

非他汀类降脂药物研究现状

刘建华 王俊利 程蒋 吴双

【摘要】 中国成人血脂异常的患病率高达 40.4%，而一线他汀类降脂药物效果并不理想，需要非他汀类药物进一步降低心血管事件风险。该文介绍非他汀类药物的降脂靶点、降脂机制及应用现状，并介绍部分相关药物包括 inclisiran、evinacumab、obicetrapib、bempedoic acid、AKCEA-APO(a)-LRx、olpasiran、volanesorsen、Vascepa 等的作用机制、疗效、安全性及临床试验进展。

【关键词】 血脂异常；前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin-9 抑制剂；反义寡核苷酸；小干扰 RNA；胆固醇酯转运蛋白抑制剂；血管生成素样蛋白 3 单克隆抗体

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.06.005

近年来，中国人群血脂异常患病率明显增加。2012 年全国调查结果显示，中国成人血脂异常总患病率高达 40.4%^[1]。在全球范围内，超过一半的冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）与胆固醇升高有关^[2]。对血脂异常的治疗，指南推荐首选他汀类药物^[3]，他汀类药物是首个能降低动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）事件风险的药物，但 CHILLAS 研究^[4]显示低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）基线水平较低的急性冠脉综合征（ACS）患者（我国 LDL-C 的基线水平较欧美普遍偏低）在接受他汀类药物治疗时倍增剂量，LDL-C 进一步降低的幅度仅约 6%，即“他汀疗效 6% 效应”，大剂量使用他汀类药物的临床效益并不明确，不良反应却成倍增加。尽管他汀类药物是降脂治疗的基石，但只有 49.4% 的患者达到了理想的 LDL-C 水平，对于心血管疾病极高危人群而言，有近 80% 的患者血脂水平难以达标^[5]。本文介绍非他汀类降脂药物的研究进展。

1 降 LDL-C 类药物

全球疾病负担研究（GBD）2017 中国资料显示，LDL-C 水平升高是中国心血管疾病的第三大归因危险因素，仅次于高血压和高钠饮食^[6]。在 DYSIS-China 研究纳入的 25 317 例患者中，二级预防组 LDL-C 达标率（LDL-C 目标值 <1.8 mmol/L 或降幅 >50%）仅为 33.09%。部分心血管疾病高危患者在接受高强度他汀类药物（HIS）治疗后仍

未达到目标 LDL-C 水平，降低 LDL-C 的新型降脂药物受到关注。

1.1 Inclisiran

Inclisiran 与目前已经批准上市的全人源 IgG 型单克隆抗体依洛单抗（evolocumab）和阿莫罗布单抗（alirocumab）同属于前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin-9 抑制剂（PCSK9i）。PCSK9 分子可与肝细胞表面的低密度脂蛋白受体（LDLR）结合形成复合物，导致其被内吞到肝细胞后进入溶酶体中降解^[7]，这是 PCSK9i 作用的基础。单克隆抗体通过阻止 PCSK9 与 LDLR 的结合发挥作用，而 inclisiran 是人工合成的小干扰 RNA（siRNA）分子，通过阻止 PCSK9 mRNA 的转录抑制其表达^[8]。Inclisiran 作用更加持久，每 6 个月注射 1 次可使 LDL-C 水平降低约 50%，且药物耐受性和安全性较好，在 1 项 III 期临床试验中，发生最多的不良反应是注射部位反应，未发生严重不良事件^[9]。即将进行的 ORION-13 和 ORION-16 试验将评估 inclisiran 在青少年（12~17 岁）中的安全性和有效性。

1.2 Evinacumab

Evinacumab 是血管生成素样蛋白 3（ANGPTL3）单克隆抗体，在对纯合子家族性高胆固醇血症（HoFH）患者的治疗中脱颖而出。HoFH 主要的病理机制是 LDL 受体受损或缺失，导致循环中 LDL-C 在肝脏的清除率降低，传统的降脂治疗（如他汀类药物和 PCSK9 抑制剂）通过上调 LDLR 表达发挥作用，对这些患者疗效欠佳，而 evinacumab 通过调节脂蛋白脂肪酶（LPL）活性

达到降脂效果,不依赖于 LDL 受体,每月注射 1 次即可使 HoFH 患者的 LDL-C 基线水平降低 49%,主要不良反应是流感样症状^[10-11]。Evinacumab 在 2021 年 2 月被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市,用于 12 岁以上 HoFH 患者的治疗或其他患者的辅助降脂治疗。

1.3 Obicetrapib

Obicetrapib 属于胆固醇脂转运蛋白 (CETP) 抑制剂,可增加血浆中的高密度脂蛋白 (HDL) 水平,并降低 LDL-C 水平。早期研究认为 obicetrapib 通过增加 HDL 水平,减少 ASCVD 事件,但近期研究发现它也是通过降低 LDL-C 水平,减少 ASCVD 事件。CETP 是在肝脏中合成的糖蛋白,功能是协调脂质交换,促进胆固醇酯 (CE) 和三酰甘油 (TG) 在所有血浆脂蛋白颗粒之间的双向转移,使 CE 从 HDL 向极低密度脂蛋白 (VLDL)、中间密度脂蛋白 (IDL) 和低密度脂蛋白 (LDL) 转运,IDL 和 LDL 再通过 LDLR 在肝脏被分解;在 CE 转运的同时,TG 以等分子比例反方向转运,HDL 变得富含 TG 而被脂蛋白脂肪酶 (LPL) 和肝脂酶 (HL) 水解。HDL 颗粒摄取组织中游离胆固醇,经卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (LCAT) 催化生成 CE,进入下一步循环,从而加速外周组织胆固醇流出。目前认为 CETP 通过 2 种机制促进 CE 和 TG 在血浆中不同脂蛋白组分间的转移,包括穿梭机制与隧道机制。这使 VLDL 或 LDL 颗粒富含 CE 并缺乏 TG,而 HDL 颗粒富含 CE 和 TG,促进了动脉粥样硬化的发生。早期日本的研究中发现,CETP 基因突变可导致几个家族高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 血浆水平显著升高,LDL-C 血浆水平降低,这引发了学者研究抑制 CETP 的兴趣,意图复制 CETP 基因突变的效果。然而,研发的 3 种 CETP 抑制剂 (torcetrapib、dalcetrapib 和 evacetrapib) 在多个大型 III 期临床试验中均未显示可减少 ASCVD 事件,仅有 obicetrapib 被证明可减少 ASCVD 事件。Obicetrapib 的优势是能够口服,不会出现局部注射的不良反应,在 1~25 mg 剂量范围内终末半衰期为 121~151 h。CETP 抑制剂还可降低新发糖尿病的风险,改善糖耐量和胰岛素敏感性。Obicetrapib 已被证明能显著降低 LDL-C 和载脂蛋白 B (ApoB),如果其 III 期临床试验进展顺利,可能成为第一个用于临床的 CETP 抑制剂^[12]。

1.4 Bempedoic acid

Bempedoic acid 是 1 种新型口服降脂药,其代谢产物 ESP15228 被肝脏中表达的酰基辅酶 A 合成酶 1 (ACSVL1) 活化成 ESP15228-CoA 和 ETC-1002-CoA,后者抑制 ATP-柠檬酸裂解酶 (ACL)。ACL 是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶的上游酶,可进一步导致肝脏合成胆固醇减少。该药建议用于最大剂量的他汀类药物治疗后仍不达标患者,或对他汀类药物不耐受的患者^[13]。Bempedoic acid 在临床试验中已被证实可降低 LDL-C 水平 15%~25%,与依折麦布联用可降低 LDL-C 水平 38%^[14]。

2 脂蛋白 (a) 相关药物

50 多年前,Berg、Mohr 等^[15-17]发现了脂蛋白 (a) [Lp(a)]。20 世纪 80 年代末,编码载脂蛋白 A (ApoA) 的 LPA 基因被发现,该基因将 Lp(a) 与 LDL 区分开来。Lp(a) 是一种与 LDL 类似的大分子蛋白,仅存于人类、猿类、刺猬和旧大陆猴 (狭鼻猴) 中,是冠状动脉粥样硬化的独立危险因素。与一般人群中 LDL-C 水平的正态分布不同,Lp(a) 水平分布不呈正态分布,大多数成年人的 Lp(a) < 50 mg/dL^[18]。与 LDL 相比,Lp(a) 多 1 条 ApoA, ApoA 与载脂蛋白 B100 (ApoB100) 通过二硫键共价连接,3 个二硫键形成特殊的三环状结构 (kringle 域),该结构类似于纤溶酶原。Lp(a) 在血浆中停留的时间长,可能是由于 ApoA 组分干扰了 Lp(a) 与 LDLR 的对接,降低了通过 LDLR 的清除率。Lp(a) 可携带氧化磷脂 (OxPL) 进入血管壁,OxPL 代谢物引发炎症反应和钙化,促进动脉粥样硬化形成^[19]。

虽然研究支持 Lp(a) 升高与心血管疾病发病有关,但尚未有研究表明降低血浆 Lp(a) 能显著减少心血管事件,也没有确定 Lp(a) 降低到某个阈值与临床获益的关联。他汀类药物不仅不能降低 Lp(a),还会使其水平上升 10%~20%,这使降 Lp(a) 类药物受到关注。

2.1 AKCEA-APO(a)-LRx

AKCEA-APO(a)-LRx 是 Akcea 公司和 Ionis Pharmaceuticals 公司联合开发的反义寡核苷酸 (ASO),用于降低心血管疾病高风险患者的 Lp(a) 水平,在 2019 年 2 月被诺华 (Novartis) 公司购买,又名 TQJ230 注射液。该药能与 LPA mRNA 靶向结合,特异性降低 Lp(a) 水平。AKCEA-APO(a)-

LRx 以剂量依赖的方式降低 Lp(a) 水平, 每 4 周 20 mg 的剂量使 Lp(a) 水平降低 35%, 每 4 周 40 mg 的剂量使 Lp(a) 水平降低 56%, 每 2 周 20 mg 的剂量使 Lp(a) 水平降低 58%, 每 4 周 60 mg 的剂量使 Lp(a) 水平降低 72%, 每周 20 mg 的剂量可使 Lp(a) 下降 80%^[20]。正在进行的 1 项 III 期临床试验 (NCT04023552) 将评估 AKCEA-APO(a)-LRx 对心血管疾病患者终点事件的影响, 预计于 2025 年 5 月完成。

2.2 Olpasiran

Olpasiran 是一种合成的、N-乙酰半乳糖胺偶联的双链 siRNA, 旨在直接抑制肝细胞中 LPA mRNA 的翻译, 并能有效降低血浆 Lp(a) 水平。Olpasiran 以剂量依赖的方式降低 Lp(a) 水平, 单次给药 5~8 周后 Lp(a) 较基线降低 80% 以上。受试者对 olpasiran 单次给药耐受良好, 9 mg 或更高剂量给药后效应可持续数月^[21]。正在进行的 1 项 I 期临床试验 (NCT03626662) 旨在评估 olpasiran 在血浆 Lp(a) 升高的受试者中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学, 预计在 2023 年 2 月完成。

3 TG 相关药物

3.1 Volanesorsen

Volanesorsen (Waylivra) 是一种载脂蛋白 C-III (ApoC-III) mRNA 的反义寡核苷酸抑制剂, 由 Ionis 制药公司通过其子公司 Akcea Therapeutics 研发, 用于治疗家族性乳糜血综合征 (FCS)、高三酰甘油血症和家族性部分脂肪营养不良 (FPL)。Apo C-III 存在于富含 TG 的脂蛋白和高密度脂蛋白 (HDL) 中, 通过抑制 LPL 和肝脏脂蛋白受体摄取, 使肝脏合成富含 TG 的脂蛋白的能力增加, 同时降低其清除率^[22-23]。Apo C-III 抑制剂可显著降低 TG, 1 项为期 52 周的 III 期临床试验 (NCT02211209) 招募了 66 例家族性乳糜血综合征患者, 接受 volanesorsen 治疗的患者 ApoC-III 水平较基线水平 (25.7 mg/dL) 下降, 3 个月平均下降 84%^[24]。Volanesorsen 的主要不良反应为血小板减少, 极少发生重度血小板减少, 但与出血事件无关, 并可在停药后恢复正常^[25-26]。

3.2 Vascepa

Vascepa 是全球首个获批的高纯度二十碳五烯酸 (EPA) 处方药, 其将 EPA 乙酯化形成二十碳五烯酸乙酯 (IPE) 并提升了药物稳定性, 使 IPE 含量 $\geq 95\%$, 国内暂无类似产品获批, 目前仅在海南博

鳌乐城进行试点。Vascepa 于 2012 年获 FDA 批准用于严重高三酰甘油血症 ($TG \geq 500$ mg/dL) 成人患者, 以降低 TG 水平。1 项纳入 8 179 例患者的 III 期临床试验 (NCT01492361) 结果提示 Vascepa 联合他汀类药物在预防混合性血脂异常高危患者的长期心血管事件方面明显优于单独使用他汀类药物, 联合治疗可使首次发生主要不良心血管事件的相对风险降低约 25%^[27]。另外 1 项 EVAPORATE 研究采用连续冠状动脉计算机体层摄影血管造影 (CTA) 评估斑块特性, 发现在他汀类药物治疗的基础上联用 IPE 治疗可使不稳定斑块体积缩小 17%^[28]。正在中国长沙进行的 1 项 III 期临床试验 (NCT04239950) 纳入了 300 例空腹 $TG \geq 500$ mg/dL 且 $< 2 000$ mg/dL 的患者, 评估二十碳五烯酸乙酯在中国严重高三酰甘油血症患者中的疗效和安全性, 预计在 2023 年 12 月完成。2021 年在第十五届东方心脏病学会议上公布了 Vascepa 在中国的 III 期临床试验结果, 显示接受 12 周剂量为 4 g/d 的 Vascepa 治疗后, 患者 TG 中位数降低了 19.9%。Vascepa 剂型为 1 g 胶囊, 推荐剂量为每日 4 g (分 2 次服用)^[29]。目前单价为 2.45 美元/粒, 患者每年的治疗费用为 3 577 美元^[30]。

4 小结

近年来兴起的新疗法, 包括 CETP 抑制剂、ANGPTL3 单克隆抗体、基因沉默疗法 (ASO 与 siRNA) 等, 可用更低的剂量使降脂效果维持更长的时间, 且减少了药物的脱靶效应, 有望进一步降低 ASCVD 的剩余风险, 但是需要评估其长期安全性、耐受性和对临床结果的影响。大量证据表明, 即使在循环 LDL-C 水平非常低的情况下, 也存在与 ASCVD 发病率和死亡率增加相关的残余心血管风险^[31], 如何达到最佳降脂效果值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 顾景范. 《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》解读[J]. 营养学报, 2016, 38(6):525-529.
- [2] Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000[J]. N Engl J Med, 2007, 356(23):2388-2398.
- [3] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10):937-950.
- [4] Zhao SP, Yu BL, Peng DQ, et al. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: results of the CHILLAS trial[J]. Atherosclerosis, 2014, 233(2):707-712.

- [5] Chiang CE, Ferrières J, Gotcheva NN, et al. Suboptimal control of lipid levels: results from 29 countries participating in the centralized pan-regional surveys on the undertreatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS)[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(5):567-587.
- [6] Zhou MG, Wang HD, Zeng XY, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 394(10204):1145-1158.
- [7] Jaworski K, Jankowski P, Kosior DA. PCSK9 inhibitors—from discovery of a single mutation to a groundbreaking therapy of lipid disorders in one decade[J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(4):914-929.
- [8] Levin AA. Treating disease at the RNA level with oligonucleotides[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1):57-70.
- [9] Ray KK, Wright RS, 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.
- [10] 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.
- [11] Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(8):711-720.
- [12] Nurmohamed NS, Ditmarsch M, Kastelein JJP. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors: from high-density lipoprotein cholesterol to low-density lipoprotein cholesterol lowering agents?[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(14):2919-2931.
- [13] 王其琼, 刘蕾. 新型口服降脂药物——Bempedoic Acid[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(1):26-30.
- [14] Marrs JC, Anderson SL. Bempedoic acid for the treatment of dyslipidemia[J]. *Drugs Context*, 2020, 9:2020-6-5.
- [15] Berg K. A new serum type system in man—the Lp system[J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1963, 59:369-382.
- [16] Berg K, Mohr J. Genetics of the Lp system[J]. *Acta Genet Stat Med*, 1963, 13:349-360.
- [17] Mohr J, Reinskou T. Genetics of the Gc serum types: associations and linkage relations[J]. *Acta Genet Stat Med*, 1963, 13:328-333.
- [18] Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of elevated Lp(a) mass levels and patient thresholds in 532 359 patients in the United States[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(11):2239-2245.
- [19] Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6):692-711.
- [20] Tsimikas S, Karwadowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(3):244-255.
- [21] Koren MJ, Moriarty PM, Baum SJ, et al. Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a)[J]. *Nat Med*, 2022, 28(1):96-103.
- [22] Hegele RA, Tsimikas S. Lipid-lowering agents[J]. *Circ Res*, 2019, 124(3):386-404.
- [23] Ebara T, Ramakrishnan R, Steiner G, et al. Chylomicronemia due to apolipoprotein CIII overexpression in apolipoprotein E-null mice. Apolipoprotein CIII-induced hypertriglyceridemia is not mediated by effects on apolipoprotein E[J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(11):2672-2681.
- [24] Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(6):531-542.
- [25] Taskinen MR, Packard CJ, Borén J. Emerging evidence that ApoC-III inhibitors provide novel options to reduce the residual CVD[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(8):27.
- [26] Lazarte J, Hegele RA. Volanesorsen for treatment of familial chylomicronemia syndrome[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2021, 19(8):685-693.
- [27] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1):11-22.
- [28] Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(40):3925-3932.
- [29] Clinical review report: icosapent ethyl (Vascepa): (HLS Therapeutics Inc.)[Z]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2020.
- [30] Pharmacoeconomic review report: icosapent ethyl (Vascepa): (HLS Therapeutics Inc.)[Z]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2020.
- [31] Lawler PR, Akinkuolie AO, Chu AY, et al. Atherogenic lipoprotein determinants of cardiovascular disease and residual risk among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7):e005549.

(收稿:2022-03-28 修回:2022-09-01)

(本文编辑:胡晓静)