· 生命科学与新药探索 ·

新型小干扰 RNA 降脂药物英克司兰在心血管疾病中的研究进展

闫瑶[1]，陈中元[1]，张伟健[2]，赵传艳[2*]

（1. 山东第二医科大学临床医学院，山东 潍坊 262500；2. 山东第二医科大学附属益都中心医院心内科，山东 潍坊 262500）

[摘要] 冠状动脉疾病是全球首要致死性疾病，其防治核心在于精准血脂管理。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（proprotein convertase subtilisin/kexin type9，PCSK9）在脂质代谢调控中发挥关键作用，抑制 PCSK9 可显著降低低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）及其他致动脉粥样硬化脂蛋白水平。近年来，单一靶向 LDL-C 的降脂策略逐渐显现局限性，新型小干扰 RNA 药物英克司兰通过沉默 *PCSK9* mRNA，实现对 LDL-C、载脂蛋白 B 和脂蛋白（a）等脂质谱指标的协同调控，展现出长效、便捷的降脂优势。基于 ORION 系列研究，系统评述了英克司兰独特的肝细胞靶向递送机制、对多维脂质参数的调控效果及其相较于传统 PCSK9 单克隆抗体在给药频率和患者依从性上的突破，并总结了其在特殊人群中应用的安全性，为临床个体化降脂策略优化提供参考。

[关键词] 英克司兰；前蛋白转化酶枯草溶菌素 9；冠状动脉疾病；降脂治疗；脂质谱

[中图分类号] R972+.6　　**[文献标志码]** A　　**[文章编号]** 1001-5094（2026）01-0014-07

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250052

Research Progress of the New Lipid-Lowering Small Interfering RNA Drug Inclisiran in Cardiovascular Diseases

YAN Yao[1], CHEN Zhongyuan[1], ZHANG Weijian[2], ZHAO Chuanyan[2]

(1. School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 262500, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Weifang Yidu Central Hospital, Shandong Second Medical University, Weifang 262500, China)

[Abstract] Coronary artery disease is the leading cause of death worldwide, with precision lipid management being central to its prevention and treatment. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), a key player in lipid metabolism regulation, can be effectively inhibited to significantly reduce low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and other atherosclerosis-related lipoproteins. Recent evidence shows that LDL-C-targeted lipid-lowering strategies have shown their limitations, while the novel small interfering RNA (siRNA) drug inclisiran can achieve long-lasting lipid control by silencing *PCSK9* mRNA, achieving synergistic regulation of such lipid profile indicators as LDL-C, apolipoprotein B, and lipoprotein (a). Based on the ORION series of studies, this review systematically examines inclisiran's unique hepatocyte-targeted delivery mechanism, its effects on multi-dimensional lipid parameters, and breakthroughs in dosing frequency and patient compliance compared to traditional PCSK9 monoclonal antibodies. It also summarizes safety profiles in specific populations, providing valuable insights for optimizing personalized lipid-lowering strategies in clinical practice.

[Key words] inclisiran; PCSK9; coronary artery disease; lipid-lowering therapy; lipid profile

冠状动脉疾病（coronary artery disease，CAD）患病率持续上升，2020 年 CAD 死亡率仍居全球心血管疾病死亡原因的首位。《中国心血管健康与疾病报告 2022》指出，中国心血管病现患病人数为 3.3 亿，其中 CAD 人数 1 139 万。缺血性心脏病（ischaemic heart disease，IHD）、出血性卒中和缺血性卒中是中国心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）死亡的三大主要原因。对于冠心病的防控至关重要，其中最重要的是对血脂的管理。2024 年欧洲心脏病学会（European Society of Cardiology，ESC）发布的《慢性冠脉综合征管理指南》进一步强化降脂目标：针对动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease，ASCVD）超高危患者，推荐将低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）水平控制在 1.4 mmol·L^{-1} 以下，且需较基线水平降低 50% 及以上，同步更新的《中国血脂管理指南》也强调 LDL-C 降幅超过 50% 可显著改善临床预后，并建议对于经评估采用他汀类药物联合依折麦布治疗难以达标的超高危患者，直接启动他汀类药物联合前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，PCSK9）抑制剂[如依洛尤单抗（evolocumab）、阿利西尤单抗（alirocumab）]联合治疗方案。近年来，新型降脂药物研发取得突破性进展。小干扰 RNA 药物英克司兰（inclisiran）通过靶向沉默 *PCSK9* mRNA 表达，实现长效降低 LDL-C 水平，已于 2022 年获欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）批准用于原发性高胆固醇血症的临床治疗。此外，bempedoic acid（ATP-柠檬酸裂解酶抑制剂）、icosapent ethyl（高纯度二十碳五烯酸乙酯）等药物为具有复杂血脂异常表型患者提供了更多元化的治

接受日期： 2025-03-31
基金项目： 潍坊市科技发展计划项目（No. 2022YX117）
***通信作者：** 赵传艳，博士，主任医师，硕士生导师
研究方向： 心血管疾病
E-mail： chuanyan_jinan@163.com

疗选择[1]。上述研究进展标志着以RNA干扰技术为代表的精准降脂策略，已从理论研究成功转化为临床实践，推动血脂管理进入精准化、长效化的新阶段。

1 脂质谱调控与降脂治疗

血管壁脂质沉积被认为是动脉粥样硬化发病机制的主要因素之一[2]。ASCVD的进展与脂质代谢紊乱密切相关，其中LDL-C水平升高被认为是诱发动脉粥样硬化和CAD发展的重要危险因素。基于此，国内外相关诊疗指南均将降低LDL-C水平作为降脂治疗的首要目标。然而，临床实践显示，LDL-C水平正常的患者仍存在动脉粥样硬化的发生风险，提示仅依赖LDL-C目标值进行血脂管理存在局限性。近年来，载脂蛋白B（apolipoprotein B，ApoB）及脂蛋白（a）[lipoprotein（a），Lp（a）]在动脉粥样硬化中的作用引起广泛关注。

1.1 低密度脂蛋白胆固醇

LDL-C水平升高与ASCVD发生发展具有明确的因果关联[3-4]。研究表明，LDL-C水平每降低1.0 mmol·L^{-1}，心血管事件风险平均可降低22%~23%[5]。Navar-Boggan等[6]研究显示，在未接受他汀类药物治疗的年轻冠心病患者中，轻度血脂代谢异常即可使冠状动脉疾病风险增加67%，且该风险可能与循环LDL-C浓度及其暴露时间呈正相关。因此，对于心血管风险为极高危和超高危的患者，通过强化降脂治疗实现LDL-C达标，可显著减小动脉粥样硬化斑块体积并促进斑块稳定[7]。基于此，全球多数国家及地区的血脂管理指南均推荐将LDL-C作为降脂治疗的主要目标。尽管LDL-C是当前降脂治疗的核心靶点，但约30%的ASCVD患者LDL-C水平处于正常范围，提示单一靶向LDL-C的策略存在局限性。

1.2 载脂蛋白B

作为低密度脂蛋白受体（low-density lipoprotein receptor，LDLR）的配体，ApoB广泛存在于LDL颗粒表面。研究表明，ApoB不仅可促进动脉粥样硬化，还与临床或亚临床CVD经典标志物的表达增加相关，是相较于LDL更有效的ASCVD预测指标，也是CVD风险评估的最佳指标之一[8]。ApoB水平可反映脂蛋白颗粒的数量，涵盖极低密度脂蛋白（very low density lipoprotein，VLDL）、中密度脂蛋白（intermediatedensity lipoprotein，IDL）、LDL乳糜微粒（chylomicrons，CM）等。由于每个脂蛋白颗粒均含有一个ApoB100分子，因此ApoB被视作评估动脉粥样硬化的有力依据。此外，ApoB能将胆固醇转运至外周细胞，进而增加血栓形成的风险。研究表明，ApoB水平与代谢综合征（metabolic syndrome，METS）相关，可能使糖尿病发生风险增加5倍、心血管事件发生风险增加2倍[9]。Simon等[10]研究显示，ApoB是评估冠状动脉斑块及钙化评分的最佳指标；另一项横断面研究表明，ApoB水平与CVD患病率呈正相关，是优于LDL-C的预测指标[11]。上述研究均表明了ApoB在心血管疾病中的重要性。尽管目前关于ApoB的测定尚存在争议，部分欧洲及加拿大的指南已提出以ApoB的目标值替代LDL-C阈值。

1.3 脂蛋白（a）

Lp（a）是由*LPA*基因编码的一种低密度脂蛋白颗粒，主要由2个部分组成：一是含有ApoB100的低密度脂蛋白粒子，具有促进血栓激活的特性；二是特定的糖蛋白载脂蛋白a，其具有kringle三环结构，与纤溶酶原、凝血酶原等其他凝血因子相似。Lp（a）通过二硫键将含ApoB的LDL部分和含有kringle结构域的载脂蛋白a共价连接，该特殊结构使其在动脉粥样硬化和血栓形成中发挥独特作用，因此Lp（a）被认为是动脉粥样硬化的独立危险因素[12]。研究发现，Lp（a）通过促进内皮炎症的发生，而加速动脉粥样硬化进程[13]。孟德尔随机化分析表明，普通人群中Lp（a）浓度与冠心病发生率呈线性关系，且超过90%的血浆Lp（a）水平是由*LPA*基因决定[12]。进一步的遗传证据表明，*LPA*基因的功能获得性突变会增加心血管疾病风险，而功能丧失性突变则降低该风险[14]。FOURIER分析显示，基线Lp（a）水平较高的患者更易发生主要冠状动脉事件。全球约14亿人Lp（a）水平高于50 mg·L^{-1}的阈值[15]，其中约1%的患者Lp（a）水平高于180 mg·dL^{-1}，此类患者的心血管疾病风险与家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia，FH）患者相当[16]。综上所述，血浆Lp（a）水平升高是心血管疾病和钙化性主动脉瓣疾病的致病性危险因素[17]，但这类患者常被忽视而未能得到及时治疗，因此加强对Lp（a）的认识及临床干预对改善冠心病患者预后具有重要意义。2019年ESC指南推荐将Lp（a）＞180 mg·dL^{-1}作为高风险标志（Ⅱ类推荐），但美国心脏协会（American Heart Association，AHA）于2022年发布的关于Lp（a）最新科学声明指出，目前尚无随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）证明降低Lp（a）可减少心血管事件，关于Lp（a）临床指导存在争议有待更多相关RCT研究证据予以明确。

2 英克司兰及其对脂质谱的影响

2.1 前蛋白转化酶枯草溶菌素9

PCSK9是由*PCSK9*基因编码的丝氨酸蛋白酶，主要在肝脏合成并分泌至血浆，通过与肝脏中的

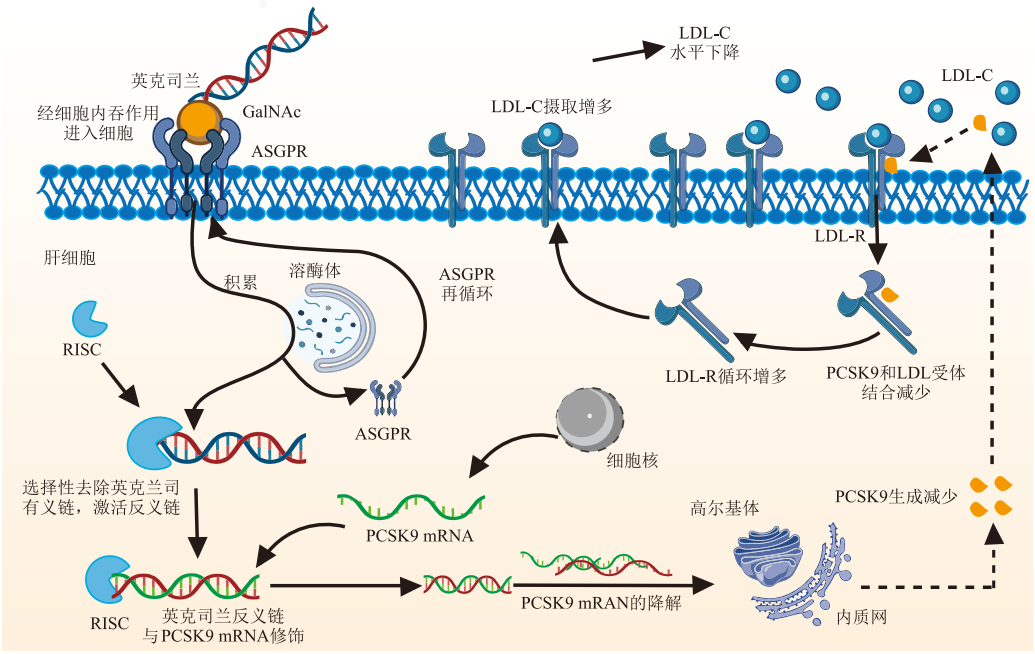
LDLR 结合，调节 LDLR 在肝细胞表面的表达，进而影响 LDL-C 的清除[18-19]。在正常生理状态下，当 LDL-C 与 LDLR 结合形成的复合物通过内吞作用进入肝细胞，随后 LDL-C 在溶酶体中被降解，LDLR 则被回收至细胞膜表面继续参与 LDL-C 的清除[20]。然而，当 PCSK9 水平升高时，PCSK9 可与 LDLR 结合形成复合物，并标记 LDLR 使其降解，导致 LDLR 表达降低，进而降低 LDL-C 的清除率[21-22]。这种机制导致血浆 LDL-C 浓度升高，促进脂质在血管壁沉积，加速动脉斑块形成，最终诱发动脉粥样硬化。因此，抑制 PCSK9 活性可增加 LDLR 数量，从而加速 LDL-C 清除，延缓冠状动脉粥样硬化进展。目前针对 PCSK9 的单克隆抗体[如依洛尤单抗、阿利西尤单抗和伯考赛珠单抗（bococizumab）]已广泛应用于临床，它们能有效靶向抑制 PCSK9 并提高 LDL-C 的清除率。研究显示，与单独使用他汀类药物相比，联合应用 PCSK9 抑制剂可使 LDL-C 水平进一步降低 64%[23]。然而，这类抗体通常需每 2 周注射 1 次，患者依从性较差。此外，研究表明纯合子家族性高胆固醇血症（homozygous familial hypercholesterolemia，HoFH）患者对 PCSK9 抑制剂的治疗反应欠佳[24]。鉴于仅通过抑制血浆 PCSK9 水平可能无法满足所有患者的治疗需求，研究人员正积极探索小干扰 RNA（small interfering RNA，siRNA）药物，以期通过基因沉默的方式更有效地抑制 PCSK9 的表达。

2.2 小干扰 RNA

RNA 干扰（RNA interference，RNAi）是指通过将双链 RNA（double-stranded RNA，dsRNA）加工为 siRNA，从而下调基因表达的过程。siRNA 可结合于 RNA 诱导沉默复合体（RNA-inducible silencing complex，RISC）上，选择性去除有义链，激活反义链，加载反义链的 RISC 与靶信使 RNA（messenger RNA，mRNA）结合，导致靶 mRNA 被切割且翻译过程被阻断，从而降低靶蛋白的表达水平。为提升 siRNA 的有效性和安全性，可通过多种修饰方式实现，例如添加功能片段和构建偶联物[25]，这些修饰不仅确保其高度选择性和可逆性，还可能降低其生产成本。与传统药物治疗相比，siRNA 技术展现出更广阔的应用前景[18, 26]。

2.3 英克司兰

英克司兰是一种新型 siRNA 药物，通过基因沉默抑制 PCSK9 的合成。英克司兰的反义链通过 RISC 与 PCSK9 mRNA 结合，引发靶 mRNA 切割并阻断 PCSK9 的翻译过程，最终实现 PCSK9 和 LDL-C 水平的降低。英克司兰分子与三触角的 *N*-乙酰半乳糖胺（*N*-acetylgalactosamine，GalNAc）相结合，GalNAc 对肝细胞表面的去唾液酸糖蛋白受体（asialoglycoprotein receptor，ASGPR）具有特异性亲和力。这种靶向结合使得英克司兰在肝脏中实现快速内吞[27]，并在溶酶体中缓慢释放，通过持续作用于 RISC 维持长效抑制效果（见图 1）[26, 28]。综上，英克司兰可有效降低 PCSK9 水平，增加肝细胞表面 LDL-R 数量，促进 LDL-C 清除，最终降低 LDL-C 水平，实现降脂效果。



LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇；LDLR：低密度脂蛋白受体；PCSK9：前蛋白转化酶枯草溶菌素 9；GalNAc：*N*-乙酰半乳糖胺；ASGPR：去唾液酸糖蛋白受体；RISC：RNA 诱导沉默复合体

图 1 英克司兰的作用机制

2.4 英克司兰对脂质谱的影响

在ORION-10和ORION-11 2项Ⅲ期临床试验中，Ray等[29]研究发现，每6个月皮下注射1次英克司兰可使LDL-C水平降低约50%。ORION-11的结果显示，对于经他汀类药物治疗后LDL仍持续升高的一级预防患者，英克司兰能有效降低循环中PCSK9水平达80.8%，这导致LDL-C、非高密度脂蛋白胆固醇（non-HDL-C）、ApoB和Lp（a）水平均显著改善，降幅分别为41.0%、35.3%、34.8%和28.9%[30]。上述研究结果表明，英克司兰不仅能有效降低LDL-C水平，同时对ApoB、Lp（a）等其他脂蛋白也具有显著影响，显示出广泛的降脂效应，进而有助于改善心血管病患者的预后。通过汇总3项临床试验ORION-9、ORION-10和ORION-11的研究结果发现，无论患者是否合并多血管疾病（polyvascular disease，PVD），使用英克司兰均能显著降低PCSK9、总胆固醇、non-HDL-C、ApoB、VLDL-C、三酰甘油和Lp（a）水平，且其在LDL-C水平上的改善效果显著优于安慰剂组[31-32]。

3 英克司兰的疗效分析

临床研究证实，英克司兰对合并ASCVD及杂合子家族性高胆固醇血症（heterozygous familial hypercholesterolemia，HeFH）的患者具有显著疗效且耐受性良好，可使LDL-C水平降低约50%[29, 33-34]。此外，英克司兰还可显著降低其他与动脉粥样硬化相关的脂质和脂蛋白水平，其中ApoB降幅超过42%，non-HDL-C降幅超过46.4%[32]。一项于2018年10月启动的多中心、双盲、随机、安慰剂对照临床试验ORION-4，预计于2026年12月完成。该试验计划在约180个临床研究中心招募约15 000名ASCVD患者，随机分配入英克司兰组和安慰剂组，主要研究目的是评估英克司兰对这类患者临床结局的影响。

4 英克司兰与PCSK9单克隆抗体的对比

英克司兰与PCSK9单克隆抗体（如依洛尤单抗和阿利西尤单抗）均为目前国内已上市的PCSK9抑制剂，均通过增加LDLR、降低PCSK9水平发挥降低LDL-C水平的作用，但具体作用机制存在差异。PCSK9单克隆抗体通过中和循环中的PCSK9蛋白实现即时效应，但其半衰期较短，需频繁给药；英克司兰通过表观遗传调控持续抑制PCSK9 mRNA，呈现独特的双相药效动力学特征——血浆快速消除期（0～48 h）和肝细胞内持续抑制期（30～180 d）。这种机制差异导致两者在临床终点上存在异质性：ORION-4试验显示，英克司兰组患者斑块纤维帽厚度增加0.12 mm（95%CI：0.08～0.16）；FOURIER研究显示，依洛尤单抗主要降低急性心血管事件的发生率。单克隆抗体通过结合并阻断血浆中的PCSK9蛋白发挥作用，但无法阻断PCSK9在细胞内的合成；英克司兰通过抑制PCSK9 mRNA的翻译，直接降低细胞内PCSK9水平，从而实现更稳定的降脂效果[35]。Imran等[35]的荟萃分析显示，PCSK9抑制剂（依洛尤单抗、阿利西尤单抗）和siRNA疗法均能显著降低LDL-C水平，与安慰剂相比，依洛尤单抗和阿利西尤单抗分别使LDL-C水平降低了61.09%和46.35%，英克司兰284和300 mg剂量组分别使LDL-C水平降低了54.83%和43.11%。此外，Karakasis等[36]通过整合ORION-9、ORION-10、ORION-11及VICTORION-INITIATE研究数据进行荟萃分析显示，英克司兰能显著减少主要心血管不良事件（major adverse cardiovascular event，MACE）的发生风险，与安慰剂组相比，使用英克司兰的患者MACE发生风险显著降低了25%。该研究是首个证实英克司兰与MACE风险显著降低相关的荟萃分析，尤其在已确诊的ASCVD患者中表现突出。目前一系列RCT研究正在评估英克司兰对MACE的影响（见表1），以期进一步佐证其在心血管疾病治疗中的疗效。值得注意的是，目前关于英克司兰与PCSK9单克隆抗体在脂蛋白调控及心血管结局方面的详细对比研究仍较为缺乏，这给临床决策带来一定挑战。因此，亟需开展头对头比较研究，以明确英克司兰与传统PCSK9抑制剂的疗效差异，从而在临床实践中优化高危患者的治疗方案提供依据，最终实现心血管结局的显著改善。

5 英克司兰的安全性与特殊人群应用

5.1 英克司兰的药理学特性

英克司兰具有以下三大药理学特性：1）肝细胞特异性靶向递送系统（通过GalNAc-ASGPR通路实现特异性递送）；2）长效基因沉默效应（药物半衰期达180 d）；3）多靶点脂质调控功能[可协同降低LDL-C、ApoB、Lp（a）][37]。

5.2 英克司兰对血液学参数的影响

部分研究表明，反义寡核苷酸（antisense oligonucleotides，ASO）的使用可能引起血小板减少，因此评估英克司兰及其他siRNA药物对血小板计数的影响尤为重要。ORION-1的预先分析结果显示，英克司兰治疗180 d内未观察到血小板计数变化，且在超过半年的治疗周期内，未见炎症反应、免疫激活或抗药抗体产生[38]。由此可见，英克司兰在血液学参数方面表现良好，但因样本量有限，其安全性仍需在ORION系列Ⅲ期临床研究中进一步验证。

表 1 英克司兰对心血管不良事件及动脉粥样硬化疾病的影响研究

试验名称	入组人数/例	试验类型	试验目的	开始时间	结束时间
HPS-4/TIMI 65/ORION-4（NCT03705234）	16 124	双盲、随机、安慰剂对照、Ⅲ期临床研究	评估英克司兰对动脉粥样硬化性心血管疾病患者临床结局的影响	2018 年 10 月	2026 年 7 月
VICTORION-2 PREVENT（NCT05030428）	17 004	多中心、随机、双盲、安慰剂对照、Ⅲ期临床研究	评估英克司兰对已确诊心血管疾病患者主要心血管不良事件的影响	2021 年 11 月	2027 年 10 月
VICTORION-1 PREVENT（NCT05739383）	14 013	多中心、随机、双盲、安慰剂对照、Ⅲ期临床研究	评估英克司兰在高危一级预防患者中预防主要心血管不良事件的有效性和安全性	2023 年 3 月	2029 年 4 月
VICTORION-PLAQUE（NCT05360446）	600	多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组Ⅲb 期临床研究	评估英克司兰对动脉粥样硬化斑块进展的影响	2022 年 7 月	2027 年 1 月

5.3 英克司兰在肾功能不全患者中的应用

ORION-7 研究是一项 I 期开放标签临床试验，旨在评估英克司兰在肾功能不全患者中的疗效，并与肾功能正常患者进行对比。该研究结果显示，所有患者给予单剂量 300 mg 英克司兰后，轻度、中度和重度肾功能不全患者的 PCSK9 水平分别下降 74.2%、79.8% 和 67.9%，正常肾功能者下降 68.1%；不同患者组的 LDL-C 水平均显著降低，提示在治疗期间对于肾功能不全患者无需调整英克司兰给药剂量[39]。ORION-1 和 ORION-7 研究结果显示，英克司兰在肾功能不全患者组的血浆浓度与肾功能损害程度呈正相关，且给药后 48 h 血浆中均未检测到该药物[40]。此外，尽管目前尚未针对英克司兰在血液透析患者中的药代动力学开展研究，但鉴于英克司兰的肾脏清除特性，建议在给药后至少 72 h 内避免进行血液透析。

5.4 英克司兰在肝功能受损患者中的应用

英克司兰经 GalNAc 修饰可被肝细胞快速且特异性摄取，尽管其在给药后 4 h 达到血浆峰值，且 24 ~ 48 h 后即无法检测到，但在轻度至中度肝功能受损患者中，其药代动力学暴露量可增加 2 倍，其药效学参数保持相对稳定，因此，英克司兰在这类患者中通常被认为具有良好的安全性和耐受性，无需调整给药剂量[41−43]。然而，目前尚缺乏英克司兰针对严重肝功能损害（Child-Pugh C 级）患者的安全性评估数据，故此类患者应谨慎使用。

5.5 英克司兰对免疫反应及神经认知的影响

ORION-1 研究的预设安全性分析表明，未观察到 siRNA 治疗对其他免疫细胞的显著影响，也未发现其对免疫激活及临床免疫原性方面的不良影响[38]。此外，英克司兰对先天性免疫[如 Toll 样受体（Toll like receptors，TLR]通路）的潜在影响仍需长期监测。虽然大脑中胆固醇含量较高，血清脂蛋白无法透过血脑屏障，但 LDL-C 降低至极低水平是否会影响神经认知功能仍需关注。目前已有的 2 种 PCSK9 抑制剂单克隆抗体（依洛尤单抗和阿利西尤单抗）的大型Ⅲ期临床试验显示，未报告与 PCSK9 抑制剂相关的显著神经认知不良事件[44]，这与极低胆固醇水平不增加痴呆风险的观察结果一致[45−46]。近期研究发现，PCSK9 在神经发生、细胞分化及炎症等过程中可能发挥作用，且在阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）患者脑脊液中 PCSK9 水平较对照组高 1.45 倍[44, 47−48]。孟德尔随机研究进一步表明，*PCSK9* 基因变异不仅未增加 AD 风险，反而可能降低相关不良事件的发生[49]。与单克隆抗体不同，英克司兰可通过人体自身 mRNA 途径降解 PCSK9 mRNA，从而阻断其合成，这一特征可能对脑部疾病或神经精神类疾病的治疗具有重要临床意义。

6 结语与展望

现有研究证据表明，英克司兰通过其独特的 siRNA 介导的表观遗传调控机制，成功重塑了脂质代谢稳态。该机制的实现涉及多个靶点的精确调控，并呈现显著的长效性特征。这种多靶点调控与长效性特征的协同作用，为突破心血管疾病治疗领域长期存在的降脂治疗瓶颈提供了全新解决策略。该研究不仅在理论层面丰富了脂质代谢调控的科学内涵，且在临床应用中为高脂血症患者带来新的治疗选择，有望突破传统降脂治疗的局限性，推动心血管疾病防治工作进入新的发展阶段。然而该研究领域仍需深入探讨以下问题：1）长期（>5 年）*PCSK9* 基因沉默是否导致代偿性脂代谢通路激活；2）对于特殊人群（如 HoFH、Child-Pugh C 级肝损伤患者）的剂量反应关系；3）英克司兰与新型降脂药物（如血管生成素样蛋白 3 抑制剂）的协同效应。目前正在开展的 VICTORION-PLAQUE 研究（NCT05360446）将利用高分辨血管内超声揭示斑块逆转机制，为精准医疗时代的降脂策略优化提供关键证据。

综上所述，未来新型降脂药物的研发应重点关

注以下关键因素：药物的安全性、有效性、长期使用耐受性及其对患者生活质量的影响等。理想的降脂药物应具备多重作用机制，不仅能有效降低脂质谱中各类脂蛋白及三酰甘油水平，还应具有较少的不良反应和良好的耐受性。此外，药物的给药方式和患者的依从性也是提高降脂药物治疗效果的重要考量因素。

[参考文献]

[1] Pećin I, Reiner Ž. Novel experimental agents for the treatment of hypercholesterolemia[J]. *J Exp Pharmacol*, 2021, 13: 91−100.

[2] Park J S, Cha K S, Lee H W, *et al*. Predictive and protective role of high-density lipoprotein cholesterol in acute myocardial infarction[J]. *Cardiol J*, 2019, 26(2): 176−185.

[3] Libby P, Buring J E, Badimon L, *et al*. Atherosclerosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5: 56.

[4] Ference B A, Ginsberg H N, 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.

[5] Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, *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.

[6] Navar-Boggan A M, Peterson E D, D'agostino R S, *et al*. Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease[J]. *Circulation*, 2015, 131(5): 451−458.

[7] Braunwald E. How to live to 100 before developing clinical coronary artery disease: a suggestion[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (4): 249−250.

[8] Ference B A, Kastelein J J P, Catapano A L. Lipids and lipoproteins in 2020[J]. *JAMA*, 2020, 324(6): 595.

[9] Dorobanțu M, Halațiu V B, Gheorghe-Fronea O, *et al*. The association between apolipoprotein B, cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis-findings from the SEPHAR national registry on hypertension in Romania[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2813.

[10] Simon A, Chironi G, Gariepy J, *et al*. Differences between markers of atherogenic lipoproteins in predicting high cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis in asymptomatic men[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 179(2): 339−344.

[11] Holewijn S, den Heijer M, Swinkels D W, *et al*. Apolipoprotein B, non-HDL cholesterol and LDL cholesterol for identifying individuals at increased cardiovascular risk[J]. *J Intern Med*, 2010, 268(6): 567−577.

[12] Lee S R, Prasad A, Choi Y S, *et al*. *LPA* gene, ethnicity, and cardiovascular events[J]. *Circulation*, 2017, 135(3): 251−263.

[13] Schnitzler J G, Hoogeveen R M, Ali L, *et al*. Atherogenic lipoprotein(a) increases vascular glycolysis, thereby facilitating inflammation and leukocyte extravasation[J]. *Circ Res*, 2020, 126(10): 1346−1359.

[14] Emdin C A, Khera A V, Natarajan P, *et al*. Phenotypic characterization of genetically lowered human lipoprotein(a) levels[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(25): 2761−2772.

[15] Tsimikas S, Stroes E S G. The dedicated "Lp(a) clinic": a concept whose time has arrived? [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 300: 1−9.

[16] Mach F, Baigent C, Catapano A L, *et al*. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (1): 111−188.

[17] Clarke R, Peden J F, Hopewell J C, *et al*. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(26): 2518−2528.

[18] Seidah N G, 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.

[19] Norata G D, Tibolla G, Catapano A L. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2014, 54: 273−293.

[20] Mousavi S A, Berge K E, Leren T P. The unique role of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 in cholesterol homeostasis[J]. *J Intern Med*, 2009, 266(6): 507−519.

[21] Lagace T A. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2014, 25(5): 387−393.

[22] Tibolla G, Norata G D, Artali R, *et al*. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from structure-function relation to therapeutic inhibition[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21(11): 835−843.

[23] Gallego-Colon E, Daum A, Yosefy C. Statins and PCSK9 inhibitors: a new lipid-lowering therapy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 878: 173114.

[24] Thedrez A, Blom D J, Ramin-Mangata S, *et al*. Homozygous familial hypercholesterolemia patients with identical mutations variably express the LDLR (low-density lipoprotein receptor): implications for the efficacy of evolocumab[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(3): 592−598.

[25] Raal F J, Stein E A, Dufour R, *et al*. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9965): 331−340.

[26] Ranasinghe P, Addison M L, Dear J W, *et al*. Small interfering RNA: discovery, pharmacology and clinical development-an introductory review[J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(21): 2697−2720.

[27] Lamb Y N. Inclisiran: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(3): 389−395.

[28] Prakash T P, Graham M J, Yu J, *et al*. Targeted delivery of antisense oligonucleotides to hepatocytes using triantennary *N*-acetyl galactosamine improves potency 10-fold in mice[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(13): 8796−8807.

[29] Ray K K, Wright R S, 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.

[30] Ray K K, Kallend D, Leiter L A, *et al*. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(48): 5047−5057.

[31] Henney N C, Banach M, Penson P E. RNA silencing in the management of dyslipidemias[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(11): 69.

[32] Koenig W, Conde L G, Landmesser U, *et al*. Efficacy and safety of inclisiran in patients with polyvascular disease: pooled, post hoc analysis of the ORION-9, ORION-10, and ORION-11 phase 3 randomized controlled trials[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 38(3): 493−503.

[33] Wright R S, Ray K K, Raal F J, *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.
[34] Raal F J, Kallend D, Ray K K, *et al*. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1520−1530.
[35] Imran T F, Khan A A, Has P, *et al*. Proprotein convertase subtilisn/kexin type 9 inhibitors and small interfering RNA therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2023, 18(12): e0295359.
[36] Karakasis P, Patoulias D, Barkas F, *et al*. Long-term cardiovascular safety of inclisiran: a pooled analysis of phase 3 randomized trials[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2025, 82: 99−102.
[37] Carter J P, Hingorani A D, Wilkins J, *et al*. Cochrane corner: PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease[J]. *Heart*, 2022, 108(1): 14−15.
[38] Landmesser U, Haghikia A, Leiter L A, *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.
[39] Wright R S, Collins M G, Stoekenbroek R M, *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] Zijlstra L E, Trompet S, Mooijaart S P, *et al*. Renal impairment, cardiovascular disease, and the short-term efficacy and safety of PCSK9 targeted by inclisiran[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95 (1): 12−14.
[41] Khvorova A. Oligonucleotide therapeutics-a new class of cholesterol-lowering drugs[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1): 4−7.
[42] Stoekenbroek R M, Kallend D, Wijngaard P L, *et al*. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program[J]. *Future Cardiol*, 2018, 14(6): 433−442.
[43] 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.
[44] 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.
[45] Ray K K, Ginsberg H N, Davidson M H, *et al*. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control[J]. *Circulation*, 2016, 134(24): 1931−1943.
[46] Norata G D, Tavori H, Pirillo A, *et al*. Biology of proprotein convertase subtilisin kexin 9: beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 112(1): 429−442.
[47] Zimetti F, Caffarra P, Ronda N, *et al*. Increased PCSK9 cerebrospinal fluid concentrations in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(1): 315−320.
[48] Courtemanche H, Bigot E, Pichelin M, *et al*. PCSK9 concentrations in cerebrospinal fluid are not specifically increased in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62 (4): 1519−1525.
[49] Benn M, Nordestgaard B G, Frikke-Schmidt R, *et al*. Low LDL cholesterol, *PCSK9* and *HMGCR* genetic variation, and risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: mendelian randomisation study[J]. *BMJ*, 2017, 357: j1648.



[专家介绍] 赵传艳：医学博士，硕士生导师，山东省潍坊市益都中心医院心内科二病区主任，心内科学术带头人。获中国医师协会冠脉介入专业委员会优秀青年介入医师、山东省优秀预防医学科技工作者、潍坊市优秀共产党员、青州市优秀医师、青州市三八红旗手等荣誉。现任国家基础生命支持和心血管高级生命支持培训导师、中国女医师协会心脏与血管专业委员会委员、山东省医师协会高血压专业委员会副主任委员、山东省医学会心血管学会分会委员、山东省医学会心电生理与起搏分会委员、山东省中西医结合学会心电学专业委员会常务委员、山东省康复医学会心律失常分会常务委员、潍坊市医师协会心力衰竭分会主任委员、潍坊市中西医结合学会冠脉介入委员会副主任委员。以第一作者发表论文10余篇，SCI收录论文3篇，参编论著4部，获得国家发明专利及实用新型专利3项。

（责任编辑：康银花）