

# PCSK9小干扰RNA疗法在动脉粥样硬化性心血管疾病中的应用

刘玉华<sup>1</sup>, 洪荣绅<sup>1</sup>, 胡远昌<sup>1</sup>, 谢东阳<sup>2</sup>

(1. 赣南医科大学第一临床医学院; 2. 赣南医科大学第一附属医院心脏医学中心, 江西 赣州 341000)

**摘要:** 动脉粥样硬化性心血管疾病(Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是全球发病率和死亡率的主要原因,异常胆固醇水平是其发生和发展的重要原因,降脂治疗是ASCVD一级预防及二级预防的重要策略,LDL-C是治疗的主要靶点。他汀类药物是当前降脂治疗的基石,但因其存在临床应用中存在不耐受、依从性差等问题,导致当前ASCVD及高风险患者血脂不达标,同时还会升高脂蛋白(a)水平,进而增加残余心血管风险。有研究表明,前蛋白转化酶枯草溶菌素9(Pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)具有多效性致动脉粥样硬化作用,已成为ASCVD预防与治疗的新靶点。本文阐述了PCSK9的功能以及靶向PCSK9的小干扰RNA(Small interfering RNA, siRNA)药物Inclisiran的作用机制。PCSK9有多重致动脉粥样硬化作用,Inclisiran通过靶向PCSK9基因沉默机制模拟PCSK9功能缺失性(Loss-of-function, LOF)突变的遗传状态,从源头抑制PCSK9的合成。本文还梳理了ORION系列临床试验的最新数据,并补充了Inclisiran应用的研究进展,探讨了Inclisiran在抑制内皮细胞焦亡、抗炎等多方面抗动脉粥样硬化作用。Inclisiran强大的心血管疾病保护作用以及“一年两针”的注射模式,有效弥补了传统治疗的局限性,但也面临现实挑战,即Inclisiran对心血管系统的长期获益尚无明确定论,相关研究正在进行。此外,昂贵的价格及其长期安全性也是影响未来大规模应用的重要挑战。未来研究应该聚焦于分析Inclisiran的成本效益及可及性,并追踪其在真实临床环境下的表现。

**关键词:** 动脉粥样硬化; 前蛋白转化酶枯草溶菌素9; 基因沉默; Inclisiran

中图分类号: R54 文献标志码: A 文章编号: 2097-7174(2026)03-0200-09

DOI: 10.3969/j.issn.2097-7174.2026.03.002

## Research progress of PCSK9-targeted small interfering RNA therapy in atherosclerotic cardiovascular disease

LIU Yuhua<sup>1</sup>, HONG Rongshen<sup>1</sup>, HU Yuanchang<sup>1</sup>, XIE Dongyang<sup>2</sup>

(1. The First Clinical Medical School of Gannan Medical University; 2. Heart Medical Center, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

**Abstract:** Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is a leading cause of morbidity and mortality worldwide; abnormal cholesterol levels constitute a major contributing factor to its onset and progression. Lipid-lowering therapy serves as a critical strategy for both the primary and secondary prevention of ASCVD, with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) serving as the primary therapeutic target. Statins currently constitute the cornerstone of lipid-lowering therapy; however, their clinical utility is often hampered by issues such as patient intolerance and poor adherence. Consequently, many patients with ASCVD—as well as those at high risk—fail to achieve target lipid levels. Furthermore, statin therapy can inadvertently elevate lipoprotein(a) levels, thereby increasing residual cardiovascular risk. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) has been demonstrated to exert pleiotropic pro-atherogenic effects, thereby emerging as a novel therapeutic target for the prevention and treatment of ASCVD. This article provides a detailed exposition of the physiological functions of PCSK9, as well as the innovative mechanism of action of Inclisiran—a small interfering RNA (siRNA) therapeutic agent specifically designed to target PCSK9. Given that PCSK9 exerts multifaceted pro-atherogenic effects, Inclisiran operates by utilizing a gene-silencing mechanism to target PCSK9, thereby functionally mimicking the genetic state associated with loss-of-function (LOF) mutations in PCSK9 and inhibiting its synthesis at the source.

通信作者: 谢东阳, 男, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 心脏康复。E-mail: 13607978237@163.com

Furthermore, this article systematically reviews the latest data derived from the ORION series of clinical trials and incorporates recent findings regarding the real-world clinical application of Inclisiran. We also explore the multifaceted anti-atherosclerotic effects of Inclisiran, including its capacity to inhibit endothelial cell pyroptosis and exert anti-inflammatory effects. While Inclisiran's robust cardioprotective profile—coupled with its convenient "twice-yearly" subcutaneous injection regimen—significantly addresses the limitations inherent in conventional therapies, it nonetheless faces certain practical challenges. Specifically, the long-term cardiovascular benefits of Inclisiran remain to be definitively established, and ongoing studies are currently underway to address this question. Moreover, the high cost of the medication, along with concerns regarding its long-term safety profile, represent additional factors that may influence its widespread adoption in future clinical practice. Future research endeavors should therefore focus on evaluating the cost-effectiveness and accessibility of Inclisiran, as well as monitoring its clinical performance within real-world healthcare settings.

**Key words:** Atherosclerotic; PCSK9; Gene silencing; Inclisiran

动脉粥样硬化性心血管疾病(Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是全球发病率和死亡率的主要原因。随着“炎症-胆固醇双重假说”的建立,降脂治疗已成为ASCVD患者的一级预防及二级预防的重要策略,低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)被认为是降脂治疗的主要靶点<sup>[1]</sup>。尽管他汀类药物和依折麦布已广泛应用于临床,但仍有部分高危患者未能达到指南推荐的LDL-C目标值。此外,药物不耐受和用药依从性差等问题仍然是亟待解决的重大挑战<sup>[2]</sup>。近年来,靶向前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(Pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)的抑制剂,已展现出显著的心血管获益。Inclisiran作为首个靶向PCSK9的小干扰RNA(Small interfering RNA, siRNA)疗法,因其创新性的作用机制及靶点作用优势成为治疗ASCVD的新兴疗法<sup>[3]</sup>。Inclisiran已在多个国家正式进入临床实践,研究重点正从早期的随机对照试验向更复杂的真实世界应用场景转移。Inclisiran的远期心血管保护作用、长期安全性及其在真实世界中的疗效稳定性尚待进一步明确。随着ORION系列研究的多项亚组数据以及真实世界研究数据持续更新,亟需对Inclisiran的最新循证证据进行系统性梳理。基于此,本综述将阐述PCSK9的功能以及靶向PCSK9的siRNA药物Inclisiran的作用机制,梳理Inclisiran的临床试验结果及真实世界应用研究的最新进展,并探讨该疗法在临床应用中面临的挑战,从而为临床决策提供参考。

## 1 动脉粥样硬化性心血管疾病降脂治疗的病理生理基础与治疗变革

### 1.1 ASCVD的核心病理机制

ASCVD是一种以

动脉粥样硬化为病理生理基础的疾病。目前动脉粥样硬化的“炎症-胆固醇双重假说”病理机制逐渐获得广泛认可,ASCVD本质是一种慢性炎症反应,而高胆固醇血症是导致ASCVD的重要危险因素,其中LDL-C是驱动动脉粥样硬化形成的主要因素<sup>[1]</sup>。除了LDL-C外,也有研究支持其他含载脂蛋白B(Apolipoprotein B, apoB)脂蛋白的致动脉粥样硬化作用,特别是脂蛋白(a)和富含甘油三酯的脂蛋白(Triglyceride-rich lipoproteins, TRL)残余颗粒<sup>[4]</sup>。这种不断扩展的脂蛋白相关风险格局,一方面强调了高胆固醇血症的复杂性,另一方面也凸显了开发新型降脂药物的必要性。

**1.2 传统降脂疗法的局限性** 目前常用的降脂药物主要有他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂、贝特类药物等。他汀类药物是当前降脂治疗的基石,但其在临床应用中仍存在许多局限性:(1)对于部分LDL-C水平极高的高危患者,即使接受了最大剂量他汀药物治疗也很难达到指南推荐的LDL-C目标值,面临着显著的疗效瓶颈<sup>[2]</sup>;(2)他汀类药物的不耐受及不良反应降低了患者长期用药的依从性;(3)更重要的是,他汀类药物在抑制胆固醇合成的同时,会激活甾醇调节元件结合蛋白2(Sterol regulatory element binding proteins 2, SREBP-2)通路,从而上调PCSK9表达。PCSK9升高会促进LDL受体的降解,部分抵消他汀类药物的降脂疗效<sup>[5]</sup>;(4)他汀类药物会使脂蛋白(a)水平升高进而增加ASCVD患者的残余风险<sup>[6]</sup>。依折麦布为胆固醇吸收抑制剂,主要与他汀类药物联合使用,可使LDL-C水平平均降低15%~20%,但ASCVD总风险仅降低约2%<sup>[7]</sup>。

**1.3 Inclisiran:靶向PCSK9的siRNA药物** LDL-C主要通过低密度脂蛋白受体(Low-density lipoprotein receptor, LDLR)介导清除,PCSK9是调控LDLR降解的重要因子,靶向PCSK9的单克隆抗体(Monoclonal

antibodies, mAb)如 Alirocumab 和 Evolocumab 是目前可用的 2 种 PCSK9 抑制剂 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors, PCSK9i)。研究表明, 这些药物可使 LDL-C 水平降低多达 60%, 并改善已确诊 ASCVD 患者的心血管结局<sup>[8]</sup>。指南建议将他汀类药物加依折麦布或其他汀类药物加 PCSK9 抑制剂作为最高风险患者的一线治疗<sup>[9]</sup>。但 PCSK9i 需每月皮下注射两次或一次, 高成本及频繁的皮下注射均限制了这些药物的广泛使用。Inclisiran 为 siRNA, 通过靶向 PCSK9 基因的 mRNA 发挥作用, 从而降低 PCSK9 蛋白的表达, 并最终持久地降低胆固醇水平<sup>[3]</sup>。这种机制不仅克服了药物半衰期短的局限性, 也体现了降脂治疗向长效、精准基因疗法的模式转变。

## 2 PCSK9 的分子结构与功能

**2.1 PCSK9 的合成与经典功能** PCSK9 是一种丝氨酸蛋白酶, 于 2003 年被发现, 并被确定为前体加工酶家族的第 9 个成员<sup>[10]</sup>。PCSK9 主要在肝细胞内质网中合成, 在内质网中合成一个包含 692 个氨基酸的前蛋白原, 自催化裂解后形成成熟的 PCSK9 蛋白, 经高尔基体转运后分泌到细胞外基质。PCSK9 的核心功能是与 LDLR 结合介导其降解, 作为一个分子伴侣而非酶来降解 LDLR。通常情况下, 成熟的 LDLR 会被转运至细胞表面, 与配体如 LDL-C 结合介导其清除。LDLR 在其配体存在或不存在的条件下都会进行内吞作用, 进入内吞循环区。在此过程中, pH 值的改变会促使 LDLR 从配体上解离, 配体进入溶酶体内被降解, 而 LDLR 则继续循环。PCSK9 介导 LDLR 降解的具体过程为: 在肝细胞表面或高尔基体内部, 成熟的 PCSK9 与 LDLR 相结合, 形成 PCSK9-LDLR 复合物, 通过网格蛋白包被的囊泡内吞<sup>[11]</sup>, 之后复合物通过一种非泛素化的机制被送往分选内体/溶酶体, 在内体/溶酶体的酸性环境下, LDLR 与 PCSK9 之间发生相互作用, 因此, PCSK9 仍然与 LDLR 结合, 而 LDLR 无法形成 LDLR 回收所需的闭合构象, 破坏了 LDLR 的循环, 导致其降解, 进而减少可用的 LDLR 数量<sup>[12]</sup>。此外, PCSK9 可通过 LDLR 依赖性通路调节血浆其他脂质如脂蛋白(a)、TRL 等水平, 从而促进 ASCVD 的进展<sup>[13]</sup>。

2003 年, Abifadel M 等<sup>[14]</sup>首次发现了 PCSK9 基因突变, 随后在犹他州和挪威的家族性高胆固醇血症 (Familial hypercholesterolemia, FH) 患者中报告了

其他 PCSK9 突变<sup>[15-16]</sup>。PCSK9 基因存在 2 种主要突变类型: 功能获得性突变与功能缺失性 (Loss-of-function, LOF) 突变。PCSK9 功能获得性突变 (如错义突变 S127R、F216L) 可以通过基因转录等方式使 PCSK9 过表达或提高 PCSK9-LDLR 相互作用的稳定性, 从而使 LDLR 的细胞内降解增加, 导致 LDL-C 水平升高, 从而产生 FH 样表型<sup>[14, 17]</sup>。PCSK9 的功能缺失性突变 (如 p. R46L) 可通过增强其降解或降低其与 LDLR 的亲合力从而削弱 PCSK9 的功能, R46L 错义突变可使 LDL-C 水平降低约 15%, 显著降低心血管事件发生风险<sup>[18]</sup>。携带 PCSK9 LOF 变异的个体终生处于低 LDL-C 水平, 且与极低的 ASCVD 风险直接相关, 这些个体尽管 LDL-C 水平极低, 但仍保持健康状态, 这提示药理学上抑制 PCSK9 的靶点可能具有较好的安全性<sup>[19]</sup>。研究发现, 在体内实验中, 不论是野生型还是突变型 PCSK9, 其过表达都能有效降低肝脏 LDLR 蛋白含量, 但 LDLR 基因 mRNA 水平没有相应降低, 说明 PCSK9 通过非转录机制影响 LDLR 蛋白表达水平<sup>[17]</sup>。

**2.2 PCSK9 的肝外多效性作用** PCSK9 除了在肝脏中表达, 还在肝脏以外的组织中表达, 并对脂质代谢、炎症和免疫反应产生影响, 这些作用常被称为多效性作用。PCSK9 在内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞中均有表达。一方面, PCSK9 会增加这些细胞对氧化低密度脂蛋白 (Oxidized low-density lipoprotein, oxLDL) 的摄取形成泡沫细胞<sup>[20]</sup>。另一方面, PCSK9 本身可以诱导炎症因子的表达, 还可与 LDLR 相关蛋白 1 相互作用增强局部炎症反应, 从而加重动脉粥样硬化, 其作用独立于其降解 LDL 的经典功能<sup>[21-22]</sup>。因此, PCSK9 可通过依赖胆固醇途径及独立于胆固醇的促炎作用共同促进动脉粥样硬化的发生发展。

## 3 siRNA 疗法: 从基因层面抑制 PCSK9

**3.1 Inclisiran 介导的基因沉默** siRNA 疗法代表了一种全新的治疗范式, Inclisiran 是首个也是目前临床应用最为广泛的靶向 PCSK9 的 siRNA 药物。Inclisiran 的 siRNA 与 PCSK9 mRNA 序列高度互补, 通过皮下注射后, Inclisiran 的 siRNA 经血液循环特异性到达肝脏进入肝细胞, 首先在细胞质与 RNA 诱导的沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC) 识别并与其结合, 在这个过程中 RISC 中的 Argonaute 2 蛋白会精准捕捉 siRNA 双链的 3' 末端并

将其解链,并选择其中一条为反义链留在RISC内引导复合体寻找靶标mRNA。此时RISC复合体处于激活状态,激活的siRNA-RISC复合体利用其反义链的碱基序列,通过碱基互补配对原理识别PCSK9蛋白的mRNA,随后Argonaute 2蛋白就会切割并裂解靶mRNA,使mRNA基因沉默<sup>[23-24]</sup>。这种基因沉默技术导致PCSK9蛋白的合成从源头上被抑制,血液中的PCSK9蛋白水平显著降低,LDLR降解减少,肝细胞表面的LDLR数量增多,肝脏对LDL-C的清除能力增强,最终降低血浆LDL-C水平。相同的siRNA复合物催化切割多个mRNA,因此仅需要较低剂量的siRNA即可实现基因沉默<sup>[25]</sup>。

**3.2 精准稳定的递送机制:化学修饰及GalNAC共轭技术** 未经修饰的siRNA会被内源性酶降解,为了防止siRNA在进入细胞前被核酸酶降解,Inclisiran对其核苷酸序列进行了深度修饰(如2'-氟和2'-O-甲基修饰),从而提高siRNA的稳定性<sup>[26]</sup>。Inclisiran的siRNA还与N-乙酰半乳糖胺(N-acetylgalactosamine, GalNAc)相偶联,可与去唾液酸糖蛋白受体(Asialoglycoprotein receptor, ASGPR)高亲和力和特异性结合。由于ASGPR在肝细胞表面高度表达(每个肝细胞约有50万个拷贝),且具有快速的循环和周转能力,因此皮下注射Inclisiran后可精准高效且迅速地递送至肝细胞。其血浆暴露通常是短暂的,血浆半衰期较短。GalNAc-siRNA偶联物通过ASGPR介导的内吞作用被输送至肝细胞表面,随后被酸性细胞内区室(如内体)内吞并在其中积累,进而从这些区室缓慢释放至细胞质溶胶中,最终被RISC装载。该偶联物从这些细胞内区室的缓慢释放可延迟活性的出现并延长药效持续时间<sup>[27-28]</sup>。借助上述化学修饰及GalNAc共轭技术,Inclisiran能够被精准、稳定地递送至肝细胞并发挥作用。

## 4 Inclisiran的广谱的心血管保护作用

**4.1 ORION系列关键临床试验及Inclisiran降低LDL-C疗效** 通过ORION临床试验项目,Inclisiran的降脂疗效已得到全面验证。在健康志愿者中进行的初步I期试验表明,单次皮下注射即可显著且持久地降低LDL-C水平长达6个月,且安全性良好,为后续研究奠定了基础<sup>[3]</sup>。随后,ORION-1(II期)试验确定了高心血管风险患者的最佳给药方案,2次300 mg的给药(第1 d和第90 d)可使第180 d的

LDL-C平均降低52.6%,并且48%的患者LDL-C水平低于50 mg/dL(1.3 mmol/L)<sup>[29]</sup>。ORION-1后续的开放标签扩展研究(ORION-3)数据显示,患者在第1 d和第90 d接受2次起始治疗后,调整为每半年1次的维持治疗方案,依然可以获得持久且强效的降脂获益。这种“一年两针”给药模式也是目前Inclisiran临床应用的标准给药方案<sup>[30]</sup>。

在关键的III期ORION-10和ORION-11试验中,受试者为已确诊ASCVD或具有同等风险的患者,与安慰剂相比,Inclisiran在第210 d及第510 d时LDL-C水平平均降低了约50%~52%<sup>[31]</sup>。为了评估该药物在亚洲地区人群中的疗效,ORION-18试验重点关注患有ASCVD或高风险的亚洲患者,在第330 d时,安慰剂校正后的LDL-C水平降低了57.2%,揭示该药物在亚洲和中国人群中的疗效及安全性与全球多中心试验的结果一致<sup>[32]</sup>。ORION-18针对中国大陆亚组分析表明在LDL-C水平仍升高的中国大陆ASCVD患者或高危受试者中,Inclisiran展现出强效且持久的降脂能力,在安全性方面也表现良好,未观察到严重不良事件,这与ORION-18亚洲总体人群的研究结果一致<sup>[33]</sup>。

ORION-3开放标签扩展研究和ORION-8试验评估了Inclisiran降脂的长期疗效。累积暴露时间长达6.8年,Inclisiran维持了平均LDL-C水平降低约50%,近80%的患者达到了预设的血脂目标<sup>[30,34]</sup>。这些试验共同表明,Inclisiran为血脂管理提供了一种革命性的方法,通过便捷的一年两次的给药方案,实现了持久的降脂疗效。

**4.2 LDL-C以外的心血管保护作用** Inclisiran对其他心血管相关脂蛋白也有调节作用。基础研究表明,Inclisiran对总胆固醇(Total cholesterol, TC)和甘油三酯(Triglyceride, TG)的剂量依赖性抑制作用以及对HDL-C的提升作用,都在动脉粥样硬化模型中得到了体现<sup>[35]</sup>。ORION系列研究也表明Inclisiran可以显著下调apoB、TC、TG、非高密度脂蛋白胆固醇(Non high density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)以及脂蛋白(a)的水平,展现出其多方面的血脂调节能力<sup>[29,31]</sup>。

由于PCSK9对血管壁局部有致炎作用,靶向抑制PCSK9可能因减少这种局部炎症而产生心血管保护作用。Kong N等<sup>[35]</sup>研究指出,Inclisiran对动脉粥样硬化性心血管疾病的保护作用也与抑制细胞焦亡有关。在该研究的动脉粥样硬化动物模型中,

Inclisiran除了抑制心血管相关脂蛋白的水平,还可显著下调细胞焦亡关键蛋白的表达,进而阻碍炎症细胞因子的成熟,减轻血管壁的炎症反应,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。Inclisiran对于局部血管壁的动脉粥样硬化斑块的变化及病变血管壁病理的逆转作用,仍需进一步通过临床研究加以证实。

### 4.3 特殊人群疗效

**4.3.1 糖尿病患者** 对ORION-1试验的患者根据糖尿病史进行亚组分析,结果表明不论是糖尿病患者还是非糖尿病患者,Inclisiran都能带来相似且显著的LDL-C水平降低,且安全性良好<sup>[36]</sup>。ORION-10试验的一项亚组分析证实了此结果,该亚组分析中将Inclisiran组和安慰剂对照组的患者分为糖尿病(Diabetes mellitus, DM)组、代谢综合征(Metabolic syndrome, MS)组、非代谢异常组3个亚组。与安慰剂组相比,无论患者血糖代谢状况如何,Inclisiran组的平均LDL-C水平在第90 d至540 d期间内都出现了显著降幅,其中DM组降低54.4%,MS组降低58.6%,非代谢异常组降低56.0%( $P$ 均 $<0.001$ ),Inclisiran实现了强效的LDL-C水平降低,且疗效不受患者血糖代谢状态影响,这对于高危心血管疾病患者的血脂管理具有重要意义<sup>[37]</sup>。

**4.3.2 家族性高胆固醇血症患者** 家族性高胆固醇血症最常见的基因突变是LDLR,其次是APOB和PCSK9,该病以LDL-C水平异常升高和过早ASCVD风险增加为特征<sup>[38]</sup>。Inclisiran对不同FH亚型具有不同的疗效特征。在Ⅲ期ORION-9试验( $n=482$ )中,Inclisiran在成人杂合子家族性高胆固醇血症患者中展现出显著疗效<sup>[39]</sup>。在第270 d,治疗组LDL-C水平较安慰剂组降低52%,第510 d降低47.9%( $P<0.001$ ),同时PCSK9、non-HDL-C和apoB水平也显著降低,不良事件和严重不良反应发生率与安慰剂相似。然而,Inclisiran在成人纯合子家族性高胆固醇血症(Homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)中的疗效存在个体差异,且高度依赖于基因型。初步的ORION-2( $n=4$ )和Ⅲ期ORION-5( $n=56$ )试验揭示了一个关键的机制局限性<sup>[40-41]</sup>:尽管Inclisiran持续降低PCSK9水平,但在总体HoFH人群中,Inclisiran未能达到主要治疗终点即自基线至第150 d LDL-C的百分比变化差异无统计学意义(校正后变化为 $-1.68\%$ , $P=0.90$ )。具体而言,携带LDL受体缺失突变的患者尽管PCSK9受到抑制,但LDL-C水平并未降低。这些发现表明,Inclisiran的

作用机制需要功能性LDL受体的存在来清除循环胆固醇。

以上研究均针对成年人群,而ORION-13(纯合子家族性高胆固醇血症)和正在进行的ORION-16(杂合子家族性高胆固醇血症)试验评估了Inclisiran在12~18岁青少年中的疗效。ORION-13试验结果表明,在HoFH青少年患者中,安慰剂校正后的LDL-C水平平均降低了33.3%,且耐受性良好<sup>[42]</sup>。Inclisiran或可作为控制年轻患者高脂血症的有效策略,特别是那些患有非纯合子LDLR缺陷型家族性高胆固醇血症的患者。该药物对12至18岁青少年的疗效、安全性和耐受性的研究结果,为该年龄段除他汀类药物和依折麦布的治疗选择提供了新思路,然而,Inclisiran干预家族性高胆固醇血症的最佳起始年龄,以及其对于青少年患者的生长发育的潜在影响,尚需进一步研究。

### 4.4 长期心血管终点的研究及安全性分析

Inclisiran可有效持久地降低LDL-C水平,其对心血管终点的改善作用也引起了广泛关注。一项汇总分析整合了ORION-9、-10及-11试验的患者水平数据,旨在评估Inclisiran降低LDL-C水平能否转化为心血管事件风险的降低<sup>[43]</sup>。该分析纳入的患者包括杂合子家族性高胆固醇血症患者、已确诊ASCVD患者,以及ASCVD风险相当且接受最大耐受剂量他汀类药物治疗的患者。分析结果初步揭示了Inclisiran降低LDL-C水平可能带来的心血管获益,并提示其可能降低主要不良心血管事件(Major adverse cardiovascular event, MACE)的发生率。然而,因随访时间较短,这些发现尚需在更大规模、更长期的心血管结局试验中得到证实。

就安全性而言,尚未观察到Inclisiran的严重不良反应(如明显的肝肾功能损害),少数患者出现较轻的症状,比如头痛、背痛、骨骼肌肉疼痛及轻微皮疹,注射部位的反应是最常见的不良反应,且注射部位疼痛及皮疹程度较轻,无需治疗。在ORION-1试验的预设安全性分析中,接受至少6个月治疗期间,未观察到Inclisiran对炎症反应和免疫激活措施产生不良反应,也未发现对血小板或临床免疫原性造成不良影响<sup>[44]</sup>。关于肝功能影响的研究显示,使用Inclisiran治疗后,不足1%的患者出现丙氨酸氨基转移酶升高,且升高程度为轻度至中度、呈暂时性且无相关症状或黄疸<sup>[39]</sup>。ORION-7是一项I期药代动力学/药效学肾功能损害研究,旨在评估单次服用

300 mg Inclisiran 对肾功能正常或轻度至重度肾功能损害受试者的影响<sup>[45]</sup>。结果表明,Inclisiran 在肾功能正常和受损的研究受试者中的药效学效应和安全性相似,这类患者无需调整 Inclisiran 的剂量。一项针对 Inclisiran 的系统评价分析全面评估了其治疗高脂血症的有效性和安全性<sup>[46]</sup>。结果显示,每年注射两次,每次 300 mg 的给药方案疗效最佳,可显著降低 LDL-C 及 TC 水平,并提高 HDL 水平。此外,该药物安全性良好,与安慰剂相比,不良反应发生率差异无统计学意义。

**4.5 真实世界的临床应用** 在荷兰一项真实世界研究中,新开始使用 Inclisiran 的患者(第 1 组,  $n=45$ ) 在治疗 3 个月时 LDL-C 水平下降 38%<sup>[47]</sup>。联合他汀类药物具有协同效应,联合治疗患者的 LDL-C 降幅达 45%,高于未联合治疗患者的 38%。此外,从 PCSK9 单克隆抗体(Monoclonal antibody, mAb)转换为 Inclisiran 的患者普遍呈现 LDL-C 水平升高,提示与 PCSK9 mAb 相比,Inclisiran 在降低 LDL-C 方面的疗效可能相对较弱。在美国的一项单中心真实世界研究中,61 例接受至少 1 剂 Inclisiran 的患者被纳入分析,其中包括未停止基础口服降脂治疗或从抗 PCSK9 单克隆抗体转换治疗的患者( $n=25$ ),这些患者的平均 LDL-C 水平(从首次 Inclisiran 给药后至少 30 d 测量)从  $(139\pm 44)$  mg/dL 降至  $(72\pm 30)$  mg/dL (降幅为 49%,  $P<0.001$ )<sup>[48]</sup>。随着 Inclisiran 的广泛使用,真实世界应用研究日益增多,与临床试验相比,真实世界中 Inclisiran 的安全性相似,但 LDL-C 水平的降低幅度较小,这可能与真实世界混杂因素较多有关。因此,未来研究中需充分考虑患者的药物依从性、疾病状态、饮食、生活方式对药物疗效的影响。

**4.6 与其他靶向 PCSK9 疗法的比较** 使用抗 PCSK9 单克隆抗体的药物治疗能够显著且安全地降低 LDL-C 水平及改善患者心血管结局。一项网络荟萃分析比较了非他汀类降脂疗法在伴有心血管风险增高的高胆固醇血症患者中的疗效,结果显示,Inclisiran 的疗效与 Alirocumab 相当,平均差异为 0.78% (95% CrI: -8.35, 9.88); 与 Evolocumab 亦相

当,平均差异为 8.16% (95% CrI: -1.82, 18.49)<sup>[49]</sup>。然而,PCSK9 抗体和 siRNA 疗法在生化状态上存在显著差异:PCSK9 抗体诱导功能性 PCSK9 缺乏,而 siRNA 则导致真正的 PCSK9 缺乏。单克隆抗体 PCSK9 治疗后,血浆 PCSK9 水平会反常升高,传统的观点认为,这种升高是由于抗体结合并阻断循环 PCSK9 的功能,从而导致其清除率下降。一项整合体外系统、小鼠模型和人类数据的机制转化研究确定了血浆 PCSK9 水平快速升高的 2 种主导机制:(1) 预期的清除延迟:抗体结合 PCSK9 复合体的循环半衰期增加;(2) 意外的分泌增加:肝脏 PCSK9 分泌量发生翻译后增加<sup>[50]</sup>。PCSK9 抗体治疗期间循环 PCSK9 的累积或肝脏代偿性上调可能抵消 LDLR 上调对脂蛋白的清除作用。Inclisiran 具有机制优势:模拟 PCSK9 功能缺失的遗传状态。siRNA 干预直接降低血浆和细胞内的 PCSK9 水平,从而有效模拟了 PCSK9 LOF 变异体的遗传状态。其 LDL-C 水平降低幅度与 PCSK9 单克隆抗体治疗相当,但其最大的优势在于给药频率。只需在基线注射后 90 d 再注射一次,随后可实现每年两次的给药频率。这种极低的注射频率预计将显著提高患者的长期治疗依从性,从而对胆固醇疗法的未来治疗格局产生深远影响。

口服 MK-0616 是一种可抑制循环 PCSK9 的小分子药物,能够实现显著且剂量依赖性的 LDL-C 水平降低。其最大安慰剂校正 LDL-C 降幅为 60.9% (30 mg 剂量),与现有注射型 PCSK9 单克隆抗体及 Inclisiran 降幅相当。尽管口服途径优于注射,可避免针头恐惧,但每日给药以及禁食规定为患者带来了额外的依从性负担<sup>[51]</sup>,3 类靶向 PCSK9 药物的比较如表 1。

## 5 临床应用面临的挑战与未来展望

目前,大量的临床随机对照试验及真实世界应用研究肯定了 Inclisiran 的强效降脂作用,其在调节血脂方面的有效性支持其用于管理高危患者(如他汀类药物不耐受患者)的潜在价值。虽然 Inclisiran

表 1 PCSK9 抗体、MK-0616 及 siRNA 疗法的对比

机制	疗法类型	靶点	疗效(LDL-C 水平)	对循环 PCSK9 水平的影响	给药频率
单克隆抗体	Alirocumab、Evolocumab	循环 PCSK9 蛋白	显著(降低约 55%)	增加(形成免疫复合物)	每两周/每月
大环肽抑制剂	MK-0616	循环 PCSK9 蛋白	显著(降低高达 60.9%)	降低游离 PCSK9 水平	每日一次
siRNA	Inclisiran	肝细胞 PCSK9 mRNA	显著(降低 50% 以上)	减少(真正的缺乏状态)	每年两次

可以有效降低LDL-C水平,但目前尚不清楚这种降低能否改善心血管结局,例如降低心脏病发作或中风的风险,其长期益处也不确定。因此,需要进一步研究以明确Inclisiran是否能长期改善患者的临床结局。此外,虽然一年两针的注射频率在提高患者依从性方面具有显著优势,但Inclisiran价格仍相对昂贵,后续需要进一步研究Inclisiran的可及性、成本和患者接受度。由于Inclisiran在临床实践中的使用有限,其长期安全性尚不明确,可能存在尚未发现的不良反应,需进一步研究证实。此外,应进一步追踪Inclisiran在真实世界中的实际表现。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

### 参考文献:

- [1] Santovito D, Weber C. Atherosclerosis revisited from a clinical perspective: still an inflammatory disease? [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(2):231-237.
- [2] Barrios V, Pintó X, Escobar C, et al. Real-world attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals in patients at high risk of cardiovascular disease treated with high-intensity statins: the TERESA study [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(9):3187.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Dong B, Wu M, Li H, et al. Strong induction of PCSK9 gene expression through HNF1alpha and SREBP2 mechanism for the resistance to LDL-cholesterol lowering effect of statins in dyslipidemic hamsters [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(6):1486-1495.
- [6] Zhu L, Fang Y, Gao B, et al. Effect of an increase in Lp (a) following statin therapy on cardiovascular prognosis in secondary prevention population of coronary artery disease [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1):474.
- [7] 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.
- [8] Schwartz G G, Steg P G, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22):2097-2107.
- [9] 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]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(3):221.
- [10] 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.
- [11] Fowler A, van Rompay K K A, Sampson M, et al. A virus-like particle-based bivalent PCSK9 vaccine lowers LDL-cholesterol levels in non-human Primates [J]. *NPJ Vaccines*, 2023, 8(1):142.
- [12] Schulz R, Schlüter K D, Laufs U. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) [J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(2):4.
- [13] Romagnuolo R, Scipione C A, Boffa M B, et al. Lipoprotein (a) catabolism is regulated by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 through the low density lipoprotein receptor [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(18):11649-11662.
- [14] Abifadel M, Varret M, Rabès J P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia [J]. *Nat Genet*, 2003, 34(2):154-156.
- [15] Leren T P. Mutations in the PCSK9 gene in Norwegian subjects with autosomal dominant hypercholesterolemia [J]. *Clin Genet*, 2004, 65(5):419-422.
- [16] Timms K M, Wagner S, Samuels M E, et al. A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a *Utah* pedigree [J]. *Hum Genet*, 2004, 114(4):349-353.
- [17] Park S W, Moon Y A, Horton J D. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(48):50630-50638.
- [18] Saavedra Y G, Dufour R, Davignon J, et al. PCSK9 R46L, lower LDL, and cardiovascular disease risk in familial hypercholesterolemia: a cross-sectional cohort study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(12):2700-2705.
- [19] Cohen J C, Boerwinkle E, Mosley T H Jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(12):1264-1272.
- [20] Ding Z, Liu S, Wang X, et al. Cross-talk between LOX-1 and PCSK9 in vascular tissues [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(4):556-567.
- [21] Shin D, Kim S, Lee H, et al. PCSK9 stimulates Syk, PKC $\delta$ , and NF- $\kappa$ B, leading to atherosclerosis progression independently of LDL receptor [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):2789.

- [22] Cui Y, Chen Y, Li H, et al. PCSK9 promotes atherosclerotic plaque instability by inducing VSMC ferroptosis through the YAP1-NUPR1 axis [J]. *Research (Wash D C)*, 2025, 8:0922.
- [23] Humphreys S C, Thayer M B, Campbell J, et al. Emerging siRNA design principles and consequences for biotransformation and disposition in drug development [J]. *J Med Chem*, 2020, 63(12):6407-6422.
- [24] Neumeier J, Meister G. siRNA specificity: RNAi mechanisms and strategies to reduce off-target effects [J]. *Front Plant Sci*, 2020, 11:526455.
- [25] Friedrich M, Aigner A. Therapeutic siRNA: state-of-the-art and future perspectives [J]. *BioDrugs*, 2022, 36(5):549-571.
- [26] Judge A D, Bola G, Lee A C, et al. Design of noninflammatory synthetic siRNA mediating potent gene silencing *in vivo* [J]. *Mol Ther*, 2006, 13(3):494-505.
- [27] An G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GalNAc-conjugated siRNAs [J]. *J Clin Pharmacol*, 2024, 64(1):45-57.
- [28] Cullis P R, Hope M J. Lipid nanoparticle systems for enabling gene therapies [J]. *Mol Ther*, 2017, 25(7):1467-1475.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Huo Y, Lesogor A, Lee C W, et al. Efficacy and safety of inclisiran in Asian patients: results from ORION-18 [J]. *JACC Asia*, 2024, 4(2):123-134.
- [33] 霍勇,李勇,韩雅君,等. 英克司兰治疗亚洲动脉粥样硬化性心血管疾病患者或高危人群的疗效与安全性: ORION-18研究中国大陆亚组分析 [J]. *中国循环杂志*, 2025, 40(2):124-130.
- [34] Wright R S, Raal F J, Koenig W, et al. Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(12):1400-1410.
- [35] Kong N, Xu Q, Cui W, et al. PCSK9 inhibitor inclisiran for treating atherosclerosis *via* regulation of endothelial cell pyroptosis [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(22):1205.
- [36] Leiter L A, Teoh H, Kallend D, et al. Inclisiran lowers LDL-C and PCSK9 irrespective of diabetes status: the ORION-1 randomized clinical trial [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(1):173-176.
- [37] Wright R S, Kallend D, Ray K K, et al. Evaluation of ldl-c reductions by sirna treatment with inclisiran in patients with diabetes mellitus, metabolic syndrome or neither [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(11):2005.
- [38] Barbosa T K A, Hirata R D C, Ferreira G M, et al. LDLR missense variants disturb structural conformation and LDLR activity in T-lymphocytes of Familial hypercholesterolemia patients [J]. *Gene*, 2023, 853:147084.
- [39] 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.
- [40] Raal F, Durst R, Bi R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: results from the ORION-5 randomized clinical trial [J]. *Circulation*, 2024, 149(5):354-362.
- [41] Hovingh G K, Lepor N E, 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.
- [42] 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.
- [43] Ray K K, Raal F J, Kallend D G, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(2):129-138.
- [44] 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.

(下转第241页)