

一种新型的治疗血脂异常的干扰小 RNA 药物 Inclisiran

孟凡华 付真彦

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】 Inclisiran 是第一个用于降血脂的干扰小 RNA 药物, 它能特异性抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 的合成, 从而降低低密度脂蛋白胆固醇, 具有良好的有效性和安全性。现综述目前国内外关于 Inclisiran 作为降脂药物预防心血管疾病的作用机制、有效性和安全性。

【关键词】 Inclisiran; RNA; 血脂异常; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.02.018

Inclisiran, A New Small Interfering RNA Drug for Treatment of Dyslipidemia

MENG Fanhua, FU Zhenyan

(Heart Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China)

【Abstract】 Inclisiran is the first small interfering RNA drug for lipid lowering, which can specifically inhibit the synthesis of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, thus lowering LDL cholesterol, with good efficacy and safety. This review summarizes the mechanism, effectiveness and safety of inclisiran as a lipid-lowering drug to prevent cardiovascular diseases.

【Key words】 Inclisiran; RNA; Dyslipidemia; PCSK9

低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 升高是动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的重要危险因素, LDL-C 是防控 ASCVD 的首要干预靶点^[1-2]。降低 LDL-C 首选他汀类 (statins) 降脂药物^[3-5]。然而, 多项大型临床研究发现, 他汀类药物规范化治疗 6 个月, LDL-C 水平的下降幅度却不尽相同^[6-7]。此外, 即使服用最高可耐受剂量的他汀类药物, 也有相当一部分患者仍未达到治疗目标^[8-9]。增加他汀类药物剂量的同时, 肌痛和横纹肌溶解等不良反应发生率亦随之增加^[10-11]。这些不良反应是导致他汀类药物治疗中断的主要原因。因此, 研究安全有效的新型降脂药物对于 ASCVD 意义重大。

近年来, 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂的新型降脂药物受到越来越多的关注, 取得了令人瞩目的进展。PCSK9 是一种肝细胞合成的丝氨酸蛋白酶。当 PCSK9 分泌入血后, 可结合到低密度脂蛋白受体的 EGF-A 结构域上, 被肝细胞内吞到溶酶体降解。而低

密度脂蛋白受体又是肝细胞摄取并代谢血液 LDL-C 的关键因子^[12-13]。因此, 抑制 PCSK9 表达, 减少低密度脂蛋白受体降解, 为降脂提供了新的治疗靶点^[14-15]。PCSK9 在血脂代谢中的作用被确定后不久, 人们就尝试通过抑制特定信使 RNA (mRNA) 翻译, 降低肝细胞分泌 PCSK9 以及使用单克隆抗体降低血清 PCSK9 浓度^[16-17]。目前单克隆抗体获得了监管部门批准上市, Alirocumab 和 Evolocumab 两种抗体可用于高胆固醇血症患者的常规治疗。此外, 第三种单克隆抗体 Bococizumab 已在临床中进行了评估。但单克隆抗体仍存在一些亟需考虑的问题, 如单克隆抗体仅与血清中的 PCSK9 部分发生相互作用, 不能影响肝细胞内 PCSK9, 对周围神经认知功能的影响以及中和抗体的产生等^[18-19]。

Inclisiran 是一种干扰小 RNA (small interfering RNA, siRNA) 的药物, 可在转录后水平持续抑制 PCSK9 的合成。本文综述了目前国内外关于 Inclisiran 作为降脂药物预防心血管疾病的作用机制、有效性和安全性。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81970380)

通信作者: 付真彦, E-mail: fuzhenyan316@126.com

1 Inclisiran 分子结构与性质

Inclisiran (ALN-PCSsc; ALN-60212) 是一种合成的短链 siRNA, 它可抑制 PCSK9 基因的表达^[20]。Inclisiran 分子被整合到肝细胞中, Inclisiran 引导链便会与 PCSK9 mRNA 特异性结合, 形成沉默复合物并诱导其降解。沉默复合物在 PCSK9 mRNA 降解后仍保持活性。由于这种独特的作用机制, 该药物可同时降低细胞内和细胞外 PCSK9 蛋白水平, 从而导致 LDL-C 浓度持续大量降低。

2 药理学作用

Inclisiran 是由 ALN-PCS 分子被包含在脂质纳米颗粒中。在动物实验中, Inclisiran 可使 PCSK9 mRNA 迅速沉默 70%, LDL-C 较基线水平降低 60%, 持续 3 周^[21]。在健康受试者中, 注射该药最大的效果是在随访第 3 天 PCSK9 水平降低了 70%, LDL-C 水平降低了 40%^[22]。ALN-PCSsc 具有 3-N-乙酰半乳糖胺 (GalNAc) 结构。GalNAc 与肝细胞上的去唾液酸糖蛋白受体互补。GalNAc 可通过增加 ALN-PCSsc 对肝细胞膜的黏附力和特异性, 显著提高临床疗效和减少作用时间。ALN-PCSsc 已证明静脉内给药后 24 h, 血清中无该药物分子, 这证实该药物流入肝脏。修饰分子的另一临床益处来自药物的给药方式。ALN-PCS 需静脉注射, 而 ALN-PCSsc 可皮下注射。

3 药代动力学

ALN-PCS 静脉输注 60 min 后血药浓度达到峰值。血药浓度曲线下的最大浓度与其剂量呈相对线性关系^[22]。ALN-PCSsc 分子结构的修饰导致稳定性的大幅提高和生物学活性的延长^[23]。在对小鼠进行的研究中, 皮下注射药物约 20 d 后, PCSK9 蛋白和 LDL 浓度的降低最大, 与给药剂量无关。ALN-PCSsc 的剂量越高, 降脂作用持续的时间越长。注射后 90 ~ 120 d 观察到 LDL 浓度有小幅增加^[23]。I 期研究表明, 低于 300 mg 的剂量, 给药后 180 d 未观察到降脂作用^[23]。

4 药物安全性

与传统的口服药物相比, 注射药物增加不良事件发生的风险^[24]。目前 Inclisiran 研究发现, Inclisiran 组与安慰剂组不良事件发生率无明显差别。最常见的不良反应为局部反应, 轻度的自限性皮疹和色素沉着、咳嗽、肌肉骨骼疼痛、头痛和背痛以及急性鼻咽炎或呃逆^[20, 22, 25]。尽管试验中无患者因药物引起的副作用而中止治疗, 但应注意的是, 1 例患者无症状的 γ -谷氨酰转移酶和丙氨酸转氨酶水平升高。该研究认为肝酶升高与阿托伐他汀应用相关, 而不是由 Inclisiran 导致^[20]。

siRNA 给药后观察到的不良反应是 siRNA 诱导的

周围神经病变的发生^[26]。目前尚未阐明该发生机制, 其机制可能是通过 siRNA 的 GalNAc 结构域与合成链相互结合, 降低其外周组织活性, 从而降低周围神经病变发展的风险。在上述 3 期临床试验中均未检测到周围神经病变。尽管用 GalNAc 分子修饰的 Inclisiran 结构增加其肝脏选择性, 但必须记住, 即使在治疗浓度范围内, 核糖核酸的其他硫代磷酸酯修饰也会触发血小板活化因子的活化和血栓的形成^[27]。迄今为止, 在临床试验中还未观察到这种效果。然而, 在已经具有较高血栓形成风险的合并高胆固醇血症的 CVD 高危人群中, Inclisiran 长期治疗后血栓形成活性的潜在风险可能在临床上变得尤为明显。此外, 在上述临床试验中, 未发现基于 siRNA 治疗后经常发生的免疫系统活化症状 (如流感样症状或促炎标志物升高)。

既往研究证实, 他汀类药物使用与新发糖尿病之间存在直接联系, 这引起人们对 PCSK9 抑制剂是否会产生糖尿病的担忧。一项纳入超过 55 万名参与者的研究表明, 与 LDL-C 降低相关的 PCSK9 基因变异患者罹患 2 型糖尿病的风险也较高^[28]。此外, 在临床试验中, 在几乎所有治疗方案中, 糖尿病患者 180 d 后 LDL-C 浓度都有较高的降低趋势, 表明这些患者可能会从该疗法中受益。但需指出的是, 观察到他汀类药物使用与新发糖尿病之间关系的第一项研究是在首次使用他汀类药物进行临床试验 15 年后发表的, 因此长期随访 PCSK9 抑制剂与新发糖尿病之间的关系是必要的。

5 临床研究

I 期临床试验 (NCT01437059) 是 ALN-PCS 在 LDL-C > 3.0 mmol/L 而未经降脂治疗的健康成年人志愿者中, 进行的一项随机、单盲、安慰剂对照的临床研究^[22]。ALN-PCS 组和安慰剂组中, 治疗相关不良事件发生率相似 (79% vs 88%), 证实 Inclisiran 的耐受性良好。ALN-PCS 迅速分布, 在测试的整个剂量范围内, 峰浓度和曲线下面积 (0 ~ 最后一次测量) 以近似剂量比例的方式增加。与安慰剂相比, 给予 0.4 mg/kg ALN-PCS 可使循环 PCSK9 水平较基线平均降低 70%, LDL-C 较基线平均降低 40%。Inclisiran 所有剂量均观察到了 ALN-PCS 的降脂作用, 且当 LDL-C 的基线浓度最高时降脂作用最大。

关于 ALN-PCSsc 的 I 期临床试验结果发布于 2016 年底^[23], 是在 24 例 LDL-C > 2.58 mmol/L 的健康成年志愿者中进行的一项随机、单盲、安慰剂对照的临床研究。该研究评估了 ALN-PCSsc 的安全性、副作用和药效学指标 (PCSK9 水平、LDL-C 水平以及探索性脂质变量)。研究分成单次递增剂量阶段和多剂量阶段。在

单次递增剂量阶段,当 ALN-PCSsc 剂量>100 mg 就可引起 LDL-C 水平降低(基于最小二乘法计算,平均值从基线降低至 50.6%);当 ALN-PCSsc 剂量>300 mg 就可引起 PCSK9 水平降低(基于最小二乘法计算,从基线到第 84 天降低至 74.5%);当 ALN-PCSsc 剂量>300 mg,观察至第 180 天仍可观察到 PCSK9 和 LDL-C 水平下降。在多剂量阶段,与基线相比较,给药 84 d 后所有多剂量方案组患者的 PCSK9 平均值降低 83.8%,LDL-C 降低 59.7%。提示 300 mg 或更高剂量(单次或多次)可在至少 6 个月内显著降低 PCSK9 和 LDL-C 的水平。最常见的不良反应是咳嗽、肌肉骨骼疼痛、鼻咽炎、头痛、背痛和腹泻。所有不良事件的严重程度均为轻度或中度,无严重的不良事件或因不良事件而中断治疗。

ORION 1(NCT02597127)试验是一项多中心、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验^[29]。在纳入研究前,研究对象必须接受最大耐受剂量的他汀类药物和/或依折麦布至少 30 d 的治疗。按照 LDL-C>1.80 mmol/L 合并 ASCVD 病史与 LDL-C>2.58 mmol/L 而无 ASCVD 病史,共 501 例患者随机分组。患者被随机分配接受单次(第 1 天)给予安慰剂或 200 mg、300 mg 或 500 mg 的 Inclisiran,或两次(在第 1 天和第 90 天)给予安慰剂或 100 mg、200 mg 或 300 mg 的 Inclisiran。主要终点是 180 d LDL-C 水平与基线的变化。在第 180 天,单次给药方案,基于最小二乘法计算,LDL-C 水平平均降幅 27.9%~41.9%;两次给药方案,LDL-C 水平平均降幅 35.5%~52.6%。两次给药方案中 300 mg Inclisiran 时 LDL-C 水平降幅最大,有 48% 的患者 LDL-C < 1.29 mmol/L。在第 240 天,所有 Inclisiran 方案与安慰剂相比,PCSK9 和 LDL-C 水平仍显著低于基线水平。210 d 内 Inclisiran 组的不良反应(包括流感和鼻咽炎)发生率为 11%,其中 5% 发生在注射部位,安慰剂组不良反应为带状疱疹(发生率 8%);最常见的不良反应(发生率>2%)是肌痛、头痛、疲劳、鼻咽炎、背痛、高血压、腹泻和头晕,部分患者注射部位出现硬结、蜂窝织炎、血肿、脓肿、无菌脓肿以及坏死等反应。这些数据表明,Inclisiran 降低高 ASCVD 风险患者 PCSK9 和 LDL-C 水平的持续作用时间更长,且安全有效。

Inclisiran 对其他血脂的影响同样重要^[30]。单次给药方案 Inclisiran 可在 210 d 内降低载脂蛋白 B、非高密度脂蛋白胆固醇和极低密度脂蛋白胆固醇。两次给药方案 Inclisiran 可进一步降低这些脂质。随访 180 d 后,单次给药方案不仅可以显著降低 LDL-C 的水平,同时可降低总胆固醇(降低 18%~33%)、非高密度脂蛋白胆固醇(降低 25%~46%)、载脂蛋白 B(降低 23%~41%)和极低密度脂蛋白胆固醇(降低

12%~21%)。单次给予 300 mg 和 500 mg 或两次给予 300 mg 可显著降低甘油三酯水平,但当给予较低剂量时,甘油三酯水平并未显著降低。作者指出,就 LDL-C、载脂蛋白 B 和非高密度脂蛋白胆固醇浓度而言,患者总体降脂作用之间并无显著差异,但极低密度脂蛋白和甘油三酯降低的差异更为显著。尽管作者未解释这些差异,但可推测,由于这些脂蛋白中甘油三酯的含量明显高于胆固醇,它的水平可能受饮食习惯、伴随疾病和伴随药物治疗等多种因素的影响更大。

ORION 10(NCT03399370)和 ORION 11(NCT03400800)是两项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究^[31]。研究对象尽管接受了最大耐受剂量的他汀类药物治疗,但 LDL-C 水平未达标。每项试验的共同主要终点是从基线~第 510 天经安慰剂校正的 LDL-C 水平的变化以及从第 90 天~第 540 天时间调整基线的 LDL-C 水平的变化。在第 510 天,Inclisiran 在 ORION 10 试验中将 LDL-C 水平降低 52.3%,在 ORION 11 试验中降低 49.9%,相应的时间调整后降低 53.8% 和 49.2%。在每项试验中,Inclisiran 组和安慰剂组的不良事件发生率大体相似。尽管注射部位的不良事件 Inclisiran 组发生率较安慰剂组更高(ORION 10 试验:2.6% vs 0.9%,ORION 11 试验:4.7% vs 0.5%),这种反应通常很轻微,无严重或持续的不良事件。

近期,一项纳入 4 项随机对照试验的荟萃分析^[32]发现,与安慰剂组相比,Inclisiran 组的患者发生心肌梗死的风险并未显著降低(1.8% vs 2.3%,95% CI 0.37~1.95)。Inclisiran 组的致命性和非致命性卒中的风险未显著降低(0.7% vs 0.8%,95% CI 0.11~4.21)。Inclisiran 组的心血管相关死亡率无显著降低(0.9% vs 0.8%,95% CI 0.56~2.21)。尽管 Inclisiran 可明显降低 LDL-C 和 PCSK9 水平,但这种作用似乎与缺血性终点事件的减少无关。此外,另一项纳入 25 项临床试验的荟萃分析^[33]发现,PCSK9 抑制剂已被证明能显著降低与 LDL-C 绝对降低幅度成比例的心血管事件。总之,这项研究表明,与高胆固醇血症患者相比,Inclisiran 治疗的患者的 LDL-C 和 PCSK9 水平显著降低,但并未降低心血管事件发生率。因此,有必要对 Inclisiran 的功效进行更深入和更详细的研究。

6 结论

降血脂治疗已被证明可降低 ASCVD 风险。尽管他汀类药物和依折麦布对降低 LDL-C 和长期心血管疾病风险有显著作用,但即使在最大耐受剂量的情况下,许多患者仍未达到治疗目标。引入 PCSK9 单克隆抗体是降脂治疗的一个里程碑,它可降低 LDL-C 至前所未有的水平。Inclisiran 在肝细胞中靶向降解 PCSK9

mRNA, 是一种全新降脂机制, 具有良好的药代动力学。这意味着每 3~6 个月进行一次给药, 比每日他汀类药物疗法和单克隆抗体每 2~4 周给药一次更具优势, 因此可能会提高长期治疗的依从性。临床前研究以及 I 期、II 期和 III 期临床试验已证明了 Inclisiran 在持续降低 PCSK9 和 LDL-C 方面的有效性和安全性。正在进行和即将进行的更大患者群体的试验将继续评估 Inclisiran 的疗效和安全性。

参考文献

- [1] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e146-e603.
- [2] 胡大一. 降低密度脂蛋白胆固醇是硬道理[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(1): 3-4.
- [3] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版) [J]. *中华健康管理学杂志*, 2017, 11(1): 7-28.
- [4] Catapano AL, Graham I, de Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017, 70(2): 115.
- [5] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-e1143.
- [6] Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, et al. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction; the Justification for the Use of Statins in Prevention; an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012, 5(2): 257-264.
- [7] Thompson JF, Hyde CL, Wood LS, et al. Comprehensive whole-genome and candidate gene analysis for response to statin therapy in the Treating to New Targets (TNT) cohort [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009, 2(2): 173-181.
- [8] Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, et al. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 255: 200-209.
- [9] Dyrbuš 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 Cardiological cEnTer (TERCET) Registry [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 132: 204-210.
- [10] Hobbs FD, Banach M, Mikhailidis DP, et al. Is statin-modified reduction in lipids the most important preventive therapy for cardiovascular disease? A pro/con debate [J]. *BMC Med*, 2016, 14: 4.
- [11] Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology and Stroke Council. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(2): e38-e81.
- [12] Urban D, Pöss J, Böhm M, et al. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16): 1401-1408.
- [13] Gu HM, Adijiang A, Mah M, et al. Characterization of the role of EGF-A of low density lipoprotein receptor in PCSK9 binding [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(12): 3345-3357.
- [14] 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.
- [15] Seidah NG, Prat A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(5): 367-383.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Banach M, Rizzo M, Nikolic D, et al. Intensive LDL-cholesterol lowering therapy and neurocognitive function [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 170: 181-191.
- [19] Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(16): 1517-1526.
- [20] 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.
- [21] Frank-Kamenetsky M, Grefhorst A, Anderson NN, et al. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(33): 11915-11920.
- [22] 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.
- [23] Khvorova A. Oligonucleotide therapeutics—a new class of cholesterol-lowering drugs [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1): 4-7.
- [24] Vena GA, Cassano N, Iannone F. Update on subcutaneous methotrexate for inflammatory arthritis and psoriasis [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 105-116.
- [25] 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.
- [26] Chi X, Gatti P, Papoian T. Safety of antisense oligonucleotide and siRNA-based therapeutics [J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(5): 823-833.
- [27] Flierl U, Nero TL, Lim B, et al. Phosphorothioate backbone modifications of nucleotide-based drugs are potent platelet activators [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(2): 129-137.
- [28] Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(2): 97-105.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Asbuteah AAA, Asbuteah SA, Abu-Assi MA. A meta-analysis of cardiovascular outcomes in patients with hypercholesterolemia treated with inclisiran [J]. *Am J Cardiol*, 2020, 128: 218-219.
- [33] Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials [J]. *BMC Med*, 2015, 13: 123.

收稿日期: 2020-07-28