

小干扰 RNA 降脂药物英克司兰在心血管疾病中的研究进展

康雅隆 齐鸿飞 葛腾 彭涛 余婷 剧嘉欣 程草草 关芳 余湖斌 王海芳

(陕西中医药大学 陕西省及咸阳市中西医结合心血管病防治重点实验室, 陕西 咸阳 712000)

【摘要】 动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)是中国城乡居民死亡的第一位原因。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性血管病变,也是 ASCVD 的病变基础,其主要原因是脂质代谢障碍,故降低低密度脂蛋白胆固醇成为防治 ASCVD 的重要手段。小干扰 RNA 是一类新型降血脂药。目前,针对该类药物的循证证据和实践经验较少。首个小干扰 RNA 降脂药物英克司兰于 2023 年 8 月在中国获批上市。现介绍英克司兰治疗动脉粥样硬化的机制、与其他降脂药物合用的情况,以及其安全性和不良反应,以期为此类药物的临床应用提供参考。

【关键词】 心血管疾病;动脉粥样硬化;英克司兰;小干扰 RNA;血脂管理

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.06.012

Small Interfering RNA Lipid-Lowering Drug Inclisiran in Cardiovascular Disease

KANG Yalong, QI Hongfei, GE Teng, PENG Tao, YU Ting, JU Jiaxin, CHENG Caocao, GUAN fang, YU Hubin, WANG Haifang
(*Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi & Xianyang Key Laboratory of Integrated Traditional and Western Medicine for Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases, Xianyang 712000, Shaanxi, China*)

【Abstract】 Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is the first cause of death for urban and rural residents in China. Atherosclerosis is a chronic vascular inflammation and the pathological basis of ASCVD, and its main reason is lipid metabolism disorder. Therefore, reducing low-density lipoprotein cholesterol has become an important approach for the prevention and treatment of ASCVD. Small interfering RNA lipid-lowering drugs are novel lipid-lowering drugs. At present, there is little evidence-based evidence and practical experience for this class of drugs. Inclisiran, the first small interfering RNA lipid-lowering drug, was approved for sale in China in August 2023. In this article, we will review the anti-atherosclerotic mechanisms of inclisiran, its combined application with other lipid-lowering drugs, and the safety and adverse effects, and thus to provide supportive evidence in the future clinical application of more small interfering RNA lipid-lowering drugs.

【Keywords】 Cardiovascular disease; Atherosclerosis; Inclisiran; Small interfering RNA; Lipid management

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是全世界范围内威胁人类生命健康最主要的慢性非传染性疾病。心血管疾病也是中国城乡居民首位死亡原因,占死因构成比的 40% 以上^[1-2]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是 ASCVD 的病理基础,低密度脂蛋白是运载胆固醇进入外周组织细胞的脂蛋白颗粒,低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)被氧化修饰过量后会导致胆固醇沉积,可引起血小板积聚与血栓形成,直接促成 AS,从而诱发 ASCVD。LDL-C 升高是 ASCVD 明确的独立危险因素^[3], LDL-C 每降低 1.0 mmol/L, 血管事件的发生率至少降低 1/5^[4]。以降低 LDL-C 水平为目标的降脂治疗是目前公认的 ASCVD 重要治疗手段。目前临床常用的降血脂药包括他汀类药物、烟酸类药物、

胆固醇吸收抑制剂、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂。

他汀类药物是降脂治疗的基石,能显著降低 LDL-C 水平,从而减少 ASCVD 患者的心血管事件,但当药物剂量倍增时降脂效果只增加 6%^[5],副作用如肝损伤、肌肉损伤等限制了其进一步广泛应用^[6]。烟酸类药物具有降低 LDL-C 和升高高密度脂蛋白胆固醇的作用,但因其降低胰岛素敏感性,故存在增加代谢综合征和 2 型糖尿病的风险^[7]。胆固醇吸收抑制剂依折麦布可有效减少肠道内胆固醇的吸收,降低血浆胆固醇水平。有研究^[8]表明在使用他汀类药物基础上加用依折麦布能进一步降低 LDL-C 水平并改善心血管事件的结局。

肝细胞上表达的 LDL 受体(LDL receptor, LDLR)

基金项目: 陕西省感染与免疫疾病重点实验室开放课题(2022-ZD-3); 陕西省教育厅专项科研计划(21JK0606); 咸阳市中西医结合防治炎症性疾病研究科技创新团队(L2022CXNLTD003)

通信作者: 王海芳, E-mail: wanghaifang03@126.com

在脂质代谢中起着重要作用。血液中的 LDL-C 与 LDLR 结合后被转运至肝细胞, LDL-C 被溶酶体分解, LDLR 则回到肝细胞表面被再利用^[9]。肝细胞 LDLR 途径可清除约 90% 的胆固醇。研究^[10]证明 PCSK9 可特异性结合 LDLR, 抑制肝细胞对 LDL-C 的清除而使血清 LDL-C 水平升高。因此, 利用 PCSK9 抑制剂提高 LDLR 表达是降低血液胆固醇水平的有效手段。

PCSK9 抑制剂与他汀类药物联用可进一步降低心血管事件发生率和死亡率, 因此可作为他汀类药物不耐受或最大耐受量治疗后仍发生 ASCVD 的新治疗手段^[10], 但因其需频繁皮下注射, 且价格较为昂贵使得患者的用药依从性变差。随着小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 技术的发展与应用, 降脂治疗进入了新阶段。2023 年 8 月, 新型 siRNA 降脂药物英克司兰 (inclisiran) 在中国批准上市。现就 inclisiran 目前在心血管疾病中的研究进展做一综述。

1 inclisiran 的作用机制

inclisiran 是一种由 20 ~ 22 个核苷酸组成的短链 PCSK9 siRNA, 通过干扰 PCSK9 的基因表达而减少其蛋白合成, 从而长期和显著降低 LDL-C 水平。

未经修饰的 siRNA 因分子太大不能自由穿过细胞膜, 易被肾小球迅速滤过清除或被核酸酶降解^[11]。化学修饰可增强药物对核酸酶的抵抗能力而显著提高药效。inclisiran 核酸化学修饰主要是指核糖和磷酸二酯键的部分基团被替代, 包括核糖-2'-甲氧基修饰、

核糖-2'-氟代修饰、硫代磷酸二酯键、2'-脱氧和 N-乙酰半乳糖胺 (N-acetylgalactosamine, GalNAc) 偶联^[12-13]。这些修饰显著增加药物稳定性, 可有效避免提前降解, 从而延长药效持续时间^[14]。

siRNA 能否有效递送是限制其临床应用的另一关键问题。在现有递送技术中, 脂质纳米颗粒递送系统是把 siRNA 包裹在脂质体内, 和细胞膜的双层脂质层融合后进入细胞内以减少药物降解, 但脂质体本身具有的免疫原性可能会带来安全性问题^[15]。目前代谢性疾病领域使用最广泛的是 GalNAc 递送系统, 该系统具有高效率、精准靶向作用和避免刺激免疫系统等优点^[16]。GalNAc 的去唾液酸糖蛋白受体 (asialoglycoprotein receptor, ASGPR) 配体与 siRNA 偶联, 可将足量 GalNAc-siRNA 缀合物带入肝细胞内, 通过降解 PCSK9 的 mRNA 而抑制其合成^[17-18]。

inclisiran 的体内过程如下: (1) 进入血液循环后, GalNAc-siRNA 与 ASGPR 结合, 通过胞吞进入肝细胞; (2) 经胞吞后形成囊泡长期储存于内体中缓慢释放; (3) 释放入细胞质, 与细胞内 RNA 诱导沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC) 相结合, siRNA-RISC 复合物可持续作用数周; (4) siRNA-RISC 复合物与引导链结合后成为成熟的 siRNA-RISC 复合物; (5) 成熟的 siRNA-RISC 复合物可特异性识别并降解 PCSK9 mRNA, 从而阻断其蛋白合成^[19-20]。inclisiran 缓释过程如图 1 示。

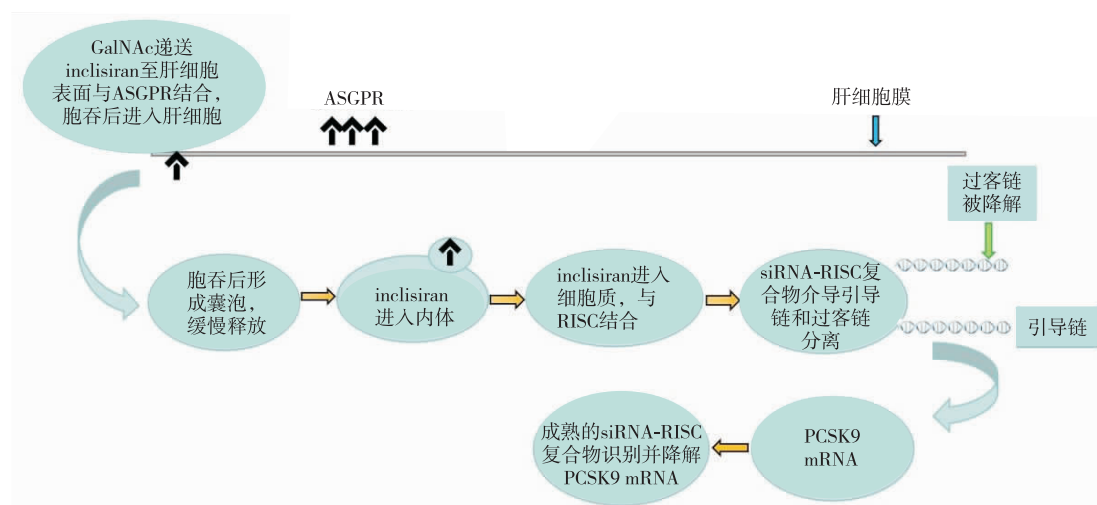


图 1 inclisiran 的缓释过程

2 inclisiran 的临床应用

inclisiran 在中国获批的适应证包括: (1) 作为饮食治疗的辅助疗法, 用于成人原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常患者的治疗^[21]; (2) 使用最大耐受剂量他汀类药物后 LDL-C 水平仍未降至满意者, 可选择该药与其他降血脂药联合使用; (3) 可单独应用于他

汀类不耐受或禁忌情况。2023 年 7 月 10 日, 美国食品药品监督管理局将 inclisiran 的适应证范围扩大至存在危险因素但尚未发生心血管事件的原发性高脂血症患者^[22]。

inclisiran 的用法用量为单次 284 mg 皮下注射, 首次注射 90 d 后注射第 2 次, 后续每隔 180 d 注射 1 次。

由 PCSK9 单抗换用 inclisiran 的方法为末次使用 PCSK9 单抗后立即使用 inclisiran (建议 2 周内完成换药)。

2021 年 12 月在中国开展了 inclisiran 的真实世界研究^[23]。2023 年 4 月欧洲心脏病学会预防心脏病学大会上首次公布了该研究的中期分析结果:首针后第 90 天,患者平均 LDL-C 水平降低 40.2%;维持原有降脂治疗并加用 inclisiran 者平均 LDL-C 水平降低 53.3%。在安全性方面,目前为止尚未报告因停药导致的不良反应或其他与治疗相关的严重不良事件。

2.1 ASCVD

ORION-10 试验(ASCVD 患者)和 ORION-11 试验(ASCVD 或 ASCVD 高危患者)^[24-25]将接受最大耐受剂量他汀类药物治疗后,LDL-C 水平仍高的患者以 1:1 的比例随机分配到 inclisiran 组或安慰剂组,在第 1 天、第 90 天给药,此后每 180 d 给药 1 次,持续 540 d。结果显示在 ORION-10 试验中,inclisiran 组 LDL-C 水平降低 52.3%,在 ORION-11 试验中,inclisiran 组 LDL-C 水平降低 49.9%,不良心血管事件风险降低 25%^[26]。Cordero 等^[27]对 inclisiran 近期的研究进行荟萃分析,共纳入 57 431 例患者(1 592 例接受 inclisiran 治疗,28 259 例接受 PCSK9 抑制剂治疗),结论为 inclisiran 与 PCSK9 抑制剂在降低 LDL-C 方面效果相近。

另一项临床试验 ORION-4^[26]将于 2024 年 12 月完成。此试验中约 15 000 例年龄 >55 岁且既往存在 ASCVD 的受试者被随机分为 inclisiran 组和安慰剂组,随访时间约为 5 年,试验主要终点为首次发生冠心病死亡、心肌梗死、缺血性卒中或紧急冠状动脉血运重建术等不良心血管事件,旨在为该药减少 ASCVD 患者主要不良心血管事件和改善预后的效果进行评估^[28]。

此外,一项包含 3 660 例患者的临床随机试验^[29]数据显示,与安慰剂组相比,inclisiran 组 LDL-C 水平降低 51%,不良心血管事件发生率降低 24%。同时,inclisiran 对于 ASCVD 的新型残余风险脂蛋白 a [lipoprotein(a), Lp(a)] 也具有降低作用^[25,30]。

2.2 杂合子家族性高胆固醇血症和纯合子家族性高胆固醇血症

ORION-9 试验的Ⅲ期临床研究评估 inclisiran 对杂合子家族性高胆固醇血症(heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH)的疗效。482 例接受最大耐受剂量降脂治疗,但 LDL-C 水平仍 >5.6 mmol/L 的 HeFH 成人患者在第 1、90、270 和 450 天皮下注射 300 mg inclisiran 或安慰剂,第 510 天时,inclisiran 组较安慰剂组 LDL-C 水平降低 47.9%,90~540 d 平均降

低 44.3%。inclisiran 组 LDL-C 水平明显低于安慰剂组,且给药频率低,安全性好^[25,31]。

ORION-5 试验受试对象包括 56 例纯合子家族性高胆固醇血症(homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)患者,均为接受最大耐受剂量的降 LDL-C 治疗(联合或不联合脂蛋白单采术)但 LDL-C 水平仍高者。第 1 部分为 6 个月的双盲安慰剂对照试验,患者以 2:1 的比例随机接受 inclisiran 或安慰剂;第 2 部分为 18 个月的开放标签、单组临床试验,第 1 部分中的 inclisiran 组维持不变,安慰剂患者在第 2 部分改用 inclisiran,该研究主要终点是第 150 天时 LDL-C 水平变化,结果显示 HoFH 患者 PCSK9 水平降低 60.6%, LDL-C 水平降低 1.68%,降低不明显^[32]。全程患者对 inclisiran 耐受性良好。

3 与其他降脂药物联合应用

3.1 inclisiran 与他汀类药物

他汀类药物可增加血浆 PCSK9 蛋白水平,对 LDL-C 降低产生负向影响。inclisiran 从上游抑制 PCSK9 蛋白合成,与他汀类药物合用可抵消其不良影响,进一步改善血脂水平,安全性和有效性均优于他汀类药物单药治疗。siRNA 降脂药物共识^[20]推荐:他汀类药物治疗不达标或因不良反应使用受限的患者,可选择 inclisiran 联合用药,且联合用药的安全性和有效性均优于他汀类药物单药治疗剂量。

3.2 inclisiran 与 PCSK9 单克隆抗体

PCSK9 单克隆抗体(monoclonal antibodies, mAb)通过与 PCSK9 蛋白结合而发挥降脂作用^[33-34]。研究^[35]证实依洛尤单抗和阿利西尤单抗可显著降低平均 LDL-C 水平(50%~70%),同时还降低甘油三酯及 Lp(a)水平,升高高密度脂蛋白胆固醇水平。研究证明 PCSK9 mAb 可降低心血管疾病风险,inclisiran 具有相似的降低 LDL-C 作用,但其是否可以改善 ASCVD 患者的心血管结局还缺乏充足的证据。一项真实世界临床研究^[36]将 65 例降脂治疗后 LDL-C 仍不达标的 ASCVD 高风险患者分为 A 组、B 组。其中 A 组都给予 inclisiran 进行治疗,受试者包括首次接受 inclisiran 治疗者和停用 PCSK9 mAb >3 个月者;B 组包括最后一次使用 PCSK9 mAb 后转换为 inclisiran 者。3 个月时,A 组患者 LDL-C 降低 38%,联合使用他汀类药物者 LDL-C 降低 45%,然而 B 组患者 LDL-C 升高 38%。B 组患者 LDL-C 水平升高,表明与 PCSK9 mAb 相比,inclisiran 降低 LDL-C 的能力较弱。

两种药物干预 PCSK9 作用的位置不同。PCSK9 mAb 无法通过细胞膜进入细胞浆,故无法抑制细胞内的 PCSK9^[37],而 inclisiran 可有效干预细胞内外 PCSK9

功能。在抗药性方面,目前尚未发现 inclisiran 产生抗药抗体。

4 inclisiran 的不良反应

在 ORION-9、ORION-10 和 ORION-11 的Ⅲ期临床试验中,inclisiran 治疗组和安慰剂组患者注射部位不良反应发生率分别为 8.2% 和 1.4%。不良反应包括注射部位的皮疹、红斑和疼痛,均为一过性,消退后无后遗症。肝功能、肾功能、肌酸激酶和血小板计数与安慰剂组无明显差别^[25]。

5 inclisiran 在特殊人群中的应用

针对肝功能不全受试者的 ORION-6 研究^[38]表

明:轻度和中度肝损伤患者应用 inclisiran 的安全性和耐受性良好,尚未对重度肝功能不全患者进行研究。

针对肾功能不全受试者的 ORION-7 研究^[39]表明:inclisiran 用于轻度、中度和重度肾功能不全患者无需调整剂量。目前尚缺乏 inclisiran 对血液透析的药物代谢动力学影响的证据,但考虑到 inclisiran 通过肾脏清除,建议给药后至少 72 h 内不进行血液透析。

老年患者和年轻患者应用 inclisiran 未观察到总体安全性差异,认为老年患者无需调整剂量。由于研究数据不足,不推荐妊娠期、哺乳期的妇女使用 inclisiran。inclisiran 的临床研究见表 1。

表 1 inclisiran 的临床研究

试验名称	样本量/例	研究对象	试验终点指标	试验方法	试验结果	状态
inclisiran 中国真实世界研究 ^[23]	46	原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常	LDL-C 降低百分比	46 例接受 inclisiran 治疗,28 例在第 90 天检测 LDL-C 水平	平均 LDL-C 降低 40.2%;如原有降脂方案加用 inclisiran 者平均 LDL-C 降低 53.3%	进行中
ORION-11 ^[24-25]	1 617	ASCVD 或 ASCVD 高危人群 (2 型糖尿病、家族性高胆固醇血症或 Framingham 心血管风险评分≥20%)		inclisiran 组:最大耐受剂量他汀类药物+inclisiran; 对照组:最大耐受剂量他汀类药物+安慰剂	inclisiran 组 LDL-C 降低 49.9%	完成
ORION-10 ^[24-25]	1 561	ASCVD 患者且 LDL-C ≥ 1.80 mmol/L			inclisiran 组 LDL-C 降低 52.3%	
ORION-9 ^[25,31]	482	HeFH			inclisiran 组 LDL-C 降低 47.9%, 90~540 d 平均降低 44.3%	
ORION-4 ^[28]	15 000	ASCVD 且 LDL-C 控制不佳者	主要不良心血管事件	inclisiran 组和安慰剂组 (第 1 天、第 90 天皮下注射,后续每 180 d 给药 1 次)	预计于 2024 年 12 月完成	进行中
ORION-5 ^[32]	56	HoFH	第 150 天 LDL-C 降低百分比	第 1 部分为 6 个月的双盲安慰剂对照试验,患者以 2:1 的比例随机接受 inclisiran 或安慰剂;第 2 部分为 18 个月的开放标签、单组临床试验,第 1 部分中的 inclisiran 组维持不变,安慰剂组在第 2 部分改用 inclisiran	PCSK9 降低 60.6%,LDL-C 降低 1.68%	进行中
inclisiran 临床研究 ^[36]	65	LDL-C 不达标且 ASCVD 高风险患者	LDL-C 降低百分比	A 组:inclisiran 组; B 组:末次使用 PCSK9 mAb 后换为 inclisiran	180 d 时,第 1 组 LDL-C 降低 38%,联合他汀类药物者降低 45%;第 2 组 LDL-C 升高 38%	完成
ORION-6 ^[38]	28	肝损害患者	不同肝功能的药物代谢动力学	单次皮下注射 inclisiran (300 mg)	正常和轻度肝损害者 LDL-C 和 PCSK9 降低幅度相同,中度肝损害者降低幅度稍小	完成
ORION-7 ^[39] (1 期)	31	肾损害患者	不同肾功能的药物代谢动力学	单次皮下注射 inclisiran (300 mg)	所有组患者的 PCSK9、LDL-C 均降低,幅度相似	完成
ORION-1 ^[40] 第二阶段	501	LDL-C 增高的 ASCVD 高风险患者	LDL-C 降低百分比	单剂组在第 1 天接受 inclisiran (200、300、500 mg)或安慰剂,双剂组第 1 天、第 180 天接受相同剂量。	第 180 天单剂组 LDL-C 下降 27.9%~41.9%,双剂组 LDL-C 下降 35.5%~52.6%	完成
ORION-3 ^[41]	497	完成 ORION-1 者	第 210 天 LDL-C 降低百分比	inclisiran 组:2 次/年 inclisiran 300 mg 皮下注射; 安慰剂组:2 次/周依洛尤单抗 140 mg 皮下注射,360 d 后切换为 inclisiran	第 210 天 LDL-C 降低 47.5%,4 年平均降低 44.2%;PCSK9 4 年平均降低 62.2%~77.8%。	进行中

6 其他 siRNA 降脂药物

除针对 LDL-C 作为降脂靶点的 inclisiran 以外,目前尚有针对性针对其他降脂靶点的多个 siRNA 药物正在进行临床研究。例如,Lp(a)也参与了 ASCVD 的病理生理过程^[42],olpasiran 和 SLN360 是作用于 Lp(a)的 siRNA 药物,通过靶向干扰肝细胞内 Lp(a)的基因表达从而减少肝脏中 Lp(a)的合成^[43-44]。ARO-ANG3 和 ARO-APOC3 分别通过靶向干扰血管生成素样蛋白 3 和载脂蛋白 C-III,以降低甘油三酯水平^[45-46]。siRNA 降脂药物的研发有望使更多患者获益。

7 总结与展望

降脂治疗可降低 ASCVD 风险。他汀类药物可显

著降低 LDL-C 水平和 ASCVD 风险,当 LDL-C 不达标时,联用 PCSK9 mAb 是进一步降低 LDL-C 的有效手段。inclisiran 在肝细胞中靶向降解 PCSK9 mRNA,更接近降脂源头,在降脂治疗中具有里程碑式的意义。多个临床试验已证明了 inclisiran 在持续降低 PCSK9 和 LDL-C 方面的有效性和安全性,而 inclisiran 是否能降低 ASCVD 风险,则有待大样本临床研究提供更全面、更客观的证据(见图 2)。相比每日口服他汀类药物及每 2~4 周注射 1 次单抗药物,inclisiran 具有给药频率低,患者依从性好的优势。价格高昂是限制其推广应用的重要因素,若能降低成本,或可作为高脂血症患者联合降脂治疗的新选择。

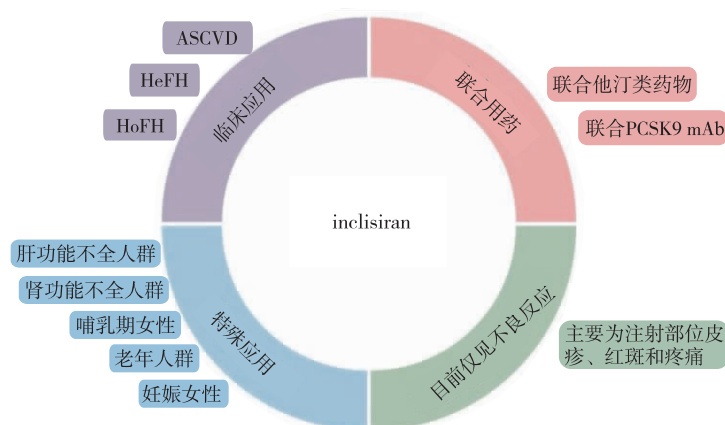


图 2 inclisiran 的研究进展

参考文献

- [1] 王增武,刘静,李建军,等.中国血脂管理指南(2023年)[J].中国循环杂志,2023,38(3):237-271.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组,胡盛寿.中国心血管健康与疾病报告2022概要[J].中国循环杂志,2023,38(6):583-612.
- [3] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. Eur Heart J, 2017, 38(32):2459-2472.
- [4] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials[J]. Lancet, 2010, 376(9753):1670-1681.
- [5] Bonovas S, Nikolopoulos G, Sitaras NM. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol[J]. Lancet, 2011, 377(9767):715-716.
- [6] 李永林,司春婴,顾问,等. PCSK9 抑制剂和 Inclisiran 在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(4):439-443.
- [7] 谢坤,李勇,高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6):621-633.
- [8] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2015, 372(25):2387-2397.
- [9] 侯立强,孙燕,任雷,等. 新型 siRNA 药物: inclisiran 在降脂治疗中的研究进展[J]. 中国医药导刊, 2023, 25(2):140-145.
- [10] Gallego-Colon E, Daum A, Yosefy C. Statins and PCSK9 inhibitors: a new lipid-lowering therapy[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 878:173114.
- [11] Shadid M, Badawi M, Abulrob A. Antisense oligonucleotides: absorption, distribution, metabolism, and excretion[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2021, 17(11):1281-1292.
- [12] Shen X, Corey DR. Chemistry, mechanism and clinical status of antisense oligonucleotides and duplex RNAs[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(4):1584-1600.
- [13] Khvorov A. Oligonucleotide therapeutics—A new class of cholesterol-lowering drugs[J]. N Engl J Med, 2017, 376(1):4-7.
- [14] Brown CR, Gupta S, Qin J, et al. Investigating the pharmacodynamic durability of GalNAc-siRNA conjugates[J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(21):11827-11844.
- [15] Bogaert B, Sauvage F, Guagliardo R, et al. A lipid nanoparticle platform for mRNA delivery through repurposing of cationic amphiphilic drugs[J]. J Control Release, 2022, 350:256-270.
- [16] Crooke ST, Witzum JL, Bennett CF, et al. RNA-targeted therapeutics[J]. Cell Metab, 2018, 27(4):714-739.
- [17] Lu Y, Huang W, Li M, et al. Exosome-based carrier for RNA delivery: progress and challenges[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(2):598.
- [18] Henney NC, Banach M, Penson PE. RNA silencing in the management of dyslipidemias[J]. Curr Atheroscler Rep, 2021, 23(11):69.
- [19] Weng Y, Xiao H, Zhang J, et al. RNAi therapeutic and its innovative biotechnological evolution[J]. Biotechnol Adv, 2019, 37(5):801-825.
- [20] 赵紫楠,史琛,胡欣,等. 小干扰 RNA 降脂药物药学专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(1):9-17.
- [21] 张磊,智昱,刘丽,等. 新型小干扰 RNA 降脂药物 Inclisiran 研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2022, 27(2):176-178.
- [22] FDA. Inclisiran instruction [EB/OL]. (2023-07-07) [2023-08-08]. <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda-docs/label/2023/214012s009lbl.pdf>.

- placental fibroblasts and the effect of oxygen [J]. *Placenta*, 2003, 24 (4): 316-325.
- [33] Kylo HM, Wang D, Lorca RA, et al. Adaptive responses in uteroplacental metabolism and fetoplacental nutrient shuttling and sensing during placental insufficiency[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324 (6): E556-E568.
- [34] Duan X, Liu X, Zhan Z. Metabolic regulation of cardiac regeneration[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 933060.
- [35] Lopaschuk GD, Jaswal JS. Energy metabolic phenotype of the cardiomyocyte during development, differentiation, and postnatal maturation[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 56 (2): 130-140.
- [36] André E, de Pauw A, Verdoy R, et al. Changes of metabolic phenotype of cardiac progenitor cells during differentiation: neutral effect of stimulation of AMP-activated protein kinase[J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28 (22): 1498-1513.
- [37] Chen H, Yong W, Ren S, et al. Overexpression of bone morphogenetic protein 10 in myocardium disrupts cardiac postnatal hypertrophic growth[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (37): 27481-27491.
- [38] Sun L, Yu J, Qi S, et al. Bone morphogenetic protein-10 induces cardiomyocyte proliferation and improves cardiac function after myocardial infarction[J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115 (11): 1868-1876.
- [39] Xiang Q, Yang B, Li L, et al. Critical role of Lin28-TNFR2 signalling in cardiac stem cell activation and differentiation[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (4): 2943-2953.
- [40] Zheng YW, Zhang L, Wang Y, et al. Thyroid cancer 1 (C8orf4) shows high expression, no mutation and reduced methylation level in lung cancers, and its expression correlates with β -catenin and DNMT1 expression and poor prognosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (38): 62880-62890.
- [41] Ren Z, Liu J, Yao L, et al. Glutamate receptor ionotropic, kainate 1 serves as a novel tumor suppressor of colorectal carcinoma and predicts clinical prognosis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20 (6): 167.
- [42] Deisl C, Fine M, Moe OW, et al. Hypertrophy of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes supported by positive feedback between Ca^{2+} and diacylglycerol signals[J]. *Pflügers Arch*, 2019, 471 (8): 1143-1157.
- [43] Du J, Zheng L, Gao P, et al. A small-molecule cocktail promotes mammalian cardiomyocyte proliferation and heart regeneration[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29 (4): 545-558. e13.
- [44] Tohyama S, Hattori F, Sano M, et al. Distinct metabolic flow enables large-scale purification of mouse and human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12 (1): 127-137.

收稿日期: 2023-10-29

(上接第 533 页)

- [23] Huo Y, Fang PH, Lou HD, et al. Real-world early effectiveness and safety of inclisiran in China pilot zone: an interim analysis of 3-month data from a prospective non-interventional cohort study [C]. Amsterdam: ESC Preventive Cardiology Congress, 2023.
- [24] Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (16): 1507-1519.
- [25] Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77 (9): 1182-1193.
- [26] Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44 (2): 129-138.
- [27] Cordero A, Santos-Gallego CG, Facila L, et al. Estimation of the major cardiovascular event prevention with Inclisiran[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 313: 76-80.
- [28] Kosmas CE, Munoz EA, 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.
- [29] Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, et al. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 134: 69-73.
- [30] Ray KK, Stoeckenbroek RM, Kallend D, et al. Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: one-year follow-up of the ORION-1 randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4 (11): 1067-1075.
- [31] Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (16): 1520-1530.
- [32] Raal F, Durst R, Bi R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: results from the ORION-5 randomized clinical trial[J]. *Circulation*, 2024, 149 (5): 354-362.
- [33] Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2014, 54: 273-293.
- [34] 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.
- [35] Huynh K. Dyslipidaemia. Assessing the efficacy and safety of evolocumab and alirocumab[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12 (5): 261.
- [36] Mulder J, Galema-Boers A, Roeters VIJ. First clinical experiences with inclisiran in a real-world setting[J]. *J Clin Lipidol*, 2023, 17 (6): 818-827.
- [37] Cunningham D, Danley DE, Geoghegan KF, et al. Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14 (5): 413-419.
- [38] Kallend D, Stoeckenbroek 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.
- [39] Wright RS, Collins MG, Stoeckenbroek RM, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of inclisiran: an analysis of the ORION-7 and ORION-1 studies[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95 (1): 77-89.
- [40] 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.
- [41] Lamb YN. Correction to: inclisiran: first approval [J]. *Drugs*, 2021, 81 (9): 1129.
- [42] Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (24): 2313-2330.
- [43] O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387 (20): 1855-1864.
- [44] O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, 等. Olpasiran 治疗动脉粥样硬化性心血管疾病患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39 (4): 482.
- [45] Ginsberg HN, Goldberg IJ. Broadening the scope of dyslipidemia therapy by targeting APOC3 (apolipoprotein C3) and ANGPTL3 (angiopoietin-like protein 3) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43 (3): 388-398.
- [46] Mercep I, Strik D, Sliskovic AM, et al. New therapeutic approaches in treatment of dyslipidaemia—A narrative review [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15 (7): 839.

收稿日期: 2023-12-12