。家族性高胆固醇血症患者的冠心病风险明显高于普通人群。

他汀类药物目前作为动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 一级和二级预防的一线药物, 广泛用于治疗高胆固醇血症^[2]。但大型前瞻性研究和临床数据表明相当大比例的患者服用他汀类药物时, 即使使用最高耐受剂量, 也未能达到治疗目标, 而且可能出现包括横纹肌

溶解等严重副反应, 他汀类药物治疗逐渐显示出局限性^[3]。目前研究重点是开发他汀类药物的替代和/或辅助疗法。inclisiran, 一种小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA), 通过抑制低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 代谢中前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (preprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 的合成, 增加肝细胞膜上低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 的数量, 已成为治疗高胆固醇血症的新药物^[4]。2020 年 12 月, inclisiran 获得了欧洲药品管理局的批准, 用于原发性高胆固醇血症或混合性血脂异常的成人患者。

现就首个上市的作为预防 CVD 的小核酸降脂药物 inclisiran 的作用机制, 在 LDL-C 治疗中的有效性及安全性研究进展做一综述。

基金项目: 国家自然科学基金 (82270486)

通信作者: 熊峰, E-mail: xiong.feng05@163.com

1 小核酸药物 inclisiran 的结构与机制

1.1 小核酸药物

siRNA 又称短干扰 RNA 或沉默 RNA, 是长度为 20 ~ 25 个核苷酸的双链 RNA, 具有多种生物学特征。由此研发的小核酸药物通过小核苷酸组成的短链核酸干预靶基因表达, 主要包括反义寡核苷酸、siRNA、微 RNA、寡核苷酸适配子、CpG 寡核苷酸等, 通过不同途径实现治疗疾病的目的。研究已知 siRNA 主要参与干扰 RNA, 通过激活选择性基因表达的途径发挥作用, 从而靶向调节基因表达。作为小核酸药物之一的 siRNA 药物, 大幅改善了药物的安全性和靶向性问题^[5]。

1.2 inclisiran 的分子结构与作用机制

inclisiran (ALN-PCSsc 和 ALN-60212) 分子由 N-乙酰半乳糖胺碳水化合物结合的核苷酸链组成双链结构, 与唾液酸糖蛋白受体特异性结合, 是一种长效的合成 siRNA 分子, 靶向作用于肝细胞, 通过抑制 PCSK9 基因表达进而抑制 PCSK9 产生^[6], 这种作用机制使药物分子可同时降低胞内和胞外 PCSK9 蛋白水平, 从而更显著、持久地降低 LDL-C 水平。

PCSK9 在 LDL-C 代谢中的作用于 2003 年被发现^[7-8], PCSK9 是一种在脂质代谢中起关键作用的蛋白, 作为 LDL-C 代谢最重要的调节因子之一, 其分泌入血浆后, 与附着在 LDLR 的表皮生长因子 A 结构域形成复合物, 内化入肝细胞^[9]。有研究^[10-11]表明 PCSK9 蛋白通过细胞内途径伴随 LDLR 表达。PCSK9 通过上述机制促进肝细胞膜上 LDLR 在溶酶体中的降解^[12]。PCSK9 与 LDLR 结合内化入肝细胞, 肝细胞膜上 LDLR 减少, 血浆中 LDL-C 与 LDLR 结合减少, 血浆 LDL-C 清除减少, 从而使循环中 LDL-C 浓度增加。

inclisiran 的作用机制是 siRNA 通过细胞内结合效应使 RNA 诱导的沉默复合物, 选择性对信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 进行序列特异性降解, 从而抑制具有互补核苷酸序列的特定基因的表达^[13]。inclisiran 分子被整合到肝细胞中, 引导链与 RNA 诱导沉默复合物的多蛋白复合物结合。随后, 引导链与 PCSK9 的互补 mRNA 进行杂交, 诱导其降解。通过终止 PCSK9 的转录, inclisiran 增加了肝细胞膜上的 LDLR 数量, 从而使 LDL-C 浓度下降。值得注意的是, 递送到肝细胞的单个 siRNA 分子可以特异性地干扰多个 mRNA 分子的表达, 使沉默复合物在 mRNA 降解发生后仍保持活性, 因此具有长期疗效^[14]。

PCSK9 的发现促进了 PCSK9 抑制剂的发展, 其作用途径为增加肝细胞膜上 LDLR 的数量来降低 LDL-C 水平^[15]。PCSK9 抑制剂的研究包括抑制特定 mRNA

的翻译, 减少肝细胞分泌 PCSK9, 以及使用与该蛋白结合的单克隆抗体降低血清 PCSK9 浓度^[16]。目前有阿莫罗布单抗和依洛尤单抗这两种与 PCSK9 蛋白结合的完全人源特异性单克隆抗体获批准, 用于高胆固醇血症患者的常规治疗。

与 PCSK9 单克隆抗体几乎阻断循环中所有的 PCSK9 但不影响细胞内途径不同, inclisiran 在细胞内靶向抑制 PCSK9。inclisiran 潜在的不依赖于 LDLR 的作用机制, 可能在 LDLR 功能降低的家族性高胆固醇血症患者的管理中尤其有效。但还需进一步研究确定 inclisiran 是否存在不依赖于 LDLR 的作用, 这也可能是 inclisiran 相对于 PCSK9 单克隆抗体作用更持久的原因^[17], 并成为 PCSK9 单克隆抗体的潜在替代品。

1.3 inclisiran 的药效动力学及药代动力学

inclisiran 的前体 ALN-PCS 分子被包裹在脂质纳米颗粒中。动物模型研究^[14]显示球形结构使 PCSK9 mRNA 和蛋白浓度快速降低 70%, LDL-C 浓度持续 3 周下降 60%。在健康志愿者中, 药物输注 60 min 后的最大效果出现在随访第 3 天, PCSK9 蛋白浓度降低了 70%, LDL-C 水平降低了 40%。ALN-PCSsc 由 ALN-PCS 经修饰而来, 可用于静脉注射, 分子结构可显著提高稳定性和延长其生物活性。研究^[9]显示皮下注射药物大约 20 d 后, PCSK9 蛋白和 LDL-C 浓度的降低达到最大。ALN-PCSsc 剂量越大, 降脂作用持续时间越长, 给药 180 d 后, 低于 300 mg 的剂量未见降脂作用。

2 inclisiran 的临床研究

2.1 inclisiran 降低 LDL-C 的临床疗效

在 inclisiran 的 I 期试验 (NCT01437059)^[13]中, 共纳入 32 例 LDL-C 水平超过 116 mg/dL 的健康志愿者。24 例受试者随机分配接受 inclisiran (剂量为 0.015 ~ 0.4 mg/kg), 其中 3 例 0.015 mg/kg、3 例 0.045 mg/kg、3 例 0.09 mg/kg、3 例 0.15 mg/kg、6 例 0.25 mg/kg、6 例 0.4 mg/kg, 另有 8 例受试者接受安慰剂。观察结果显示不同剂量药物组与安慰剂组相比, 血清 PCSK9 及 LDL-C 较基线水平比较均有不同下降, 且呈剂量依赖性。其中最高剂量 (0.4 mg/kg) 给药后血清 PCSK9 及 LDL-C 水平降幅最大, 可使血清 PCSK9 水平降低近 70%, LDL-C 水平降低 40%。

I 期研究完成后为全面评估 inclisiran 而建立了 ORION 系列研究项目, 用来评估 inclisiran 在 ASCVD 高危人群、已确诊的 ASCVD 患者、家族性高胆固醇血症患者以及肝或肾损害患者中的有效性和安全性。

首个关于 inclisiran 降脂效果的 II 期研究是 ORION-1 (NCT02597127)^[18]。ORION-1 是一项多中

心、随机、安慰剂对照、多剂量递增的 inclisiran 试验。研究纳入 501 例 LDL-C 水平升高的 CVD 高风险患者,入组患者随机分配到 8 个研究组,全部受试者入组后分别给予安慰剂、200 mg、300 mg 或 500 mg 的 inclisiran。有 4 组受试者于首次用药后第 90 天,再次使用安慰剂、100 mg、200 mg 或 300 mg 的 inclisiran。其中第 1 天和第 90 天皮下注射 300 mg 给药 inclisiran 组在第 180 天时,LDL-C 的水平下降幅度最大。该组 PCSK9 水平平均下降 69.1%, LDL-C 水平下降 52.6%, 48% 的患者在第 180 天观察到 LDL-C < 50 mg/dL。inclisiran 组 PCSK9 和 LDL-C 水平降低与临床试验中使用的 PCSK9 单克隆抗体的降脂作用相比,持续时间更长,240 d 随访后 LDL-C 浓度的下降幅度为 26.7% ~ 47.2%,且与药物剂量有关。尽管所有剂量亚组在第 240 天 LDL-C 和 PCSK9 浓度与第 180 天相比有所升高,但与基线数据相比仍显著降低。这些数据表明为了实现更有效和持久的降脂治疗效果, inclisiran 合适的给药剂量间隔为 6 个月。

另外几项重要的 III 期临床研究是 ORION-9、ORION-10 和 ORION-11 研究^[19]。近期,这几项临床试验的汇总数据分析表明,成年患者中 inclisiran 在 17 个月期间均能降低约 51% 的 LDL-C,并与年龄不相关。这种有效和持续地降低 LDL-C 水平可通过每年两次剂量的 inclisiran 实现。ORION-9 研究纳入 400 例已接受最大耐受性降脂治疗但仍不达标的高危人群,于第 1 天、第 90 天、第 270 天和第 450 天随机接受 300 mg inclisiran 或安慰剂注射,平均随访 510 d。第 510 天时 inclisiran 组 LDL-C 水平的平均变化为 inclisiran 组降低 39.7%,而安慰剂组升高 8.2% (组间差异为 47.9%), inclisiran 组 PCSK9 水平降低 60.7%,而安慰剂组升高 17.7% (组间差异为 78.4%)。在欧洲和南非进行的 ORION-11 研究为期 18 个月,纳入患者为 ASCVD 且 LDL-C ≥ 70 mg/dL 的成人,评估 inclisiran 在 LDL-C ≥ 70 mg/dL 或 LDL-C ≥ 100 mg/dL 的 ASCVD 患者中在使用最大耐受剂量他汀类药物治疗后的疗效。2019 年欧洲心脏病学会展示了 ORION-11 研究 18 个月的结果,表明几乎所有使用 inclisiran 的患者都实现了 LDL-C 水平的降低,且具有与安慰剂相似的安全性和耐受性。

2.2 inclisiran 的药物安全性及耐受性

皮下给药安全性的第一阶段研究已于 2016 年底发表。I 期试验 (NCT01437059) 的研究主要终点是对药物的安全性和耐受性的评估^[13]。对照组与用药组的不良反应发生率无差异,证实 inclisiran 的耐受性良好。

ORION-2 研究是一项 II 期小型临床研究,旨在评估 inclisiran 在高强度他汀类药物和依折麦布背景治疗的家族性高胆固醇血症患者中的安全性、耐受性和有效性。纳入 4 例年龄 ≥ 12 岁的患者,研究开始时接受一次单剂量 inclisiran 300 mg,并分别在第 90 天或第 104 天接受第 2 剂量。第 90 天,所有参与者的 PCSK9 水平显著、持续下降了 48.7% ~ 83.6%;第 180 天,下降了 40.2% ~ 80.5%。有 3 例参与者在第 90 天实现了 LDL-C 水平持久下降 11.7% ~ 33.1%,在第 180 天下降了 17.5% ~ 37.0%;1 例参与者的 LDL-C 水平未能降低,该参与者对阿莫罗布单抗和依洛尤单抗均有不良反应史。该研究没有药物相关不良事件或注射部位反应的报道^[20]。

针对特殊人群使用 inclisiran, ORION-7 研究纳入了 31 例轻度、中度或重度肾功能损害与肾功能正常的参与者^[21],评估予以单剂量 inclisiran 皮下注射的药代动力学 (pharmacokinetics, PK)、药效动力学 (pharmacodynamics, PD)、安全性与耐受性。结果表明,四组受试者在第 60 天均可观察到 LDL-C 水平下降且无统计学差异 ($P = 0.17$),分别为肾功能正常 ($57.6\% \pm 10.7\%$),轻度 ($35.1\% \pm 13.5\%$),中度 ($53.1\% \pm 21.3\%$) 或重度 ($49.2\% \pm 26.6\%$) 肾功能损害。

Kallend 等^[22]在一项单中心临床研究中评估轻度、中度肝功能损害 (hepatic impairment, HI) 患者与肝功能正常 (normal hepatic function, NHF) 患者使用 inclisiran 的 PK、PD 和安全性。结果显示中度 HI 患者与 NHF 患者相比, inclisiran 的 PK 暴露增加了两倍,而 PD 相对不变。在轻度或中度 HI 患者中, inclisiran 通常是安全的,耐受性良好,无需调整剂量。Kallend 等^[23]的另一项研究关于对健康志愿者使用超治疗剂量的 inclisiran 是否影响心脏复极和传导。结果显示,高于治疗剂量 3 倍的 inclisiran (900 mg) 对 QTc 间期或其他心电图参数无影响,提供了更多关于 inclisiran 安全性的信息。

ORION-3 研究旨在评估长期皮下注射 inclisiran 和依洛尤单抗在 CVD 高风险和 LDL-C 水平升高的参与者中的有效性、安全性和耐受性。ORION-4 和 ORION-5 研究评估 inclisiran 对 ASCVD 患者临床结果的影响及 inclisiran 在家族性高胆固醇血症患者中的有效性、安全性和耐受性。inclisiran 在中国进行的研究是 ORION-14 (NCT04774003),研究目的是血清 LDL-C 水平升高的中国患者使用 inclisiran 的 PK/PD、安全性和耐受性。这几项研究均未发表研究结论^[24]。

2.3 inclisiran 的不良反应

据文献^[25]报道, inclisiran 最常见的不良反应是肌

痛、头痛、疲劳、鼻咽炎、背痛、高血压、腹泻和头晕。ORION-10 和 ORION-11 两项试验中 inclisiran 组的注射部位不良反应比安慰剂组更多,但两组的不良事件发生率大体相似。

其他不良反应观察报道中包括长期使用 inclisiran 治疗后,C 反应蛋白^[14]、炎症细胞因子肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 没有增加^[26],提示 PCSK9 不参与人体全身炎症过程,从而支持目前的 inclisiran 不会对 CVD 高危患者的免疫系统产生相关不良反应。这与抗 PCSK9 单克隆抗体临床试验结果一致。

ORION-1^[18] 显示 inclisiran 组的严重副作用,包括注射部位不良反应、丙氨酸氨基转移酶及天门冬氨酸氨基转移酶增高 3 倍以上、肌酸激酶增高 5 倍以上、死亡等,总发生率为 11%,而安慰剂组为 8%;试验后期全部患者中 inclisiran 组有 2 例死亡,第 1 例发生在单剂量 500 mg 组,该患者患有长期的心血管病变,第 2 例为两剂 200 mg 组中的 1 例男性患者,进入研究后经皮修复胸主动脉瘤后出现瘘管及脓毒症。其余研究未见死亡报告。

3 inclisiran 的卫生经济学评价

来自瑞士一项关于 inclisiran 的研究^[27] 显示,根据流行病学和真实世界数据,采用瑞士医疗体系进行研究,以每剂 inclisiran 的价格以及疾病负担和预算影响成本效益评估建议,为了具有成本效益,inclisiran 对可能符合条件的患者人群的合理价格范围为每年 3 600 ~ 6 000 美元。另一项研究^[28] 是在美国 ASCVD 患者中,确定 inclisiran 除标准治疗外的成本效益最高价格,进而确定 inclisiran 的合理价格,但研究未报道 inclisiran 的最终价格。

4 结论

降脂治疗在 CVD 预防中具有重要意义。尽管他汀类药物和依折麦布已被证实对 LDL-C 浓度和长期 CVD 风险有效,但仍有大量患者即使在最大耐受治疗上仍未达治疗目标。针对 PCSK9 蛋白的单克隆抗体的使用进一步降低了 CVD 患者的死亡率,是降脂治疗的一个里程碑。而首个小核酸降脂药物 inclisiran 则代表了肝细胞中 PCSK9 蛋白抑制的一种全新机制,其针对 PCSK9 的 mRNA,通过诱导 PCSK9 水平降低从而持久地降低 LDL-C 水平,PK 良好,每 3 ~ 6 个月给药一次,长效的给药方案比每日服用他汀类药物和每 2 ~ 4 周使用一次单克隆抗体在长期维持治疗目标中有优势。ORION 项目从多方面评估了 inclisiran 的有效性和安全性,基于 ORION 试验的积极结果,inclisiran 于 2020 年 12 月被欧盟批准用于原发性高胆固醇血症或混合性血脂异常的成人患者调脂治疗^[22]。已有关于

inclisiran 支付成本的效益分析。期待更多关于 inclisiran 的临床应用及相关研究结论。

参 考 文 献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2021》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2021》概述[J]. 中国心血管病研究,2022,20(7):577-596.
- [2] Waters DD. What the statin trials have taught us [J]. Am J Cardiol, 2006, 98(1):129-134.
- [3] Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, et al. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort 57, 885 statin-treated patients [J]. Atherosclerosis, 2016, 255: 200-209.
- [4] Dyrbus K, Osadnik T, Desperak P, et al. Evaluation of dyslipidaemia and the impact of hypolipidemic therapy on prognosis in high and very high risk patients through the Hyperlipidaemia Therapy in tErtiary Cardiologial cEnTer (TERCET) Registry [J]. Pharmacol Res, 2018, 132:204-210.
- [5] Bergeron N, Phan BA, Ding Y, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk [J]. Circulation, 2015, 132(17):1648-1666.
- [6] Dragan S, Serban MC, Banach M. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors: an emerging lipid-lowering therapy? [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2015, 20(2):157-168.
- [7] Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(3):928-933.
- [8] Barale C, Melchionda E, Morotti A, et al. PCSK9 biology and its role in atherothrombosis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11):5880.
- [9] Kosmas CE, Muñoz Estrella A, Sourlas A, et al. Inclisiran: a new promising agent in the management of hypercholesterolemia [J]. Diseases, 2018, 6(3):63.
- [10] Kosmas CE, Muñoz Estrella A, Skavdis A, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: a short review on the emerging data and therapeutic potential [J]. Ther Clin Risk Manag, 2020, 16:1031-1037.
- [11] Malo J, Parajuli A, Walker SW. PCSK9: from molecular biology to clinical applications [J]. Ann Clin Biochem, 2020, 57(1):7-25.
- [12] Kuzmich N, Andresyuk E, Porozov Y, et al. PCSK9 as a target for development of a new generation of hypolipidemic drugs [J]. Molecules, 2022, 27(2):434.
- [13] Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial [J]. Lancet, 2014, 383(9911):60-68.
- [14] Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9 [J]. N Engl J Med, 2017, 376(1):41-51.
- [15] Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice [J]. J Clin Invest, 2006, 116(11):2995-3005.
- [16] Kosmas CE, DeJesus E, Morcelo R, et al. Lipid-lowering interventions targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): an emerging chapter in lipid-lowering therapy [J]. Drugs Context, 2017, 6:212511.
- [17] Ray KK, Stoeckenbroek RM, Kallend D, et al. Effect of an siRNA therapeutic targeting PCSK9 on atherogenic lipoproteins: prespecified secondary end points in ORION 1 [J]. Circulation, 2018, 138(13):1304-1316.
- [18] Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol [J]. N Engl J Med, 2017, 376(15):1430-1440.

(下转第 621 页)

- [25] Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets[J]. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1257-1262.
- [26] Fatkhullina AR, Peshkova IO, Dzutsev A, et al. An interleukin-23-interleukin-22 axis regulates intestinal microbial homeostasis to protect from diet-induced atherosclerosis[J]. *Immunity*, 2018, 49(5): 943-957. e9.
- [27] Kahles F, Findeisen HM, Bruemmer D. Osteopontin: a novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes[J]. *Mol Metab*, 2014, 3(4): 384-393.
- [28] Zhang L, Wang T, Wang XQ, et al. Elevated frequencies of circulating Th22 cell in addition to Th17 cell and Th17/Th1 cell in patients with acute coronary syndrome[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e71466.
- [29] Takahashi J, Yamamoto M, Yasukawa H, et al. Interleukin-22 directly activates myocardial STAT3 (signal transducer and activator of transcription-3) signaling pathway and prevents myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(8): e014814.
- [30] Niu G, Wright KL, Ma Y, et al. Role of Stat3 in regulating p53 expression and function[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(17): 7432-7440.
- [31] Naito AT, Okada S, Minamino T, et al. Promotion of CHIP-mediated p53 degradation protects the heart from ischemic injury[J]. *Circ Res*, 2010, 106(11): 1692-1702.
- [32] Ye J, Ji QW, Liu JF, et al. Interleukin 22 promotes blood pressure elevation and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated mice[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): e005875.
- [33] Akbari H, Asadikaram G, Jafari A, et al. Atorvastatin, losartan and captopril may upregulate IL-22 in hypertension and coronary artery disease; the role of gene polymorphism[J]. *Life Sci*, 2018, 207: 525-531.
- [34] Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis[J]. *Lancet*, 2012, 379(9817): 738-747.
- [35] Kong Q, Wu W, Yang F, et al. Increased expressions of IL-22 and Th22 cells in the coxsackievirus B3-Induced mice acute viral myocarditis[J]. *Virology*, 2012, 9: 232.
- [36] Kong Q, Xue Y, Wu W, et al. IL-22 exacerbates the severity of CVB3-induced acute viral myocarditis in IL-17A-deficient mice[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(4): 1329-1335.
- [37] Sonnenberg GF, Nair MG, Kim TJ, et al. Pathological versus protective functions of IL-22 in airway inflammation are regulated by IL-17A[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(6): 1293-1305.
- [38] Guo Y, Wu W, Cen Z, et al. IL-22-producing Th22 cells play a protective role in CVB3-induced chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy by inhibiting myocardial fibrosis[J]. *Virology*, 2014, 11: 230.
- [39] Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1253-1267.
- [40] Ye J, Liu L, Ji Q, et al. Anti-interleukin-22-neutralizing antibody attenuates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 5635929.
- [41] Gu J, Zhou P, Liu Y, et al. Down-regulating Interleukin-22/Interleukin-22 binding protein axis promotes inflammation and aggravates diet-induced metabolic disorders[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 557: 111776.

收稿日期: 2022-12-02

(上接第 616 页)

- [19] Henney NC, Banach M, Penson PE. RNA silencing in the management of dyslipidemias[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(11): 69.
- [20] Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D, et al. Inclisiran durably lowers low-density lipoprotein cholesterol and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression in homozygous familial hypercholesterolemia: the ORION-2 pilot study[J]. *Circulation*, 2020, 141(22): 1829-1831.
- [21] Kosmas CE, Muñoz Estrella A, Sourlas A, et al. Inclisiran in dyslipidemia[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2021, 57(5): 311-319.
- [22] Kallend D, Stoekenbroek R, He Y, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment[J]. *J Clin Lipidol*, 2022, 16(2): 208-219.
- [23] Kallend D, Mason J, Smith PF, et al. An evaluation of a supratherapeutic dose of inclisiran on cardiac repolarization in healthy volunteers: a phase I, randomized study[J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(11): 2663-2672.
- [24] Toth PP, Bray S, Villa G, et al. Network meta-analysis of randomized trials evaluating the comparative efficacy of lipid-lowering therapies added to maximally tolerated statins for the reduction of low-density lipoprotein cholesterol[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(18): e025551.
- [25] Hardy J, Niman S, Pereira E, et al. A critical review of the efficacy and safety of inclisiran[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2021, 21(6): 629-642.
- [26] Landmesser U, Haghikia A, Leiter LA, et al. Effect of inclisiran, the small-interfering RNA against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, on platelets, immune cells, and immunological biomarkers: a pre-specified analysis from ORION-1[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(1): 284-291.
- [27] Galactionova K, Salari P, Mattli R, et al. Cost-effectiveness, burden of disease and budget impact of inclisiran: dynamic cohort modelling of a real-world population with cardiovascular disease[J]. *Pharmacoeconomics*, 2022, 40(8): 791-806.
- [28] Desai NR, Campbell C, Electricwala B, et al. Cost effectiveness of inclisiran in atherosclerotic cardiovascular patients with elevated low-density lipoprotein cholesterol despite statin use: a threshold analysis[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2022, 22(5): 545-556.

收稿日期: 2022-11-22