

严重高三酰甘油血症新型治疗药物的研究进展

刘苗苗¹, 李哲¹, 李映², 马瑜瑾^{1*}, 姜宏卫^{1*}

1. 河南科技大学 临床医学院, 河南科技大学第一附属医院 内分泌代谢中心, 河南省罕见病重点实验室, 洛阳市临床多组学与转化医学重点实验室, 河南 洛阳 471003
2. 河南科技大学 临床医学院, 河南科技大学第一附属医院 药学部, 河南 洛阳 471003

摘要: 高三酰甘油血症是临床常见的血脂紊乱类型, 其中严重高三酰甘油血症与急性胰腺炎发病风险升高密切相关。当前严重高三酰甘油血症的治疗面临诸多挑战, 因此许多新型治疗药物应运而生。载脂蛋白 C3 (APOC3) 抑制剂、血管生成素样蛋白家族 (ANGPTL) 抑制剂、成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 类似物、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA)、微粒体三酰甘油转移蛋白 (MTP) 抑制剂、人瘦素类似物、法尼醇 X 受体 (FXR) 激动剂在临床上广泛用于严重高三酰甘油血症的治疗。总结了严重高三酰甘油血症新型治疗药物的研究进展, 为临床个体化治疗方案提供参考依据。

关键词: 载脂蛋白 C3 抑制剂; 血管生成素样蛋白家族抑制剂; 成纤维细胞生长因子 21 类似物; 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂; 微粒体三酰甘油转移蛋白抑制剂; 人瘦素类似物; 法尼醇 X 受体激动剂; 严重高三酰甘油血症

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)06-1830-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.06.048

Advance on new drugs for severe hypertriglyceridemia

LIU Miaomiao¹, LI Zhe¹, LI Ying², MA Yujin¹, JIANG Hongwei¹

1. Luoyang Key Laboratory of Clinical Multiomics and Translational Medicine, Henan Key Laboratory of Rare Diseases, Endocrinology and Metabolism Center, The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China
2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Abstract: Hypertriglyceridemia is a common type of dyslipidemia in clinical practice, with severe hypertriglyceridemia being closely associated with an increased risk of acute pancreatitis. Current treatments for severe hypertriglyceridemia face numerous challenges, leading to the emergence of many novel therapeutic drugs. Apolipoprotein C3 (APOC3) inhibitors, angiopoietin-like protein family (ANGPTL) inhibitors, fibroblast growth factor 21 (FGF21) analogs, glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA), microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitors, human leptin analogs, and farnesoid X receptor (FXR) agonists are widely used in clinical management of severe hypertriglyceridemia. This article summarizes the research progress on new drugs for severe hypertriglyceridemia, providing a reference for individualized clinical treatment strategies.

Key words: apolipoprotein C3 inhibitor; angiopoietin-like protein family inhibitor; fibroblast growth factor 21 analog; glucagon-like peptide-1 receptor agonist; microsomal triglyceride transfer protein inhibitor; human leptin analog; farnesoid X receptor agonist; severe hypertriglyceridemia

高三酰甘油血症是临床常见的血脂紊乱类型, 不仅与肥胖、糖尿病等代谢性疾病相关, 而且还会严重引起心、肝、肾、胰腺等脏器功能紊乱^[1]。轻度高三酰甘油血症易引起动脉粥样硬化性心血管

疾病, 严重高三酰甘油血症与急性胰腺炎发病风险升高密切相关^[2]。依据国内外指南, 严重高三酰甘油血症以三酰甘油 (TG) ≥ 5.65 mmol/L (或 500 mg/dL) 为标准^[1-3]。严重高三酰甘油血症发病机制

收稿日期: 2026-01-13

作者简介: 刘苗苗 (1999—), 女, 河南驻马店人, 住院医师, 硕士, 研究方向为内分泌。E-mail: liumiao413@163.com

*通信作者: 马瑜瑾 (1973—), 女, 河南洛阳人, 主任医师、硕士生导师, 研究方向为内分泌代谢疾病。E-mail: mayujin126@126.com

姜宏卫 (1974—), 男, 河南洛阳人, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向为内分泌代谢疾病、罕见病。E-mail: jianghw@haust.edu.cn

涉及遗传易感性、继发性因素^[2]，根据其遗传特征和发病机制可主要分为 3 大亚型：家族性乳糜微粒血症综合征、多因素乳糜微粒血症综合征和家族性部分脂肪营养不良^[4]。当前严重高三酰甘油血症的治疗面临诸多挑战，极低脂肪饮食依从性差，传统药物的疗效有限，虽然血浆置换、胰岛素和肝素应用等特殊干预措施能快速降低血清 TG，但却无法降低急性胰腺炎的发生风险、重症患者死亡率或缩短器官衰竭持续时间。此外，不同亚型严重高三酰甘油血症致病机制的差异较大，治疗方案大相径庭。基于传统疗法疗效有限这一背景，许多新型治疗药物应运而生。载脂蛋白 C3 (APOC3) 抑制剂、血管生成素样蛋白家族 (ANGPTL) 抑制剂、成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 类似物、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA)、微粒体三酰甘油转移蛋白 (MTP) 抑制剂、人瘦素类似物、法尼醇 X 受体 (FXR) 激动剂在临床上广泛用于严重高三酰甘油血症的治疗。本文总结了严重高三酰甘油血症新型治疗药物的研究进展，为临床个体化治疗方案提供参考依据。

1 APOC3 抑制剂

APOC3 主要在肝脏和肠道中合成，与富含三酰甘油脂蛋白 (TRL) 具有高亲和力，可通过依赖脂蛋白脂肪酶 (LPL) 介导途径和非 LPL 介导途径来抑制血清 TG 清除^[5]。APOC3 一方面促进肝脏合成和分泌极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C)，另一方面抑制 LPL 活性，干扰 TRL 分解和清除，使 TG 升高。目前针对 APOC3 研制出多种药物，如反义寡核苷酸 (ASO) 药物 (沃兰奈生、奥莱扎尔森等)、小干扰 RNA 药物 (普乐司兰钠等)、单克隆抗体等。

1.1 沃兰奈生 (volanesorsen)

沃兰奈生是第 2 代 ASO，通过抑制 APOC3 表达来降低 TG 水平，需每周或每 2 周 ip 1 次。针对 3 例 LPL 完全缺陷的家族性乳糜微粒血症综合征患者的 II 期临床试验结果发现，3 例受试者 APOC3 降低了 71%~90%、TG 降低 56%~86%，而 LPL 活性未见明显变化，这表明沃兰奈生可通过非 LPL 依赖途径发挥作用^[6]。APPROACH 试验是针对 66 例家族性乳糜微粒血症综合征患者的 III 期临床研究，治疗 3 个月时，沃兰奈生组 APOC3 降低 84%，TG 降低 77%，低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 升高 136%，非高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 降低 45%，且急性胰腺炎发生率亦显著下降，这表明沃兰奈生

可能降低急性胰腺炎发生风险^[7]。COMPASS 试验是针对 114 例多因素乳糜微粒血症综合征患者的 III 期临床研究，治疗 3 个月时，沃兰奈生组 APOC3 降低 76.1%，TG 降低 71.2%，LDL-C 升高 95.5%，非 HDL-C 降低 27.3%，且在本试验中亦发现沃兰奈生可降低急性胰腺炎发生率^[8]。BROADEN 试验是针对家族性部分脂肪营养不良患者的 II/III 期临床研究，治疗 3 个月时，沃兰奈生组 TG 降低 88%，治疗 12 个月时，肝脏脂肪分数 (HFF) 显著下降了 53%，LDL-C 升高 95%，非 HDL-C 降低 27%^[9]。

综上所述，沃兰奈生能显著降低不同亚型严重高三酰甘油血症患者血清 TG 水平，且家族性部分脂肪营养不良患者疗效最显著，这表明沃兰奈生可能同时作用于依赖 LPL 介导途径和非 LPL 介导途径发挥降 TG 效应。有趣的是，在应用沃兰奈生治疗时，不同亚型严重高三酰甘油血症患者均出现 LDL-C 升高，非 HDL-C 降低，这可能是由于沃兰奈生抑制 APOC3 表达，使 TRL 分解为 IDL-C，进而转化为 LDL-C，故表现为 LDL-C 升高；非 HDL-C 被认为是更全面的心血管风险指标。非 HDL-C 降低表明其不仅降低了 TRL 水平，还降低了整体心血管风险，因此，在应用沃兰奈生治疗时，应优先关注非 HDL-C，若 LDL-C 持续升高，可联用他汀类药物^[8]。

沃兰奈生主要不良反应为血小板减少和注射部位反应。通过对其他 2'-O-甲氧基乙基 ASO 类药物研究发现，血小板减少是沃兰奈生特有的不良反应，并非 ASO 药物的共性风险。值得注意的是，血小板减少在停药后可能是可逆的，且呈剂量相关^[7]。因此，在应用沃兰奈生时，需严格筛选患者，并密切监测血小板水平和出血倾向。沃兰奈生在 2019 年获得欧洲药品管理局 (EMA) 的批准，用于基因确诊的、急性胰腺炎高风险的且饮食降 TG 疗效不佳的家族性乳糜微粒血症综合征成年患者的饮食辅助药物^[10]，而美国食品药品监督管理局 (FDA) 因其血小板减少风险暂未批准。在《2025 ESC/EAS 血脂异常管理指南 (更新版)》中，建议基因确诊的家族性乳糜微粒血症综合征患者 TG > 750 mg/dL (或 8.5 mmol/L) 时可考虑 ip 沃兰奈生 300 mg/周，以降低 TG、急性胰腺炎发生率^[11]。未来尚需开展大规模长期试验、真实世界研究分析其长期疗效、剂量需求、不良反应预防措施等，为临床应用提供精准指导。

1.2 奥莱扎尔森 (olezarsen)

奥莱扎尔森是第 3 代 *N*-乙酰半乳糖胺 (GalNAc) 偶联的 ASO, 通过结合肝细胞表面去唾液酸糖蛋白受体增强其靶向性, 从而减少药物使用剂量, 仅需每月皮下注射 1 次。BALANCE 试验是针对 66 例家族性乳糜微粒血症综合征患者的 III 期临床研究, 奥莱扎尔森不同剂量均表现出显著疗效, 治疗 6 个月时, 奥莱扎尔森 80 mg 组 APOC3 降低 73.7%, TG 降低 43.5%, 且急性胰腺炎发生率显著降低 88%^[12]。为了探索奥莱扎尔森长期疗效和安全性, 针对既往接受沃兰奈生治疗的家族性乳糜微粒血症综合征患者进行了 III 期临床研究, 在至少 6 周洗脱期后给予奥莱扎尔森 80 mg, 结果发现, 奥莱扎尔森治疗期间未出现严重不良事件, 如肝功能衰竭、肾功能损伤、严重出血和血小板小于 50 000 个/ μ L 等^[13]。由此可见, 奥莱扎尔森具有更优的疗效、安全性和潜在高依从性。为了验证奥莱扎尔森在更大人群中的长期疗效, 两项针对严重高三酰甘油血症患者在不同地区的 III 期试验 CORE-TIMI 72a 和 CORE2-TIMI 72b 为奥莱扎尔森应用提供了更充分的证据^[14]。奥莱扎尔森已于 2024 年 12 月被 FDA 批准用于无需基因确诊的成人家族性乳糜微粒血症综合征的饮食辅助手段^[15]。

1.3 普乐司兰钠 (plozasiran sodium)

普乐司兰钠是首个靶向 APOC3 的 siRNA 药物, 在肝细胞中通过与 RNA 诱导沉默复合体结合来抑制 APOC3 表达, 仅需每 3 个月 sc 1 次。SHASTA-2 试验是针对严重高三酰甘油血症患者的 IIb 期临床研究, 治疗 24 周时, 普乐司兰钠 50 mg 组 APOC3 降低 77%、TG 降低 57%, 其中 90.6% 患者 TG 水平可降至急性胰腺炎发生阈值 (5.65 mmol/L) 以下, 急性胰腺炎发生风险显著降低^[16]。普乐司兰钠未见明显的血小板减少不良反应, 其常见的不良事件为血糖控制不佳 (仅基线合并糖尿病患者)、腹泻、尿路感染、头痛等。值得注意的是, 1 例 65 岁男性在使用普乐司兰钠治疗后 TG 仍偏高, 经检测发现该患者合并甘油激酶缺乏症, 其游离甘油高达 40.24 mg/dL, 表现出假性高三酰甘油血症。在排除游离甘油干扰后发现该患者仅为轻度高三酰甘油血症, 且普乐司兰钠使其 TG 水平显著降低 71%, 但对游离的甘油无显著影响^[17]。案例提示普乐司兰钠治疗无效的患者需及时检测游离甘油以排除甘油激酶缺乏症, 避免误诊和无效治疗。

PALISADE 试验是针对持续性乳糜微粒血症患者的 III 期临床试验, 治疗 10 个月时, 普乐司兰钠 25、50 mg 组 APOC3 降低 93%~96%、TG 降低 80%~78%, 且治疗 12 个月时, 观察到普乐司兰钠合并组急性胰腺炎风险显著降低 83%。经研究人员进行持续性乳糜微粒血症患者亚组分析, 发现无论是否基因确诊为家族性乳糜微粒血症综合征, 普乐司兰钠的疗效均无显著差异^[18]。由此可见, 普乐司兰钠是首个被证实可降低持续性乳糜微粒患者急性胰腺炎发生风险的药物, 且其避免了沃兰奈生的血小板减少风险, 具有高效安全的优势。普乐司兰钠已于 2025 年 11 月获得 FDA 批准作为饮食的辅助治疗手段, 用于治疗家族性乳糜微粒血症综合征成人患者, 成为首个治疗家族性乳糜微粒血症综合征的 siRNA 药物。2026 年 1 月 5 日国家药品监督管理局正式批准普乐司兰钠注射液用于家族性乳糜微粒血症综合征成人患者, 这一重要进展为我国家族性乳糜微粒血症综合征患者提供有效管理措施, 改善了患者预后和生活质量。

普乐司兰钠未来仍需开展更多临床研究来观察其长期疗效和安全性 (NCT06822790), 并在不同地区、不同亚型严重高三酰甘油血症人群中观察疗效, 以扩大其适用人群。

1.4 RN0361

RN0361 是一种靶向 APOC3 的 siRNA, 仅需每 6 个月 sc 1 次。2025 年 11 月大睿生物公司在美国心脏协会年会上口头报道, I 期临床试验结果显示, RN0361 能显著降低血清 APOC3、TG 水平最高可分别达 93%、69%, 且疗效维持时间可长达 6 个月, 与此同时, RN0361 显著降低了非 HDL-C、VLDL-C、残余胆固醇等指标, 且其空腹血糖、糖化血红蛋白 (HbA1c) 未出现明显升高, 结果表明 RN0361 可能比普乐司兰钠更安全、更高效。针对高三酰甘油血症和家族性乳糜微粒血症综合征患者的 II 期临床试验 (NCT06471543) 正在进行, 将为 RN0361 的疗效和安全性提供更充分的证据。

2 ANGPTL 抑制剂

ANGPTL3、ANGPTL4 和 ANGPTL8 在脂代谢过程中发挥着重要作用。ANGPTL3 主要在肝脏表达, 其分泌过程不受进食状态影响, 可通过抑制 LPL 和内皮脂肪酶 (EL) 活性使血清 TG 水平升高。值得注意的是, 单独存在的 ANGPTL3 对 LPL 的抑制作用较弱, 但与 ANGPTL8 结合后可显著增强其

LPL 抑制活性, 增幅超过 100 倍。ANGPTL4 主要在白色脂肪组织和肝脏中表达, 在禁食状态下大量分泌。与 ANGPTL3 不同, 单独存在的 ANGPT4 具有强效的 LPL 抑制活性, 但与 ANGPTL8 结合后可显著降低其 LPL 抑制活性, 降幅超 100 倍。ANGPTL8 主要在肝脏、脂肪组织中表达, 在进餐后分泌显著增多, 其自身无法直接抑制 LPL 活性, 主要与 ANGPTL3 或 ANGPTL4 结合, 从而在不同营养状态下调控 LPL 活性的动态平衡。由此可见, 通过抑制 ANGPTL3、ANGPTL8、ANGPTL4 可恢复 LPL 活性, 从而降低 TG。目前研究较多的主要是 ANGPTL3 抑制剂, 主要有 ASO、单克隆抗体、siRNA 等形式。

2.1 武帕诺森 (vupanorsen)

武帕诺森是一种靶向 ANGPTL3 的 GalNAc 偶联的 ASO, 需每周皮下注射 1 次。针对 3 例家族性乳糜微粒血症综合征患者的 II 期临床试验结果显示, 治疗 3 个月时, 受试者 ANGPTL3 降低 51.3%, TG 降低 32.8%, 治疗期间未出现严重不良事件和血小板减少事件^[19]。针对 4 例家族性部分脂肪营养不良患者的 II 期临床试验结果显示, 治疗 27 周时, 受试者 ANGPTL3 降低 55%, TG 降低 59.9%, 且 APOC3 降低 51%, 但 HFF 降低仅 1.14%^[20]。在随后在接受他汀类药物治疗的非 HDL-C 和 TG 升高的人群中进行武帕诺森剂量范围研究, 结果发现武帕诺森治疗 24 周后 TG 降低 41.3%~56.8%, ANGPTL3 降低 69.9%~95.2%, 但同时出现了 HFF 剂量相关增加高达 76%, 肝酶显著升高 ($>3 \times \text{ULN}$)、注射部位反应在较高剂量下发生率更高^[21]。通过 ANGPTL3 基因敲除小鼠验证发现并无 HFF 升高现象, 说明武帕诺森导致 HFF 升高的原因可能是药物靶向肝细胞过程中出现脱靶现象, 而非抑制 ANGPTL3 所导致。这启示未来研发严重高三酰甘油血症治疗药物应优先开发作用机制更精准、脱靶风险更低的药物, 并且在后续临床试验中严密监测肝脏脂质沉积和肝酶。最终, 武帕诺森因其肝毒性于 2022 年终止开发。

2.2 依维苏单抗 (evinacumab)

依维苏单抗是一种全人源单克隆抗体, 通过抑制 ANGPTL3 恢复 LPL 和 EL 活性来降低血清 TG 和 LDL-C, 需每 4 周静脉注射 1 次。针对既往患急性胰腺炎的严重高三酰甘油血症患者的 II 期临床试验, 根据基因型分为 3 个队列, 分别为 LPL 双等位

基因功能缺失突变的家族性乳糜微粒血症综合征患者、LPL 通路杂合缺失突变的多因素乳糜微粒血症综合征患者、无 LPL 通路基因突变的多因素乳糜微粒血症综合征患者, 给药 12 周后, 3 个队列的 TG 分别显著下降 27.7%、64.8%、81.7%, 非 HDL-C 均显著降低, LDL-C 升高, 但无统计学意义, 且未观察到肝酶显著升高和 HFF 升高的药物不良反应; 研究期间急性胰腺炎主要发生在 TG $>1000 \text{ mg/dL}$ 患者中, 且 80% 以上发生在末次给药超过 4 周后或停药后^[22]。这个研究结果表明, 依维苏单抗可能对 LPL 双等位基因功能缺失突变的家族性乳糜微粒血症综合征患者无效, 对 LPL 通路基因杂合缺失突变、无缺失突变的多因素乳糜微粒血症综合征患者均有显著降 TG 疗效, 且肝脏安全性良好, 但在使用期间应规律给药, 并严密监测 TG。

为了研究依维苏单抗能否预防严重高三酰甘油血症相关急性胰腺炎, 针对排除 LPL 双等位基因功能缺失突变的家族性乳糜微粒血症综合征患者的既往患急性胰腺炎的严重高三酰甘油血症患者进行了 IIb 期临床试验, 虽因研究招募缓慢致样本量过小提前终止而无法确定依维苏单抗能否预防急性胰腺炎, 但仍观察到依维苏单抗能快速有效降低 TG 水平^[23]。这一研究期间急性胰腺炎主要发生在依维苏单抗药物浓度低于治疗阈值、TG $>500 \text{ mg/dL}$ 时, 表明依维苏单抗需要维持足够的需要浓度才能发挥起降 TG 疗效, 而其预防急性胰腺炎的疗效仍需扩大样本量、长期给药延、长随访时间进一步研究。

依维苏单抗在欧盟 (≥ 6 月龄)、美国 (≥ 5 岁)、加拿大 (≥ 5 岁)、英国 (≥ 12 岁) 和日本 (所有年龄段) 已被批准用于纯合子家族性高胆固醇血症 (HoFH) 的治疗。此外, 再生元制药公司在 ClinicalTrials.gov 提交了针对严重高三酰甘油血症、小儿 HoFH、异常 β 脂蛋白血症患者的依维苏单抗同情用药试验 (NCT06500598), 这一研究将为依维苏单抗在严重高三酰甘油血症人群应用中的疗效和安全性提供更多证据。

综上所述, 依维苏单抗可能通过抑制 ANGPTL3 恢复 LPL 活性来发挥其降 TG 的疗效, 在临床应用时应规律给药, 需维持一定的血药浓度, 并密切监测 TG, 必要时可联用其他降脂药物, 避免因药物浓度低于阈值或 TG 水平过高诱发急性胰腺炎。

2.3 佐达西兰(zodasiran)、索尔宾西兰(solbinsiran)

目前靶向 ANGPTL3 的 siRNA 药物(如佐达西兰、索尔宾西兰)尚无严重高三酰甘油血症相关研究,但其临床前研究或其他类型的血脂异常研究中仍展现出降 TG 疗效。ARCHES-2 试验是针对混合性高脂血症的IIIb 期临床研究,结果显示,佐达西兰(每 3 个月皮下注射 1 次)治疗 24 周后, TG 呈剂量相关降低, 200 mg 组可高达 63%, 且肝脏安全性良好^[24]。索尔宾西兰目前主要是在混合性高脂血症患者中进行研究,结果显示,索尔宾西兰 400 mg(每 3 个月皮下注射 1 次)具有持久降脂疗效和良好安全性,其中 TG 下降 50.3%、HFF 显著下降 27.6%^[25]。综上所述,靶向 ANGPTL3 的 siRNA 药物虽无针对严重高三酰甘油血症患者的临床研究,但仍具有降 TG 疗效,未来可针对不同亚型的严重高三酰甘油血症患者开展临床试验进一步观察其疗效。

3 FGF21 类似物

FGF21 属于成纤维细胞生长因子家族 FGF19 成员,通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路促进脂质代谢,降低 TG 水平。pegozafermin 是一种 FGF21 类似物,目前研究证实其在严重高三酰甘油血症和代谢相关脂肪性肝病人群中具有显著疗效。ENTRIGUE 试验是针对严重高三酰甘油血症患者的II期临床研究,结果发现,治疗 8 周后,pegozafermin 组 TG 降低 43.7%,其中 79.7%的患者血清 TG 下降至急性胰腺炎发生阈值以下,且 HFF 降低 42.2%^[26]。这表明 pegozafermin 不仅能有效降低 TG,还可能降低急性胰腺炎发病率。未来仍需针对不同严重高三酰甘油血症患者亚型开展更大规模的临床试验、更长的随访期进一步验证其疗效和长期安全性。

4 GLP-1RA

GLP-1RA 可通过与全身多器官或组织的 GLP-1R 结合来发挥其降糖、调脂、减轻体质量、心血管保护等作用。

4.1 司美格鲁肽

司美格鲁肽是一种长效 GLP-1RA,需每周皮下注射 1 次。针对家族性部分脂肪营养不良患者的临床研究发现,司美格鲁肽可使 TG 显著降低 16.7%, HbA1c 显著下降 0.5%,发生急性胰腺炎的 2 例受试者既往均有急性胰腺炎发作病史^[27]。基于法国全国罕见病参考网络的针对家族性部分脂肪营养不良患者的真实世界回顾性观察研究结果发现,司美

格鲁肽治疗 12 个月后, TG 显著降低 14.7%, HbA1c 显著下降 1.0%, 身体质量指数(BMI)下降 0.44 kg/m²^[28]。由此可知,司美格鲁肽对家族性部分脂肪营养不良患者具有一定疗效,但证据尚不充分,对于合并有急性胰腺炎病史的严重高三酰甘油血症患者须谨慎使用。

4.2 替尔泊肽

替尔泊肽是一种抑胃肽/胰高血糖素样肽-1 受体(GIP/GLP-1R)双激动剂,需每周皮下注射 1 次。在脂肪营养不良患者中应用替尔泊肽的观察性队列研究,结果发现,在随访结束时,家族性部分脂肪营养不良患者 TG、BMI、HbA1c 均显著降低。此外,研究人员通过对比替尔泊肽、美曲普汀、GLP-1RA 在部分脂肪营养不良患者中的疗效,结果发现替尔泊肽对脂肪营养不良人群的疗效相对更强。值得注意的是,这一研究中 1 例患者因供应链短缺停用替尔泊肽导致急性胰腺炎复发,恢复给药后 TG 显著降低,这提示对于合并严重高三酰甘油血症的脂肪营养不良患者,在应用替尔泊肽时应逐步减量,避免引起急性胰腺炎复发^[29]。以上两项研究均属于观察性研究,参与者异质性较大,故替尔泊肽在家族性部分脂肪营养不良患者中的疗效仍需进一步在大型随机对照试验中进行验证。此外,1 例 42 岁因 LPL 基因杂合变异(c.710G>Ap.Gly237 Asp)所致复发性高三酰甘油血症性急性胰腺炎的白人女性患者,在应用 GLP-1RA 治疗 19 个月后,其 TG 从 3 565 mg/dL 降至 404 mg/dL,且期间未出现急性胰腺炎复发^[30],这表明 GLP-1RA 在严重高三酰甘油血症合并急性胰腺炎患者中具有长期疗效和安全性。DR10624 是一种 GLP-1R/胰高血糖素受体(GCGR)/FGF21R 三激动剂,目前针对严重高三酰甘油血症患者的II期临床试验正在进行(NCT06555640),其结果将为 DR10624 的应用提供重要证据。

综上所述, GLP-1RA 在合并急性胰腺炎的多因素乳糜微粒血症综合征患者、家族性部分脂肪营养不良患者中具有降低 TG 疗效作用。值得注意的是,在 GLP-1RA 应用过程中应避免停药,否则可能诱发急性胰腺炎。但 GLP-1RA、多重靶点激动剂在严重高三酰甘油血症人群中的疗效证据均不够充足,未来需要针对不同严重高三酰甘油血症亚型患者开展大型的随机对照临床试验进行临床疗效和安全性的验证。

5 MTP 抑制剂

MTP 主要在肝脏和小肠表达,负责转运 TG 合成脂蛋白胆固醇(VLDL)和乳糜微粒,在脂质代谢中发挥重要作用。洛美他派(lomitapide)是一种 MTP 抑制剂,通过减少 VLDL 和乳糜微粒的合成进而从源头降低 TG 水平,而不依赖于 LPL 发挥作用。目前洛美他派的临床研究主要聚焦于 HoFH 患者,但值得注意的是,目前有多项研究报道其在家族性乳糜微粒血症综合征患者中亦有显著疗效。

LOCHNES 试验是首个洛美他派针对 18 例基因确诊的家族性乳糜微粒血症综合征患者的 III 期临床研究,结果发现,治疗 26 周后, TG 较基线降低 70.5%,其中 55.6%的受试者 TG 下降至急性胰腺炎发生阈值以下,且在治疗期间无急性胰腺炎发作。然而,在 LOCHNES 试验中观察到洛美他派治疗期间有 4 例患者出现肝酶显著升高($>3 \times \text{ULN}$),HFF 也较基线升高 20.5%,但肝硬度、纤维化评分无明显变化^[31]。

针对乳糜微粒血症患者的意大利 LIPIGEN 注册库真实世界数据分析进一步验证了洛美他派临床治疗价值,结果显示,在接受洛美他派治疗的家族性乳糜微粒血症综合征患者中,治疗 12 个月后, TG 较基线降低 62%,且 90%患者未发生急性胰腺炎^[32]。此外,另有长期随访的病例报道弥补了上述研究的短期试验结果的局限性。1 例 LPL 基因纯合突变的 44 岁家族性乳糜微粒血症综合征华裔女性患者在经同情用药批准启动洛美他派治疗 13 年后,其 TG 降低 87%,且慢性腹痛、急性胰腺炎发生率得到有效控制。但值得注意的是,其脂肪肝进展为脂肪性肝炎、3~4 期肝纤维化^[33]。该病例首次证实洛美他派对家族性乳糜微粒血症综合征长期疗效,同时发现其潜在长期肝毒性风险。另一例 46 岁家族性乳糜微粒血症综合征男性患者经超说明书同情用药批准后启动洛美他派治疗 26 个月后, TG 较基线降低 67%,且治疗期间未再发生慢性腹痛、急性胰腺炎,但脂肪肝变性进展为显著弥漫性大泡性脂肪变,且伴轻度静脉周围、窦周纤维化^[34]。基于既往研究,洛美他派肝损伤风险应予以重视,但或许并非不可逆转。1 例 71 岁既往曾接受沃兰奈生治疗不耐受的家族性乳糜微粒血症综合征患者,在 LOCHNES 试验中接受洛美他派治疗,其 TG 显著降低 90.8%。在试验结束后,经同情用药批准继续应用洛美他派治疗约 4 年,其 TG 维持在 3.64

mmol/L 左右,且未再发生急性胰腺炎。在治疗期间,该患者也出现了肝酶显著升高、进行性肝脂肪变性、肝硬度增加等不良反应,但在停药 70 d 后脂肪肝完全消退,且肝硬度、肝酶均有所改善。然而,在停药后其 TG 亦显著回升至 2 000 mg/dL,并伴有胰腺损伤^[35]。

综上所述,洛美他派在降 TG、降低急性胰腺炎和慢性腹痛发生率方面具有显著疗效。然而,其肝毒性不容忽视,虽在停药后或可自行消退,但治疗中断所伴随的 TG 迅速回升可能诱发急性胰腺炎,在临床中应予以高度重视。

6 人瘦素类似物

瘦素主要由脂肪组织合成和分泌,在维持内分泌代谢稳态、能量平衡方面发挥重要作用。美曲普汀(metreleptin)是人瘦素类似物,通过结合并激活人瘦素受体来降 TG,需每日皮下注射 1 次。在针对 LMNA、PPARG 基因突变的家族性部分脂肪营养不良患者的研究中,美曲普汀显著降低其 TG,且在合并严重高三酰甘油血症的家族性部分脂肪营养不良患者中疗效更显著,71% LMNA 突变患者和所有的 PPARG 突变患者 TG 降低高达 30%以上^[36]。目前,美曲普汀已在美国、欧盟、日本获批用于治疗家族性部分脂肪营养不良。

7 FXR 激动剂

奥贝胆酸是一种选择性 FXR 激动剂,针对 FPLD2 型女性患者的安慰剂对照交叉试验结果显示,奥贝胆酸将肝脏脂肪含量显著降低 39.6%,但对血清 TG 水平、肝酶等指标无显著改善作用。奥贝胆酸应用期间安全性尚可,主要不良反应为皮肤瘙痒、LDL-C 升高^[37]。这一研究为 FPLD2 型女性患者提供了安全有效的治疗方案,但未观察到其具有降 TG 疗效,且样本量较少。

8 结语

严重高三酰甘油血症已经进入了个性化精准治疗的新时代,以奥莱扎尔森和普乐司兰钠为代表的 APOC3 抑制剂实现了强效、持久且安全性良好的降 TG 疗效,并可预防急性胰腺炎的发作,这意味着严重高三酰甘油血症治疗实现了重要突破。随着研究的深入,针对 ANGPTL3、FGF21、GLP-1R 等靶点研发的药物也为不同亚型严重高三酰甘油血症患者提供了更多选择。

不同严重高三酰甘油血症亚型治疗方案的选择需基于其核心病理生理机制。家族性乳糜微粒血

症综合征因 LPL 功能基本丧失, 治疗有赖于非 LPL 途径的药物, 如 APOC3 抑制剂 (普乐司兰钠为首选) 和 MTP 抑制剂。多因素乳糜微粒血症综合征因存在部分 LPL 活性和继发性因素, 治疗需综合管理, 可选择 APOC3 抑制剂、ANGPTL3 抑制剂、GLP-1RA 以及传统药物, 并积极控制继发性因素。家族性部分脂肪营养不良作为全身性代谢疾病, 治疗需全面纠正代谢异常, 瘦素类似物 (如美曲普汀) 和 GLP-1RA/多靶点激动剂是核心, 可联合传统降脂药物共同管理。

尽管新型药物取得了里程碑式进展, 但严重高三酰甘油血症的精准管理仍面临挑战。一方面, 目前严重高三酰甘油血症分型诊断较困难, 临床多依据临床表现和基因检测, 亟需开发更便捷的诊断工具; 另一方面, 既往临床研究存在规模小、随访时间短、种族和地区局限性等不足, 未来需开展大型、长期新型靶向药物随机对照临床试验研究和真实世界研究, 为明确新型靶向药物的长期疗效和安全性以及停药后的血清 TG 水平、急性胰腺炎复发情况等提供更有力的证据。此外, 严重高三酰甘油血症患者病因复杂多样, 单一药物疗效可能捉襟见肘, 未来可探索多药联合治疗方案, 发挥降低血清 TG 水平和胰腺炎发生风险的协同作用, 并减少药物不良反应的发生。最后, 基于现有研究, 应继续探索 TG 合成和代谢的新机制以开发新靶点、改进药物研发技术以提高药物靶向的精准度, 为严重高三酰甘油血症治疗提供新的证据和方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 谢坤, 李勇. 高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 621-633.

[2] Simha V. Management of hypertriglyceridemia [J]. *BMJ*, 2020, 371: m3109.

[3] Newman C B, Blaha M J, Boord J B, et al. Lipid management in patients with endocrine disorders: An endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(12): dga674.

[4] Chait A, Eckel R H. The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: A narrative review of causes and treatment [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(9): 626-634.

[5] Hegele R A. Apolipoprotein C-III inhibition to lower triglycerides: One ring to rule them all? [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(14): 1413-1415.

[6] Grundy S M, Stone N J, Bailey A L, et al. 2018 AHA/ACC/

AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-e1143.

[7] 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.

[8] Gouni-Berthold I, Alexander V J, Yang Q, et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(5): 264-275.

[9] Oral E A, Garg A, Tami J, et al. Assessment of efficacy and safety of volanesorsen for treatment of metabolic complications in patients with familial partial lipodystrophy: Results of the BROADEN study: volanesorsen in FPLD; the BROADEN study [J]. *J Clin Lipidol*, 2022, 16(6): 833-849.

[10] Paik J, Duggan S. Volanesorsen: First global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79(12): 1349-1354.

[11] Mach F, Koskinas K C, van Lennepe J E R, et al. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. *Atherosclerosis*, 2025, 409: 120479.

[12] Stroes E S G, Alexander V J, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Olezarsen, acute pancreatitis, and familial chylomicronemia syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(19): 1781-1792.

[13] Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baass A, et al. Transition of patients with familial chylomicronaemia syndrome from volanesorsen to olezarsen: Safety and pharmacokinetic results [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45 (Suppl_1): ehae666.2870.

[14] Marston N A, Bergmark B A, Alexander V J, et al. Olezarsen for managing severe hypertriglyceridemia and pancreatitis risk [J]. *N Engl J Med*, 2026, 394(5): 429-441.

[15] Syed Y Y. Olezarsen: First approval [J]. *Drugs*, 2025, 85(4): 571-576.

[16] Arrowhead Pharmaceuticals. A double-blind, placebo-controlled phase 2b study to evaluate the efficacy and safety of ARO-APOC3 in adults with severe hypertriglyceridemia: NCT04720534 [R]. *clinicaltrials.gov*, 2023.

[17] Larouche M, Ballantyne C, Dufour J, et al. Glycerol kinase gene variant as a cause of pseudohypertriglyceridemia and apparent poor response to plogasiran [J]. *JCEM Case Rep*, 2025, 3(8): luaf146.

[18] Watts G F, Rosenson R S, Hegele R A, et al. Plogasiran for managing persistent chylomicronemia and pancreatitis risk [J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(2): 127-137.

- [19] Akcea Therapeutics. A phase 2 open-label study to assess the pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety and tolerability of AKCEA-ANGPTL3-LRx (ISIS 703802) administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS): NCT03360747 [R]. clinicaltrials.gov, 2020.
- [20] Foss-Freitas M C, Akinci B, Neidert A H, *et al.* Selective targeting of angiotensin-like 3 (ANGPTL3) via the second-generation antisense oligonucleotide (ASO) ISIS-703802 (AKCEA-ANGPTL3-LRx) in subjects with familial partial lipodystrophy (FPLD) [J]. *Diabetes*, 2020, 69: N.PAG.
- [21] Bergmark B A, Marston N A, Bramson C R, *et al.* Effect of vupanorsen on non-high-density lipoprotein cholesterol levels in statin-treated patients with elevated cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70 [J]. *Circulation*, 2022, 145(18): 1377-1386.
- [22] Rosenson R S, Gaudet D, Ballantyne C M, *et al.* Evinacumab in severe hypertriglyceridemia with or without lipoprotein lipase pathway mutations: A phase 2 randomized trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(3): 729-737.
- [23] Rosenson R S, George R T, Sanchez R J, *et al.* Efficacy of evinacumab in patients with severe hypertriglyceridemia and a history of severe hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis: A phase 2b trial [J]. *J Clin Lipidol*, 2025, 19(5): 1223-1233.
- [24] Rosenson R S, Gaudet D, Hegele R A, *et al.* Zodasiran, an RNAi therapeutic targeting ANGPTL3, for mixed hyperlipidemia [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(10): 913-925.
- [25] Ray K K, Oru E, Rosenson R S, *et al.* Durability and efficacy of solbinsiran, a GalNAc-conjugated siRNA targeting ANGPTL3, in adults with mixed dyslipidaemia (PROLONG-ANG3): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2025, 405(10489): 1594-1607.
- [26] Bhatt D L, Bays H E, Miller M, *et al.* The FGF21 analog pegozafermin in severe hypertriglyceridemia: A randomized phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(7): 1782-1792.
- [27] Foss-Freitas M C, Imam S, Neidert A, *et al.* Efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 agonists in a retrospective study of patients with familial partial lipodystrophy [J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(4): 653-659.
- [28] Lamothe S, Belalem I, Vantuyghem M C, *et al.* Safety and effectiveness in an uncontrolled setting of glucagon-like-peptide-1 receptor agonists in patients with familial partial lipodystrophy: Real-life experience from a national reference network [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2025, 27(4): 1815-1825.
- [29] Meral R, Guler M C, Kaba D, *et al.* Metabolic improvements with tirzepatide in lipodystrophy: A novel option? [J]. *Diabetes Care*, 2025, 48(5): 756-762.
- [30] Guralwar C, Mitsuhashi S, Ashkar M, *et al.* Successful use of glucagon-like peptide-1 receptor agonist in a patient with recurrent hypertriglyceridemia-induced pancreatitis [J]. *ACG Case Rep J*, 2025, 12(11): e01890.
- [31] Cefalù A B, D'Erasmus L, Iannuzzo G, *et al.* Efficacy and safety of lomitapide in familial chylomicronaemia syndrome [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 359: 13-19.
- [32] D'Erasmus L, Tramontano D, Di Costanzo A, *et al.* Contemporary management of familial and multifactorial chylomicronemia syndromes in Italy: Insights from the national lipigen registry [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2025, 45(12): 2264-2276.
- [33] Sacks F M, Stanesa M, Hegele R A. Severe hypertriglyceridemia with pancreatitis: Thirteen years' treatment with lomitapide [J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(3): 443-447.
- [34] Cefalù A B, Giammanco A, Noto D, *et al.* Effectiveness and safety of lomitapide in a patient with familial chylomicronemia syndrome [J]. *Endocrine*, 2021, 71(2): 344-350.
- [35] Tramontano D, Martino M di, Baratta F, *et al.* Lomitapide-induced fatty liver is a reversible condition: Evidence from a case of familial chylomicronemia syndrome [J]. *J Clin Lipidol*, 2025, 19(4): 1164-1170.
- [36] Sekizkardes H, Cochran E, Malandrino N, *et al.* Efficacy of metreleptin treatment in familial partial lipodystrophy due to PPARG vs LMNA pathogenic variants [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(8): 3068-3076.
- [37] Garg A, Vasandani C, Li X, *et al.* Efficacy and safety of obeticholic acid for treating hepatic steatosis in patients with familial partial lipodystrophy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2025, 110(11): e3617-e3625.