

综述

降脂药物研究的新进展*

胡鑫^{1,2} 王晓明^{1**}

¹空军军医大学西京医院老年病科, 西安 710000; ²延安大学医学院, 延安 716000

[摘要] 血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病的最主要危险因素之一。近年来降脂药物的研究不断取得新进展, 他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 型 (PCSK9) 抑制剂和 ω -3 脂肪酸得到了广泛的应用, 血管生成素样蛋白 3 (ANGPTL3) 抑制剂、载脂蛋白 C3 (Apo C3) 抑制剂、单克隆抗体、反义寡核苷酸 (ASOs)、小分子干扰 RNA (siRNA) 和胆固醇疫苗的研究使得新型降脂药的形式变得多样化, 且呈现出潜在的良好疗效。本文对于降脂治疗药物的应用及研发进行综述, 为降脂治疗提供新思路。

[关键词] 血脂异常; 新型降脂药物; 降脂治疗

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.05.017

Recent Innovations in Lipid-lowering Therapies

Hu Xin^{1,2}, Wang Xiaoming^{1**}

¹Department of Geriatrics, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710000; ²Medical School of Yan'an University, Yan'an 716000

** Corresponding author: Wang Xiaoming, email: xmwang@fmmu.edu.cn

[Abstract] Dyslipidemia is a major risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases. Recent advancements in lipid-lowering therapies have seen progress with statins, cholesterol absorption inhibitors, PCSK9 inhibitors, and omega-3 fatty acids becoming widely utilized. Emerging new lipid-lowering drugs, including angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) inhibitors, apolipoprotein C3 inhibitors, monoclonal antibodies, antisense oligonucleotides (ASOs), small interfering RNA (siRNA), and cholesterol vaccines, have diversified the therapeutic landscape, showing promising efficacy. This review explores the development and application of these lipid-lowering drugs, offering new insights for therapeutic strategies.

[Key words] Dyslipidemia; New lipid-lowering drugs; Lipid-lowering therapy

血脂异常是指血清胆固醇 (Cholesterol, Ch)、甘油三酯 (Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平升高, 高密度脂蛋白胆固醇 (High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平降低。血浆中脂质以脂蛋白的形式存在, 血脂异常表现为脂蛋白异常血症, 是最常见的心血管风险因素之一。LDL-C 水平的升高是主要的可改变风险因素, 也是动脉粥样硬化性心血管疾病 (Atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD) 关键危险因素。2021 年全球有 381 万例心血管死亡归因于 LDL-C 血清浓度升高, 2020 年, 全球约有 1 910 万人死于心血管疾病 (Cardiovascular diseases, CVD), 几乎 2/3 的 CVD 可归因于 ASCVD^[1]。我国中老年血脂异常患病率高达 43.3%, 严重威胁中老年人身心健康和生活质量^[2]。因此, 血脂异常的防治对降低

CVD 患病率, 提高生活质量具有重要意义。目前用于治疗血脂异常的药物除了他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂, 还可以使用前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (Preprotein converting enzyme subtilysin / kexin type 9, PCSK9) 抑制剂、血管生成素样蛋白 3 (Angiopoietin-like protein 3, ANGPTL3) 抑制剂、载脂蛋白 C3 (Apolipoprotein C3, Apo C3) 抑制剂来调节血脂。随着生物技术的发展, 小干扰 RNA (Small interfering RNA, siRNA)、单克隆抗体、反义寡核苷酸和胆固醇疫苗的出现对于维持血脂水平正常起着重要作用^[3]。本文将选择几种临床应用前景较好的降脂药物的最新研究进行综述, 以为降脂治疗提供新思路。

1 他汀类药物

他汀类药物是 Ch 合成的关键酶羟甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme

* 军队保健专项科研课题 (23BJZ13)

** 通讯作者: 王晓明, 电子邮箱 xmwang@fmmu.edu.cn

A, HMG-CoA) 还原酶的竞争性抑制剂, 在一级和二级预防中可有效降低 LDL-C 水平和 CVD 的风险。使 Ch 在肝内合成途径受阻, 增加细胞对 Ch 的摄取并相应上调 LDL-C 的受体, 增加 LDL 分解代谢, 达到降低血浆 LDL-C 的目的^[4]。他汀类药物还可以改善血管内皮功能, 降低血浆 C 反应蛋白, 减轻动脉粥样硬化过程的炎症反应, 稳定并缩小粥样斑块^[5]。在临床试验中, 不同种类的他汀类药物降低 LDL-C 的能力不完全相同。辛伐他汀的降脂效果较洛伐他汀更为显著, 辛伐他汀和洛伐他汀对肝外组织 Ch 合成的影响大于普伐他汀, 而在肝脏中普伐他汀优于前两者。10 ~ 20 mg/d 洛伐他汀和普伐他汀可使血清 LDL 降低 25% 以下, 辛伐他汀效果较好, 可使 LDL 降低 25% ~ 35%, 瑞舒伐他汀降脂效果最为理想, 5 mg/d 的剂量可降低血清 LDL 25% ~ 35%。但他汀类药物的降脂效果与剂量不呈线性关系, 当剂量达到一定水平时, 降脂效果趋向稳定, 剂量增加, 开始出现毒副作用^[6]。尽管他汀类药物是降脂药物的一线用药, 但高达 20% ~ 30% 的患者无法耐受其毒副作用, 如过敏、肌肉疼痛、横纹肌溶解、新发糖尿病等, 在严重血脂异常的患者中单一使用他汀类药物治疗效果不明显, 通常与非他汀药物联合使用^[7]。

2 Ch 吸收抑制剂

Ch 吸收抑制剂的代表药物是依折麦布, 用于降低原发性高脂血症、家族性高脂血症、载脂蛋白 B (Apolipoprotein B, Apo B) 和 LDL-C 水平。与胆酸螯合剂不同, 依折麦布口服后迅速被吸收, 与葡萄糖醛酸形成依折麦布葡萄糖醛酸苷, 然后与小肠上皮刷状缘上的 Ch 转运蛋白 (Niemann-pick C1-like 1 protein, NPC1L1) 特异性结合, 抑制饮食及胆汁中 Ch 和植物固醇的吸收, 但不影响其他物质的吸收, 为控制血浆 LDL-C 水平提供了另一种安全的选择^[8]。临床试验数据表明, 口服 10 mg/d 依折麦布, 可使血浆 LDL-C 降低 10% ~ 18%, Apo B 降低 11% ~ 16%, 与他汀类药物联合应用, 血浆 LDL-C 可额外降低 25% 或总 LDL-C 降低 34% ~ 61%。与非诺贝特联合使用, LDL-C 降低 20% ~ 22%, Apo B 降低 25% ~ 26%, 并同时增加 HDL-C^[9]。依折麦布可降低内脏脂肪的脂肪细胞的大小, 减少促炎因子的累积, 并诱导脂肪细胞产生抗炎因子, 使游离脂肪酸氧化增加, 降低游离脂肪酸水平, 改善胰岛素抵抗, 但对于全身血糖的控制无显著影响^[10]。临床指南推荐依折麦布作为成本效益较高的二线治疗药物, 对于已确诊的 ASCVD 或高风险患者, 与他汀类药物联合应用可进一步降低 LDL-C 水平、主要不良心血管事件 (Major adverse cardiovascular events, MACE) 风险和新发糖尿病风险。临床试验表明, 依折麦布具有多重效应, 与改善 ASCVD 结局与预后相关, 包括预防动脉粥样硬化、减轻炎症、调节脂蛋白氧化、葡萄糖代谢、胰岛素抵抗和非酒精性脂

肪肝等方面具有潜在的好处^[11]。但是由于缺乏长期的临床数据的支持, 依折麦布降低 LDL-C 的多效性仍存在一定争议。

3 PCSK9 抑制剂

PCSK9 是由肝脏合成的分泌性丝氨酸蛋白酶, 释放入血后与 LDL 受体结合, 形成 PCSK9-LDL-R-LDL 复合物, 使 PCSK9、LDL-C 和 LDL 受体共同进入肝脏溶酶体被降解, 从而减少细胞表面 LDL 受体数目, LDL-C 降解也相应减少。PCSK9 抑制剂是目前降脂效果较好的一类新型降脂药, 包括单抗、siRNA、小分子和疫苗^[12]。目前, 有两种针对 PCSK9 的单克隆抗体 evolocumab 和 alirocumab。一项荟萃分析观察了 41 361 例使用 evolocumab 和 11 751 例使用 alirocumab 的情况, 与安慰剂相比, 24 周后, evolocumab 使 LDL-C 降低 61.09%, alirocumab 使 LDL-C 降低 46.35%。8 个月后, 两者均降低了心肌梗死的风险, 重建冠状动脉血运, 降低了心血管死亡率和总体 MACE^[13]。一项为期 52 周的随机、双盲安慰剂对照实验, 纳入 905 例成年高脂血症患者, 将受试者分为 6 个组, ①安慰剂、②evolocumab 420mg (每 4 周 1 次)、③单独饮食治疗、④饮食治疗 + 阿托伐他汀 10 mg/d、⑤饮食治疗 + 阿托伐他汀 80 mg/d、⑥阿托伐他汀 80 mg/d + 依折麦布。52 周后 ② ~ ⑥组 LDL-C 平均水平分别降低 57%、55.7%、61.6%、56.8%、48.5%。因此, 对于那些不耐受他汀类药物或无法通过他汀类药物达到 LDL-C 目标水平的患者, 单一使用 PCSK9 的单克隆抗体, 其下降幅度也十分显著^[14]。siRNA 技术用于抑制 PCSK9, 代表治疗血脂异常和降低 CVD 风险的新策略。Inclisiran 是一种长效合成 siRNA, 降解肝脏中 PCSK9 mRNA, 抑制翻译, 从而消除循环中的 PCSK9 的主要来源。临床前研究显示, 该药物剂量与疗效之间呈线性相关。单次注射 inclisiran 30 d 后, 在 100 ~ 500 mg/d 的范围内, PCSK9 与基线水平相比较, 平均降低 66.2% ~ 74.0%, LDL-C 浓度平均降低 44.5% ~ 50.5%。注射 inclisiran 双剂量组 (在第 1 天和第 90 天进行注射) 300 mg 使 LDL-C 下降更明显, 在第 180 天时, PCSK9 降低 69.1%, LDL-C 降低 52.6%。此外, 在 240 天的随访期间, LDL-C 浓度下降幅度为 26.7% ~ 47.2%, 且与 inclisiran 呈现剂量依赖关系。与安慰剂组相比, inclisiran 可显著降低 PCSK9 和 LDL-C 浓度, 且疗效可维持 6 个月, 因此, 与其他抗 PCSK9 单克隆抗体相比较, inclisiran 对于 LDL-C 和 PCSK9 浓度的减少百分比相似, 但持续时间更长, 每 6 个月给药 1 次可能足够^[15]。对 inclisiran 进行短期随访发现, 该药物安全性较好, 但仍需要在更大的群体中进行临床观察, 以评估 inclisiran 的长期耐受性、疗效和安全性。NYX-PCSK9i 是一种新发现的小分子 PCSK9 抑制剂, 对 PCSK9-LDL 受体相互作用的效力有所提高,

并增强了口服生物利用度。以高脂血症小鼠为研究对象,从 NYX-PCSK9i 治疗的第 7 天开始,与对照组相比,30 mg/kg 和 50 mg/kg 的剂量可显著降低 Ch,呈时间和剂量依赖性。在第 28 天 Ch 降低幅度最大,主要降低含有极低密度脂蛋白(Very low density lipoprotein, VLDL)、VLDL 残留物和 LDL 的组分,30 mg/kg 和 50 mg/kg 剂量组相比于对照组分别降低了 36% 和 57%。同时还发现,NYX-PCSK9i 可以保护人淋巴细胞表面的 LDL 受体免遭 PCSK9 降解^[16]。这一结果与 PCSK9 单抗 alirocumab 和 evolocumab 在离体实验中对 LDL 受体的保护程度相似,说明几种 PCSK9 抑制剂的疗效相当,小分子抑制剂已成为治疗血脂异常的潜在疗法,逐步向临床迈进。近年来,抗 PCSK9 疫苗已成为 PCSK9 研究的前沿领域,抗原肽疫苗通过干扰 PCSK9 与 LDL 受体结合并发挥作用,在某些情况下可促使 PCSK9 降解。虽然在小鼠实验中取得不错的结果,但无法精确控制血清抗体水平,仍需谨慎考虑可能出现的不良事件风险。

4 ANGPTL3 抑制剂

ANGPTL3 是血管生成素样蛋白家族成员,由 460 个氨基酸组成的多肽,主要由肝脏合成和分泌。ANGPTL3 抑制剂因为可以增强脂蛋白脂肪酶(Lipoprotein lipase, LPL)和内皮脂肪酶(Endothelial lipase, EL)的活性而降低富含甘油三酯的脂蛋白(Triglyceride-rich lipoproteins, TRL)和 HDL-C 的水平。LPL 活性增加可以提高外周组织乳糜微粒和 VLDL 的清除能力,降低 TG 水平,同时减少 LDL 的合成并增加 LDL 的清除。在缺乏 LDL 受体的情况下,通过抑制 ANGPTL3 增加 EL 活性可以改变 VLDL 的组成,形成脂质耗竭的残余颗粒,在循环中迅速被清除掉,从而消耗肝脏中 LDL-C 的前提库存量,最终降低 LDL-C 水平^[17]。一项对 21 980 例 CVD 患者和 158 200 例对照个体的荟萃分析结果显示,ANGPTL3 功能缺失突变携带者的 Ch 和 LDL-C 水平显著降低;在对 13 102 例 CVD 患者进行分析时发现,携带 ANGPTL3 功能丧失突变者罹患 CVD 的风险约低 40%^[18]。目前,已经提出 3 种 ANGPTL3 灭活策略,包括单抗、ASOs 和 siRNA。

Evinacumab 是一种抑制 ANGPTL3 的单克隆抗体,该药物已经完成 1~3 期临床研究,可有效降低 LDL-C 水平。对 83 例血脂异常的志愿者进行单次剂量递增研究(Single ascending dose, SAD)发现,与安慰剂相比,evinacumab 呈现剂量依赖性,可使 TG 下降高达 76%,LDL-C 下降达 23%,而 HDL-C 下降则为 25%;该研究对 56 例血脂异常患者进行的多次剂量递增研究(Multiple ascending dose, MSD)结果表明,20 mg/kg 每 4 周 1 次静注治疗时,第 2 天 TG 下降幅度最大,为 83.1%,LDL-C 降低高达 25.1%,而 HDL-C 则减少 6.2%^[19]。在一项涉及 568 例受试者的 Mate 分析

中,与安慰剂组相比,evinacumab 治疗使 LDL-C 降低 33%,但 HDL-C 降低 12.8%,这一影响可能限制其在血脂异常中广泛应用的潜力^[20]。目前对 evinacumab 的研究仍需大量临床试验来评估其对于血脂异常患者的长期安全性和有效性。

通过 ASOs 阻断蛋白质翻译以抑制肝脏 ANGPTL3 合成是另一种降低血脂水平的新型治疗方法。对 44 例血脂异常的成年志愿者进行 1 期临床试验首次探索 ANGPTL3 ASOs 的疗效和安全性,LDL-C 水平较基线降低 33%,非 LDL-C 降低 37%,VLDL-C 水平降低 60%,TG 水平降低 63%,Apo B 水平降低 26%。最常见的不良反应是耳痛和头晕,在治疗剂量下暂未发现严重的不良反应。在随后进行的 2 期临床试验观察到,血浆 LDL-C 和 TG 的下降程度与治疗前后血浆中 ANGPTL3 的水平下降程度成正比^[21]。

ARO-ANG3 是可持续抑制肝细胞 ANGPTL3 的 siRNA 制剂。在一项对 61 例志愿者进行 SAD 和 MSD 实验中观察发现,SAD 实验组中,第 85 天 ANGPTL3 相较于基线水平下降 44.7%~77.8%,这一效果在 MSD 实验组中也有所维持。相对于 TG 从基线至第 85 天中位数的改变为 16.6%~54.4%,非 HDL-C 的改变为 17.5%~28.7%,在 MSD 组中 TG 和非 HDL-C 指标显著下降^[22]。在血脂异常患者中进行的 ARO-ANG3 2 期试验进行分析表明,受试者在 3 年内,TG 水平降低 50%~60%,LDL-C 降低 20%~30%,非 HDL-C 下降 35%~45%,Apo B 降低 13%~20%,而 HDL-C 下降 17%~30%^[23]。虽然在短期这些实验表明该药物的安全性可靠,但关于 ARO-ANG3 长期安全性方面仍缺乏明确证据。

5 Apo C3 抑制剂

Apo C3 是一种存在于 TRL、LDL 和 HDL 中的小型载脂蛋白,是调控 VLDL 和乳糜微粒代谢的重要脂蛋白,通过抑制 LPL 途径来阻碍肝脏对富含 TG 的脂蛋白的摄取。Apo C3 抑制剂通过上调 LPL 活性促进 TRL 脂解,从而降低血浆 TG 水平^[24]。目前已批准或正在开发的 Apo C3 抑制剂包括 volanesorsen、olezarsen 和 ARO-APOC3。Volanesorsen 是第二代 APOC3-ASO,进入细胞核并与其互补的 Apo C3 mRNA 结合抑制蛋白质翻译,从而调控血脂。目前已有两项 3 期实验对 volanesorsen 进行研究,一项为期 52 周的 3 期实验显示,含 66 例家族性乳糜微粒血症综合征(Familial chylomicronaemia syndrome, FCS)患者,旨在观察该药物的疗效和安全性,结果显示,接受 volanesorsen 治疗的患者 3 个月后,血浆平均 Apo C3 水平降低 84%,而安慰剂组则增加 6.1%,volanesorsen 组血浆 TG 水平降低 83%、VLDL-C 水平降低 58%、非 HDL-C 水平降低 46%,且 HDL-C 的水平增加 46%。但在 volanesorsen 组中有近 48% 的患者出现血小板减少症^[25]。一项纳入 113 例成年高甘油三酯血症(Hypertriglyceridemia, HTG)患者的为期 26 周的 3 期实验显

示, 3 个月后, 安慰剂组 TG 水平降低 0.9%, volanesorsen 治疗组 TG 水平较基线降低 71%^[26]。但高发的血小板减少症限制了其应用。Olezarsen 是另一种抑制 Apo C3 的反寡义核苷酸, 与 volanesorsen 作用相似, 在 olezarsen 单次给药 14 天后, 平均血浆 TG 和 Apo C3 与基线相比下降 77% 和 91%, HDL-C 水平升高。经过 6 个月 olezarsen 治疗, 富含 TG 的脂蛋白 (Triglyceride-rich lipoproteins, TGRL) 减少了 51%, 小 LDL 颗粒减少了 39%, 大 LDL 颗粒增加了 186%, 表明 olezarsen 对脂蛋白浓度和颗粒大小重塑发生了有利的变化^[27]。一项关于 olezarsen 的 2 期临床研究表明, 114 例高 Ch 血症患者随机分为五组, 分别接受 10 mg/4 周、50 mg/4 周、15 mg/2 周、10 mg/周和安慰剂治疗 6 个月, 前 4 组 TG 降低分别为 23%、60%、56%、60%, 而安慰剂组 TG 增加 6%。VLDL-C、非 HDL-C 和 Apo C3 也显著降低, 与 volanesorsen 相比无明显不良反应^[28]。目前, olezarsen 的 3 期临床试验已经启动, 这些结果将为这种前景广泛的药物的疗效和安全性提供更多信息。ARO-APOC3 是一种双链肝细胞靶向 RNA 干扰剂, 特异性沉默 Apo C3 mRNA, 降低血浆 TG 水平。健康志愿者皮下注射不同剂量的 ARO-APOC3, Apo C3、TG 和 VLDL-C 降低水平呈剂量依赖性, 分别达到最高 94%、74% 和 68%, 且药物作用时间长并具有良好的耐受性^[29]。对 4 例 FCS 和 26 例乳糜微粒血症患者的研究发现, ARO-APOC3 使 Apo C3 分别降低 98% 和 96%, TG 分别降低 91% 和 90%, 并且两组中非 HDL-C 也显著下降 58.3% 和 48.6%^[30]。研究发现, 19.5% 受试者出现注射部位不良反应, 而在口服活性药物的受试者中有 17% 的患者出现肝功能异常。目前, ARO-APOC3 已进入 3 期临床试验, 进一步研究观察该药在机体内药动学和安全性, 可为临床降脂治疗提供新思路新方法。

6 ω -3 脂肪酸

ω -3 脂肪酸包括二十碳五烯酸 (Eicosapentaenoic acid, EPA) 和二十二碳六烯酸 (Docosahexaenoic acid, DHA), 主要存在于高浓度的鱼油制剂中。 ω -3 脂肪酸通过抑制甾醇调节元件结合蛋白的表达抑制脂肪酸从头合成, 并通过非特异性激活过氧化物酶增殖物激活蛋白的表达来增加脂肪酸氧化和 TG 分解代谢, 从而降低 TG 水平^[31]。目前正在研究的二十碳五烯酸乙酯 (Icosapent ethyl, IPE) 是一种含有高纯度 EPA 乙酯的新型制剂, 已在美国上市, 将作为辅助饮食降低 TG 水平。一项使用 IPE 的多中心、安慰剂对照、随机、双盲, 为期 12 周的实验发现, 与安慰剂组相比, 4 g/d IPE 治疗 12 周后, TG 水平显著降低 28.4%、VLDL-C 水平降低 27.9%、非 HDL-C 降低 14.6%, VLDL-TG 与基线相比降低 25.2%^[32]。一项为期 12 周的 IPE 前瞻性研究, 为了评估 IPE 对高危和接受他汀类药物治疗患者的影响, 选取对他汀类药物降脂无效的患者给予 IPE, 与安慰剂相比, 使用 4g/d 的 IPE 治疗 12 周, TG 显著降低 21.5%、LDL-C 降低

6.2%、VLDL-C 降低 24.4%; 与基线相比, 非 HDL-C 降低 13.6%、Apo B 水平降低 9.3%^[33]。除了对血脂的影响外, ω -3 脂肪酸还可以抑制炎症的发生并维持动脉粥样硬化斑块的稳定, 广泛用于动脉粥样硬化斑块的治疗。IPE 干预可减少心血管事件, 说明 ω -3 脂肪酸表现出较好的心血管获益, 该研究招募 8 179 例合并 CVD 或 2 型糖尿病的有心血管危险的患者给予 IPE 或安慰剂进行治疗, 中位随访 4.9 年, IPE 显著降低主要符合终点事件风险 25%。这些益处对心肌梗死不满 1 年病史的患者更为显著, 在 IPE 的治疗下 CVD 死亡率降低 20%^[34]。在一项 IPE 的 3 期研究中, 约 35% 的受试者出现至少 1 种因治疗引起的轻中度不良反应, 但与 IPE 无关, 以腹泻、恶心和嗝气为主的胃肠道不良反应最为常见。而在另一项研究中, 约 45% 的受试人群中出现不良反应, 其中感染相关的不良反应发生率最高, 胃肠道和结缔组织的不良反应也较为常见, 无严重不良反应报道^[35]。虽然 IPE 降脂的机制还不是很明确, 但已经有证据表明其可以降低高脂血症患者的 CVD 风险。

7 小结

血脂异常是一种血脂谱内的代谢紊乱, 由多种因素引起。对生活质量 and 身心健康具有严重影响。新型降脂药物和降脂靶点在降低 LDL-C 基础上, 进一步降低 VLDL-C、Apo B 和 TG 等致动脉粥样硬化的脂蛋白以降低 CVD 的风险。此外, 遗传学和生物学的发展为血脂异常的生物机制提供了更有价值的见解, 这对开发精确靶向作用机制的新药物非常重要, 如 alirocumab、evolocumab、ASOs 和 siRNA 等, 并显示出良好的耐受性和安全性。ANGPTL 抑制剂和 Apo C3 抑制剂对降低 TG 和 LDL 水平也有效。综合使用这些新药物与健康饮食、体育锻炼以及减肥可以有效控制 Ch 水平, 血脂残余风险的治疗得到进一步完善, 并最终降低 CVD 的风险。

参考文献

- [1] Banach M, Surma S, Toth P P, et al. 2023: The year in cardiovascular disease—the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? [J]. *Arch Med Sci*, 2023, 19 (6): 1602–1615.
- [2] Yu N, Zhang M, Zhang X, et al. Study on the status and influencing factors of comorbidity of hypertension, diabetes, and dyslipidemia among middle-aged and elderly Chinese adults [J]. *Chin J Epidemiol*, 2023, 44 (2): 196–204.
- [3] Dybiec J, Baran W, Dańbek B, et al. Advances in treatment of dyslipidemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (17): 13288.
- [4] Muscoli S, Ifrim M, Russo M, et al. Current options and future perspectives in the treatment of dyslipidemia [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (16): 4716.
- [5] Ferraro R A, Leucker T, Martin S S, et al. Contempo-

- rary management of dyslipidemia [J]. *Drugs*, 2022, 82 (5): 559–576.
- [6] Xu Q, Deng Y, Xiao J, et al. Three musketeers for lowering cholesterol: statins, ezetimibe and evolocumab [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28 (5): 1025–1041.
- [7] Ali A H, Younis N, Abdallah R, et al. Lipid-lowering therapies for atherosclerosis: statins, fibrates, ezetimibe and PCSK9 monoclonal antibodies [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28 (36): 7427–7445.
- [8] Pirillo A, Catapano A L. New insights into the role of bempedoic acid and ezetimibe in the treatment of hypercholesterolemia [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2022, 29 (2): 161–166.
- [9] Vavlukis M, Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications [J]. *Drugs Context*, 2018, 7: 212534.
- [10] Cho Y, Kim R H, Park H, et al. Effect of ezetimibe on glucose metabolism and inflammatory markers in adipose tissue [J]. *Biomedicines*, 2020, 8 (11): 512.
- [11] Lee J, Lee S H. Expanding the therapeutic landscape: ezetimibe as non-statin therapy for dyslipidemia [J]. *Korean J Intern Med*, 2023, 38 (6): 797–809.
- [12] Liu C, Chen J, Chen H, et al. PCSK9 inhibition: from current advances to evolving future [J]. *Cells*, 2022, 11 (19): 2972.
- [13] Imran T F, Khan A A, Has P, et al. Proprotein convertase subtilisin/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.
- [14] Kaddoura R, Orabi B, Salam A M. Efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies: an evidence-based review and update [J]. *J Drug Assess*, 2020, 9 (1): 129–144.
- [15] Merčep I, Frišćić N, Strikić D, et al. Advantages and disadvantages of inclisiran: a small interfering ribonucleic acid molecule targeting PCSK9—a narrative review [J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 8129513.
- [16] Suchowerska A K, Stokman G, Palmer J T, et al. A novel, orally bioavailable, small-molecule inhibitor of PCSK9 with significant cholesterol-lowering properties in vivo [J]. *J Lipid Res*, 2022, 63 (11): 100293.
- [17] Mohamed F, Mansfield B S, Raal F J. ANGPTL3 as a drug target in hyperlipidemia and atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24 (12): 959–967.
- [18] Chen P Y, Gao W Y, Liou J W, et al. Angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) modulates lipoprotein metabolism and dyslipidemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (14): 7310.
- [19] Ahmad Z, Banerjee P, Hamon S, et al. Inhibition of angiopoietin-like protein 3 with a monoclonal antibody reduces triglycerides in hypertriglyceridemia [J]. *Circulation*, 2019, 140 (6): 470–486.
- [20] Tomlinson B, Wu Q Y, Zhong Y M, et al. Advances in dyslipidaemia treatments: focusing on ApoC3 and ANGPTL3 inhibitors [J]. *J Lipid Atheroscler*, 2024, 13 (1): 2–20.
- [21] Luo F, Das A, Khetarpal S A, et al. ANGPTL3 inhibition, dyslipidemia, and cardiovascular diseases [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2024, 34 (4): 215–222.
- [22] Carugo S, Sirtori C R, Gelpi G, et al. Updates in small interfering RNA for the treatment of dyslipidemias [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25 (11): 805–817.
- [23] Ginsberg H N, Goldberg I J. 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.
- [24] Giammanco A, Spina R, Cefalù A B, et al. APOC-III: a gatekeeper in controlling triglyceride metabolism [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25 (3): 67–76.
- [25] Esan O, Wierzbicki A S. Volanesorsen in the treatment of familial chylomicronemia syndrome or hypertriglyceridaemia: design, development and place in therapy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2623–2636.
- [26] Kim K, Choi S H. A new modality in dyslipidemia treatment: antisense oligonucleotide therapy [J]. *J Lipid Atheroscler*, 2022, 11 (3): 250–261.
- [27] Moon J H, Kim K, Choi S H. Lipoprotein lipase: Is it a magic target for the treatment of hypertriglyceridemia. [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2022, 37 (4): 575–586.
- [28] Merčep I, Vujević A, Strikić D, et al. Present and future of dyslipidaemia treatment—a review [J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (18): 5839.
- [29] Gaudet D, Clifton P, Sullivan D, et al. RNA interference therapy targeting apolipoprotein C-III in hypertriglyceridemia [J]. *NEJM Evid*, 2023, 2 (12): EV-IDoa2200325.
- [30] Packard C J, Pirillo A, Tsimikas S, et al. Exploring apolipoprotein C-III: pathophysiological and pharmacological relevance [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 119 (18): 2843–2857.
- [31] Liu Q K. Triglyceride-lowering and anti-inflammatory mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids for atherosclerotic cardiovascular risk reduction [J]. *J Clin Lipidol*, 2021, 15 (4): 556–568.
- [32] Wang Z, Zhang X, Qu Y L, et al. Icosapent ethyl therapy for very high triglyceride levels: a 12-week, multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blinded, phase III clinical trial in China [J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22 (1): 71.
- [33] Crupi R, Cuzzocrea S. Role of EPA in inflammation: mechanisms, effects, and clinical relevance [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (2): 242.
- [34] Gupta A, Alkhalil M. The emerging role of icosapent ethyl in patients with cardiovascular disease: mechanistic insights and future applications [J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (11): 3758.
- [35] Huston J, Schaffner H, Cox A, et al. A critical review of icosapent ethyl in cardiovascular risk reduction [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2023 (4): 393–406.