核酸疗法药物治疗血脂异常的研究进展

张婷婷，邱　爽，蒋金凌*

吉林大学第一医院梅河医院（梅河口市中心医院）　药物临床试验机构，吉林　通化　135000

摘　要：近年来，血脂异常所致的疾病负担呈持续加重趋势。传统降脂药物降脂疗法疗效有限且部分患者无法耐受，亟需不断开发创新疗法。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9、载脂蛋白 C-III（ApoC3）、血管生成素样蛋白 3（ANGPTL3）和脂蛋白 a[Lp(a)]是具有遗传学基础的治疗性脂质靶点，已展现出调节血脂异常的潜力。总结了靶向血脂异常关键靶点的核酸疗法药物研究进展，以期为临床精准脂质管理提供参考。

关键词：核酸疗法；血脂异常；前蛋白转化酶枯草溶菌素 9；载脂蛋白 C-III；血管生成素样蛋白 3；脂蛋白 a

中图分类号：R969；R973　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 5515(2026)10 - 3015 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.10.041

Research progress on nucleic acid therapeutics for treatment of dyslipidemia

ZHANG Tingting, QIU Shuang, JIANG Jinling

Drug Clinical Trial Institutions, The First Hospital of Jilin University Meiheng Hospital (Meihekou Central Hospital), Tonghua 135000, China

Abstract: In recent years, the burden of diseases caused by abnormal blood lipids has been continuously increasing. The efficacy of traditional lipid-lowering drugs lipid-lowering therapy is limited and some patients cannot tolerate it, and there is an urgent need to continuously develop innovative therapies. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), apolipoprotein C-III (ApoC3), angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3), and lipoprotein (a) [Lp(a)] are therapeutic lipid targets with genetic basis, which have shown potential in regulating dyslipidemia. This article summarizes the research progress of nucleic acid therapy drugs targeting key targets of dyslipidemia, in order to provide reference for precise lipid management in clinical practice.

Key words: dyslipidemia; dyslipidemia; PCSK9; ApoC3; ANGPTL3; Lp(a)

近年来，血脂异常所致的疾病负担呈持续加重趋势。流行病学研究显示，1990 年，低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平升高位列全球死亡风险因素第 15 位，到 2007 年上升至第 11 位，并在 2019 年进一步攀升至第 8 位[1]。传统降脂药物降脂疗法在过去数年间取得了显著进展，但仍有相当比例的动脉粥样硬化性心血管病患者和遗传性脂代谢异常患者无法达到目标血脂水平，或难以耐受标准化治疗方案[2]，亟需不断开发创新疗法。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（PCSK9）、载脂蛋白 C-III（ApoC3）、血管生成素样蛋白 3（ANGPTL3）和脂蛋白 a[Lp(a)]是具有遗传学基础的治疗性脂质靶点，已展现出调节血脂异常的潜力。与抗体药物直接调节蛋白水平不同，小干扰 RNA（siRNA）药物是一种由 21～23 个核苷酸组成的双链 RNA 分子，通过 RNA 干扰通路发挥作用；反义寡核苷酸（ASO）药物是由 16～23 个核苷酸组成的单链 RNA 分子，可选择性地靶向并结合特定的互补 mRNA，而成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白 9（Cas9）等基因编辑技术则能特异性识别 DNA 靶序列，产生双链断裂，随后由细胞自身的 DNA 修复机制完成修复[3]。RNA 药物通过与三触角 *N*-乙酰半乳糖胺（GalNAc）偶联，特异性地与肝细胞表面去唾液酸糖蛋白受体结合，提高了肝靶向递送效率，单次皮下注射后，ASO 可实现数周至数月的疗效[4]，而 siRNA 可实现数月至数年的基因沉默效果[5]。基因编辑技术通过脂质纳米颗粒递送平台靶向肝脏，有望“一次性”治疗即可纠正致病性基因变异或引入基因沉默突变。这

收稿日期：2026-05-28

作者简介：张婷婷（1990—），女（满族），吉林通化人，主管药师，本科，研究方向为临床试验。E-mail: 839700646@qq.com

***通信作者：**蒋金凌（1989—），女，吉林通化人，主管药师，硕士，研究方向为临床试验。E-mail: jiangjl77@163.com

些新兴技术正改变血脂异常的治疗模式，可实现对致病基因和通路的精准、长效调控，达到管理血脂、降低动脉粥样硬化性心血管病发病率的目的。本文总结了靶向血脂异常关键靶点的核酸疗法药物研究进展，以期为临床精准脂质管理提供参考。

1 靶向 PCSK9 的核酸疗法药物

英克司兰是全球首个获批用于调节血脂的 siRNA 药物，其通过降低 *PCSK9* mRNA 的表达和抑制其蛋白的合成，进而增强肝脏清除 LDL-C 能力。该药物用于治疗接受最大耐受剂量他汀治疗后仍无法达到 LDL-C 目标值的成人患者，包括杂合子家族性高胆固醇血症或动脉粥样硬化性心血管病患者。标准给药方案为 sc 284 mg，首次给药后 3 个月进行第 2 次注射，之后每 6 个月给药 1 次。英克司兰降低 LDL-C 的效果（约 50%）[6]虽比伊洛尤单抗（60.5%～65.5%）[7]和阿利西尤单抗（62%）[8]低约 10%，但其给药频率显著低于抗体（每年 2 次 *vs* 每年 26 次），在患者依从性方面具有明显优势。对于杂合子家族性高胆固醇血症（HeFH）患者，III 期临床试验 ORION-9 结果显示，在现有他汀类药物治疗（联合或不联合依折麦布）的基础上，英克司兰可使 LDL-C 水平显著降低 44%[9]。对于患有动脉粥样硬化性心血管病或具有动脉粥样硬化性心血管病等效风险的患者，III 期临床试验 ORION-10 和 ORION-11 结果显示，在第 510 天时，LDL-C 水平比基线降低了约 50%[6]。对 ORION-9、ORION-10 和 ORION-11 试验数据合并分析显示，英克司兰可使主要心血管不良事件风险降低 25%[10]。对于纯合子家族性高胆固醇血症（HoFH）患者（ORION-5 和 ORION-13），虽然英克司兰能有效抑制 PCSK9，但 LDL-C、ApoB、非高密度脂蛋白胆固醇（non-HDL-C）和总胆固醇的降低幅度有限，表明英克司兰对 HoFH 患者的疗效有所减弱[11-12]。这是由于 HoFH 患者携带 2 个 *LDLR* 基因缺陷或无效等位基因造成的。目前正在进行 ORION-4 和 VICTORION-2P 两项针对英克司兰的大型心血管结局前瞻性研究，预计分别于 2026、2027 年公布结果。

VERVE-101 是 Verve Therapeutics 公司开发的靶向 *PCSK9* 基因的基因编辑疗法，其由包裹在脂质纳米颗粒中的 mRNA 和引导 RNA 组成，可将 *PCSK9* 基因中特定位点的腺嘌呤改变为鸟嘌呤，达到沉默基因、减少蛋白产生的目的，进而降低血液中 LDL-C 的水平。在非人灵长类动物实验中，该疗法实现了约 70%的肝细胞基因编辑效率，使血浆 PCSK9 和 LDL-C 显著降低，治疗效果可持续至少 476 d，且未检测到生殖系基因编辑现象[13]。Ib 临床试验 Heart-1 公开数据表明，在 HeFH 和动脉粥样硬化性心血管病患者中，该疗法可剂量相关（0.1～0.6 mg/kg）降低 LDL-C 和 PCSK9 水平，且疗效持久，最长持续 2 年。但是，0.45 mg/kg 剂量组的 1 例患者出现了短暂性 3 级丙氨酸转氨酶升高和 3 级血小板减少，导致 Verve Therapeutics 公司决定暂停开发 VERVE-101，转为优先推进 VERVE-102 的研发。VERVE-102 使用 GalNAc-LNP 递送系统，旨在增强肝脏特异性并降低脱靶风险。目前正在进行 Ib 期临床试验 Heart-2，选择 HeFH 和早发性冠状动脉疾病的患者，2025 年公布的初步数据显示，该疗法呈现剂量相关的 LDL-C 降低，平均降幅达 53%，0.6 mg/kg 剂量下降幅为 69%。研究期间未报告与治疗相关的严重不良事件或实验室检查异常，也未发现生殖系基因组编辑的证据。美国食品药品管理局于 2025 年 4 月授予该疗法快速通道资格，目前正在美国扩大受试者招募范围。

2 靶向 ApoC3 的核酸疗法

沃兰奈生是一种皮下注射的 ASO 药物，可以抑制肝脏中 *ApoC3* mRNA 的转录，降低 ApoC3 蛋白表达，提高脂蛋白脂肪酶的活性，从而促进三酰甘油（TG）的水解和清除，已获批作为家族性乳糜微粒血症综合征（FCS）成年患者控制饮食之外的辅助疗法。在每周 300 mg 的剂量下，该药物可使 ApoC3 和 TG 水平分别降低 90%、77%[14]。针对重度高三酰甘油血症患者的 APPROACH、COMPASS 和 BROADEN 3 项 III 期临床试验中，荟萃分析结果表明，该药物能持续显著降低 TG 水平，并将胰腺炎发病风险降低 82%[15]。该药物的常见不良反应为血小板减少症和注射部位反应。研究表明，沃兰奈生导致血小板减少的机制与其化学结构、对血小板和天然免疫系统的直接作用有关。目前，这一问题已通过新一代 GalNAc 偶联 ASO 技术的肝脏靶向递送得到改善。

奥莱扎森是新一代的 GalNAc 偶联 ASO 药物，与沃兰奈生具有相同的化学结构，但通过 GalNAc 偶联技术实现了精准靶向递送，在显著提高疗效的同时降低了不良反应。其最常见的不良反应仅为轻度注射部位红斑，已获批用于治疗 FCS、严重高三酰甘油血症和预防胰腺炎。支持获批上市的临床试

验有 2 个，在中度或重度的高三酰甘油血症患者中，IIb 期 BRIDGE 研究显示，50 mg 或 80 mg 剂量的奥莱扎森可使 TG 显著下降，各组间不良事件发生率基本相当[16]。在 FCS 患者中，III 期临床试验 BALANCE 结果显示，80 mg 剂量组治疗 6 个月后，TG 降幅达 43.5%，且急性胰腺炎发作显著减少。高剂量组中有 4 例患者出现中度不良事件[17]。

普乐司兰（ARO-APOC3）是一种 GalNAc 偶联的 siRNA 药物，通过靶向沉默肝脏中的 *ApoC3* 基因，从而降低血液中的 TG 水平，已获批用于治疗 FCS。在针对严重高三酰甘油血脂患者的 II 期临床试验 SHASTA-2 中，普乐司兰治疗组在 6 个月时表现出剂量相关地降低 TG 效果，且有 91%的受试者治疗后 TG 水平降至 5.6 mmol/L（500 mg/dL）以下，这一阈值被认为是显著降低甚至完全避免胰腺炎风险的关键指标。药物总体耐受性与安慰剂组相当[18]。对于混合型高脂血症患者，IIb 期临床试验 MUIR 研究结果显示，普乐司兰在治疗 24 周后可使患者 TG 水平显著降低，各治疗组中血糖控制恶化的发生率为 7%～21%，这一结果与安慰剂组相比无显著差异[19]。支持获批上市的关键 III 期临床试验 PALISADE 研究结果显示，在 FCS 或临床相似表型的患者中，每季度皮下注射 25 mg 或 50 mg 普乐司兰持续 12 个月后，患者的中位 TG 水平分别降低了 59%、53%；治疗后患者胰腺炎发生率显著降低，且不良事件发生率与对照组相似[20]。

3　靶向 ANGPTL3 的核酸疗法

佐达西兰（ARO-ANG3）是一种 GalNAc 偶联的 siRNA 药物，通过靶向抑制肝脏中 *ANGPTL3* mRNA 表达发挥降低 LDL-C 和 TG 的作用。研究结果显示，针对轻中度复合型高脂血症患者，200 mg 剂量下可使 ANGPTL3、TG、LDL-C 水平显著降低[21]。在另一项针对混合型高脂血症患者的 II 期临床试验中，佐达西兰在 24 周时显著降低了患者的 TG 水平。然而，研究者在既往患有糖尿病的受试者群体中观察到糖化血红蛋白水平升高[22]。由于该药物在此适应证中的获益－风险比呈现不利趋势，相关研发工作已被终止。目前，佐达西兰针对 HoFH 的治疗效果正在评估，在 II 期 GATEWAY 临床试验中，治疗 6 个月时，200 mg 或 300 mg 组患者的 LDL-C 分别平均降低了 35.7%、39.9%。在为期 12 个月的延伸研究中，LDL-C 的降低效果保持稳定[23]。同时，佐达西兰表现出良好的耐受性，为其进入 III 期临床试验提供了依据。与目前已获批的依维苏单抗需每 4 周静脉注射 1 次相比，佐达西兰每 3 个月皮下注射 1 次的给药方式更具优势。

索尔宾西兰（LY3561774）也是一种 GalNAc 偶联的 siRNA 药物，与佐达西兰作用机制相似。II 期临床试验 PROLONGANG3 研究结果显示，在混合型高脂血症患者中，该药物表现出剂量相关的 ANGPTL3 水平降低，并显著改善多种血脂参数，包括 TG、LDL-C、non-HDL-C、ApoB、低密度脂蛋白胆固醇（VLDL-C）。此外，与安慰剂组相比，治疗组的肝脂肪分数也有所下降。药物总体耐受性良好，不良事件发生率与安慰剂组相当[24]。

VERVE-201 是 Verve Therapeutics 公司开发的另一款基因编辑疗法，其采用与 VERVE-102 相同的 GalNAc-LNP 递送平台，靶向 *ANGPTL3* 基因。临床前研究显示，该疗法在人肝细胞、小鼠、非人灵长类动物中均可实现高效精准的 *ANGPTL3* 基因编辑。结果表明，VERVE-201 可使循环 ANGPTL3 蛋白水平下降超过 90%，LDL-C 降幅达 45%～50%，TG 降幅达 70%，且在 LDLR 缺陷模型中这些效应持续存在[25]。目前，VERVE-201 正处于 Ib 期临床试验阶段（试验注册号：NCT06451770）。该试验正在招募患有 HoFH 或严重难治性高胆固醇血症的患者，该方案有望为 HoFH 和相关疾病患者提供一种潜在的“一次治疗、长期有效”的基因治疗选择。

CTX310 是 CRISPR Therapeutics 公司开发的靶向 *ANGPTL3* 基因的基因编辑疗法，使用脂质纳米颗粒载体递送，通过 Cas9 核酸酶诱导双链 DNA 断裂并破坏基因功能。在一项 I 期临床试验中，CTX310 可剂量相关降低 ANGPTL3 水平，试验中未观察到剂量限制性毒性，有 2 名参与者出现了严重不良事件，1 名接受 0.3 mg/kg 的受试者出现椎间盘突出，另 1 名在接受 0.1 mg/kg 剂量下 179 d 后死亡，经评估与治疗无关。此外，输液反应、短暂性转氨酶升高等不良反应发生率低且呈自限性[26]。

4　靶向 Lp(a)的核酸疗法

Pelacarsen[AKCEA-APO(a)-LRx 或 TQJ230]是一种经 GalNAc 偶联的 ASO 药物，通过结合 *LPA* mRNA 抑制 Apo(a)的翻译，从而减少 Lp(a)的合成和分泌。在I期和II期临床试验中，该药物显示出剂量相关降低血浆 Lp(a)水平的效果，且未出现重大安全性问题[27]。2019 年 12 月启动的III期 Lp(a)-HORIZON 临床试验（NCT04023552）纳入了动脉

粥样硬化性心血管病患者，旨在评估该药物主要不良心血管事件发生率的影响。主要终点为首次发生心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中或紧急冠状动脉血运重建的时间[28]，结果待公布。

奥帕司兰（ARO-LPA 或 AMG890）是一种 GalNAc 偶联的 siRNA 药物，能够抑制 *LPA* mRNA 表达，影响 Apo(a)在肝脏中的合成，从而起到降低 Lp(a)的作用。在一项I期临床研究中，该药物可使健康受试者 Lp(a)水平降低 56%～99%，且未报告严重不良事件[29]。在针对动脉粥样硬化性心血管病伴有 Lp(a)水平升高的患者开展的II期临床试验 OCEAN（a）-Dose 中，至第 36 周时，各剂量组均能显著降低 Lp(a)水平，其中每 12 周注射 75 mg 的效果最显著，降幅达到 97%[30]。奥帕司兰降低 Lp(a)具有持久效果，在接受剂量≥75 mg、每 12 周给药 1 次的参与者中，末次给药近 1 年后，Lp(a)水平仍保持 40%～50%的降幅[31]。2022 年 12 月启动的III期临床试验（NCT05581303）正在进行，旨在进一步评估奥帕司兰对心血管事件的影响。

来泊地西兰同样是一种 GalNAc 偶联的 siRNA 药物，该药物的显著特点是具有持久的疗效，单次给药后对 Lp(a)的抑制作用可持续长达 1 年。在一项I期临床试验中，纳入 Lp(a)水平升高的患者，最高剂量 608 mg 在 48 周时使 Lp(a)水平降低了 94%，且耐受性良好，未出现重大安全性问题[32]。在一项 II期临床研究中，最高剂量 400 mg 使患者 Lp(a)水平 30～360 d 降低了 94.8%[33]。

Zerlasiran（SLN360）也是靶向 *LPA* mRNA 的 GalNAc 偶联的 siRNA。在一项 I 期临床试验结果显示：不论是健康受试者还是动脉粥样硬化性心血管病患者，两次给药后，Lp(a)急性降幅达 97%～99%；单次给药后，约 30%的患者中位降幅可持续 365 d；该治疗耐受性良好，未报告严重不良事件[34]。

CTX320 是 CRISPR Therapeutics 公司开发的另一款的基因编辑疗法，靶向 *LPA* 基因。该药物同 CTX310 一样，均采用脂质纳米颗粒递送系统将 Cas9 核酸酶运送至肝脏，通过诱导 DNA 双链断裂来破坏靶基因功能，而非采用单碱基编辑技术。在非人灵长类研究中，CTX320 可使血浆 Lp(a)水平持久降低 95%，且表现出良好的耐受性[35]。

5 结语

LDL-C 升高是动脉粥样硬化性心血管病的重要致病因素。*PCSK9* 基因编码的蛋白可通过促进肝细胞表面 LDL 受体的降解显著提高循环中 LDL-C 水平[36]。轻至中度高三酰甘油血症与动脉粥样硬化性心血管病风险相关，ApoC3 促进富含三酰甘油脂蛋白的生成，同时抑制脂蛋白脂肪酶对这些脂蛋白的分解代谢和肝脏对其清除，导致富含三酰甘油脂蛋白蓄积[37]。ANGPTL3 蛋白是一种由肝脏分泌的蛋白质，能够抑制脂蛋白脂肪酶和内皮脂肪酶的活性，从而导致循环中 TG、LDL-C 和 non-HDL-C 水平升高[38]。Lp(a)升高是一种由遗传因素决定的独立风险因子，与动脉粥样硬化性心血管病、钙化性主动脉瓣疾病的发生密切相关[39]。上述脂质相关靶点的致病机制、遗传学基础和代表核酸疗法药物总结见表 1。

而 siRNA 则更适合需要长期稳定控制且不受患者依从性影响的血脂管理。这两大技术平台为未来基因编辑策略的应用奠定了重要基础，后者有望通过单次治疗即可实现血脂异常的永久性纠正。这

表 1 不同靶点的致病机制、遗传学基础和代表核酸疗法药物

Table 1 Pathogenic mechanisms, genetic foundations, and representative nucleic acid therapeutic drugs for different targets

靶点	致病机制	遗传学基础	代表核酸疗法药物
PCSK9	LDL-C↑	功能缺失导致 LDL-C↓，动脉粥样硬化性心血管病风险↓	英克司兰（siRNA）、VERVE-101 和 VERVE-102（基因编辑）
ApoC3	TG↑	功能缺失导致 TG↓，动脉粥样硬化性心血管病风险↓	沃兰奈生（ASO）、奥莱扎森（ASO）、普乐司兰（siRNA）
ANGPTL3	LDL-C↑、TG↑	功能缺失导致 TG↓、LDL-C↓，动脉粥样硬化性心血管病风险↓	佐达西兰（siRNA）、索尔宾西兰（siRNA）、VERVE-201 和 CTX310（基因编辑）
Lp(a)	Lp(a)↑	Lp(a)↑导致动脉粥样硬化性心血管病风险↑	pelacarsen（ASO）、奥帕司兰(siRNA)、来泊地西兰（siRNA）、zerlasiran（siRNA）、CTX320（基因编辑）

些核酸疗法不仅能够协同解决用药依从性问题，还能有效降低患者因血脂异常而导致的动脉粥样硬化性心血管病的风险，并实现基于个体基因特征的精准化治疗。虽然上述核酸疗法在血脂异常治疗中取得了显著进展，但其存在的安全性问题仍不容忽视。因序列设计、化学修饰和递送系统等原因，ASO 和 siRNA 药物存在脱靶效应、血小板减少、免疫原性和肝毒性等不良反应[40]。CRISPR/Cas9 基因编辑技术存在脱靶、染色体缺失、碎裂和 DNA 损伤修复功能异常等风险，在临床应用中，需关注长期疗效、潜在基因毒性、不良免疫反应等治疗局限性和安全性风险[41]。核酸疗法药物在肝肾功能不全、妊娠期女性、儿童等特殊人群中的应用，仍缺乏大规模临床研究数据支撑，临床使用需格外谨慎。希望未来有更多能够精确调控脂质水平的核酸疗法获批上市，为血脂异常患者带来个性化的治疗选择。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, *et al*. Global epidemiology of dyslipidaemias [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(10): 689-700.

[2] Mach F, Visseren F L J, Cater N B, *et al*. Addressing residual risk beyond statin therapy: New targets in the management of dyslipidaemias-A report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table [J]. *J Clin Lipidol*, 2024, 18(5): e685-e700.

[3] Daley G Q. Welcoming the era of gene editing in medicine [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(18): 1642-1645.

[4] Egli M, Manoharan M. Chemistry, structure and function of approved oligonucleotide therapeutics [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(6): 2529-2573.

[5] Jadhav V, Vaishnaw A, Fitzgerald K, *et al*. RNA interference in the era of nucleic acid therapeutics [J]. *Nat Biotechnol*, 2024, 42(3): 394-405.

[6] 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.

[7] Zhao L, Liu J, Liu Y, *et al*. LDL-C reduction with evolocumab among patients with ASCVD in China: Real-world evidence from Tianjin Metropolitan Area [J]. *Adv Ther*, 2025, 42(6): 2874-2887.

[8] Robinson J G, Farnier M, Krempf M, *et al*. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1489-1499.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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.

[13] Lee R G, Mazzola A M, Braun M C, *et al*. Efficacy and safety of an investigational single-course CRISPR base-editing therapy targeting PCSK9 in nonhuman primate and mouse models [J]. *Circulation*, 2023, 147(3): 242-253.

[14] 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.

[15] Alexander V J, Karwatowska-Prokopczuk E, Prohaska T A, *et al*. Volanesorsen to prevent acute pancreatitis in hypertriglyceridemia [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(5): 476-477.

[16] Bergmark B A, Marston N A, Prohaska T A, *et al*. Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(19): 1770-1780.

[17] 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.

[18] Gaudet D, Pall D, Watts G F, *et al*. Plozasiran (ARO-APOC3) for severe hypertriglyceridemia: The SHASTA-2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2024, 9(7): 620-630.

[19] Ballantyne C M, Vasas S, Azizad M, *et al*. Plozasiran, An RNA interference agent targeting APOC3, for mixed hyperlipidemia [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(10): 899-912.

[20] Shimazu Y. Plozasiran for managing persistent chylomicronemia and pancreatitis risk [J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(14): 1452.

[21] Watts G F, Schwabe C, Scott R, *et al*. RNA interference targeting ANGPTL3 for triglyceride and cholesterol

lowering: Phase 1 basket trial cohorts [J]. *Nat Med*, 2023, 29(9): 2216-2223.

[22] 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.

[23] Raal F J, Bergeron J, Gaudet D, *et al*. Zodasiran, An RNAi therapeutic targeting ANGPTL3, for treating patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (GATEWAY): An open-label, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2026, 14(2): 123-136.

[24] 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.

[25] Lee R, Mazzola A, Denizio J, *et al*. An investigational *in vivo* base editing medicine targeting ANGPTL3, VERVE-201, achieves precise and durable liver editing in nonclinical studies [J]. *Atherosclerosis*, 2024, 395: 118496.

[26] Laffin L J, Nicholls S J, Scott R S, *et al.* Phase 1 trial of CRISPR-Cas9 gene editing targeting ANGPTL3 [J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(21): 2119-2130.

[27] O'Donoghue M L, Fazio S, Giugliano R P, *et al*. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk [J]. *Circulation*, 2019, 139(12): 1483-1492.

[28] Cho L, Nicholls S J, Nordestgaard B G, *et al*. Design and rationale of Lp(a) HORIZON trial: Assessing the effect of lipoprotein(a) lowering with pelacarsen on major cardiovascular events in patients with CVD and elevated Lp(a) [J]. *Am Heart J*, 2025, 287: 1-9.

[29] Sohn W, Winkle P, Neutel J, *et al*. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of olpasiran in healthy Japanese and non-Japanese participants: Results from a phase I, single-dose, open-label study [J]. *Clin Ther*, 2022, 44(9): 1237-1247.

[30] O'Donoghue M L, Rosenson R S, Gencer B, *et al*. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(20): 1855-1864.

[31] O'Donoghue M L, Rosenson R S, López J A G, *et al*. The off-treatment effects of olpasiran on lipoprotein(a) lowering: OCEAN(a)-DOSE extension period results [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(9): 790-797.

[32] Nissen S E, Linnebjerg H, Shen X, *et al*. Lepodisiran, An extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein(a): A randomized dose-ascending clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(21): 2075-2083.

[33] Nissen S E, Ni W, Shen X, *et al*. Lepodisiran - A long-duration small interfering RNA targeting lipoprotein(a) [J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(17): 1673-1683.

[34] Nissen S E, Wolski K, Watts G F, *et al*. Single ascending and multiple-dose trial of zerlasiran, a short interfering RNA targeting lipoprotein(a): A randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2024, 331(18): 1534-1543.

[35] Morrow P K, d'Souza S, Wood T, *et al*. CTX320: An investigational *in vivo* CRISPR-based therapy efficiently and durably reduces lipoprotein(a) levels in non-human primates after a single dose [J]. *Circulation*, 2023, 148: A17013.

[36] 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.

[37] Lewis G F, Hegele R A. Effective, disease-modifying, clinical approaches to patients with mild-to-moderate hypertriglyceridaemia [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(2): 142-148.

[38] Oostveen R F, Hovingh G K, Stroes E S G. Angiopoietin-like 3 inhibition and the liver: Less is more? [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2023, 34(6): 267-271.

[39] Ellberg C C, Bhatia H S. Strategies for management of patients with elevated lipoprotein(a) [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2024, 35(5): 234-240.

[40] Traber G M, Yu A M. RNAi-based therapeutics and novel RNA bioengineering technologies [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2023, 384(1): 133-154.

[41] Laurent M, Geoffroy M, Pavani G, *et al*. CRISPR-based gene therapies: From preclinical to clinical treatments [J]. *Cells*, 2024, 13(10): 800.

[责任编辑 解学星]