

# Inclisiran的研究进展

王玉凡<sup>1</sup>, 余强<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学, 重庆

<sup>2</sup>重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2022年7月8日; 录用日期: 2022年8月4日; 发布日期: 2022年8月11日

## 摘要

血脂异常的治疗原则是通过降脂治疗来降低患者动脉粥样硬化性心血管疾病的风险。现目前各类指南及专家共识均建议对于符合超高危ASCVD的患者, 将LDL-C的干预靶标降低至1.4 mmol/L并且基线降幅超过50%以上。抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 是降低低密度脂蛋白胆固醇的新靶点。Inclisiran是一种小干扰RNA (siRNA) 药物, 可通过阻止肝细胞内PCSK9 mRNA的翻译, 减少细胞内前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK9)的产生, 进而达到降脂作用, 是最新获批的抑制PCSK9的药物。

## 关键词

前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂, siRNA, Inclisiran

# Research Progress of Inclisiran

Yufan Wang<sup>1</sup>, Qiang She<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jul. 8<sup>th</sup>, 2022; accepted: Aug. 4<sup>th</sup>, 2022; published: Aug. 11<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

The treatment principle of dyslipidemia is to reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular disease through lipid-lowering treatment. At present, various guidelines and expert consensus suggest that for patients with ultra-high risk ASCVD, the intervention target of LDL-C should be reduced to 1.4 mmol/l, and the baseline decrease should be more than 50%. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is a new target to reduce low density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Inclisiran is a small interfering RNA (siRNA) drug, which can reduce the production of

\*通讯作者 E-mail: [qshe98@cqmu.edu.cn](mailto:qshe98@cqmu.edu.cn)

文章引用: 王玉凡, 余强. Inclisiran 的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7346-7352.

DOI: [10.12677/acm.2022.1281061](https://doi.org/10.12677/acm.2022.1281061)

**intracellular Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) by preventing the translation of PCSK9 mRNA in hepatocytes, so as to achieve lipid-lowering effect. It is the latest approved drug to inhibit PCSK9.**

## Keywords

**Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, siRNA, Inclisiran**

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)发生、发展的关键要素[1]。目前欧洲血脂异常管理指南明确指出低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)升高和 ASCVD 有因果关系, 并且尽可能降低 LDL 颗粒和其他含载脂蛋白 B (Apolipoprotein B, ApoB)的脂蛋白, 可减少心血管事件的发生[2]。强调对血脂异常的充分控制和治疗, 将 LDL-C 作为首要干预靶点, 他汀类药物(羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂)是治疗高胆固醇血症, 尤其是 LDL-C 升高的首选降脂药物[2]。现目前各类指南及专家共识均建议对于符合超高危 ASCVD 的患者, 将 LDL-C 的干预靶标降低至 1.4 mmol/L 并且基线降幅超过 50%以上。此外, 非高密度脂蛋白胆固醇(non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)作为次要靶标, 专家组建议超高危 ASCVD 患者的 non-HDL-C < 2.2 mmol/L [3]。他汀类药物的疗效特点是每种他汀的起始剂量均有良好调脂疗效; 而他汀类药物剂量翻倍时, LDL-C 仅下降约 6% [1], 故部分患者即使使用最大耐受剂量他汀类药物治疗, 也未能达到预防 ASCVD 的治疗目标, 仍具有残余心血管风险, 尤其是家族性高胆固醇血症患者[4]。同时他汀类药物的不良反应大多见于接受大剂量他汀治疗的患者, 主要表现为肝功能异常、肌痛、肌炎、横纹肌溶解等, 是停止治疗的主要原因之一[5] [6]。因此, 研究安全有效的新型降脂药物对于 ASCVD 的患者来说, 意义重大。

由于血脂异常的患病率逐渐增加以及下调的 LDL-C 治疗目标值, 人们极力研究新的降脂方法。近年来, 研究发现抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)是降低低密度脂蛋白胆固醇的新靶点。血浆 LDL-C 主要通过低密度脂蛋白受体(Low density lipoprotein receptor, LDLR)途径从循环中清除, 其中 LDL-C 与 LDLR 结合触发内吞作用, 导致溶酶体中的 LDL-C 降解, LDLR 然后再循环回细胞表面[4]。PCSK9 是一种在脂质代谢中起关键作用的蛋白质, PCSK9 通过增强低密度脂蛋白受体(LDLR)降解和防止 LDLR 再循环到细胞表面, 来减少循环中的 LDL-C 的清除[7]。因此抑制 PCSK9 表达, 可以减少低密度脂蛋白受体降解, 从而降低 LDL-C 水平。

## 2. PCSK9 简介

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9)是一种丝氨酸蛋白酶, 主要在肝脏中表达, 通过 LDL 受体(LDLR)参与调节肝脏 apoB 脂蛋白摄取和胆固醇代谢, 对 LDL 的代谢至关重要[8]。PCSK9 的缺失会增加肝脏中的 LDLR 水平并降低血浆 LDL-C, 而过量的 PCSK9 活性会降低肝脏 LDLR 水平并增加血浆 LDL-C [9]。除了对低密度脂蛋白代谢的影响外, 一些研究还表明, PCSK9 在动脉粥样硬化的不同阶段中还存在其他作用, 还通过促进血小板活化、白细胞募集和血栓形成等机制, 促进动脉粥样硬化斑块和血栓形成。这些结果进一步支持了基于 PCSK9 抑制的治疗对心血管疾病潜在益处[10]。通过防止 LDL 受体破坏, PCSK9

抑制剂作为他汀类药物治疗的辅助手段可以使 LDL-C 比单独使用他汀类药物治疗降低 50%~60%。此外, PCSK9 抑制剂联合他汀类药物可降低临床 ASCVD 患者的心血管事件和全因死亡率[11]。

### 3. 抗 PCSK9 的单克隆抗体

Evan A 等人的研究表明抗 PCSK9 的单克隆抗体能够显著降低健康志愿者和家族性或非家族性高胆固醇血症患者的 LDL-C 水平[12]。PCSK9 的单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)抑制剂可安全降低血浆 LDL-C > 50%, 无论基线 LDL-C 水平或背景治疗[12] [13] [14]。在几种抗 PCSK9 的单克隆抗体中, evolocumab 和 alirocumab 已经在临床上广泛应用, 都是通过皮下注射给药, 通过与 PCSK9 结合阻止 PCSK9 介导的 LDLR 降解, 使 LDLR 可以重新循环到肝细胞的表面, 从而降低血液中的 LDL-C 水平[15] [16]。一项纳入 25 项随机对照试验的荟萃分析表明, evolocumab 和 alirocumab 是安全且耐受性良好的, 两种抗体都将 LDL-C 水平显著降低了 50% 以上, 增加了 HDL-C 水平, 并导致其他脂质发生了有利的变化[14]。目前临床上的用法是每两周注射皮下注射一次。但频繁的皮下注射, 增加了注射部位不良反应的几率, 同时降低了患者的舒适度, 也会导致患者依从性较差。因此, 与抑制 PCSK9 的单克隆抗体相比, Inclisiran 的给药方案具有最大的临床优势, 在第 1 天和第 90 天用药后, 仅需每 6 个月给药一次。一项网络荟萃分析的结果表明 Inclisiran 与 alirocumab 和 evolocumab 在降低低密度脂蛋白胆固醇的疗效方面优于安慰剂、依折麦布、bempedoic, 且三者降脂疗效相当[17]。

### 4. Inclisiran 分子结构和作用机制

Inclisiran 是一种 PCSK9 特异性小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA), 可阻止肝细胞内 PCSK9 信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 的翻译, 减少肝细胞内 PCSK9 的产生, 从而降低 LDL-C 的浓度[18]。Inclisiran 是一种化学修饰的双链 siRNA, 包含 44 个修饰核苷酸, 双链末端用硫代磷酸酯修饰, 这些修饰使双链 RNA 分子对内切酶和末端核酸酶具有抗性, 并确保 Inclisiran 基本上无法引发免疫原性反应(这是过去 RNA 治疗学的一个主要问题)。这些修饰为 inclisiran 提供了克服限制其他 RNA 抑制疗法成功的限制的特性, 如分子稳定性、肝脏特异性和向肝脏的有效传递[13]。Inclisiran 是由 ALN-PCS 分子被包含在脂质纳米颗粒中[19]。它是一种针对 PCSK9 mRNA 的长效合成 siRNA, 具备 3-N-乙酰半乳糖胺结构, 该结构对肝脏表达的去唾液酸糖蛋白受体有高亲和力[20], 可使肝细胞有效且有针对性地摄取 Inclisiran, 从而通过较低的剂量来实现所需的治疗效果, 从而降低使用较高剂量可能预期的不良事件的概率, 同时减少了作用时间[18] [19]。

Inclisiran 于 2020 年 12 月在欧盟获得首次批准, 可用于患有原发性高胆固醇血症(杂合家族性和非家族性)或混合性血脂异常的成人。它主要是用于他汀类药物或者他汀类药物和其他降脂药联用不能达到低密度脂蛋白胆固醇干预靶标的患者, 也可用于对他汀类药物耐受或有禁忌的患者, Inclisiran 可单独使用或与其他降脂疗法联合使用[21]。Inclisiran 每年两次皮下注射, 皮下注射后 24 小时内药物几乎完全从循环中去除。疗效和安全性与靶向 PCSK9 的单克隆抗体、evolocumab 和 alirocumab 相似, 注射部位反应少见且一般轻微[22]。

动物研究中, 小鼠和大鼠肝脏特异性 siRNA 沉默 PCSK9 可使 PCSK9 mRNA 水平降低 50%~70%。PCSK9 转录物的减少与高达 60% 的血浆胆固醇浓度降低相关。在表达人 PCSK9 的转基因小鼠中, siRNA 使人 PCSK9 转录物沉默 > 70%, 并显著降低 PCSK9 血浆蛋白水平。在非人灵长类动物(nonhuman primate, NHP)中, 单剂量靶向 PCSK9 的 siRNA 可以导致血浆中 PCSK9、载脂蛋白 B 和低密度脂蛋白胆固醇(LDLc)水平的快速、持久并且可逆性降低。这些结果验证了 RNAi 疗法靶向 PCSK9 是一种特异性降低 LDLc 的方法[9]。

## 5. 临床研究

2014年发表在柳叶刀杂志上的一项随机、单盲、安慰剂对照、1期剂量递增的临床研究,以3:1的比例将32名血清LDL胆固醇为3.00 mmol/L或更高的健康成年志愿者随机分成ALN-PCS(一种抑制PCSK9合成的小干扰RNA)组和对照组,分别接受一剂静脉注射ALN-PCS(剂量范围为0.015至0.400 mg/kg)或安慰剂。此研究发现,在给予0.400 mg/kg ALN-PCS的组中,与安慰剂相比,循环中PCSK9血浆蛋白平均减少70% ( $p < 0.0001$ )和LDLC从基线平均减少40% ( $p < 0.0001$ )。这项研究结果表明,通过RNA干扰(RNAi)抑制PCSK9合成可以为降低胆固醇升高的健康个体的LDL胆固醇浓度提供了一种潜在的安全机制。这项研究首次展示了一种RNAi药物被用于影响人类临床验证的终点(即LDL胆固醇)[23]。

2017年Kevin Fitzgerald等人[24]在新英格兰杂志发表了Inclisiran 1期临床实验相关文章,该研究以3:1的比例随机分配LDL-C水平至少为100 mg/dL的健康志愿者在单次递增剂量阶段接受皮下注射Inclisiran或安慰剂(在25、100、300、500或800毫克的剂量)或多剂量阶段(每周125毫克,四剂,每隔一周250毫克,两剂,或每月300或500毫克,两剂,有或无同时进行他汀类药物治疗);在这项试验中,使用Inclisiran未观察到严重的不良事件。研究表明300 mg或更多剂量(单剂量或多剂量)能够显著降低PCSK9和LDL胆固醇水平至少6个月。证实了Inclisiran作用的持久性,为接下来一系列的临床研究提供了循证支持。

ORION-1是一项2期试验,将Inclisiran用于心血管疾病高风险且LDL胆固醇水平升高的患者,评估6种不同的Inclisiran给药方案与安慰剂。受试者分别接受了单剂量(200、300或500 mg)或2剂(第1天和第90天100、200或300 mg)的Inclisiran或安慰剂。接受Inclisiran的患者PCSK9和LDL胆固醇水平呈剂量依赖性降低。注射单剂量Inclisiran后LDL胆固醇水平降低为27.9%至41.9%,两次剂量后为35.5%至52.6%。两剂300毫克Inclisiran方案对LDL胆固醇水平的降低幅度最大:48%接受该方案的患者在第180天的LDL胆固醇水平低于50 mg/dL (1.3 mmol/L)。在第240天,与所有Inclisiran方案相关的PCSK9和LDL胆固醇水平仍显著低于基线水平。该实验说明Inclisiran可降低LDL胆固醇水平升高的心血管高危患者的PCSK9和LDL胆固醇水平[25][26]。

ORION-3主要是对Inclisiran的长期安全性、耐受性和有效性进行可靠的评估,并研究从evolocumab转换为Inclisiran的效果和安全性[13]。在ORION-1中接受安慰剂的受试者一年内每14天接受一次evolocumab给药,然后改用Inclisiran。这意味着从第360天起,所有受试者都接受了Inclisiran治疗,总研究持续时间为4年[13]。ORION-3的初步结果在2019年全国脂质协会科学会议上公布。获得的初步结果表明,每年两次接受Inclisiran的参与者在约22个月时表现出LDL-C较基线降低51%,不良后果极少[27]。

ORION-10和ORION-11是两项随机、双盲、安慰剂对照、平行组的3期试验。Orion-10试验仅包括ASCVD患者,并在美国进行。Orion-11试验在欧洲和南非进行,纳入了患有动脉粥样硬化性心血管疾病或动脉粥样硬化性心血管疾病高危人群(2型糖尿病、家族性高胆固醇血症或根据Framingham心血管疾病风险评估的10年心血管事件风险 $\geq 20\%$ 或同等风险)的成人。目的是评估18个月内Inclisiran在心血管疾病高危患者中的疗效、安全性和不良事件情况。这些患者以1:1的比例被随机分配接受Inclisiran(284 mg)或安慰剂,在第1天、第90天和此后每6个月皮下注射一次,持续540天。在510天时,Inclisiran使ORION-10试验的LDL胆固醇水平降低了52.3% (95%可信区间[CI], 48.8~55.7), ORION-11试验的LDL胆固醇水平降低了49.9% (95%可信区间, 46.6~53.1) (与安慰剂相比,所有比较均 $p < 0.001$ )。这两项研究表明每6个月皮下注射Inclisiran可使LDL胆固醇水平降低约50%。与安慰剂组相比,Inclisiran组发生的注射部位不良事件更多[28]。



ORION-13 和 ORION-16 的目的是研究 Inclisiran 在青少年纯合子家族性高胆固醇血症和杂合子家族性高胆固醇血症中的安全性、耐受性和有效性。如果研究显示出积极的结果, Inclisiran 将成为一种有价值的药物, 可用于青少年, 作为传统降脂疗法的补充[29]。

## 6. 药物安全性

在两项关于 Inclisiran 1 期的临床实验中, 均未发生药物相关的严重不良事件[23]。ORION-1 中 76% 的 Inclisiran 患者和 76% 的安慰剂患者报告了不良事件。这些事件中的大多数(95%)的严重程度为轻度或中度(1 级或 2 级)。在接受 Inclisiran 的患者中, 严重不良事件的发生率为 11%, 在接受安慰剂的患者中为 8%, 这些事件的发生率在接受 Inclisiran 的组和接受安慰剂的组之间没有显著差异[25] [26], 这些比率与使用抗 PCSK9 的单克隆抗体观察到的比率相似[30] [31]。ORION-10 和 ORION-11 中 Inclisiran 的不良事件情况与安慰剂相似。与安慰剂相比, Inclisiran 的注射部位不良事件更频繁, 但大多数为轻度或中度, 不需要干预, 也不是持续性的[28]。

鉴于药物作用持续时间长, 尤其是在免疫原性方面建立安全性至关重要。在其他 RNA 靶向治疗方法(反义寡核苷酸治疗)的早期临床研究中, 已报告了免疫和血液学副作用, 特别是血小板减少和促炎作用。在这项针对 siRNA 治疗 Inclisiran 的安全性分析中, 在至少 6 个月的治疗期间未观察到对炎症或免疫激活测量的不良影响, 也未观察到对血小板或临床免疫原性不良事件的不良影响。这些安全性发现是迄今为止对人类 RNAi 研究的最大分析, 为 Inclisiran 的安全性和心血管 RNA 靶向治疗的潜力提供了强有力的保证[32]。

近期, David Kallend 等人[33]的研究结果表明, Inclisiran 在治疗剂量下对轻度或中度肝功能不全患者有效、安全且耐受性良好, 轻度或中度肝病者无需调整剂量。2020 年一篇在 Mayo Clin Proc 杂志发表的文章认为在短期内, Inclisiran 似乎是肾功能减退患者的一种有效且安全的选择。从长远来看, Inclisiran 在肾脏疾病中的疗效和安全性还有待确定[34]。

## 7. 结论

综上所述, Inclisiran 已证明可有效降低动脉粥样硬化性心血管疾病的患者、动脉粥样硬化性心血管疾病高风险的成人以及杂合子家族性高胆固醇血症的成人的 LDL-C 水平[4], 主要通过阻止 PCSK9 mRNA 的翻译, 减少细胞内 PCSK9 的产生, 从而降低蛋白质浓度和降低 LDL 胆固醇水平, 并且可长期、显著的降低 LDL-C。siRNA 的 PCSK9 靶向治疗代表了一种新的治疗方法, 提供了一种方便、有效和安全的给药方案, 开启了降脂治疗的新时代。一年两次皮下注射的给药方式具有最大的临床优势, 可能会大大提高患者的依从性。但一项荟萃分析表明, 与安慰剂对比, 在最大耐受剂量降脂治疗并且有 ASCVD 残余风险的高胆固醇血症患者中, 未发现到 Inclisiran 的心血管缺血终点显著降低(所有  $p > 0.05$ ) [35]。因此, 有必要继续对 Inclisiran 的功效、安全性、预后进行更深入和更详细的研究。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.-L., et al. (2019) 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *Atherosclerosis*, **290**, 140-205.
- [3] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(4): 280-281.
- [4] Samuel, E., Watford, M., Egolom, U.-O., et al. (2022) Inclisiran: A First-in-Class siRNA Therapy for Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Annals of Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.1177/10600280221105169>

- [5] Bays, H., Cohen, D.-E., Chalasani, N., *et al.* (2014) An Assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 Update. *Journal of Clinical Lipidology*, **8**, S47-S57. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.02.011>
- [6] Stroes, E.-S., Thompson, P.D., Corsini, A., *et al.* (2015) Statin-Associated Muscle Symptoms: Impact on Statin Therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*, **36**, 1012-1022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
- [7] Lin, X.-L., Xiao, L.-L., Tang, Z.-H., *et al.* (2018) Role of PCSK9 in Lipid Metabolism and Atherosclerosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **104**, 36-44. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.024>
- [8] Tavori, H., Fan, D., Blakemore, J.-L., *et al.* (2013) Serum Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 and Cell Surface Low-Density Lipoprotein Receptor: Evidence for a Reciprocal Regulation. *Circulation*, **127**, 2403-2413. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001592>
- [9] Frank-Kamenetsky, M., Grefhorst, A., Anderson, N.-N., *et al.* (2008) Therapeutic RNAi Targeting PCSK9 Acutely Lowers Plasma Cholesterol in Rodents and LDL Cholesterol in Nonhuman Primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 11915-11920. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805434105>
- [10] Barale, C., Melchionda, E., Morotti, A., *et al.* (2021) PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 5880. <https://doi.org/10.3390/ijms22115880>
- [11] Gallego-Colon, E., Daum, A. and Yosefy, C. (2020) Statins and PCSK9 Inhibitors: A New Lipid-Lowering Therapy. *European Journal of Pharmacology*, **878**, Article ID: 173114. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173114>
- [12] Stein, E.-A., Mellis, S., Yancopoulos, G.-D., *et al.* (2012) Effect of a Monoclonal Antibody to PCSK9 on LDL Cholesterol. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 1108-1118. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105803>
- [13] Stoekenbroek, R.-M., Kallend, D., Wijngaard, P.-L., *et al.* (2018) Inclisiran for the Treatment of Cardiovascular Disease: The ORION Clinical Development Program. *Future Cardiology*, **14**, 433-442. <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0067>
- [14] Zhang, X.-L., Zhu, Q.-Q., Zhu, L., *et al.* (2015) Safety and Efficacy of anti-PCSK9 Antibodies: A Meta-Analysis of 25 Randomized, Controlled Trials. *BMC Medicine*, **13**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0358-8>
- [15] Sabatine, M.-S. (2019) PCSK9 Inhibitors: Clinical Evidence and Implementation. *Nature Reviews Cardiology*, **16**, 155-165. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0107-8>
- [16] Rallidis, L.-S. (2020) The Changing Landscape of Lipid-Lowering Therapy after the New ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Launching the Era of Triple Hypolipidaemic Therapy in Very High Risk Patients. *Atherosclerosis*, **292**, 231-233. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.009>
- [17] Burnett, H., Fahrback, K., Cichewicz, A., *et al.* (2022) Comparative Efficacy of Non-Statins Lipid-Lowering Therapies in Patients with Hypercholesterolemia at Increased Cardiovascular Risk: A Network Meta-Analysis. *Current Medical Research and Opinion*, **38**, 777-784. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2049164>
- [18] German, C.-A. and Shapiro, M.-D. (2020) Small Interfering RNA Therapeutic Inclisiran: A New Approach to Targeting PCSK9. *BioDrugs*, **34**, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00399-6>
- [19] 孟凡华, 付真彦. 一种新型的治疗血脂异常的干扰小 RNA 药物 Inclisiran [J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(2): 167-170.
- [20] 周杰, 陈各才. PCSK9 抑制剂与心血管事件关系的研究进展[J]. *海南医学*, 2022, 33(6): 778-782.
- [21] Lamb, Y.-N. (2021) Inclisiran: First Approval. *Drugs*, **81**, 389-395. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01473-6>
- [22] Tomlinson, B., Chow, E., Chan, P., *et al.* (2021) An Evaluation of the Pharmacokinetics of Inclisiran in the Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **17**, 1353-1361. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.2029402>
- [23] Fitzgerald, K., Frank-Kamenetsky, M., Shulga-Morskaya, S., *et al.* (2014) Effect of an RNA Interference Drug on the Synthesis of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) and the Concentration of Serum LDL Cholesterol in Healthy Volunteers: A Randomised, Single-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1 Trial. *The Lancet*, **383**, 60-68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61914-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61914-5)
- [24] Fitzgerald, K., White, S., Borodovsky, A., *et al.* (2017) A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 41-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609243>
- [25] Ray, K.-K., Stoekenbroek, R.-M., Kallend, D., *et al.* (2018) Effect of an siRNA Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins: Prespecified Secondary End Points in ORION 1. *Circulation*, **138**, 1304-1316. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034710>
- [26] Ray, K.-K., Landmesser, U., Leiter, L.-A., *et al.* (2017) Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 1430-1440. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615758>
- [27] Banerjee, Y., Pantea, S.-A., Cicero, A.F.G., *et al.* (2022) Inclisiran: A Small Interfering RNA Strategy Targeting

- PCSK9 to Treat Hypercholesterolemia. *Expert Opinion on Drug Safety*, **21**, 9-20.  
<https://doi.org/10.1080/14740338.2022.1988568>
- [28] Ray, K.-K., Wright, R.-S., Kallend, D., *et al.* (2020) Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 1507-1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
- [29] Reijman, M.-D., Schweizer, A., Peterson, A.L.H., *et al.* (2022) Rationale and Design of Two Trials Assessing the Efficacy, Safety, and Tolerability of Inclisiran in Adolescents with Homozygous and Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia. *European Journal of Preventive Cardiology*, **29**, 1361-1368. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac025>
- [30] Robinson, J.-G., Farnier, M., Krempf, M., *et al.* (2015) Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 1489-1499.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501031>
- [31] Sabatine, M.-S., Giugliano, R.-P., Wiviott, S.-D., *et al.* (2015) Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 1500-1509.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500858>
- [32] Landmesser, U., Haghikia, A., Leiter, L.-A., *et al.* (2021) 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. *Cardiovascular Research*, **117**, 284-291. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa077>
- [33] Kallend, D., Stoekenbroek, R., He, Y., *et al.* (2022) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inclisiran, a Small Interfering RNA Therapy, in Patients with Hepatic Impairment. *Journal of Clinical Lipidology*, **16**, 208-219.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.01.001>
- [34] Zijlstra, L.-E., Trompet, S., Mooijaart, S.-P., *et al.* (2020) Renal Impairment, Cardiovascular Disease, and the Short-Term Efficacy and Safety of PCSK9 Targeted by Inclisiran. *Mayo Clinic Proceedings*, **95**, 12-14.  
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.11.010>
- [35] Asbeutah, A.A.A., Asbeutah, S.-A. and Abu-Assi, M.-A. (2020) A Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes in Patients with Hypercholesterolemia Treated with Inclisiran. *American Journal of Cardiology*, **128**, 218-219.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.05.024>