

# 靶向 RNA 治疗在胆固醇浓度管理中的应用现状和展望

陈红<sup>1,2,3</sup> 伍满燕<sup>1,2,3</sup>

**[摘要]** 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是防治动脉粥样硬化性心血管疾病的主要靶点。随着 LDL-C 目标值不断降低,现有的包括他汀类、依折麦布在内的小分子降胆固醇药物的作用短暂、特异性差,已不能满足临床需求。相反,基于基因沉默或基因编辑机制,特别是利用小干扰 RNA(siRNA)或反义寡核苷酸(ASO)选择性沉默在脂质代谢过程中起关键作用的基因(如 PCSK9)的核酸疗法,可实现长期有效甚至治愈。先进的肝脏靶向递送技术(如核酸与 N-乙酰半乳糖胺耦联)更是极大提高了靶向 RNA 药物的稳定性、特异性和安全性,降低了药物剂量,也减少了脱靶效应。目前已有多种靶向 RNA 的降胆固醇药物应用于临床,标志着精准降脂的新时代已经到来,期待后续的临床研究在解决与血脂相关的残余心血管风险方面取得重大突破。

**[关键词]** 低密度脂蛋白胆固醇;反义寡核苷酸;小干扰 RNA;现状

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2022.09.001

**[中图分类号]** R589.2 **[文献标志码]** C

## RNA-targeted therapeutics for management of circulating cholesterol concentration: current state and perspectives

CHEN Hong<sup>1,2,3</sup> WU Manyan<sup>1,2,3</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, Peking University People's Hospital, Beijing, 100044, China; <sup>2</sup>Beijing Key Laboratory of Early Prediction and Intervention of Acute Myocardial Infarction; <sup>3</sup>Center for Cardiovascular Translational Research, Peking University People's Hospital)  
Corresponding author: CHEN Hong, E-mail: chenhongbj@medmail.com.cn

**Summary** Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) remained the main target for the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. With the continuous reduction of LDL-C target value, the existing small molecule cholesterol-lowering drugs, including statins and ezetimibe, have a transient effects and poor specificity, and can no longer meet the clinical needs. Conversely, nucleic acid therapeutics based on gene silencing or gene editing mechanisms, particularly using small interference RNA or antisense oligonucleotides to selectively silence genes (such as PCSK9) that play a key role in lipid metabolism, can achieve long-term effectiveness and even cure. Advanced liver-targeted delivery techniques greatly improved the stability, specificity, and safety of RNA-targeted drugs, such as the coupling of nucleic acids to N-acetyl-galactosamine, which reduced drug doses and off-target effects. At present, a variety of RNA-targeted cholesterol-lowering drugs have been applied to the clinic, marking the arrival of a new era of accurate lipid-lowering. It is expected that the follow-up clinical research will make a major breakthrough in solving the residual cardiovascular risks associated with blood lipids.

**Key words** low density lipoprotein cholesterol; antisense oligonucleotide; small interfering RNA; current state

中国动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic vascular disease, ASCVD)的发病率和病死率仍逐年升高<sup>[1]</sup>。低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)是 ASCVD 的致病

因素,也是抗 ASCVD 的主要靶点。以往他汀类药物和依折麦布等小分子药物在降低胆固醇水平、减少心血管事件方面发挥了主导作用。由于目前 LDL-C 目标值不断降低,现有的小分子降胆固醇药物已难以满足临床需求。最近欧洲的研究显示,即使采用高强度他汀类药物,也只有 17% 的极高危患者和 22% 的二级预防患者可实现 LDL-C 达

<sup>1</sup> 北京大学人民医院心内科(北京,100044)

<sup>2</sup> 急性心肌梗死早期预警和干预北京市重点实验室

<sup>3</sup> 北京大学人民医院心血管转化医学研究中心

通信作者:陈红, E-mail: chenhongbj@medmail.com.cn

标<sup>[2]</sup>。同时,研究者进一步探索胆固醇升高的遗传背景以及不断挖掘潜在的新治疗靶点,生物技术为 LDL-C 浓度的管理提供了更多的手段。除小分子降胆固醇药物外,近年来先后出现了涉及靶向基因组序列、蛋白转录以及蛋白质合成的新型降胆固醇方法。这些新方法不但能提高人类调节胆固醇浓度的能力,同时也为遗传背景浓厚的难治性高胆固醇血症患者带来了福音。

已用于临床的靶向 RNA 的药物主要有反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)和小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA), 已被 FDA 批准用于治疗罕见病,同时也正开发用于治疗包括血脂异常在内的常见慢性疾病(表 1)。ASO 和 siRNA 都通过选择性的沉默靶基因,阻止可能引发疾病的蛋白质合成,但机制不同。ASO 是单链核苷酸,通过碱基配对与靶蛋白的 mRNA 结合,然后通过 RNase H 介导等多种机制选择性切割 mRNA 并降解之,阻止相应蛋白的合成; siRNA 则是双链核苷酸,进入细胞后乘客链解离,引导链通过碱基配对的方式被整合到 RNA 诱导的沉默复合物(RNA induced silencing complex, RISC)中, mRNA 被选择性切割导致无法完成蛋白翻译。已整合 siRNA 的 RISC 复合物非常稳定,可在相当长时间内(>6 个月)有效切割靶 mRNA,抑制蛋白质合成,所以有人称之为“疫苗”<sup>[3]</sup>。理论上,通过碱基配对,ASO 和 siRNA 可以抑制任何基因<sup>[4]</sup>。

通过结构和化学修饰可以降低 ASO 和 siRNA 的不稳定性和免疫源性,实现选择性递送 ASO 或 siRNA 到靶组织细胞,最大限度地降低其他组织细胞的暴露风险。目前向肝脏靶向递送的最先进方法是核酸与 N-乙酰半乳糖胺(N-acetyl-galactosamine, GalNAc)耦联。GalNAc 是主要在肝细胞表面表达的去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR)的配体。与 GalNAc 耦联的 siRNA 或 ASO 被肝细胞膜上的 ASGPR 特异性识别,通过网格蛋白包被的内涵体内化进入细胞。这种递送技术极大地提高了药物的靶向性、稳定性和特异性,降低了药物剂量,减少了脱靶效应风险<sup>[5]</sup>。基于 GalNAc-ASGPR 的递送系统使药物的临床应用变得简便,皮下注射小剂量的药物就能有较好的疗效。该递送系统主要针对肝细胞,故目前仅用于肝源性疾病的治疗。心肌细胞等非肝细胞目前还缺乏类似特异高效的体内非病毒靶向递送系统。由于 ASO 或 siRNA 药物有较长的组织和药效半衰期,因此对潜在的晚期并发症的评价是这类药物上市前和上市后的重要任务。最近 FDA 发布了《寡核苷酸疗法开发的临床药理学注意事项》,建议在开发过程中要特别注意药物的免疫源

性、可能的药物间相互作用、心电图 QT 间期延长及对肝肾功能的影响。

表 1 美国 FDA 批准的基于 RNA 的疗法  
Table 1 RNA-based therapies approved by FDA

药物	批准日期	适应症
Fomivirsen	1998 年	巨细胞病毒性视网膜炎
Pegaptinib	2004 年	新生血管性年龄相关性黄斑变性
Mipomersen	2013 年	家族性高胆固醇血症
Etplirsen	2016 年	杜氏肌营养不良
Defibrotide	2016 年	肝小静脉闭塞性疾病
Patisiran	2018 年	遗传性转甲状腺素蛋白介导的淀粉样变性的多发性神经病
Givosiran	2019 年	急性肝卟啉症
Inclisiran	2021 年	杂合子家族性高胆固醇血症或临床动脉粥样硬化性心血管疾病

胆固醇浓度的调节长期以来是小分子药物的天下。他汀类等小分子降胆固醇药物具有易生产、可口服给药、易通过细胞膜等优势,但特异性差,药效时间短,难以作用于所有靶点。近 10 年间世的前蛋白转换酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilin/kexin type 9, PCSK9)单克隆抗体部分克服了上述缺点,但作用范围仅限于细胞外靶点,制约了这类药物的作用。靶向 RNA 的 ASO 和 siRNA 药物的生产成本较单克隆抗体低,具有更强的特异性、更长的作用时间和更低的脱靶效应,能够有效调节传统小分子药物或抗体无法充分解决的治疗目标。这些优点使靶向 RNA 药物具有强大的竞争力<sup>[6]</sup>。

1998 年 FDA 批准了第 1 个 ASO 药物福米韦森(fomiviren)用于治疗巨细胞病毒性视网膜炎,5 年后首个降低胆固醇的 ASO 药物米泊美生获得了有限适应症,被批准用于家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)的治疗。米泊美生是靶向载脂蛋白 B100(Apo B100) mRNA 的 ASO。Apo B 在肝脏合成表达,是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的重要组成部分,也存在于极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)和脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]中。米泊美生选择性降解 Apo B100 mRNA,抑制 Apo B100 合成,在临床上表现为 LDL 等 Apo B100 相关脂蛋白水平的显著降低。入选包括纯合子型 FH(homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)在内的严重高胆固醇血症患者的 2 个 III 期临床研究(NCT00607373; NCT00794664)提示米泊美生每周皮下注射 200 mg 可分别使 LDL-C 较基线降低 24.7% 和

35.9%。与安慰剂组相比,使用米泊美生的患者除注射部位的不良反应多见外,肝脏的不良反应(丙氨酸氨基转移酶升高和脂肪肝变性)和心绞痛等心血管事件也较多见,因此 FDA 给了黑框警告,致使该药在美国只能在特定的药房售卖。欧洲药品管理局(EMA)则一直未批准其上市。该药已于 2019 年退出市场。

AZD 8233 是 GalNAc 缀合的 ASO,靶向肝细胞内的 PCSK9 mRNA。PCSK9 是一种参与调节肝脏 LDL 受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)生命周期的分泌性蛋白,可与 LDLR 结合并促进 LDLR 降解,导致血浆 LDL-C 水平升高<sup>[7]</sup>。今年 4 月的 ACC 会议上公布了 AZD 8233 的 II b 期临床研究(NCT04641299)结果,提示其降低 PCSK9 和 LDL-C 浓度的能力呈剂量依赖性,每 4 周皮下注射 AZD 8233 15 mg、50 mg 和 90 mg,与安慰剂组相比,12 周时 LDL-C 分别降低 39.4%、73.0%和 79.4%,最后 1 次给药 6 周后降低胆固醇的作用仍存在,约 16 周后才恢复至基线。CiVi007 是另一个靶向 PCSK9 的 ASO,能特异性抑制 PCSK9 mRNA,使肝脏 PCSK9 蛋白合成下调。2020 年 8 月完成了 I 期临床研究(NCT03427710),同年为观察该药和他汀类药物联合治疗的安全性、耐受性以及药代动力学和药效学特征,开始了 II a 期临床研究(NCT04164888)。上述 2 个研究均已完成,但至今未发表研究结果。

Patisiran 是第 1 个通过 FDA 审批进入临床的 siRNA 药物,用于治疗遗传性转甲状腺素样蛋白淀粉样变性。Inclisiran 是首个获批的降胆固醇的 siRNA 药物。与已上市的 PCSK9 单克隆抗体不同(表 2),其主要在细胞内发挥作用。与 GalNAc 偶合后能特异地靶向肝细胞,抑制肝细胞 PCSK9 mRNA 的翻译,降低 PCSK9 合成,最终降低循环 PCSK9 和 LDL-C 水平。自 2014 年 12 月开始 I 期临床研究至今,完成和计划了一系列临床研究,绝大部分属于 ORION 项目(表 3)。在 I 期临床研究中单次注射 300 mg 既能显著降低 PCSK9 和 LDL-C 水平至少 6 个月,安全性良好。剂量增加至 800 mg 也没有发现严重的不良事件<sup>[8]</sup>。已完成的 ORION-6 和 ORION-7 研究提示 Inclisiran 可用于合并肝功能和肾功能异常的高胆固醇血症患者。正在招募准备中的 ORION-12 将观察 Inclisiran 对健康人心电图的影响。Inclisiran 对已接受降脂治疗,但 LDL-C 仍高的中国人的影响不清楚,ORION-14 将回答该问题。

ORION-1 是一项 II 期临床研究,探索 Inclisiran 的临床剂量及使用方法。入选 501 例 ASCVD 及等危症患者,随访 180 d。研究发现单次注射 300 mg 可以降低 LDL-C 52.6%,且降低 LDL-C

的作用几乎没有个体差异,降脂效果具有较好的可预测性<sup>[9]</sup>。ORION-3 是 ORION-1 的延续,为开放标签,比较活性药物的非随机 II 期临床研究,旨在评价 Inclisiran 和依洛尤单抗对合并 LDL-C 升高的心血管高危患者的长期疗效、安全性和耐受性,比较两者的差别。初步结果提示每半年注射 1 次 Inclisiran,22 个月时 LDL-C 降低 51%,安全性良好。ORION-2 是 II 期开放标签、单臂、多中心研究,评估 Inclisiran 对 HoFH 患者的影响,入选病例较少(共 4 例),结果有较大的异质性<sup>[10]</sup>,期待 ORION-13 研究的结果回答上述问题。

表 2 Inclisiran 与 PCSK9 单克隆抗体的比较  
 Table 2 Comparison of Inclisiran and PCSK9 monoclonal antibodies

项目	Inclisiran	依洛尤单抗和阿利西尤单抗
作用机制	抑制 PCSK9 的翻译	抑制 PCSK9 与 LDLR 的结合
靶点位置	肝细胞内	细胞外
给药方式	皮下注射	皮下注射
给药频率	1 次/6 个月	1 次/2~4 周
对 PCSK9 水平的影响	减少	增加

LDLR:低密度脂蛋白受体。

2020 年 4 月的新英格兰杂志发表了 3 个 Inclisiran 的 III 期临床研究<sup>[11-12]</sup>,即 ORION-9、ORION-10 和 ORION-11 的结果。后两项研究分别在美国和欧洲等地开展,入选的都是心血管病(cardiovascular disease,CVD)合并 LDL-C 升高的患者,主要终点均为 510 d 时 LDL-C 水平的变化。与安慰剂组相比,Inclisiran 治疗 510 d 后 LDL-C 的降幅分别为 52.3%和 49.9%。ORION-9 观察了该药对 482 例杂合子型 FH(heterozygous familial hypercholesterolemia,HeFH)患者的疗效,结果发现,与安慰剂组相比,每 6 个月皮下注射 300 mg 的 Inclisiran,510 d 时 LDL-C 降低 44.3%,未发现重大的安全性问题。III 期临床研究提示 Inclisiran 可使血浆 LDL-C 水平降低 40%~50%,且总体安全性良好。ORION-8 是上述 3 个研究的延续,将继续观察上述研究人群 1080 d 时达到 LDL-C<70 mg/dL 和<100 mg/dL 的百分比。ORION-5、ORION-13、ORION-15 和 ORION-18 将进一步评估 Inclisiran 对 HoFH、青少年 HeFH 以及亚洲 ASCVD 或等危患者 LDL-C 水平的影响。

以临床预后为主要终点的两个 III 期临床研究 ORION-4 和 VICTORION-2 PREVENT 正在进行中,研究结果将为 Inclisiran 能否带来心血管获益提供循证依据。尽管 Inclisiran 的临床预后研究

尚未结束,但该药已获 EMA 和 FDA 的批准用于临床。EMA 的适应证为原发性高胆固醇血症 (HeFH 和非家族性)或混合型血脂异常的成人,在饮食治疗的基础上,存在以下情况之一者:①当最大耐受剂量他汀仍未使 LDL-C 达标时,可与他汀和(或)其他降脂药联合使用;②对他汀不耐受或有

他汀禁忌证者,可单独或与其他降脂疗法联合使用。FDA 的适应证与上述类似,具体为在饮食和最大耐受剂量他汀的基础上,仍需要进一步降低 LDL-C 的 HeFH 或 ASCVD 成人。计划入选 4 万例的 ORION-17 研究将探索 Inclisiran 的适应证是否能扩展到一级预防领域。

表 3 Inclisiran 的重要临床研究  
Table 3 Important clinical studies of Inclisiran

研究	阶段	研究对象	主要终点	对照	随访时间	状态
ORION-1	II	LDL-C 增高的 ASCVD 等危者	LDL-C ↓ %	无	180 d	完成
ORION-2	II	HoFH	LDL-C ↓ %	无	180 d	完成
ORION-3	II	完成 ORION-1 者	第 210 天 LDL-C ↓ %	依洛尤单抗	4 年	准备
ORION-4	III	ASCVD	MACE	安慰剂	5 年	招募
ORION-5	III	HoFH	LDL-C ↓ %	安慰剂	720 d	准备
ORION-6	I	肝损害	不同肝功能时的药代	无	180 d	完成
ORION-7	I	肾损害	不同肾功能时的药代	无	60 d	完成
ORION-8	III	开放标签, ORION-5、9、10 和 11 的延续	LDL-C < 70 mg/dL 和 100 mg/dL 的 %	安慰剂	1080 d	准备
ORION-9	III	HeFH 和 LDL-C 增高	LDL-C ↓ %	安慰剂	510 d	完成
ORION-10	III	LDL-C 高的 ASCVD	LDL-C ↓ %	安慰剂	510 d	完成
ORION-11	III	LDL-C 高的 ASCVD 或等危	LDL-C ↓ %	安慰剂	510 d	完成
ORION-12	I	健康人	Q-T 间期和 ECG 变化	安慰剂	180 d	进行
ORION-13	III	12~18 岁的 HoFH	LDL-C ↓ %	安慰剂	720 d	招募
ORION-14	I	降脂治疗后 LDL-C 仍高的中国人	中国人的药代和 LDL-C ↓ %	安慰剂	90 d	招募
ORION-15	II	LDL-C 高的日本人	日本人的药代和 LDL-C ↓ %	安慰剂	180 d	招募
ORION-16	III	青少年 HeFH, 且 LDL-C 高	LDL-C ↓ %	安慰剂	720 d	招募
ORION-17	III	一级预防				
ORION-18	III	LDL-C 高的 ASCVD 或等危的亚洲人	LDL-C ↓ %	安慰剂	360 d	招募
VICTORION-INI-TIATE	III	LDL-C > 70 mg/dL 的 ASCVD 或等危	LDL-C ↓ % 和终止用他汀	常规	330 d	招募
VICTORION-IN-CEPTION	III	5 周内发生 ACS 者	LDL-C ↓ %, < 70 mg/dL 的 %	常规	360 d	招募
VICTORION-2 PREVENT	III	确诊的心血管病患者	3P-MACE(心血管死亡、非致死性心肌梗死和缺血性卒中)	安慰剂	6 年	准备

ACS:急性冠状动脉综合征; ECG:心电图; MACE:主要心血管不良事件。

目前,靶向 RNA 的治疗都是单一疗法,即使用 ASO 或 siRNA 抑制单一的靶 mRNA。由于递送技术的进展,很小剂量的 ASO/siRNA 药物即可展现良好的临床疗效,且脱靶效应较小分子及抗体类降胆固醇药物显著降低,因此理论上可以联合使用靶向不同途径(例如,降胆固醇和降 TG,降压和降脂)或不同靶基因[例如 PCSK9 和血管生成素样蛋白 3(angiotensin-like protein 3, ANGPTL3)]的 RNA 药物,实现对心血管危险因素更全面、更高效的管理。

靶向 RNA 的降胆固醇药物开启了降脂治疗的新时代,是精准医学的践行。随着 ASO 和 siRNA 药物的递送、稳定性和安全性等取得重要进展,利用新技术使 ANGPTL3、Apo C3 或 Apo(a) 等血脂代谢相关的基因沉默的药物也在研发中(表 4)。这些新的药物可能会彻底改变未来降脂治疗的模式,也期待后续的临床研究在解决血脂相关的剩余心血管风险方面取得重大突破。

**表 4 血脂管理相关的 RNA 治疗**  
**Table 4 RNA therapy related to lipid management**

基于 RNA 的治疗	靶点	性质	修饰
CiVi007 <sup>[13]</sup>	PCSK9	ASO	LNA
Inclisiran <sup>[14]</sup>	PCSK9	siRNA	GalNAc 偶联物
Mipomersen <sup>[15]</sup>	Apo B100	ASO	添加 2'-O-甲氧基乙基修饰的核糖
Pelacarsen <sup>[16]</sup>	Apo(a)	ASO	GalNAc 偶联物
Olpasiran <sup>[17]</sup>	Apo(a)	siRNA	GalNAc 偶联物
Vupanorsen <sup>[18]</sup>	ANGPTL3	ASO	GalNAc 偶联物
ARO-ANG3 <sup>[19]</sup>	ANGPTL3	siRNA	GalNAc 偶联物
Volanesorsen <sup>[20]</sup>	Apo C3	ASO	添加 2'-O-甲氧基乙基修饰的核糖
ARO-APOC3 <sup>[19]</sup>	Apo C3	siRNA	GalNAc 偶联物

LNA:锁核酸。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

[1] Zhao D, Liu J, Wang M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4):203-212.

[2] Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(11):1279-1289.

[3] Halloy F, Biscans A, Bujold KE, et al. Innovative developments and emerging technologies in RNA therapeutics[J]. *RNA Biol*, 2022, 19(1):313-332.

[4] Arsenaault BJ. The promise and challenges of RNA-targeted therapeutics in preventive cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(7):550-552.

[5] Kulkarni JA, Witzigmann D, Thomson SB, et al. The current landscape of nucleic acid therapeutics[J]. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16(6):630-643.

[6] Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies[J]. *Eur Heart J*, 2022; ehab841.

[7] Maligłowska M, Kosowski M, Hachuła M, et al. Insight into the evolving role of PCSK9 [J]. *Metabolites*, 2022, 12(3):256.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16):1507-1519.

[13] Lavecchia A, Cerchia C. Recent advances in developing PCSK9 inhibitors for lipid-lowering therapy[J]. *Future Med Chem*, 2019, 11(5):423-441.

[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] Ito MK. ISIS 301012 gene therapy for hypercholesterolemia: sense, antisense, or nonsense? [J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(10):1669-1678.

[16] Tsimikas S, Karwatowska-Prokopeczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(3):244-255.

[17] Koren MJ, Moriarty PM, Neutel J, et al. Safety, tolerability and efficacy of single-dose Amg 890, a novel sirna Targeting Lp(a), in healthy subjects and subjects with elevated Lp(a) [J]. *Circulation*, 2020, 142(Suppl\_3):A13951.

[18] Ruscica M, Zimetti F, Adorni MP, et al. Pharmacological aspects of ANGPTL3 and ANGPTL4 inhibitors: New therapeutic approaches for the treatment of atherogenic dyslipidemia [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 153:104653.

[19] Wong SC, Li Z, Given B, et al. Personalized medicine for dyslipidemias by RNA interference-mediated reductions in apolipoprotein C3 or angiotensin-like protein 3[J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13(3):e15.

[20] Graham MJ, Lee RG, Bell TA 3rd, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans[J]. *Circ Res*, 2013, 112(11):1479-1490.

(收稿日期:2022-08-12)