

引用格式:朱中玉.降脂治疗 40 年的探索与实践[J].巴楚医学,2026,9(1):10-22. DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2026.01.002

Cite as: Zhu Zhongyu. Development and Clinical Application of Lipid-Lowering Therapies over Past Four Decades[J]. Bachu Medical Journal, 2026, 9(1):10-22. DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2026.01.002

朱中玉,男,主任医师。阜外华中心血管病医院心血管内科,主要从事冠心病的诊断与治疗,对心血管代谢性疾病的管理具有丰富的经验。于2007—2008年曾在法国卡昂大学医疗中心研修介入性心脏病学。是国家卫健委首批冠脉介入培训导师,河南省生物医学工程学会介入医学专业委员会副主任委员,海峡两岸医药交流协会心血管重症专委会常务委员。曾在国内外期刊发表专业论文50余篇,曾获河南省人民政府科学技术进步二等奖两项。



降脂治疗 40 年的探索与实践

朱中玉

(阜外华中心血管病医院 心血管内科, 河南 郑州 450003)

摘要:血脂异常,尤其是高低密度脂蛋白胆固醇血症,是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)主要的致病因素,而降脂治疗是ASCVD一级预防和二级预防最重要的治疗策略。本文回顾了40年来降脂药物研发历程、临床应用及循证证据,包括他汀类药物、依折麦布、贝派地酸及PCSK9抑制剂降脂及降低心血管不良事件的有效性及安全性,并展望了脂质代谢新靶点药物的应用前景,如基于RNA技术的载脂蛋白C-III抑制剂和血管生成素样蛋白3抑制剂等。

关键词:动脉粥样硬化性心血管疾病; 低密度脂蛋白胆固醇; 降脂疗法; 他汀类药物; PCSK9抑制剂

中图分类号: R972+.6 文献标志码: A 文章编号: 2096-6113(2026)01-0010-13

Development and Clinical Application of Lipid-Lowering Therapies over Past Four Decades

Zhu Zhongyu

(Department of Cardiology, Fuwai Central China Cardiovascular Disease Hospital, Zhengzhou 450003, China)

Abstract Dyslipidemia, characterized particularly by elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol, is the direct cause of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). While lipid-lowering therapy is the most important treatment strategy for both primary and secondary prevention of ASCVD. The present paper explores the discovery, clinical translation, and evidentiary evolution surrounding lipid-lowering pharmacotherapies over the past four decades, including statins, ezetimibe, bempedoic acid, and PCSK9 inhibitors, delineating their efficacy and safety in attenuating both lipid parameters and adverse cardiovascular events. We further chart a brief look into emerging therapeutic horizon of novel molecular targets that govern lipid metabolism, including RNA-based apolipoprotein C-III inhibitors and angiopoietin-like protein 3 inhibitors.

Keywords atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD); low density lipoprotein cholesterol; lipids-lowering therapies; statins; PCSK9 inhibitors

作者简介:朱中玉,主任医师,E-mail: zhuzhongyu@live.cn

降脂治疗不仅是血脂异常的治疗方法,也是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)关键性的治疗策略。经过40余年基础研究与临床实践,降脂治疗已成为心血管疾病防治领域中最重要、最成熟的治疗措施,而且已经逐渐成熟;在对脂质代谢新靶点干预方面,降脂治疗未来可能仍会有新突破。目前,可以按降脂治疗的研发历程及临床应用粗略地分为三个阶段:第一阶段是他汀前时代:包括他汀类药物的研发及初步应用,也包括贝特类药物及胆酸螯合剂的早期应用(1973—1994年);第二阶段是他汀时代,包括他汀类药物的广泛应用、他汀类药物循证证据的积累及非他汀药物的早期研究(1994—2015年);第三阶段是后他汀时代:包括依折麦布、贝派地酸及PCSK9抑制剂的临床应用及循证证据的积累,也包括脂质代谢新靶点药物^[1]的研发(2015年以后)。因此,本文就目前降脂治疗的研发历程及现状做一综述,并简单展望降脂治疗的未来发展趋势。

1 血脂异常与 ASCVD

血脂异常是现代生活中常见的一种慢性脂质代谢性疾病,包括高胆固醇(total cholesterol, TC)血症、高甘油三酯(triglyceride, TG)血症、混合型高脂血症、低高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)血症及高脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]血症等常见临床类型。

研究认为,高TC血症,主要是高低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)血症,不仅是ASCVD重要的危险因素,而且也是主要的致病因素,也可以说是动脉粥样硬化的病因。目前,已有许多大规模前瞻性和横断面流行病学研究、动物实验研究、孟德尔遗传学研究、真实世界的观察性队列研究及大规模的干预性临床随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)均一致性证实LDL-C在动脉粥样硬化的发生、发展及转归中起着非常重要的作用,而且认为LDL-C的累积暴露量与动脉粥样硬化有直接的关系。因此认为,LDL-C是动脉粥样硬化主要的致病因素^[2-3]。研究也证实,Lp(a)升高是ASCVD的独立危险因素^[4];长期以来,高TG血症也被认为是ASCVD的危险标志,富含TG的脂蛋白(TG-rich lipoproteins, TRLs)在ASCVD发生发展中有一定的作用^[5]。因此认为,Lp(a)及TG升高是ASCVD的残余血脂风险。所以,LDL-C是ASCVD管理的主要、首要干预靶点,而TG、

Lp(a)及载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)是次要管理目标^[6-7]。

早在1913年,俄国实验病理学家尼古拉·阿尼奇科夫(Nikolay Anichkow)的动物试验中就发现,给兔喂养高TC食物,升高血液中的TC水平可促进动脉粥样硬化形成;反之,改回正常饮食,降低血TC水平持续一段时间,动脉粥样硬化斑块会消退,这就是著名的动脉粥样硬化TC学说^[8]。而且随后大量的动物实验研究也证明LDL-C升高可以直接促进动脉粥样硬化斑块的形成与发展;LDL-C穿过动脉内膜、滞留到内膜下被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,逐步形成动脉粥样硬化斑块,激活炎症机制,促进其进展^[8]。研究认为,LDL-C的累积暴露量与动脉粥样硬化形成及总的斑块负荷有直接关系,LDL-C的累积暴露量可由LDL-C水平 \times 年龄(mmol \cdot years或mg \cdot years)粗略来评估,超过一定阈值(如7000mg \cdot 年)就会形成动脉粥样硬化斑块^[9-10]。存在动脉粥样硬化斑块就有发生破裂和产生急性血栓的可能性,进而导致急性心脑血管事件。LDL-C的累积暴露量越高,发生心肌梗死(myocardial infarction, MI)的风险也越高。最近一项日本横断面研究,纳入未使用降脂药物治疗的受试者($n=11\ 658$),根据LDL-C的累积暴露量将受试者分为四组($<4\ 000$ mg \cdot 年、 $4\ 000\sim 4\ 999$ mg \cdot 年、 $5\ 000\sim 5\ 999$ mg \cdot 年和 $\geq 6\ 000$ mg \cdot 年),结果显示从4000mg \cdot 年、5000mg \cdot 年、6000mg \cdot 年的节点开始相继出现动脉内皮功能障碍、血管平滑肌功能障碍及斑块,而且发现,LDL-C的累积暴露量每增加1000mg \cdot 年,动脉内皮功能障碍、血管平滑肌功能障碍及斑块的风险分别增加18%、16%及40%^[11]。有研究发现年轻时长期暴露于较高LDL-C水平与日后ASCVD风险增加相关^[12];相反,年轻时暴露于较低水平的LDL-C则可能降低终生罹患ASCVD的风险^[13],减缓亚临床动脉粥样硬化的进一步进展^[14]。因此,动脉粥样硬化过程起始于生命早期,贯穿于整个人生历程。人生中越早出现LDL-C水平升高,且升高越严重,LDL-C累积暴露量就会越高,随后总的斑块负荷也越大,发生主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular event, MACE)的风险也越高。

TG由于其亲脂性而不能在血液中自由循环,因此,血液循环中几乎所有的TG都是由TRLs运输到全身各处发挥作用。目前研究发现,没有TG致动脉粥样硬化的直接证据,因为在动脉粥样硬化斑块中没有发现TG,认为其致动脉粥样硬化主要是TRLs及其残粒,后者致动脉粥样硬化的主要成分是其残余的TC残粒(remnant cholesterol, RCs)而非TG,因为

直径<70 nm 的 TRLs 及其残粒穿过动脉内膜,其中的 RCs 可以滞留到内膜下而直接引起动脉粥样硬化,而 TG 在进入动脉内膜后通过脂蛋白酯酶(lipoprotein lipase, LPL)水解为游离脂肪酸和单酰基甘油或被内膜中的巨噬细胞吸收和降解。因此,在动脉粥样硬化斑块中并没有 TG;但有研究认为 TG 在转变为脂肪酸过程中产生的氧化应激有致炎作用,可以促进动脉粥样硬化的形成与发展^[4,15-16]。所以, TG 升高可能被认为是 ASCVD 的风险标志物,而 RCs 可能是真正的风险因素^[15]。Lp(a)是一类独立的由肝脏合成的 LDL 样颗粒,由 ApoB100 和载脂蛋白(a)[apolipoprotein(a), Apo(a)]以二硫键共价结合而成,因 Apo(a)肽链长度不一,其分布具有显著的多态性。血液 Lp(a)水平 70%~90%由遗传决定,其致动脉粥样硬化作用来源于 ApoB100 携带的 LDL 样颗粒,可直接进入血管内皮产生动脉粥样硬化;而其磷脂可以通过氧化应激产生致炎作用促进动脉粥样硬化斑块的形成与发展,其结构中的 Apo(a)因与纤溶酶原结构类似而竞争性抑制纤溶酶原转化为纤溶酶,减弱血液的纤溶功能,促进凝血,易于形成血栓。目前认为,Lp(a)水平与 ASCVD 风险呈线性关系,未观察到明确的下限阈值^[5,17]。定义 Lp(a)>30 mg/dL 为高 Lp(a)血症,大约三分之一的成年人 Lp(a)>30 mg/dL;5%的人>90 mg/dL,与 Lp(a)<30 mg/dL 的人相比,MI 的发生率增加了两倍^[18]。

2 他汀类药物的研究历程及循证历程

受弗莱明发明青霉素的启发,1973 年日本学者远藤章(Akira Endo)经过数年坚持不懈的研究,筛选了 6 000 多种真菌菌株,终于从一株青霉菌中分离了第一个他汀药物:美伐他汀,它能够通过抑制 TC 合成的限速酶,即 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶,在各种细胞培养物中抑制 TC 的合成,也可以降低实验动物及人血液中的 TC。但因一项长期毒性研究显示高剂量美伐他汀对狗产生毒性作用而没有在临床广泛应用^[19]。1979 年默克公司的研究人员从土曲霉中分离出洛伐他汀,随后的实验研究及临床研究证实了洛伐他汀降脂的安全性及有效性,因此美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于 1987 年批准洛伐他汀用于治疗高 TC 血症^[20]。随后又分离及人工合成了 6 种他汀类药物:辛伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀及瑞舒伐他汀,因此,目前市场上有 7 种他汀类药

物。血脂康是我国自行研制的降脂药,由特制红曲加入稻米生物发酵精制而成,主要成分为 13 种天然复合他汀,系无晶型结构的洛伐他汀及其同类物,并含有麦角甾醇以及多种微量元素和黄酮类物质^[21]。常用剂量为 0.6 g,2 次/d。总的来说,我国市场上有 8 种他汀类降脂药物^[6]。

他汀类药物能够竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶,降低 TC 合成率,导致细胞内 TC 水平降低,代偿性上调肝细胞 LDL 受体(low density lipoprotein receptors, LDLRs)表达,从而增加 LDL 颗粒从血液中的摄取,显著降低循环 LDL-C 水平。不同种类与剂量的他汀类药物降 LDL-C 幅度(20%~60%)有一定差别,但任何一种他汀类药物剂量倍增时,LDL-C 进一步降低幅度仅约 6%,即所谓“他汀类药物疗效 6%效应”,但副作用会明显增加^[6]。目前根据他汀类药物降低 LDL-C 的幅度将不同剂量及不同种类的他汀分为低强度他汀(降低 LDL-C 幅度<25%)、中强度他汀(降低 LDL-C 幅度 25%~50%)及高强度他汀(降低 LDL-C 幅度≥50%),如表 1 所示^[6]。

表 1 目前国内常用他汀类降脂药物分类

降胆固醇强度	药物及其剂量
高强度(每日剂量可降低 LDL-C≥50%)	阿托伐他汀 40~80 mg *
	瑞舒伐他汀 20 mg
	阿托伐他汀 10~20 mg 瑞舒伐他汀 5~10 mg
中等强度(每日剂量可降低 LDL-C 25%~50%)	氟伐他汀 80 mg
	洛伐他汀 40 mg
	匹伐他汀 1~4 mg
	普伐他汀 40 mg
	辛伐他汀 20~40 mg
	血脂康 1.2 g

注:LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;*:阿托伐他汀 80 mg 国人使用经验不足,请谨慎使用。

1994 年 4S 研究^[22]的发表开创了他汀类药物治疗高 TC 血症及 ASCVD 的新纪元,标志着降脂治疗正式进入了他汀时代。随后又有许多 RCTs 及其荟萃分析,经过 30 年循证医学证据的积累,目前已有大量循证证据证实他汀类药物不仅可以降低 LDL-C 水平,而且也可显著降低 ASCVD 患者的 MACE。对 14 项他汀类药物 RCTs 中 90 056 名参与者的数据进行荟萃分析表明,他汀类药物治疗将 LDL-C 水平降低约 1 mmol/L,治疗 5 年可安全地降低 MACE 的发生率约 20%^[23]。对 26 项 RCTs 中 17 万名参与者数据的荟萃分析显示,与标准他汀类药物治疗相比,通过强化他汀治疗降低 LDL-C,进一步降低了 MACE

的发生率,而且 LDL-C 每降低 1 mmol/L 可使心血管疾病风险减少 22%~23%,包括低 LDL-C 浓度的人^[24]。最新荟萃分析也发现,他汀类药物治疗使全因死亡、MI 及卒中的绝对风险分别降低了 0.8%、1.3%及 0.4%,相应的相对风险降低幅度分别为 9%、29%和 14%^[25]。目前循证医学证实,无论是 ASCVD 的一级预防还是二级预防,无论是急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)还是慢性冠脉综合征,无论男性还是女性,无论有无糖尿病,在这些广泛人群中均证明他汀类药物降脂的有效性及安全性,而且他汀类药物还有抗炎、抗血小板、改善内皮功能、稳定斑块等诸多降脂之外的功效。因此,他汀类药物已成为高 TC 血症及 ASCVD 治疗的基石^[6-7]。

根据患者基线 LDL-C 水平、ASCVD 危险程度及指南所要求达到的靶目标值选择相应强度的他汀类药物,包括不同种类及剂量的他汀类药物。由于我国患者对他汀耐受性不如欧洲人群好,易出现肝脏及肌肉副作用,而且考虑到“他汀类药物疗效 6%效应”,因此我国血脂管理指南推荐中强度他汀类药物作为初始治疗策略,若实践中 LDL-C 不能达标,则联合应用依折麦布或/和 PCSK9 抑制剂^[6]。中强度他汀类药物联合依折麦布相当于高强度他汀的降脂效果,安全性优于高强度他汀^[26-29]。总之,需要根据患者的具体情况采取个体化的精准降脂治疗策略。

对基线 LDL-C 水平较高且 ASCVD 极高危的患者,单用他汀很难达标;而且临床上也发现有他汀不耐受现象(发生率 5%~30%),出现肝脏及肌肉副作用,也限制了高强度他汀类药物的使用;而且有些患者不能耐受任何剂量或种类的他汀类药物。因此,对这些极高危患者单用他汀类药物治疗降低 LDL-C 是不够的,需要联合非他汀类药物增加降脂的效果;而且对于他汀类药物完全不耐受的患者也需要非他汀类药物降低 LDL-C。因此,临床上需要研发非他汀类降脂药物。

3 胆固醇吸收抑制剂的临床研究及应用

TC 吸收抑制剂依折麦布的化学结构属于氮杂环丁酮,主要通过位于肠上皮细胞刷状缘上的跨膜蛋白尼曼匹克 C1 相互作用,通过选择性抑制 TC 从小肠的吸收而降低血 TC 水平,也可间接增加肝脏 LDLRs 表达来降低血 TC 水平,但不影响其他类固醇或脂溶性维生素的吸收。依折麦布于本世纪初上市,2002 年美国 FDA 批准应用于临床,推荐剂量为

10 mg/d,可晨服或晚上服用,其安全性和耐受性良好。轻度肝功能不全或轻至重度肾功能不全患者均无须调整剂量,危及生命的肝功能衰竭极为罕见。不良反应轻微,且多为一过性,主要表现为头痛和消化道症状,禁用于妊娠期和哺乳期。但与他汀类药物联合也可发生转氨酶增高和肌痛等不良反应。

早期研究证实,依折麦布单药或与他汀类药物联合时可降低 LDL-C 水平 15%~23%,升高 HDL-C 4%~9%^[26]。中强度他汀联合依折麦布相当于高强度他汀类药物的降 LDL-C 效果,而且降低 ASCVD 患者 MACE 的风险也不劣于高强度他汀类药物^[26-29]。但早期的 RCT 研究由于选择的研究对象及疾病种类原因,依折麦布只能降低 TC 水平而不能降低 MACE,因此没有在 ASCVD 患者中广泛应用,直到 2015 年里程碑式 IMPROVE-IT 研究^[30]的发表。IMPROVE-IT 研究纳入 18 144 例因 ACS 住院稳定的患者,随机分为辛伐他汀(40 mg)加依折麦布(10 mg)组或单独服用辛伐他汀(40 mg)组。基线 LDL-C 水平为 2.4 mmol/L,辛伐他汀联合依折麦布使 LDL-C 降至 1.4 mmol/L,而他汀类单药治疗组降至 1.8 mmol/L,依折麦布使 LDL-C 降低 24%。平均随访 6 年,MACE 相对风险降低 6%,绝对风险降低 2%。从此证实非他汀类降脂药物在降低 LDL-C 的同时也可以降低 MACE,开启了降脂联合治疗的新时代,降脂治疗从此进入了后他汀时代。而且最近的一项荟萃分析显示,与他汀类药物单一疗法相比,联合依折麦布的降脂治疗可更大幅度降低 LDL-C,而且也可降低全因死亡率、MACE 和卒中风险,不增加不良反应风险^[31]。

对极高危 ASCVD 患者,尤其是 ACS 患者,即使高强度他汀也很难使 LDL-C 达标,因此常常需要联合治疗。RACING 试验^[27]表明,中等强度他汀类药物联合依折麦布治疗 ASCVD 患者 3 年心血管事件的发生率并不亚于单独使用高强度他汀类药物,联合治疗的患者中 LDL-C < 70 mg/dL 的比例更高。在 Jena-auf-Ziel 队列研究^[32]中,因 MI 入院时开始联合使用高强度他汀类药物(阿托伐他汀 80 mg)和依折麦布,导致 80% 的患者 LDL-C < 55 mg/dL。在 SWEDHEART 研究^[33]中,MI 后早期联合高强度他汀类药物和依折麦布使 34% 的患者实现了非 HDL-C 目标,而且早期达到非 HDL-C 目标的患者随后发生 MACE 的风险降低。在另一项 SWEDHEART 分析^[34]中,早期(MI 后 1~12 周)联合使用他汀类药物及依折麦布患者的 MACE 风险低于晚期或未使用依折麦布的患者,尽管对照组在基线时有所不同^[35]。

这些研究支持将联合治疗作为高危患者的一线治疗方法^[36]。由于早期联合依折麦布可以改善患者的预后,而晚期联合或不联合的患者 MACE 的风险增加、预后不佳,因此建议早期他汀类药物联合依折麦布应成为 ACS 标准的降脂治疗方案^[36]。2023 欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC) ACS 管理指南、2025 年美国心脏病学院/美国心脏病学会 ACS 管理指南及 2025 年 ESC 更新的血脂异常管理指南^[7]均推荐对于某些 ACS 患者(如不能耐受高强度他汀或基线 LDL-C 非常高、预计高强度他汀不能达标的患者),可考虑在住院期间即启动最大耐受剂量他汀联合依折麦布的强化降脂治疗策略,使 LDL-C 尽早达标,降低 MACE 风险(均为 II b 类推荐, B 类证据)。

另一种 TC 吸收抑制剂海博麦布是近期上市的国产一类新药,其作用机制、用法和降脂疗效等与依折麦布相似,理论上应该对 ASCVD 患者同样有效,但目前还没有 RCT 研究证明海博麦布对 ASCVD 患者的心血管获益。

4 贝派地酸的研究及循证证据

贝派地酸(HMG-CoA)是一种长链四甲基取代的酮二酸,2003 年开始研发。为口服小分子前药,在肝脏由长链酰基 CoA 合成酶-1 活化。活化形式贝派地酸 CoA 可通过抑制 HMG-CoA 还原酶途径上游的 ATP 柠檬酸裂解酶的作用来抑制 TC 合成。因骨骼肌中不表达长链酰基 CoA 合成酶-1,因此,贝派地酸没有肌肉相关的不良事件。贝派地酸(180 mg/d)作为单一疗法可将 LDL-C 水平降低约 23%,当在他汀类药物治疗的背景下给药时降低约 18%,当与依折麦布以固定剂量联合给药时降低约 38%,也可降低 C-反应蛋白(18%~35%);其耐受性良好,常见的副作用包括尿酸轻度可逆性升高和痛风风险增加,因此有痛风史的患者需要谨慎应用^[37]。因此,2020 年 2 月美国 FDA 批准贝派地酸单独或联合用于他汀类药物不耐受患者,目前该药在我国还没有上市。

CLEAR Outcomes 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照研究,研究发现,在 40.6 个月的中位随访期间,贝派地酸在他汀类药物不耐受患者中具有降低心血管风险作用。共有 13 970 名患者被随机分配,其中约 70%是二级预防,30%是一级预防。服用小剂量他汀类药物(阿托伐他汀的日剂量<10 mg 或同等剂量)的患者占试验人群的 23%。贝派地酸总体上将他汀类药物不耐受患者的 MACE 风险降低了

13%^[38],高危一级预防风险降低 30%^[39]。而且在一定的 LDL-C 绝对降低幅度下,贝派地酸降低心血管风险的效果与他汀类药物相似^[40]。鉴于此,2025 年 ESC 更新的血脂异常管理指南^[7]推荐贝派地酸可用于对他汀类药物不耐受或存在治疗禁忌,且 LDL-C 水平未达标的患者(I 类推荐, B 类证据);对于心血管风险为高危或极高危的患者,若在接受最大耐受剂量的他汀类药物(无论是否联合依折麦布)后,LDL-C 水平仍未达标,可考虑联合使用贝派地酸以进一步实现降脂目标(II a 类推荐, C 类证据)。

5 PCSK9 抑制剂的研发历程及循证证据

PCSK9 抑制剂研发及临床应用是转化医学成功应用的典范。从 2003 年发现 PCSK9 基因^[41]到 2015 年 PCSK9 单克隆抗体(monoclonal antibodies, mAbs)依洛尤单抗及阿利尤单抗被美国 FDA 及欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准临床应用仅 12 年,到 2020 及 2021 年首款针对 PCSK9 基因的小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)药物英克司兰分别被 EMA 及美国 FDA 批准临床应用也仅仅 18 年。因此,从基础研究到 PCSK9 抑制剂的临床应用才不到 20 年的时间。除此之外,还有一些正在研发抑制 PCSK9 的新方法:如口服小分子抑制剂、抗 PCSK9 疫苗及基于 CRISPR/Cas9 的 PCSK9 基因编辑疗法等^[1,41-43]。

5.1 PCSK mAbs 的研发历程及循证证据

2003 年 Nabil G. Seidah 等发现了 PCSK9 基因,因其在神经元凋亡中的表达,最初被命名为 NARC-1,是 PCSK 家族的第九个成员^[36]。PCSK9 蛋白大部分(80%)由肝脏产生,也在循环血小板、小肠、胰腺、肾间充质细胞、脂肪组织、肺、血管上皮和平滑肌细胞、单核细胞衍生的巨噬细胞、缺血性心肌细胞和中枢神经系统广泛表达。PCSK9 基因位于 1p32 染色体,随后根据 PCSK9 基因的位置,研究人员发现 PCSK9 杂合子错义变异(功能获得)是 1999 年法国报道的家族性高 TC 血症的原因,从而揭示了 PCSK9 在 TC 代谢中的重要作用^[41]。2005 年发现 PCSK9 失功能型突变增强肝脏的脂质代谢能力,从而降低血 LDL-C 水平^[44]。PCSK9 主要通过降解 LDLRs 来调节 TC 代谢;PCSK9 蛋白过度产生会促进 LDLRs 的降解,下调细胞表面 LDLRs 水平,升高血 LDL-C 水平;而中和或抑制 PCSK9 蛋白,阻断其介导的 LDLRs 降解,上调细胞表面 LDLRs 水平,降低血 LDL-C 水平。因此,通过 mAbs 阻止已经合成的

PCSK9 蛋白的功能成为降低 LDL-C 的重要方法。2009 年发现 PCSK9 mAbs 在小鼠和非人灵长类动物的动物模型中显著降低 LDL-C 水平;2010 年开启了 PCSK9 mAbs 临床研究时代;2014 年已经完成 I 期、II 期及 III 期临床试验证明了 PCSK9 mAbs 降低 LDL-C 的有效性及安全性;2015 年依洛尤单抗和阿利西尤单抗分别获 EMA 和美国 FDA 批准用于治疗高 TC 血症的患者,开启了 PCSK9 抑制剂临床应用的新时代^[42]。

PCSK9 mAbs 通过结合并拮抗循环 PCSK9 蛋白的生物活性,阻断其介导的 LDLRs 降解,上调细胞表面 LDLRs 水平,降低血 LDL-C 水平。有几项临床研究(如 ODYSSEY 系列研究^[45-49])证实不同人群中(如杂合子的家族性高 TC 血症、糖尿病、青少年及 ASCVD 高危人群)PCSK9 mAbs 降脂的有效性及安全性。2017 年公布的 FOURIER 研究^[50]首次证实稳定的 ASCVD 患者中应用依洛尤单抗既能降低 LDL-C 又能降低 MACE 风险;27 564 名患者(平均年龄 62.5 岁,其中 25% 为女性)随机分配接受依洛尤单抗(皮下注射,140 mg/2 周或 420 mg/月)或安慰剂;48 个月后,依洛尤单抗有效地将 LDL-C 从 2.4 mmol/L 降至平均 0.78 mmol/L,随访 2.2 年;MACE 相对风险降低了 15%,心血管疾病、MI 或卒中复合终点相对下降了 20%。随后 ODYSSEY Outcomes 研究^[51-52]的发表也证实,在 ACS 稳定后患者阿利西尤单抗既能降低 LDL-C 又能降低 MACE 风

险;该研究包括 18 924 名 ACS 后 1~12 个月的患者,平均年龄为 59 岁,其中 25% 为女性,治疗前患者 LDL-C ≥ 70 mg/dL,非 HDL-C ≥ 100 mg/dL 或 ApoB ≥ 80 mg/dL;参与者接受阿托伐他汀 40 mg 或瑞舒伐他汀 20 mg 治疗,然后平均分为阿利西尤单抗组(每两周皮下注射 75 mg)和安慰剂组;经过 48 个月的阿利西尤单抗和他汀类药物联合治疗后,平均血液 LDL-C 浓度降至 66 mg/dL;在中位 2.8 年的随访期后,MACE 降低 15%,死亡降低 16.2%;而且在长达 8.4 年随访中也证实依洛尤单抗及阿利西尤单抗长期应用的有效性及安全性。

目前在国内陆续研发了 4 种 PCSK9 mAbs:托来西单抗(信达生物)、瑞卡西单抗(恒瑞医药)、昂戈瑞西单抗(君实医药)及伊努西单抗(康方生物)。目前已经完成 I 期及 II 期临床试验,托来西单抗及瑞卡西单抗完成了 III 期临床试验。CREDIT 系列研究^[53-55]证实了托来西单抗降脂效果及安全性,正在进行 ASCVD 患者心血管结局的研究。因此,2023 年我国药监局批准托来西单抗用于高 TC 血症患者。目前国内有 6 种 PCSK9 mAbs,这些药物的药代动力学参数如表 2 所示,药效依赖血药浓度,与血药浓度成正比。国内新研发的几款 PCSK9 mAbs 的特点是经过化学结构的修饰,增强了与 PCSK9 的结合力,延长了药物半衰期,可实现 8 周一次用药,提供更方便的降脂策略,给患者更多的选择。

表 2 临床常用 PCSK9 mAbs 的药理学特点

特性	依洛尤单抗	阿利西尤单抗	托来西单抗	瑞卡西单抗	伊努西单抗	昂戈瑞西单抗
抗体成分	全人源 mAbs (IgG2)	全人源 mAbs (IgG1)	全人源 mAbs (IgG2)	全人源 mAbs (IgG1)	全人源 mAbs (IgG4)	全人源 mAbs (IgG4)
用量及用法	140 mg Q2W 420 mg Q4W	75 mg Q2W 150 mg Q2W	150 mg Q2W 450 mg Q4W 600 mg Q6W	150 mg Q4W 300 mg Q8W	150 mg Q2W 450 mg Q4W	150 mg Q2W 300 mg Q4W
血清峰浓度中位时间	3~4 d	3~7 d	4~7 d	7~9 d	5 d	3~7 d
绝对生物利用度	72%	85%	58%	—	—	39%
分布	主要于循环系统,有限的组织分布					
游离 PCSK9 水平 最大降幅时间	—	—	24 h	48 h	—	4~8 h
稳态中位表观半衰期	11~17 d	17~20 d,与 他汀联用时 减少到 12 d	26.1 d	22~27 d	11.8~14.2 d	11~14 d

注:mAbs:单克隆抗体。

目前研究认为, PCSK9 mAbs 可以快速、强效降低 LDL-C, 能更早、更快使 LDL-C 水平降得更低, 而且耐受性良好, 副作用仅有注射部位不适^[56]。但缺点是需要频繁皮下注射, 每 2~8 周注射一次以维持有效的血药浓度, 因此临床对更长效的药物或者口服的 PCSK9 抑制剂有一定的需要。

5.2 PCSK9 siRNA 的研发历程及临床应用

1998 年, 美国科学家 Craig Mello、Andrew Fire 及其同事利用双链 RNA 有效沉默了秀丽隐杆线虫中的靶基因表达, 首次提出了“RNA 干扰 (RNA interference, RNAi)”的概念。2006 年, Andrew Fire 和 Craig Mello 也因此获得诺贝尔生理学或医学奖。2001 年, Thomas Tuschl 等证明化学合成的小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 能够高效地沉默哺乳动物细胞中的基因, 标志着 RNAi 从基础研究走向了药物开发。2004 年, OPKO Health 公司开发的 siRNA 药物贝瓦西尼布首次进入 I 期临床研究, 然而, 2008—2012 年期间发生了一系列事件, 引发了业界的负面连锁反应。后又经过技术改进, 2011 年针对 PCSK9 基因的 RNAi 药物 LNP siRNA ALN-PCS 进入人体试验, 后经过反复尝试终于在 2014 年研制出英克司兰。它通过基于 N-乙酰半乳糖胺 (N-acetylgalactosamine, GalNAc) 递送系统提高了药物的肝脏靶向性及高级化学修饰 (12'-脱氧、12, 2'-氟和 31, 2'-O-甲基核糖修饰核苷酸减少药物在血液中快速降解) 增加药物的稳定性, 降低了药物的脱靶效应而引起的不良作用。GalNAc 通过仅在肝细胞特异性表达的高效内吞型受体 [去唾液酸糖蛋白受体 (asialoglycoprotein receptor, ASGPR)] 高亲和性结合完成胞吞, 实现 siRNA 药物的高效靶向性递送, 并于同年开始 I 期临床试验, 随后 2016 年英克司兰进入 II 期及 III 期临床试验。基于这些降脂有效性及安全性数据, 首款针对 PCSK9 siRNA 降低 LDL-C 的药物英克司兰分别于 2020 年及 2021 年被 EMA 及美国 FDA 批准临床应用^[43, 57]。

英克司兰作用机制是通过自然的 RNAi 机制精准靶向阻断肝脏 PCSK9 蛋白合成, 促进 LDLRs 再循环, 上调肝细胞 LDLRs 数量, 降低血中 LDL-C 水平。首先, 英克司兰经皮下注射后释放进入血液循环中, 血浆浓度通常在给药后 4~6 h 达到峰值, 血浆中的消除半衰期约为 9 h, 48 h 后血液中检测不到英克司兰。药物通过 GalNAc 与肝细胞表面独有的 ASGPR 靶向结合进入肝细胞内, 质膜开始逐渐形成凹陷, 内陷结构脱离质膜以后形成囊泡。囊泡与早期胞内体

融合形成内体, 之后英克司兰从内体缓慢释放进细胞质中, 并与胞质内 RNA 诱导沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC) 相结合, 随后 RISC 介导 siRNA 的两条链 (引导链和过客链) 分离成两条单链, 过客链被降解。然后, 由引导链引导 RISC 靶向 PCSK9 mRNA, 引导链与 PCSK9 mRNA 互补配对, RISC 对 PCSK9 mRNA 剪切, 从而实现阻断 PCSK9 蛋白合成。当完成一轮 PCSK9 mRNA 降解后, 同一个英克司兰-RISC 可先后诱导多个 PCSK9 mRNA 裂解, 持续阻止其表达, 达到长效降低 LDL-C 的目的。总之, 英克司兰可通过降解 PCSK9 mRNA 从上游阻断 PCSK9 蛋白合成, 进而增加肝细胞表面 LDLRs 水平, 最终降低血液循环系统中 LDL-C 水平^[51, 57]。因该药在肝细胞内持续起作用, 其药效与血药浓度无关。

英克司兰的 I 期及 II 期临床试验^[58-59] 确立了最佳剂量及用法: 284 mg 皮下注射, 第一针用后 3 月加强一次, 以后每半年注射一次。III 期临床试验^[59-60] 表明, 英克司兰可将 LDL-C 水平平均降低约 50%; 单药降低 LDL-C 40%~50%, 联合治疗可降低 LDL-C 50%~60%, 还降低了 TC (32.4%)、非 HDL-C (46.3%)、ApoB (41.7%)、Lp(a) (20.2%) 和 TG (9.9%) 的水平, 同时增加了 HDL-C (6.2%)。ORION 系列研究^[61-62] 证明了英克司兰在降低正常受试者、ASCVD 患者以及家族性和其他形式的高 TC 血症患者的循环 PCSK9 和 LDL-C 方面的安全性、耐受性和有效性, 最长观察 6.8 年, 证实了不同人群应用英克司兰可以持续降低 LDL-C 水平, 提高达标率, 无不良反应; 对血糖及肝功能无明显影响, 唯一的不良反应是偶尔注射部位反应 (疼痛、发红和皮疹)。VICTORION 系列研究^[63-64] 正在进行中, 在更广泛人群中研究其有效性及长期应用的安全性。目前有两项研究正在评估 ASCVD 患者使用英克司兰降低 LDL-C 和心血管事件风险的作用。ORION-4 (NCT03705234)^[65] 将评估 15 000 名有 MI、缺血性卒中或外周动脉疾病病史的患者在中位 5 年随访期间的 4 点 MACE 发生率, 预计主要完成时间为 2026 年。VICTORION-2 PREVENT (NCT05030428)^[66] 旨在评估在稳定降脂治疗下确诊心血管疾病且 LDL-C ≥ 70 mg/dL 的患者在 72 个月内的 3 点 MACE 发生率, 预计将于 2027 年完成。等这些研究结束后才能证明将降低 LDL-C 的效果转化为心血管事件获益^[42-43, 57]。PCSK9 mAbs 与 PCSK9 siRNA 药物的区别^[43, 67] 如表 3 所示。

表3 PCSK9 mAbs与英克司兰的药理学特点

特点	PCSK9 mAbs	PCSK9 siRNA 英克司兰
作用部位	细胞外(肝脏和肝外组织)	肝细胞内
作用机制	拮抗循环所有 PCSK9 的作用	抑制肝脏 PCSK9 的合成
血药浓度达峰时间	3~4 d	4~6 h
血浆半衰期	11~17 d	9 h
开始降低 PCSK9 的时间	1 d(减少 97%)	12 d(减少 70%)
开始降低 LDL-C 的时间	6 d(降低 50%)	6 d 降低(5%~10%), 4 周(降低 50%)
药理作用持续时间	数天到数周	6 月
药效与血液药物浓度的关系	正相关	无关
降低 LDL-C 幅度	50%或>60%	约 50%
对循环 PCSK9 的影响	降低血浆游离 PCSK9 浓度,但增加血浆总的 PCSK9 浓度(与 mAbs 结合)3~10 倍	降低血浆 PCSK9 的浓度

注:mAbs:单克隆抗体;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;siRNA:小干扰RNA。

5.3 新的 PCSK9 抑制剂

目前临床应用的 PCSK9 抑制剂需要每 2~4 周皮下注射,多有不便,因此需要开发更长效或口服 PCSK9 抑制剂。

5.3.1 MK0616

一种口服的三环大环内酯肽,通过使用创新的化学方法结合 mRNA 显示技术,经过许多步骤成功合成。与 PCSK9 的 LDLRs 结合结构域高亲和力结合,阻止 PCSK9 与 LDLRs 结合而起降低 LDL-C 作用,降低 LDL-C 效果与 PCSK9 mAbs 类似(61%)^[68]。已经完成 I、II 期临床试验,目前已经进入 III 期临床试验,旨在评价 MK-0616 降低 MACE 的有效性,预计 2029 年结果公布。

5.3.2 Lerodalcibep(LIB003)

一种新型的小型重组融合蛋白(77 kDa),由 PCSK9 结合结构域和人血清白蛋白组成,通过与 mAbs 几乎相同的方式抑制 PCSK9 和 LDLRs 结合而发挥降低 LDL-C 作用,1 次/月,皮下注射 300 mg,降低 LDL-C 幅度 59%~77.3%,类似 PCSK9 mAbs,耐受性良好,已完成 III 期临床试验^[69]。

5.3.3 AZD 0780

小的非肽杂环分子,一种结合 PCSK9 C 末端的口服小分子抑制剂,阻断 LDLR 向溶酶体运输,并使其循环回细胞表面,上调 LDLRs 密度,降低 LDL-C;已经完成 I 期及 II 期临床试验,在一项针对高 TC 血症患者的 II 期试验中,AZD0780 可以使 LDL-C 降低约 30%~50%^[70],目前正在进行 III 期临床试验。

5.3.4 PCSK9 基因编辑

基于 CRISPR/Cas9 进行 PCSK9 基因编辑,通过单剂量输注 VERVE-101 及 VERVE-102,使肝细胞

中的 PCSK9 基因永久失活,实现 LDL-C 的持续降低(55%~60%),正在进行临床试验^[71]。

5.3.5 PCSK9 疫苗

正在临床前开发中^[42-43],该疫苗使用 PCSK9 衍生的肽来刺激针对 PCSK9 的免疫反应,产生 PCSK9 抗体,长期阻止 PCSK9 的作用,持续性降低 LDL-C。

6 对其他血脂指标干预

若通过上述降脂治疗策略处理后,患者的 LDL-C 达到既定目标,仍需要对残余血脂风险进行干预,以达到血脂全面达标,进一步降低心血管病风险。针对 ASCVD 的残余风险,应该进一步降脂治疗使 Lp(a) 及 TG 达标。

6.1 降低 TG

目前临床上常用的降 TG 药物有烟酸、贝特类药物,RCT 研究证实这些药物只能中度降低 ASCVD 患者的 TG,但不降低 MACE。Reduce-IT 研究^[72]证实高纯度鱼油[二十碳五烯酸,二十碳五烯酸乙酯(icosapent ethyl, IPE)]可以降低 TG,也降低 MACE,但其降低 TG 效果不足以解释患者的心血管获益,认为是降低 LDL-C 带来的心血管获益。基于此研究,2025 年 ESC 更新的血脂异常管理指南推荐对于心血管高危或极高危且合并高 TG 血症(空腹 TG 水平在 135~499 mg/dL 或 1.52~5.63 mmol/L)的患者,可考虑在他汀类药物基础上联合应用高剂量 IPE(2 g/次,2 次/d),以进一步降低心血管事件风险(II a 类推荐)^[7]。

6.2 降低 Lp(a)

目前临床应用的口服降脂药物都不能降低

Lp(a), PCSK9 抑制剂能降低 Lp(a) 25%~30%, 强效的胆固醇酯转运蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 抑制剂 obicetrapib 可将 Lp(a) 水平降低 56%^[73-74]。然而, 这些药物降低 Lp(a) 的程度不足以降低 Lp(a) 的致动脉粥样硬化风险, 因为估计需要降低 Lp(a) 80% 以上才能使 ASCVD 患者心血管获益, 因此临床需要更强的降低 Lp(a) 药物。尽管目前还没有批准用于专门降低 Lp(a) 水平的药物, 有几种治疗方法正在临床研发阶段, 包括针对 Apo(a) 基因的反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASO) 药物 (pelacarsen)、siRNA (olpasiran, lepodisiran 及 zerlasiran) 及通过 CRISPR/Cas9 技术编辑 Apo(a) 基因药物 (VERVE-301) 和特异性阻断 Lp(a) 药物 (muvalaplin)。目前针对 Lp(a) 靶向治疗主要通过 ASO 及 siRNA 技术破坏 Lp(a) mRNA 的形成, 阻止 Apo(a) 生产, 降低 Lp(a) 的浓度^[75-76]。目前的研究证实这些药物可以降低 Lp(a) 35%~99%^[77], 耐受性及安全性良好, 但能否降低 MACE 需要 RCT 证实。Lp(a) HORIZON 是一项为期 4 年的 III 期随机心血管结局试验, 正在进行中, 以研究每月皮下注射 80 mg 的 pelacarsen 是否能将 Lp(a) ≥ 70 mg/dL 的 ASCVD 患者的 MACE 风险降低 80% 以上 (NCT04023552)。目前正在研制口服降低 Lp(a) 的药物 muvalaplin, 主要作用于 Lp(a) 装配环节, 阻止 ApoB 与 Apo(a) 结合, 降低 Lp(a) 水平。muvalaplin 已被证明可以将 Lp(a) 显著降低 50%~86%, 目前正在进行 II 期临床试验^[78]。

7 脂质代谢新靶点

7.1 血管生成素样蛋白 3

血管生成素样蛋白 3 (angiopoietin-like 3 protein, ANGPTL3) 仅在肝脏中产生, 可抑制 LPL, 从而降低 TRLs 的清除率, 并增加血浆 TG 水平。通过 mAbs 阻止 ANGPL3 的功能或 ASO、siRNA 技术抑制 ANGPL3 mRNA 表达, 减少 ANGPL3 蛋白的合成, 可以上调 LPL 及内脂酶活性, 降低 TG 及 LDL-C; 也可以通过基因编辑改变 ANGPTL3 基因中的一个 DNA 碱基永远阻止肝脏 ANGPL3 合成。evinacumab 是一种经批准的 ANGPTL3 mAbs, 通过抑制 ANGPTL3 作用, 将循环 TRLs 和 LDL-C 降低约 50%^[79]。通过独立于 LDLRs 发挥作用, 这种药物提供的治疗作用使以前难治性纯合高 TC 血症患者的 LDL-C 进一步降低^[80]。因此, 基于这些研究, 2025 年 ESC 更新的血脂异常管理指南推荐对于接受

最大剂量降脂治疗后仍未达到 LDL-C 目标值的 ≥ 5 岁的纯合子家族性高 TC 血症患者, 应考虑使用 evinacumab 以降低 LDL-C 水平 (II a 类推荐)^[7]。

目前国内研制的 ANGPL3 全人源 mAbs SHR-1918 已经完成 II 期临床试验, 在中度及以上 ASCVD 风险且经 4~8 周标准降脂治疗不达标的患者中, 应用不同剂量的 SHR-1918 16~40 周后可使 LDL-C 水平进一步降低 21.7%~29.9%^[81]。VERVE-201 是一种体内 CRISPR/Cas9 碱基编辑疗法, 正在进行临床前研究^[43]。

7.2 载脂蛋白 C-III

载脂蛋白 C-III 存在于 TRLs 表面, 也存在于 HDL 上。抑制 LPL, 减少血液中 TG 水解而增加 TG。通过 ASO (volanesorsen) 及 siRNA (olezarsen, plozasiran) 技术抑制 ApoC-III mRNA, 干扰 ApoC-III 合成, 上调 LPL, 增强肝脏对 TRL 的清除而降低 TG, 已经完成 I 及 II 期临床试验^[82]。Volanesorsen 完成 III 期临床试验, 可降低 ApoC-III mRNA 70%~90%, 降低 TG 50%~70%, 可以预防急性胰腺炎^[83]。因此, 2025 年 ESC 更新的血脂异常管理指南对于确诊为家族性乳糜微粒血症综合征且伴严重高 TG 血症 (TG 水平 > 8.5 mmol/L) 的患者, 可考虑应用 volanesorsen (300 mg/周) 治疗, 以降低 TG 水平并减少急性胰腺炎发生风险 (I a 类推荐)^[5]。其他 ApoC-III 抑制剂降低心血管危险的研究正在进行中^[1, 41-43]。

7.3 胆固醇酯转运蛋白

CETP 促进 TG 从 VLDL 和 LDL 转移到 HDL, 以交换酯化 TC。既往针对 CETP 开发的 CETP 抑制剂主要升高 HDL-C, 研究结果证明 CETP 抑制剂能升高 HDL-C, 但不能降低 MACE, 而且有些药物有不良反应^[84], 因此终止这些药物的研发。目前研究了一种强效的 CETPI 抑制剂 obicetrapib, 在使用了高强度他汀类药物或依折麦布但 LDL-C ≥ 70 mg/dL 的患者中, 联合 obicetrapib 可将 LDL-C 进一步降低 33%~63%, 并降低 ApoB、非 HDL-C 和 Lp(a) 水平^[85]。目前认为其作用机制在于抑制 ApoB 的合成。

8 总结与展望

经过 40 余年基础研究的探索及临床应用, 降脂治疗发展已逐步完善: 他汀类药物是降脂治疗的基石; 若 LDL-C 不达标, 可选择非他汀类药物, 包括依折麦布、贝派地酸及 PCSK9 抑制剂; 如果 LDL-C 达标, 还要关注残余血脂风险, 需要降低 TG 及 Lp(a),

使血脂谱全面达标,即要降低所有含致动脉粥样硬化的 ApoB 颗粒才能进一步改善 ASCVD 患者的预后。对于 ASCVD 患者,血脂管理的首要靶点是 LDL-C,根据国内外指南要求,对于这些极高危 ASCVD 患者 LDL-C 的目标值是 LDL-C<1.4 mmol/L 且降低幅度>50%,这一目标单用他汀类药物很难达标,往往需要联合降脂治疗。目前国内可选择的降脂方案是中强度他汀类药物联合依折麦布或/和 PCSK9 抑制剂。对于 LDL-C 的管理理念是“LDL-C 降得越低,起始治疗越早,治疗越长久及越平稳,防治 ASCVD 的效果越好”。

目前降脂治疗已经进入了后他汀的革命性时代。创新的降脂药物层出不穷,PCSK9 抑制剂正在临床中广泛应用,极大提高了降脂治疗效果,降低了患者心血管疾病的风险。将来进一步研发基于核酸的疗法(如 ASO、siRNA、基因编辑及疫苗等)对脂质代谢新靶点(如 ApoC-III、Lp(a)及 ANGPTL3/4)的干预药物。这些药物目前处于不同的研发阶段,相信不久的将来进入临床应用后可进一步降低血脂异常及 ASCVD 患者的残余血脂风险,从而降低复杂高危人群持续的残余心血管风险。同时,未来将会改变降脂治疗的理念,重建降脂治疗的新格局:作用时间更持久、更精确更全面的个体化降脂策略。

参考文献:

- [1] Ballantyne C M, Norata G D. The evolving landscape of targets for lipid lowering: from molecular mechanisms to translational implications[J]. *Eur Heart J*, 2025; ehaf606.
- [2] 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.
- [3] Goldstein J L, Brown M S. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins[J]. *Cell*, 2015, 161(1): 161-172.
- [4] Ginsberg H N, Packard C J, Chapman M J, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(47): 4791-4806.
- [5] Kronenberg F, Mora S, Stroes E S G, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(39): 3925-3946.
- [6] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023年)[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(3): 237-271.
- [7] Mach F, Koskinas K C, Roeters van Lennep J E, et al. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias[J]. *Eur Heart J*, 2025, ehaf190.
- [8] Borén J, Chapman M J, Krauss R M, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24): 2313-2330.
- [9] Shapiro M D, Bhatt D L. “Cholesterol-years” for ASCVD risk prediction and treatment[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(13): 1517-1520.
- [10] Ference B A, Braunwald E, Catapano A L. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(10): 701-716.
- [11] Yamaji T, Yusoff F M, Kishimoto S, et al. Association of cumulative low-density lipoprotein cholesterol exposure with vascular function [J]. *J Clin Lipidol*, 2024, 18(2): e238-e250.
- [12] Domanski M J, Wu C O, Tian X, et al. Association of incident cardiovascular disease with time course and cumulative exposure to multiple risk factors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(12): 1151-1161.
- [13] Ference B A, Bhatt D L, Catapano A L, et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease [J]. *JAMA*, 2019, 322(14): 1381-1391.
- [14] Mendieta G, Pocock S, Mass V, et al. Determinants of progression and regression of subclinical atherosclerosis over 6 years[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(22): 2069-2083.
- [15] Braunwald E. Triglycerides: the past, the present, and the future[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(37): 3780-3781.
- [16] Borén J, Packard C, Nordestgaard B G, et al. Great debate: plasma triglycerides are an important causal factor and therapeutic target for atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(27): 2643-2656.
- [17] Nordestgaard B G, Langsted A. Lipoprotein(a) and

- cardiovascular disease[J]. *Lancet*, 2024, 404(10459): 1255-1264.
- [18] Welsh P, Welsh C, Celis-Morales C A, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: prediction, attributable risk fraction, and estimating benefits from novel interventions[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 28(18): 1991-2000.
- [19] Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors[J]. *J Lipid Res*, 1992, 33(11): 1569-1582.
- [20] Endo A. A historical perspective on the discovery of statins[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2010, 86(5): 484-493.
- [21] 血脂康调整血脂对冠心病二级预防研究协作组. 中国冠心病二级预防研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(2): 109-115.
- [22] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)[J]. *Lancet*, 1994, 344(8934): 1383-1389.
- [23] Baigent C, Keech A, Kearney P M, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins [J]. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1267-1278.
- [24] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, 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.
- [25] Byrne P, Demasi M, Jones M, et al. Evaluating the association between low-density lipoprotein cholesterol reduction and relative and absolute effects of statin treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Intern Med*, 2022, 182(5): 474-481.
- [26] Li S, Liu H H, Li J J. Moderate-intensity statin plus ezetimibe: time to rethink it as an optimal initial lipid-lowering strategy[J]. *Drugs*, 2025, 85(1): 51-65.
- [27] Kim B K, Hong S J, Lee Y J, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2022, 400(10349): 380-390.
- [28] Hong S J, Lee Y J, Lee S J, et al. Treat-to-target or high-intensity statin in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 329(13): 1078-1087.
- [29] Lee Y J, Hong B K, Yun K H, et al. Alternative LDL cholesterol-lowering strategy vs high-intensity statins in atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and individual patient data meta-analysis [J]. *JAMA Cardiol*, 2025, 10(2): 137-144.
- [30] Cannon C P, Blazing M A, Giugliano R P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387-2397.
- [31] Banach M, Jaiswal V, Ang S P, et al. Impact of lipid-lowering combination therapy with statins and ezetimibe vs statin monotherapy on the reduction of cardiovascular outcomes: a meta-analysis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2025, 100(12): 2279.
- [32] Makhmudova U, Samadifar B, Maluku A, et al. Intensive lipid-lowering therapy for early achievement of guideline-recommended LDL-cholesterol levels in patients with ST-elevation myocardial infarction (“Jena auf Ziel”)[J]. *Clin Res Cardiol*, 2023, 112(9): 1212-1219.
- [33] Schubert J, Leosdottir M, Lindahl B, et al. Intensive early and sustained lowering of non-high-density lipoprotein cholesterol after myocardial infarction and prognosis: the SWEDEHEART registry[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(39): 4204-4215.
- [34] Leosdottir M, Schubert J, Brandts J, et al. Early ezetimibe initiation after myocardial infarction protects against later cardiovascular outcomes in the SWEDEHEART registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2025, 85(15): 1550-1564.
- [35] Chow C K, Archer O, Kritharides L. Should patients with myocardial infarction be started on combination therapy with ezetimibe before hospital discharge [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2025, 85(15): 1565-1567.
- [36] Ray K K, Reeskamp L F, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(8): 830-833.
- [37] Ruscica M, Sirtori C R, Carugo S, et al. Bempedoic acid: for whom and when[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(10): 791-801.
- [38] Nissen S E, Lincoff A M, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(15): 1353-1364.
- [39] Nissen S E, Menon V, Nicholls S J, et al. Bempedoic acid for primary prevention of cardiovascular events in statin-intolerant patients[J]. *JAMA*, 2023, 330(2): 131-140.

- [40] Lincoff A M, Ray K K, Sasiela W J, et al. Comparative cardiovascular benefits of bempedoic acid and statin drugs[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(2): 152-162.
- [41] Seidah N G. The PCSK9 discovery, an inactive protease with varied functions in hypercholesterolemia, viral infections, and cancer [J]. *J Lipid Res*, 2021, 62: 100130.
- [42] Bao X H, Liang Y J, Chang H M, et al. Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from bench to bedside [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 13.
- [43] Corsini A, Ginsberg H N, Chapman M J. Therapeutic PCSK9 targeting: inside versus outside the hepatocyte [J]. *Pharmacol Ther*, 2025, 268: 108812.
- [44] Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski I K, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9 [J]. *Nat Genet*, 2005, 37(2): 161-165.
- [45] Blom D J, Harada-Shiba M, Rubba P, et al. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia the ODYSSEY HoFH trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(2): 131-142.
- [46] Moriarty P M, Parhofer K G, Babirak S P, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(48): 3588-3595.
- [47] Ray K K, Leiter L A, Müller-Wieland D, et al. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: the ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(6): 1479-1489.
- [48] Santos R D, Stein E A, Hovingh G K, et al. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(6): 565-574.
- [49] Santos R D, Ruzza A, Hovingh G K, et al. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(14): 1317-1327.
- [50] Sabatine M S, Giugliano R P, Keech A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [51] O'Donoghue M L, Giugliano R P, Wiviott S D, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2022, 146(15): 1109-1119.
- [52] Goodman S G, Steg P G, Poulouin Y, et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of alirocumab in 8242 patients eligible for 3 to 5 years of placebo-controlled observation in the ODYSSEY OUTCOMES trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(18): e029216.
- [53] Huo Y, Li Y, Zhang P, et al. Abstract 10111: efficacy and safety of tafolecimab in Chinese patients with non-familial hypercholesterolemia (CREDIT-1): a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Circulation*, 2022, 146(Suppl_1): A10111.
- [54] Chai M, He Y M, Zhao W, et al. Efficacy and safety of tafolecimab in Chinese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CREDIT-2) [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 77.
- [55] Qi L T, Liu D X, Qu Y L, et al. Tafolecimab in Chinese patients with hypercholesterolemia (CREDIT-4): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *JACC Asia*, 2023, 3(4): 636-645.
- [56] Coppinger C, Movahed M R, Azemawah V, et al. A comprehensive review of PCSK9 inhibitors [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2022, 27: 10742484221100107.
- [57] Wilkinson M J, Bajaj A, Brousseau M E, et al. Harnessing RNA interference for cholesterol lowering: the bench-to-bedside story of inclisiran [J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(6): e032031.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] Ray K K, Landmesser U, Leiter L A, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(15): 1430-1440.
- [61] Ray K K, Troquay R P T, Visseren F L J, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(2): 109-119.
- [62] Wiegman A, Peterson A L, Hegele R A, et al. Efficacy and safety of inclisiran in adolescents with genetically confirmed homozygous familial hypercholesterolemia: results from the double-blind, placebo-controlled part of the ORION-13 randomized trial [J]. *Circulation*, 2025,

- 151(25): 1758-1766.
- [63] Koren M J, Rodriguez F, East C, et al. An “inclisiran first” strategy vs usual care in patients with atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(20): 1939-1952.
- [64] Taub P R, Gutierrez A, Wewers D, et al. Safety and lipid-lowering efficacy of inclisiran monotherapy in patients without ASCVD: the VICTORION-mono randomized clinical trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2025, 86(3): 196-208.
- [65] University of Oxford. A randomized trial assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with cardiovascular disease (ORION-4) [EB/OL]. (2018-10-30) [2025-10-25]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03705234term=NCT03705234&rank=1>.
- [66] Novartis Pharmaceuticals. Study of inclisiran to prevent cardiovascular (CV) events in participants with established cardiovascular disease (VICTORION-2P) [EB/OL]. (2021-11-23) [2025-10-25]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030428term=NCT05030428&rank=1>.
- [67] Di Giacomo-Barbagallo F, Andreychuk N, Scicali R, et al. Inclisiran, reasons for a novel agent in a crowded therapeutic field[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2025, 27: 25.
- [68] Ballantyne C M, Banka P, Mendez G, et al. Phase 2b randomized trial of the oral PCSK9 inhibitor MK-0616 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(16): 1553-1564.
- [69] Klug E Q, Llerena S, Burgess L J, et al. Efficacy and safety of lerodalcibep in patients with or at high risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2024, 9(9): 800-807.
- [70] Koren M J, Vega R B, Agrawal N, et al. An oral PCSK9 inhibitor for treatment of hypercholesterolemia: the PURSUIT randomized trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2025, 85(21): 1996-2007.
- [71] Horie T, Ono K. VERVE-101: a promising CRISPR-based gene editing therapy that reduces LDL-C and PCSK9 levels in HeFH patients [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2024, 10(2): 89-90.
- [72] Bhatt D L, Steg P G, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11-22.
- [73] Baragetti A, Da Dalt L, Norata G D. New insights into the therapeutic options to lower lipoprotein(a)[J]. *Eur J Clin Investigation*, 2024, 54(9): e14254.
- [74] Nicholls S J, Ditmarsch M, Kastelein J J, et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(8): 1672-1678.
- [75] Greco A, Finocchiaro S, Spagnolo M, et al. Lipoprotein (a) as a pharmacological target: premises, promises, and prospects[J]. *Circulation*, 2025, 151(6): 400-415.
- [76] Nicholls S J, Nissen S E, Fleming C, et al. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(11): 1042-1053.
- [77] Viney N J, van Capelleveen J C, Geary R S, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein (a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials [J]. *Lancet*, 2016, 388(10057): 2239-2253.
- [78] Nicholls S J, Ni W, Rhodes G M, et al. Oral muvalaplin for lowering of lipoprotein(a): a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2025, 333(3): 222-231.
- [79] Gaudet D, Gipe D A, Porchy R, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(3): 296-297.
- [80] Gaudet D, Greber-Platzer S, Reeskamp L F, et al. Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: long-term safety and efficacy [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(27): 2422-2434.
- [81] Xie X J, Shi X X, Zhang Y M, et al. Angiotensin-like 3 antibody therapy in patients with suboptimally controlled hyperlipidemia: a phase 2 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2025, 85(19): 1821-1835.
- [82] Watts G F, Rosenson R S, Hegele R A, et al. Plozasiran for managing persistent chylomicronemia and pancreatitis risk[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(2): 127-137.
- [83] Witztum J L, Gaudet D, Freedman S D, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(6): 531-542.
- [84] Bowman L, Hopewell J C, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 67(1): 356.
- [85] Sarraju A, Brennan D, Hayden K, et al. Fixed-dose combination of obicetrapib and ezetimibe for LDL cholesterol reduction (TANDEM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2025, 405(10491): 1757-1768.

[收稿日期 2025-10-27]