

# 防治 ASCVD 的调脂治疗新靶点:血管生成素样蛋白 3

李勇<sup>1</sup> 谢坤<sup>1</sup>

**[摘要]** 血管生成素样蛋白(ANGPTL3)是继 PCSK9 抑制剂之后,调脂领域新的研究靶点。目前针对这一新兴靶点的治疗方式多样,除单克隆抗体外,还包括反义寡核苷酸、RNA 干扰以及基因编辑疗法,在数个相关临床试验中,已展现出突出疗效,其未来发展值得关注。

**[关键词]** 动脉粥样硬化性心血管疾病;血管生成素样蛋白 3;高脂血症;调脂治疗

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.09.001

**[中图分类号]** R543 **[文献标志码]** C

## Angiotensin-like protein 3: a novel target of lipid-lowering therapy in ASCVD

LI Yong XIE Kun

(Department of Cardiology, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 200040, China)

Corresponding author: LI Yong, E-mail: liyong606@126.com

**Summary** Angiotensin-like protein (ANGPTL3) is a new research hotspot in the field of lipid regulation after PCSK9 inhibitors. In several related clinical trials, it has demonstrated the outstanding efficacy. There are various treatments for this emerging target. In addition to monoclonal antibodies, they also include antisense oligonucleotides, RNAi, and gene editing therapies. The future of ANGPTL3 is worthy of attention.

**Key words** atherosclerotic cardiovascular disease; angiotensin-like protein 3; dyslipidemia; lipid-lowering therapy

目前降胆固醇治疗后存在动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)剩余风险,呼吁全新机制或靶点的降脂/调脂药物出现。现有的临床降胆固醇治疗方案,包括他汀、依折麦布和 PCSK9 抑制剂,分别从胆固醇的合成、吸收和清除环节来降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)<sup>[1-2]</sup>。临床实践指南均明确推荐,对 ASCVD 患者以及 ASCVD 高风险人群,应启动他汀为基础,必要时联合其他降胆固醇药物治疗,从而降低心脑血管事件。然而,即使在强化的降脂治疗方案(他汀+依折麦布或/和 PCSK9 抑制剂)治疗后,仍然会存在着较高的心血管剩余风险;另外,家族性高胆固醇血症及家族性高甘油三酯血症在治疗上仍是棘手的临床问题。针对脂质代谢调控的新靶点、新机制,或新给药方式的基础及临床研究方兴未艾。血管生成素样蛋白 3(ANGPTL3)就是近年来的研究热点之一<sup>[3-5]</sup>。

### 1 ANGPTL3 的发现

ANGPTLs 与血管生成素在结构上类似,是具有调节血管生成的一种分泌性糖蛋白家族。目前发现的 ANGPTLs 有 8 种,除了 ANGPTL8,其他 ANGPTLs 均含有氨基端介导的螺旋结构域(CCD)和羧基端介导的纤维蛋白原样结构域

(FLD)。ANGPTL3 由肝脏分泌,是肝脏 X 受体的直接靶点,由 460 个氨基酸组成,分子量为 70kDa,目前认为 ANGPTL3 的 CCD 结构与脂质代谢有关,而 FLD 结构与血管生成有关,故其主要调整糖脂代谢和促进血管生成<sup>[3]</sup>。与 PCSK9 抑制剂靶点的发现相同,ANGPTL3 该靶点也是在大规模的基因流行病学研究中被发现。先天性 ANGPTL3 功能缺失的患者临床表现为家族性低脂血症:低甘油三酯(TG),低 LDL-C,低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),同时发现此类患者发生冠心病的风险降低达 34%~41%<sup>[6-7]</sup>。由此揭开了人们对 ANGPTL3 的研究热情。

### 2 ANGPTL3 的作用机制

ANGPTL3 参与脂质代谢过程,尤其是与脂蛋白颗粒[极低密度脂蛋白(VLDL-C)和中间密度脂蛋白(IDL)]上的 TG 与胆固醇代谢与转运密切相关<sup>[7]</sup>。体内脂质代谢分为外源性和内源性两种途径。外源性代谢途径是指肠道来源的 TG 的代谢,经肠道吸收以乳糜微粒的形式进入循环,主要的载脂蛋白为 ApoB-48,在与 HDL-C 交换 ApoC、ApoE 和 ApoA 后形成成熟的乳糜微粒。乳糜微粒中 TG 和胆固醇的比例约为 10:1,其生理功能是为机体供能。乳糜微粒中的 TG 经过脂蛋白酯酶(LPL)分解为游离脂肪酸和甘油,前者为组织供

<sup>1</sup>复旦大学附属华山医院心内科(上海,200040)  
通信作者:李勇, E-mail: liyong606@126.com

应能量,后者进入肝脏代谢。经反复分解代谢后,乳糜微粒所含TG的比例越来越少,体积逐渐变小,形成乳糜微粒残粒被肝脏吸收。

内源性代谢途径指肝脏合成的VLDL-C的代谢。VLDL-C主要的载脂蛋白为ApoB-100,同样经过与HDL-C交换ApoC和ApoE后形成成熟的VLDL-C。VLDL-C中TG和胆固醇的比例一般为5:1,其中的TG在LPL的分解代谢下亦生成游离脂肪酸和甘油,前者为肝外组织提供能量,后者进入肝脏再利用。VLDL-C经过反复分解代谢后,其所含TG比例亦越来越少,形成VLDL-C残粒,即IDL。当TG完全代谢只剩下胆固醇后即是LDL-C。因此LDL-C是体内脂质代谢能量利用后的残余物,一部分进入腺体,作为体内激素合成的原料;一部分沉积与动脉血管壁,继而被巨噬细胞吞噬,形成泡沫细胞,促进血管粥样硬化的形成。

ANGPTL3可剂量依赖性抑制LPL和内皮酯酶的活性。当ANGPTL3经肝脏分泌后,通过内分泌作用抑制外周组织中的LPL,从而抑制外源性乳糜微粒代谢途径中的TG以及内源性VLDL-C代谢途径中的TG被LPL水解。因此抑制ANGPTL3水平能促进LPL的功能,从而促进TG的水解<sup>[8]</sup>。遗传队列研究表明,ANGPTL3功能缺失型突变的表型为TG、LDL-C和HDL-C显著降低,同时冠状动脉疾病的风险比普通人群降低34%~41%<sup>[6-7]</sup>。

### 3 ANGPTL3抑制剂相关临床试验

目前多项ANGPTL3靶向治疗研究已启动,包括ANGPTL3单克隆抗体和ANGPTL3反义寡核苷酸、RNA干扰以及基因编辑疗法。其中,ANGPTL3单克隆抗体已获批应用于临床。

#### 3.1 ANGPTL3单克隆抗体

ELIPSE HoFH是2020年公布的一项ANGPTL3单克隆抗体研究,设计随机双盲安慰剂对照,属Ⅲ期临床研究。该研究入组了65例已经接

受最大剂量降脂治疗的纯合子家族性高胆固醇血症的患者,随机分为ANGPTL3单克隆抗体组(每4周静脉输入Evinacumab 15 mg/kg)和其他降脂组,另一组为安慰剂和其他降脂组,主要终点是评估24周时LDL-C水平相对基线的变化。结果发现ANGPTL3单克隆抗体能使纯合子型家族性高胆固醇血症患者LDL-C进一步降低,组间差异达49%(图1)。同时ApoB、non-HDL-C、HDL-C和胆固醇(TC)亦显著降低。研究中未发现严重的不良反应<sup>[9]</sup>。可见ANGPTL3单克隆抗体能降低纯合子家族性高胆固醇血症患者LDL-C幅度接近50%,且这种对LDL-C的降低作用是非LDL-C受体依赖的,这其中的机制还有待进一步探索。

2021年ACC公布的ANGPTL3单克隆抗体在严重的高甘油三酯血症患者中的Ⅱ期随机对照临床研究<sup>[10]</sup>也受到了人们的关注。该研究纳入了51例重度高甘油三酯血症的患者,正在接受饮食干预并最大程度地接受了降脂治疗,按照基因型分类分为队列1(17例):家族性高乳糜微粒血症(FCS),在APOA5、APOC2、GPIIIBP1、LMF1或LPL有双等位基因功能缺失突变;队列2(15例):多因素乳糜微粒血症综合征(MCS),其APOA5、APOC2、GPIIIBP1、LMF1或LPL中有已知的杂合功能丧失突变;队列3(19例):无LPL途径突变的MCS。分别随机分为Evinacumab 15 mg/kg Q4w组和安慰剂组,结果发现队列1中治疗组和安慰剂组未观察到任何差别, $P=0.9495$ ;队列2中治疗组TG的中位数变化为-64.8%,安慰剂为+9.4%, $P=0.0076$ ;队列3中治疗组TG的中位数变化为-81.7%,安慰剂为+80.9%, $P=0.0418$ (图2)。同时也观察到治疗组Non-HDL-C、Apo C III和Apo B-48呈一定水平下降。研究未见严重不良反应事件。可见在除外纯合子突变的FCS之外的其他高甘油三酯血症患者,ANGPTL3单克隆抗体可降低TG幅度达60%~80%。

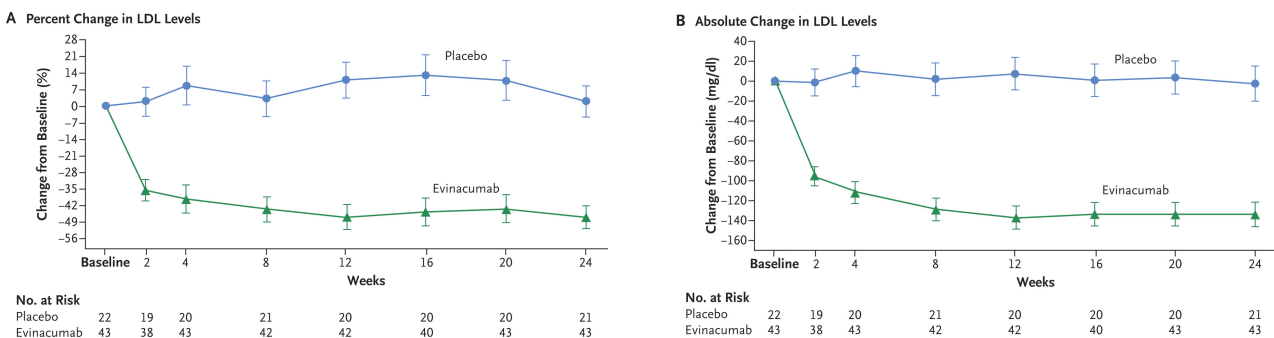


图1 ANGPTL3单克隆抗体降低纯合子家族性高胆固醇血症患者的LDL-C水平

Figure 1 ANGPTL3 monoclonal antibody reduces LDL-C levels in patients with homozygous familial hypercholesterolemia

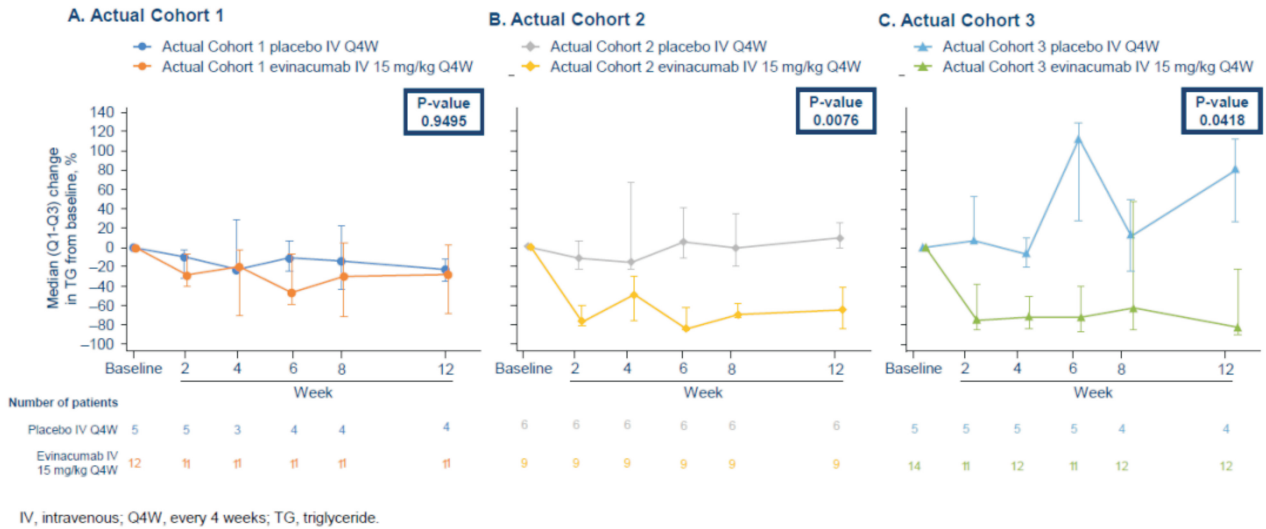


图 2 ANGPTL3 单克隆抗体在 FCS、MCS 和无 LPL 途径突变的 MCS 这 3 组中对 TG 的降低幅度

Figure 2 ANGPTL3 monoclonal antibody reduced TG in the three groups

### 3.2 ANGPTL3 反义寡核苷酸

Vupanorsen 是 ANGPTL3 mRNA 的 N-乙酰基半乳糖胺偶联反义药物,2020 年公布了 Vupanorsen 在糖尿病、脂肪肝和高甘油三酯血症患者中的 II 期临床研究结果。研究纳入了 105 例空腹 TG >1.7 mmol/L,2 型糖尿病和脂肪肝的患者,随机分为 Vupanorsen 40 mg Q4w,80 mg Q4w,20 mg Qw 皮下注射和安慰剂组,观察治疗 6 个月后 TG 变化的百分比。结果发现基线 TG 的中位数为 2.84 mmol/L (252 mg/dL),在 40 mg Q4W,80 mg Q4W 和 20 mg QW 组中,分别观察到 TG 的显著降低分别为 36%、53%、47%;ANGPTL3 在各组中分别降低 41%、59%、56%(图 3),同时也观察到 TC、VLDL-C、Non-HDL-C、LDL-C、ApoB、HDL-C 和 ApoCIII 亦呈不同幅度下降<sup>[11]</sup>。

### 3.3 通过 RNA 干扰实现 ANGPTL3 失能

2019 年 AHA 会议公布了 AROAGN1001 研

究,ARO-ANG3 是一种基于 RNA 干扰(RNAi)抑制 ANGPTL3 的治疗方法,其 1/2a 期临床研究在健康志愿者(基线 TG>100 mg/dL,LDL>70 mg/dL)中使用单剂量 ARO-ANG3,在给药后 4 个月随访。结果显示,ARO-ANG3 能使 TG 降低 31%~67%、LDL-C 降低 9%~30%、VLDL 降低 30%~65%、非 HDL-C 降低 34%和 HDL-C 降低 8%~26%(均  $P<0.001$ )。安慰剂组变化不大。无严重不良事件发生。

### 3.4 CRISPR-Cas 9 基因编辑

CRISPR-Cas 9 技术可能会从根本上改变遗传性血脂异常的治疗方式(如家族性高胆固醇血症)。通过纠正遗传错误,CRISPR-Cas 9 治疗可以一锤定音,克服长期用药的困扰。CRISPR-Cas 9 在遗传性血脂异常的动物模型中,纠正 ANGPTL3 缺陷,恢复 LDL 受体功能,LDL 和 TG 可降低 60%~90%。CRISPR 疗法的未来取决于正在进行

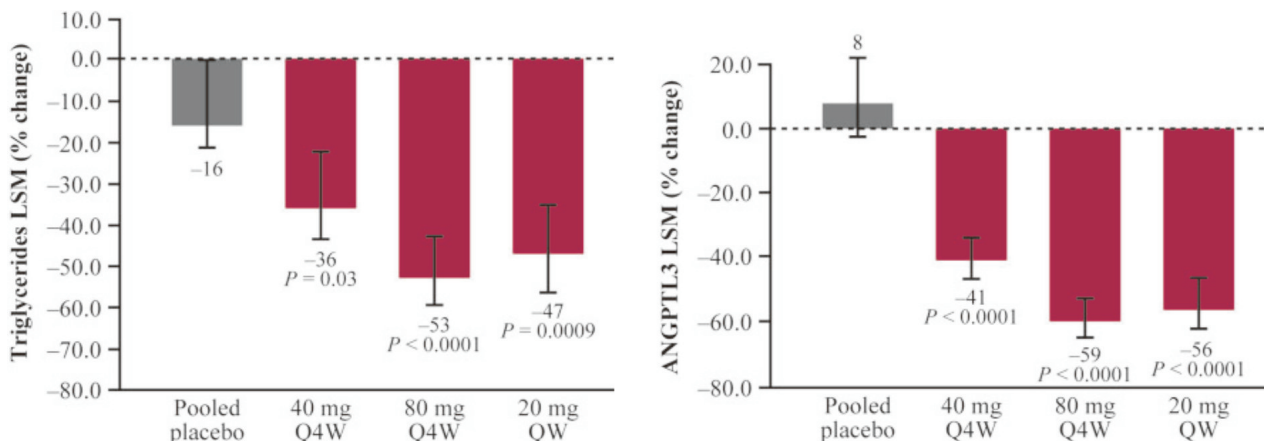


图 3 ANGPTL3 反义寡核苷酸在糖尿病、脂肪肝和高甘油三酯血症患者中降低 TG 水平和 ANGPTL3 水平

Figure 3 ANGPTL3 antisense oligonucleotides reduce TG levels and ANGPTL3 levels

的临床试验,以评估其在人体中的安全性。CRISPR 引起意外突变的可能性是监管机构重点关注的问题。CRISPR 敲除 ANGPTL3 的临床试验计划 2023 年启动<sup>[12-13]</sup>。

在这些研究中我们发现,在 LDL-C 及 TG 降低的同时 HDL-C 也降低了,是否会由此造成 ASCVD 风险增加? 从目前基因流行病学来看, HDL-C 的下降并不与 ASCVD 风险的增加相关。HDL-C 的下降更多的是富含 TG 的脂蛋白(TRL)增高的标志之一。也有研究认为特别高的 HDL-C 的水平是有害的,会导致非心血管事件的增加,包括感染、自身免疫性疾病、肿瘤、糖尿病等增加<sup>[14-15]</sup>。

#### 4 展望

ANGPTL3 是一个非常有潜力的调脂治疗新靶点,其作用广泛,对于糖尿病、高甘油三酯血症、脂肪肝的患者能降低 TG、ANGPTL3、TC、VLDL-C、Non-HDL-C、LDL-C、ApoB、HDL-C 和 ApoC III。对于 HoFH 患者能降低 LDL-C 接近 50%,呈非 LDL-C 受体依赖。在 LPL 途径杂合突变或无突变的高甘油三酯血症患者中亦能大幅度降低 TG 水平。因此,今后应进一步开展深入的机制研究以及以心血管事件为终点的随机对照研究,期待无论在慢病领域还是罕见病领域,ANGPTL3 靶点治疗都能有突破性的进展。

#### 参考文献

- [1] Mach F, Baigent C, Catapano AL, 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.
- [2] 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 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24): e285-e350.
- [3] Genest J. ANGPTL3: a gene, a protein, a new target? aye, there's the rub! [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(16): 2064-2066.
- [4] Aghasizadeh M, Zare-Feyzabadi R, Kazemi T, et al. A haplotype of the ANGPTL3 gene is associated with CVD risk, diabetes mellitus, hypertension, obesity, metabolic syndrome, and dyslipidemia [J]. *Gene*, 2021, 782: 145525.
- [5] Larsen LE, Stoekenbroek RM, Kastelein J, et al. Moving targets: recent advances in lipid-lowering therapies [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(3): 349-359.
- [6] Stitzel NO, Khera AV, Wang X, et al. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(16): 2054-2063.
- [7] Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(3): 296-297.
- [8] Tikka A, Jauhiainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism [J]. *Endocrine*, 2016, 52(2): 187-193.
- [9] Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(8): 711-720.
- [10] Jain V, Rifai MA, Mahtta D, et al. Highlights from Studies Presented at the Virtual American College of Cardiology Scientific Sessions 2021: Staying Updated with the Latest Advancements in Prevention [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(9): 50.
- [11] Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(40): 3936-3945.
- [12] Chadwick AC, Evitt NH, Lv WJ, et al. Reduced blood lipid levels with in vivo CRISPR-Cas9 base editing of ANGPTL3 [J]. *Circulation*, 2018, 137(9): 975-977.
- [13] Gong J, Wang HX, Lao YH, et al. A versatile nonviral delivery system for multiplex gene-editing in the liver [J]. *Adv Mater*, 2020 Nov; 32(46): e2003537.
- [14] Chiesa ST, Charakida M. High-density lipoprotein function and dysfunction in health and disease [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(2): 207-219.
- [15] Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Novel insights from human studies on the role of high-density lipoprotein in mortality and noncardiovascular disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1): 128-140.

(收稿日期: 2021-07-20)