

# Research Progress in Lipid-lowering Drugs

Lei Shi<sup>1,2</sup> Runxiu Zhu<sup>2\*</sup>

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

2. The People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

## Abstract

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is one of the most harmful diseases in the world. The increase of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is one of the most important risk factors of ASCVD, and is also the primary target of lipid-lowering intervention recommended by the Chinese Guidelines for Lipid Management. Statins are the preferred drugs for reducing LDL-C, but their lipid-lowering effects are not completely satisfactory and may cause adverse reactions such as muscle pain. In order to achieve LDL-C goals faster and safer, researchers have developed various lipid-lowering drugs targeting different targets. The paper reviews the effectiveness and safety of some non statin drugs in reducing LDL-C.

## Keywords

atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD); low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C); lipid-lowering drugs

# 降脂药物研究进展

石磊<sup>1,2</sup> 朱润秀<sup>2\*</sup>

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古呼和浩特 010000

2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古呼和浩特 010000

## 摘要

动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)是全世界范围内危害最高的疾病之一,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高是ASCVD最重要的危险因素之一,也是《中国血脂管理指南》建议的首要降脂干预靶点。他汀类药物是降低LDL-C的首选药物,但他汀类药的降脂作用并不能完全令人满意,并可能出现肌痛等不良反应,为更快更安全地达到LDL-C目标,研究人员发出多种针对不同作用靶点的降脂药物。论文综述了部分非他汀类药物降低LDL-C的药物的有效性及安全性。

## 关键词

动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD);低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);降脂药物

## 1 引言

动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)是全世界范围内危害最高的疾病之一。血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是ASCVD的危险因素,《中国血脂管理指南2023》已将降低LDL-C作为ASCVD高风险患者降脂治疗的首要目标,并指出LDL-C每降低1mmol/l,ASCVD可降低20%~23%,指南也推荐他汀类药物作为降低LDL-C的首选药物。但他汀类药物降低LDL-C程度有限,或部分患者对他汀药物不耐受,需更换或加用其他药物治疗,多种降脂药物相继问世,其疗效和安全性最为医生和患者关注。

【作者简介】石磊(1999-),女,中国内蒙古通辽人,在读硕士,从事神经病学脑血管病研究。

【通讯作者】朱润秀(1968-),女,中国内蒙古包头市,硕士,教授、主任医师,从事神经病学研究。

## 2 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶-9( PCSK9 ) 抑制剂

PCSK9是一种前蛋白转化酶家族的丝氨酸蛋白酶,在血液中能低密度脂蛋白受体(LDLR)结合,降低LDL与LDLR的结合及其从循环中去除的速率,一项动物实验证明了PCSK9在减弱血管内皮细胞吞噬作用中的作用。PCSK9抑制剂主要作用方式是PCSK9的特定区域结合,以抑制PCSK9与LDLR之间的相互作用,减少LDLR的降解,使其更多地参与血清LDL的代谢与清除。

### 2.1 依洛尤单抗(Evolocumab)

依洛尤单抗是全球首个全人源PCSK9单克隆抗体,研究显示,用药后4小时内,依洛尤单抗对PCSK9产生最大抑制,健康成人单次皮下注射依洛尤单抗后3~4天内可达到中位血药峰浓度,用药后约1~2周,LDL-C的降低达到高峰<sup>[1]</sup>。FOURIER试验中,患者接受依洛尤单抗与他汀类药物联合治疗48周,血清LDL中位水平由2.4mmol/l降低至0.78mmol/l<sup>[2]</sup>,OSLER-1研究中接受260周依洛尤单抗与

他汀类药物联合治疗的患者 LDL 水平从平均 3.62mmol/l 降低到 1.4mmol/l<sup>[9]</sup>，有研究表明，对杂合子家族型高脂血症（HeFH）儿童，每 2 周 1 次 420mg 依洛尤单抗治疗 24 周使 LDL 降低 44.5%。对 FOURIER 试验的分析表明，依洛尤单抗使急性冠状动脉、脑血管和外周血管事件的发生显著降低。对依洛尤单抗减少总体卒中和卒中亚型的疗效的分析显示，依洛尤单抗显著减少了总体卒中和缺血性卒中的发生，但未减少出血性卒中的发生。依洛尤单抗使急性动脉事件的减少幅度随时间推移呈数值增加——第一年减少 16%，第一年后至实验结束减少 24%。TESLA Part B、RUTHERFORD-2 两项试验也充分证明了依洛尤单抗对纯合子家族高胆固醇血症（HoFH）和 HeFH 患者良好的疗效及耐受性。EBBINGHAUS 研究对参与 FOURIER 试验的患者进行了认知评估，结果认为依洛尤单抗不会影响患者的认知功能，对 22655 名参与研究 FOURIER 试验患者的认知调查发现，依洛尤单抗联合最大剂量的他汀类药物平均治疗 2.2 年后，即使患者血 LDL 降低至 0.2mmol/l，患者的认知功能也未受影响<sup>[4]</sup>。OSLER-1 研究中发生的 AE 主要有鼻咽炎、关节痛和上呼吸道感染，但随用药时间延长，AE 发生率未见升高，注射部位 AE 发生率逐渐减少，在整个研究中也未检测到中和抗体，应用依洛尤单抗 5 年后，联合治疗组新发糖尿病的发生率为 2.7%，对照组为 4.3%，空腹血糖和糖化血红蛋白水平随着时间的推移保持稳定<sup>[9]</sup>。

## 2.2 阿利库单抗（Alirocumab）

阿利库单抗于 2015 年由美国 FDA 批准在美国上市，PACMAN-AMI 研究表明，在急性心肌梗死患者中，与安慰剂相比，在高强度他汀类中加入阿利库单抗治疗 52 周后，非梗死相关动脉的冠状动脉斑块消退更明显。既往有急性冠脉综合征并接受高强度他汀类药物治疗的患者同时接受阿利库单抗治疗 4 个月时 LDL 从中位 2.3mmol/L 降低至 1.0mmol/L。接受阿利库单抗治疗 24 周的患有 HeFH 的儿童 LDL-C 相对于基线降低 43.3%。阿利库单抗能减少总体非致死性心血管事件、复发性缺血性心血管事件和死亡的发生，降低所有卒中和缺血性中风的风险，但不增加出血性卒中。对 ODYSSEY OUTCOMES 试验参与者的长期随访表明，阿利库单抗 3 年内持续降低 LDL-C 的能力是持续的，联合治疗使 LDL 水平短时间达到低于 0.39mmol/L 后，给予他汀类药物单药治疗，不良心血管事件的风险仍降低，临床获益可持续数年<sup>[5]</sup>，阿利库单抗与安慰剂相比，神经认知事件、新发糖尿病或糖尿病进展、肝转氨酶升高、胆红素升高、肌酸磷酸激酶升高以及因 AE 导致的永久停药等事件发生频率相似，但局部注射反应发生率高于安慰剂组。

## 2.3 英吉司兰（inclisiran）

英吉司兰是一种针对 PCSK9 mRNA 的小干扰 RNA，能够增加肝细胞上表达的低密度脂蛋白表面受体的数量。

ORION-1 试验结果表明，英吉司兰可降低心血管高危患者 PCSK9 和 LDL 胆固醇水平，接受每年两剂 300mg 患者中有 48% 在第 180 天时 LDL-C 水平低于 1.3mmol/l。ORION-3 试验对以上患者进行为期 4 年的随访：LDL-C 在第 210 天降低了 47.5%，4 年平均降低为 44.2%，PCSK9 的降低范围为 62.2%~77.8%。与对照组相比，注射部位 AE 和可能与药物治疗相关的严重不良事件发生率相同。一项三期临床试验证明了患有 HeFH 的成人中，接受英吉司兰治疗的患者的 LDL-C 水平明显低于接受安慰剂的患者。ONION5 试验结果表明，英吉司兰治疗虽显著降低 PCSK9 水平，却并未降低 HoFH 的 LDL-C 水平，但其耐受性良好，安全性结果与先前报道的研究和整体安全性一致。ORION-6 和 ORION-7 试验结果证明了英吉司兰在肝脏和肾脏功能障碍的患者中具有良好的安全性。ORION-12 试验显示英吉司兰对心脏复极化没有显著影响。有研究分析了英吉司兰有关的 17,307,196 份 AE 报告，认为 2976 份与英吉司兰用药相关，其中 86 例涉及肌肉损伤、肝损伤、糖尿病、神经认知功能障碍以及药物说明上未注明的其他事件。

## 3 微粒体甘油三酯转移蛋白（MTP）抑制剂

MTP 是肝脏和肠道中含有载脂蛋白 B（apo-B）的脂蛋白组装的关键蛋白，洛美他派快速结合并抑制内质网腔内的 MTP，阻碍肝细胞和肠皮细胞中含有 apo-B 的脂蛋白的合成，著降低 LDL-C 的同时还维持甘油三酯（TG）、非 HDL-C 和总胆固醇（TC）水平的降低，患者接受长期个体最大耐受剂量治疗，表现出良好的耐受性。研究结果表明，洛美他派对 HoFH 患者 LDL-C 的控制超过了脂蛋白单采术。应用中位治疗剂量 40mg/日的洛美他派治疗家族性高胆固醇血症（FH）至 26 周，LDL 较基线降低 50%，继续治疗至 78 周，观察到胃肠道反应及转氨酶升高，后者在减轻剂量或停药后可消退，其对胃肠道的影响可能是由肠细胞中细胞内 TG 的增加、乳糜微粒形成的减少和膳食脂肪吸收的减少导致的。但也有研究认为长期使用洛美他那特与进展为脂肪性肝炎和纤维化的风险增加有关。

## 4 血管生成素样蛋白-3（ANGPTL3）抑制剂

血管生成素样蛋白-3（ANGPTL3）是一种仅由肝脏分泌的肝蛋白，抑制脂蛋白脂肪酶（LPL）和内皮脂肪酶（EL）活性，并与血管生成素样蛋白-8 形成复合物，从而对脂蛋白脂肪酶产生更强的抑制作用，增加 TG、LDL-C 和其他脂质。

### 4.1 依维苏单抗（Evinacumab）

依维苏单抗是一种针对 ANGPTL3（血管生成素样蛋白 3）的全人源单克隆抗体，接受 15mg/kg 剂量的依维苏单抗治疗 HoFH 患者，24 周时血浆 LDL-C 水平可降低 49%，治疗 48 周时 LDL-C 可降低 46.3%，难治性高胆固醇血症患

者使用 15mg/kg 剂量的依维苏单抗后, LDL-C 水平降低了 50% 以上。也有研究表明, 接受一次依维苏单抗(剂量: 15mg/kg) 治疗能使血浆 TC、HDL-C、TG、apoB 和 apoA-I 显著降低, VLDL、IDL 和 LDL 中的 apoB 浓度分别降低了 41%±38%、81%±11% 和 40%±7%。一项评价依维苏单抗对难治性高胆固醇血症有效性及安全性的试验纳入了 96 名患者, 第 72 周时 LDL-C 从基线平均降低 45.5%, 试验期间, 常见 AE 包括鼻咽炎、尿路感染、头痛、流感样疾病、上呼吸道感染, 未发现与依维苏单抗相关的严重 AE。

#### 4.2 ARO-ANG3

ARO-ANG3 是一种皮下给药的合成双链小干扰 RNA (siRNA) 分子, 可降解细胞质内的 ANGPTL3 mRNA, I 期临床试验表明, 在健康参与者中, ARO-ANG3 治疗在给药 85 天后使 ANGPTL3 降低了 45%~78%, TG 平均降低 34%~54%, 非 HDL-C 平均降低 18%~29%, 并在单次给药后显示出持续 3 个月以上的持久药理作用, ARCHES-2 试验结果显示, 接受 50mg、100mg、200mg Zodasiran 治疗 24 周的混合型高脂血症患者 ANGPTL3 水平下降 54%~74%, 低密度脂蛋白下降 16%~20%, TG 下降 53%~61%, 但接受 200mg zodasiran 的既往糖尿病患者的糖化血红蛋白水平出现短暂升高。一项系统评价和荟萃分析认为 RNA 干扰 (RNAi) 疗法似乎是安全的, 并且在高 TG 血症和混合型高脂血症患者中具有出色的降低 TG 的疗效。

### 5 胆固醇酯转移蛋白 ( CETP ) 抑制剂

CETP 抑制剂减少胆固醇从 HDL-C 颗粒向 LDL-C 和 VLDL-C 的转移。自 CETP 抑制剂发现以来, torcetrapib、dalcetrapib、evacetrapib、anacetrapib、Obicetrapib 等药物的出现, 完成了 CETP 抑制剂的更新迭代。目前, 除 Obicetrapib 之外的其余四种 CETP 抑制剂已全部停止研发。针对联合高强度他汀类药物进行 8 周的 II 期临床试验结果显示, 与安慰剂相比, 5mg 或 10mg obicetrapib 治疗使中位 LDL-C 中位最高降低 51%, 使 apo-B 和非高密度脂蛋白胆固醇浓度分别降低 30% 和 44%, 并增加 HDL-C 浓度高达 165%。另一项针对 obicetrapib 联合依折麦布的 II 期临床试验分别给予三组受试者 10mg obicetrapib 加 10mg 依折麦布、10 mg obicetrapib 和安慰剂, 第 12 周, 联合疗法、单药治疗和安慰剂组的 LDL-C 分别下降了 63.4%、43.5% 和 6.35%, 服用联合用药的患者 LDL-C 浓度达到 <100、<70 和 <55mg/dL 的比例为 100%、93.5% 和 87.1%。一项在我国完成的临床试验结果显示, 在多剂量阶段的稳态下, 第 56 天最后一次给药后 24 小时与第一次给药后 4 小时相比, 血浆 CETP 活性和 LDL-C 浓度分别为下降 46.8%±11.0% 和 42.0%±13.4%, HDL-C 的平均值较基线升高 108%, 仅发现一例与药物相关的不良事件, 并未经治疗自行消退, 表现出良好的安全性。多项临床试验正在进行, 结果可能对 CETP 抑制剂的有效性和安全性做出肯定。

### 6 柠檬酸三磷酸腺苷裂解酶 ( ACLY ) 抑制剂如贝培多酸

柠檬酸三磷酸腺苷裂解酶是胆固醇和脂肪酸合成的关键调节酶。贝培多酸 ( bempedoic acid ) 是一种 ACLY 抑制剂, LDL-C、非高密度脂蛋白胆固醇和 apo-B, 一项三期临床试验结果显示, ASCVD 或 FH 患者接受他汀类药物加入贝培多酸治疗 12 周后, LDL 降低 16%, 对于他汀不耐受的患者, 贝培多酸使 LDL 降低 23%, 都远远超过安慰剂治疗。另一项三期试验对比了 180mg 贝培多酸与 10mg 依折麦布联合用药或单用贝培多酸或依折麦布与安慰剂的疗效, 结果显示, 在第 12 周时, 贝培多酸联合依折麦布组 LDL-C 较基线降低 50% 的患者占总人数的 33.7%, 而安慰剂组、依折麦布组和贝培多酸组分别有 0%、5.0% 和 3.7% 的患者 LDL-C 降低 50%, 研究还认为, 贝培多酸有降低高敏 C 反应蛋白 ( hsCRP ) 的作用。随机试验表明, 应用贝培多酸 6 个月时, 患者血 LDL-C 水平降低 21%, hsCRP 水平降低 22%, 中位时间长达 3.4 年的随访中, 贝培多酸降低了心血管死亡、非致死性心肌梗死等不良心血管事件的风险, 但并未观察到有统计学意义的卒中的减少。贝培多酸并未加重患者现有糖尿病或新发糖尿病的风险, 有荟萃分析结果表明, 贝培多酸不仅降低 LDL-C 浓度, 降低不良心血管事件的风险, 还使肌痛的发生率减少, 其良好的安全性和有效性, 可作为他汀类不耐受患者他汀药物安全有效的替代, 但贝培多酸可能与尿酸升高相关。

当前针对 LDL 的降脂药物发展使医生和患者有了更多的选择, 但药物的有效性和安全性仍需进一步验证, 更安全有效的降脂机制及相关药物仍需探索和发现。

#### 参考文献

- [1] Kasichayanula, Sreeneeranj, Grover, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor[J]. Clinical Pharmacokinetics, 2018.
- [2] Sabatine, Marc S, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease[J]. The New England journal of medicine, 2017,376(18): 1713-1722.
- [3] A M J K, B M S S, B R P G S, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2019, 74(17):2132-2146.
- [4] A B G, B F M, A J G M, et al. Cognition After Lowering LDL-Cholesterol With Evolocumab - ScienceDirect[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2020, 75(18):2283-2293.
- [5] Schwartz, Gregory G, et al. Transiently achieved very low LDL-cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial[J]. European heart journal, vol. 44,16 1408-1417. 5 Mar. 2023.