

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-06-002

· 专家论坛 ·
· EXPERT FORUM ·

非他汀类降脂药物的研究新进展^①

陈建宁^{1②}, 谭亲友^{2③}

(1. 桂林医学院药学院, 广西 桂林 541199; 2. 桂林医学院附属医院临床药学与
临床药理学教研室, 广西 桂林 541001)

专家简介 谭亲友, 医学博士, 教授, 主任药师, 硕士研究生导师, 桂林医学院临床药学学科带头人, 漓江学者团队主要成员。现兼任中国药理学会药物治疗监测委员会青年委员会常委, 中国药理学会药物临床试验委员会青年委员会委员, 广西药师协会常务理事, 广西医学会临床药学专委会副主任委员, 广西药学会药物临床试验委员会副主任委员, 广西药师协会 GCP 专业委员会副主任委员。近5年主持国家自然科学基金3项, 中央引导地方科技发展专项资金项目1项, 广西自然科学基金3项, 主持横向课题近50项。以第一作者或通信作者发表SCI收录论文30余篇。曾获广西药品监督管理局“突出贡献检查员”荣誉称号, 广西药学会“国控”医院药学优秀论文一等奖, 自治区教育厅“产教融合, 行业驱动”构建地方医药院校药学一流专业人才培养新模式”教学成果奖一等奖。担任全国“十四五”规划教材《临床药学概论》副主编, 《中国现代应用药理学》《临床药理学》编委等。



摘要 近年来, 久坐不动的生活方式和肥胖流行病的兴起加剧了血脂异常等疾病的发病率, 严重危害人类的身体健康。他汀类药物目前仍然是心血管疾病的一级预防和降脂的主要治疗方法, 其安全性和有效性已得到充分证实。尽管他汀类药物可显著降低低密度脂蛋白(LDL)水平, 但仍有患者无法达到目标血脂或存在对他汀类药物的不良反应, 故需要额外的非他汀类药物辅助治疗。本文通过对胆汁酸螯合剂(BAS)、贝特类药物、胆固醇吸收抑制剂、前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)抑制剂、胆固醇脂转运蛋白(CETP)抑制剂等非他汀类调脂药物的作用机制、安全性和有效性等进行研究, 以期调脂方案提供选择。

关键词: 血脂异常; 非他汀类调脂药物; 依折麦布; 胆汁酸螯合剂; PCSK9 抑制剂

中图分类号: R972.6

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2023)06-0009-09

① 基金项目: 国家自然科学基金项目(82160765)。

② 第一作者简介: 陈建宁, 男, 硕士研究生在读, 研究方向为临床药学及应用。

③ 通信作者: 谭亲友, E-mail: tqy1013@126.com。

Research progress in non statin lipid-lowering drugs cancer^①

CHEN Jianning^{1,2}, TAN Qinyou^{2,2}

(1. College of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541001; 2. Dept. of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, China)

Abstract In recent years, the sedentary lifestyle and the rise of the obesity epidemic have increased the incidence rate of diseases such as dyslipidemia, which seriously endangers people's health. Statins are still the primary prevention of cardiovascular disease and the main treatment method for reducing blood lipid, and their safety and effectiveness have been fully confirmed. Although statins can significantly reduce the level of low density lipoprotein (LDL), some patients cannot reach the blood lipid goal of statins or have intolerance to the adverse reactions of statins, Therefore, additional non statin drugs are needed to assist in treatment. This review elucidates the research progress on the mechanism of action, safety and effectiveness of non statin lipid-lowering drugs such as bile acid sequestran (BAS), fibrates, cholesterol absorption inhibitors, proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) inhibitors and cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors, in order to provide a choice for lipid-lowering therapy.

Keywords: dyslipidemia; non statin lipid-lowering drugs; ezetimibe; bile acid sequestran; proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitor

在过去的30年里,全球血脂异常的负担日益增长,血脂异常不仅仅危害身体健康,更是与动脉粥样硬化性心血管疾病(athero sclerotic cardio vascular disease, ASCVD)的发生息息相关,ASCVD是导致老年人死亡和残疾的主要原因之一^[1]。动脉粥样硬化的研究和控制策略正在不断发展,所有的策略都在强调需要通过适当的生活方式并使用降脂药物(主要是他汀类药物)来降低低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)^[1]。对于血脂异常的治疗,主要首选他汀类药物^[2]。他汀类药物是一类通过抑制羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶从而减少肝脏合成胆固醇来发挥作用的药物,也是首个能降低ASCVD事件风险的药物。部分患者因他汀类药物的不良反应而停止用药,在服用他汀类药物耐受性最高的患者中,也只有20%~30%的患者达到推荐的LDL-C目标^[2],因此不得不寻找新的替代药物来达到治疗目标。非他汀类药物主要包括胆汁酸螯合剂(bile acid sequestran, BAS)、贝特类药物、依折麦布(ezetimibe, EZ)和前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9)抑制剂。除了这些主要的治疗类别之外,胆固醇脂转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein,

CETP)抑制剂、苯培多酸、依维那单抗和各种基于基因的疗法已被发现具有成为额外降脂剂的潜力。对于无法耐受他汀类药物或需要进一步改变血脂水平的患者,可以使用一系列复杂的替代方案,因此必须了解各种替代疗法的效果。

1 常用的非他汀类降脂药物

1.1 胆汁酸螯合剂

胆汁酸由肝脏中的胆固醇合成并储存在胆囊中,当胆汁酸分泌到小肠时,它们通过被动和主动机制被重吸收,从而降低LDL-C的水平^[3]。BAS已被用于治疗高胆固醇血症以降低血浆胆固醇水平超过50年,具有很强的安全性。BAS是带正电荷的、不可吸收的大聚合物,与肠胆盐(人胆汁中胆汁酸的主要形式)结合形成不可吸收的复合物,防止胆汁酸在肝肠循环中重吸收,使得更多的胆固醇转换成胆汁酸。由于BAS及其复合物不被胃肠道吸收,因此全身毒性较弱,除此之外,还有降低LDL-C水平,略微升高高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平等作用^[4]。

考来维仑是一种使用较多的BAS,在单药治疗

中可将 LDL-C 降低 16%~22%,与其他降脂药物联合使用时,还可以再进一步将 LDL-C 降低 12%~14%。除此之外,在单独使用时,考来维伦也能降低 0.5%的糖化血红蛋白水平^[5],因此也被添加到治疗糖尿病的其他降血糖药物中。由于对肠道功能的不利影响以及导致甘油三酯(triglyceride, TG)升高,这些药物在有胃肠道疾病或高甘油三酯的患者中使用受到限制,它还干扰脂溶性药物的吸收。相比于其他的 BAS,考来维伦具有更高地结合胆汁酸能力和较少的不良反应,故可作为治疗高胆固醇血症的三线药物,在血糖控制方面还有一些额外的优势。BAS 可以作为他汀类降脂药物的补充替代治疗,在他汀类药物合用时效果也有所增加。

1.2 贝特类药物

贝特类药物是过氧化物酶体增殖物激活的受体- α 激动剂,通过诱导过氧化物酶体- β 氧化基因的转录来增加过氧化物酶体的数量,从而达到以下 5 种结果:①诱导脂蛋白酶(lipoprotein lipase, LPL),使富含甘油三酯脂蛋白脂解。②诱导肝脏细胞摄取脂肪酸将其转化为酰基辅酶 A(acyl-CoA)并减少肝脏处 TG 的产生。③增加 LDL 与 LDL-R 的活性,加快 LDL 颗粒的去除。④减少极低密度脂蛋白和 HDL 之间的脂质交换。⑤促进 HDL 的生成并促进胆固醇的逆向运输^[6]。贝特类药物是一种有效的调脂药物,最主要的特征是降低 TG 和增加 HDL 水平。研究证实,尽管存在显著的个体间差异,但贝特类药物可将 TG 降低 70%,HDL-C 增加 5%~20%,它作为单一疗法时也可以降低 ASCVD 风险^[7]。

非诺贝特是目前使用最多的贝特类药物,已经有许多随机对照实验可以证实它在调节血脂方面的显著疗效。在单药治疗时,因此,在降低 LDL-C 和总胆固醇(total cholesterol, TC)方面,非诺贝特不如他汀类药物,但在降低 TG 和升高 HDL-C 水平方面比他汀类药物更为有效。除此之外,非诺贝特还具有降低纤维蛋白原、C-反应蛋白和各种促炎标志物的水平,改善血流介导的扩张,可能是这些作用使非诺贝特可以显著降低一些非致死性大血管事件(如非致死性心肌梗死、血管重建)和某些微血管病变(如截肢、首次激光治疗糖尿病视网膜病变、蛋白尿进展)的风险^[8]。不仅如此,非诺贝特还可以显著降低

在基线时有明显高甘油三酯血症患者的心血管疾病(cardio vascular disease, CVD)事件发生率。一项纳入 13 项随机对照实验,涉及 7 712 例受试者的荟萃分析中得到验证,与单独使用他汀类药物治疗相比,接受非诺贝特联合他汀类药物治疗的患者,LDL-C、TG 和 TC 显著降低,HDL-C 增加,且两组对于肝功能障碍、肌酸激酶和肌肉不良事件的发生率比较,差异无统计学意义^[9]。因此,在改善 HDL-C、TG 水平时,非诺贝特联合他汀类药物治疗效果优于将他汀类药物剂量加倍。相关研究显示,如果以降低 LDL-C 水平为主要目的,将他汀类药物剂量加倍效果更佳^[10]。在临床实际使用方面还是需要根据具体情况来选择给药方案,在以高 TG 和低 HDL-C 水平为特征的动脉粥样硬化性血脂异常中,非诺贝特的治疗效果优于他汀类药物,并且其在改善血管预后方面也有着不错的效果。

1.3 胆固醇吸收抑制剂

依折麦布是首个获得美国食品和药物管理局批准上市的,同时也是目前市面上唯一一种选择性胆固醇吸收抑制剂,通过阻断胆固醇外源性吸收途径来降低血液中的胆固醇。依折麦布与其他降胆固醇类药物不同,它是一种合成的 2-氮杂环丁酮药物,它的作用机制是通过抑制由甾醇转运蛋白尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1(Niemann-Pick C1-like 1, NPC1L1)介导的小肠刷状边界处的胆固醇吸收^[11]。胆固醇除了在肝脏中合成以外,还有一部分是经胃肠道从食物中吸收。依折麦布的作用主要是使来自于饮食中以及胆道来源的脂质胶束无法被吸收,这将导致肝脏细胞内胆固醇池的减少,使得肝脏 LDL 受体表达随之增加,更多的 LDL-C 被肝脏吸收分解,循环中的 LDL-C 因此降低,这可导致 LDL 水平降低 13%~20%^[12]。依折麦布不会增加胆汁酸排泄或抑制肝脏中的胆固醇合成,也不会显著影响脂溶性维生素,包括维生素 A、D 和 E^[12]。这种独特的机制使得依折麦布可以与其他降脂类药物灵活搭配,在他汀类药物治疗之外也起作用。

一项纳入 18 144 例患者的双盲国际试验评估了单独使用辛伐他汀以及联合依折麦布两种用药方式在急性冠脉综合征患者中的效果。研究发现,在他汀类药物治疗中加入依折麦布可使 LDL-C 降低

24%,除此之外该组合不仅将心血管事件的风险降低2%,还将糖尿病患者主要复合终点的相对风险降低14%^[13]。依折麦布的不良反应较少,安全性较好,当加入他汀类药物治疗时,在肌痛、横纹肌溶解、胃肠道效应、转氨酶或肌酐激酶方面均没有显著差异^[14]。当高风险患者不能耐受高强度他汀类药物治疗时,可以改成中等强度的他汀类药物与依折麦布联合治疗。与单独使用高强度他汀类药物相比,添加依折麦布可以更快、更有效地将LDL-C水平减半^[15]。由于这两种药物具有良好的协同作用,因此出现了一款同时含有这两种药物的合剂,名为依折麦布阿托伐他汀钙片,因有效的降脂作用以及减少患者服药的种类,面世之后就受到患者和医生的青睐。在最新的调脂方案专家共识中已经认可依折麦布的作用效果,作为他汀类药物治疗外的一种强有力的降脂剂,与其他的降脂药物共同治疗血脂异常。

1.4 PCSK9 抑制剂

LDL-C 通常是从循环中清除,即通过 LDL 表面的载脂蛋白 B100 与肝脏和肝外组织的 LDL 受体结合后,肝细胞表面的 LDL 受体介导的内吞作用将 LDL-C 吸收进肝细胞内部清除^[16]。正常情况下,LDL 受体在完成上述步骤之后还会不断地循环回细胞表面,继续结合和清除 LDL-C。肝细胞产物 PCSK9 能够分泌到血浆中与 LDL 受体结合,使得 LDL 受体被溶酶体降解,即 PCSK9 降低细胞膜上 LDL 受体的表达,导致游离 LDL-C 不能及时得到清除,从而降低 LDL-C 的清除率,故降低 PCSK9 活性的措施将帮助降低 LDL-C 水平,并降低心血管疾病的风险。目前,主流的两种方法是通过单克隆抗体结合 PCSK9 使其失活或利用基因制剂减少 PCSK9 的表达。

关于第一种用单克隆抗体来抑制 PCSK9 活性的方法,目前已有两种单克隆抗体抑制剂,分别是阿利库单抗(alirocumab)和依洛尤单抗(evolocumab)。关于阿利库单抗的安全性及有效性,在一项大型随机、双盲、安慰剂对照实验中将 18 924 例 40 岁及以上的符合纳入标准的受试者分为阿利库单抗组和安慰剂组。结果显示,在第 4 个月、第 12 个月和第 48 个月,受试者的平均 LDL-C 水平分别下降到 62.7%

(38 mg/dL)、61.0%(42 mg/dL)和 54.7%(53 mg/dL)。阿利库单抗组的全因死亡率降低 17%,总非致命心血管事件减少 13%^[17]。此外,当患者的基线 LDL 水平 ≥ 100 mg/dL 时,使用阿利库单抗的效果更好^[18]。一项关于依洛尤单抗的随机、双盲、安慰剂对照试验,将 27 564 例 LDL-C 水平 ≥ 70 mg/dL 的接受他汀类药物治疗的 ASCVD 患者,分为依洛尤单抗组和安慰剂组。在 48 周时,与安慰剂组相比,在他汀类药物治疗的背景下,用依洛尤单抗抑制 PCSK9,可将 LDL-C 水平降低到 30 mg/dL,抑制动脉粥样硬化的发生和发展。此外,依洛尤单抗抑制 PCSK9 还能降低血脂和心血管疾病的总体风险^[19]。对他汀类药物不耐受史的患者,可以使用依洛尤单抗,发现 LDL-C 水平下降 41%~63%,且无明显不良反应^[20]。

另一种途径的相关制剂是最近欧盟和美国食品和药物管理局批准的 Inclisiran。Inclisiran 是一种首创的皮下给药 siRNA 制剂,它的作用靶点是 PCSK9 的 mRNA,在细胞内环境中,它与 PCSK9 的 mRNA 结合后,诱导内切酶水解 PCSK9 mRNA,从而抑制 PCSK9 mRNA 表达。此外,因为 Inclisiran 的生物半衰期较长,每年只需给药 2 次,便可以使 LDL-C 持续降低^[21],这样有利于提高患者依从性,此研究在 I 期试验中也得到验证。与安慰剂组相比,接受 Inclisiran 治疗的患者,循环中的 PCSK9 蛋白平均降低 70%,LDL-C 水平降低 40%^[22]。在目前发表的关于 Inclisiran 的研究中,短期内安慰剂组和药物治疗组的不良反应发生频率相似^[23],但是由于 Inclisiran 半衰期过长,它的不良反应可能需要在几年后才能得知,所以任何潜在的长期有害影响都很难逆转。虽然 Inclisiran 可以破坏 PCSK9 和降低 LDL-C 水平,但它对心血管疾病患者临床结局的影响还没有得到大量数据支撑。皮下注射 Inclisiran 是可行的,可以为未来预防 ASCVD 事件的发生。无论是单克隆抗体还是 siRNA,在降低 LDL-C 方面的效果都是令人满意的,不过高昂的价格使得其还不能为大众广泛使用,随着技术的发展,相信在不久的将来其价格能降低到为大众所接受。PCSK9 抑制剂及 Inclisiran 作用机制如图 1 所示。

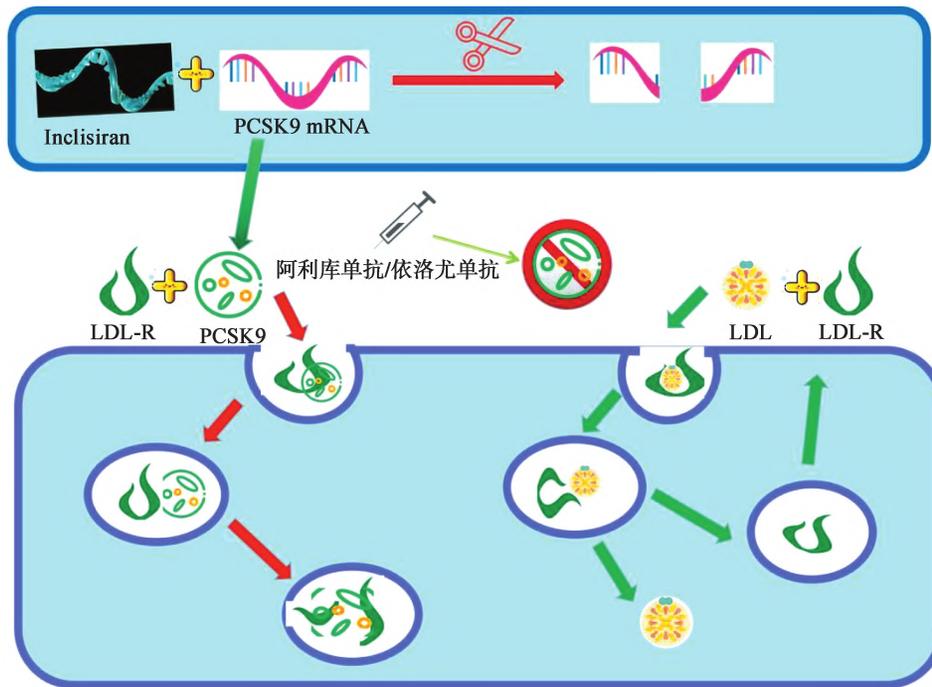


图 1 PCSK9 抑制剂及 Inclisiran 作用机制

2 正在研究的降脂药物

2.1 CETP 抑制剂

胆固醇酯转移蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 是一种血浆糖蛋白,其作用是将胆固醇酯从 HDL 转移给富含 TG 的 LDL 和极低密度脂蛋白,同时将 TG 逆向转运给 HDL。通过抑制 CETP 活性,可以提高血浆中 HDL-C 水平,因此 CETP 抑制剂有望发展成为新型治疗动脉粥样硬化的药物。然而,在大型 III 期前瞻性随机对照试验中,研究了 4 种 CETP 抑制剂^[24]: torcetrapib, dalcetrapib, evacetrapib 和 anacetrapib,但是结果都难以达到预期。在一项涉及 15 067 例心血管风险高的患者随机双盲研究中,表明 torcetrapib 使 HDL 增加 72%, LDL 降低 25%, TG 降低 9%。但由于脱靶效应造成的血压以及血浆醛固酮水平升高,导致死亡风险增加,因此实验不得被终止。在一项纳入 15 871 例近期患有急性冠脉综合征患者的随机对照试验中,研究发现, dalcetrapib 使 HDL 上升 35%,对 LDL 无显著影响,且并未降低

复发 CVD 的风险。在一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期试验中,研究表明,虽然 evacetrapib 组 HDL-C 水平平均上升 130%, LDL-C 水平平均降低 31.1%,但与安慰剂组相比并没有降低 CVD 事件发生。在相关的随机、双盲、安慰剂对照试验中,与安慰剂组相比, anacetrapib 组的 HDL-C 水平平均升高 1.12 mmol/L, HDL-C 的平均水平降低 17.0 mmol/L, 尽管 anacetrapib 减少了 CVD 发生率,但是并没有降低死亡率。虽然在抑制剂开发方面的成果不太理想,但是近些年有学者通过临床试验和药物靶点孟德尔随机化来比较 CETP 和 PCSK9,发现 CETP 仍是预防冠心病的有效靶标^[25]。总而言之,虽然前 3 个抑制剂临床结果不是很理想,但是 anacetrapib 还是看到了一些希望,并且 CETP 这个药物靶点也经过专家验证是有效的,相信在不久的将来能够研发出令人满意的 CETP 抑制剂。CETP 抑制剂作用机制如图 2 所示。

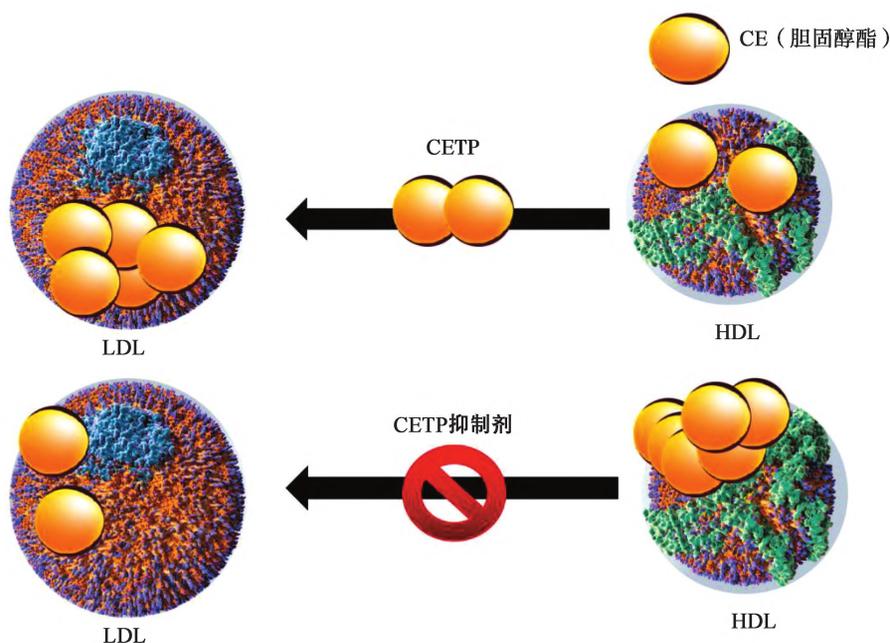


图2 CETP抑制剂作用机制

2.2 苯培多酸

苯培多酸是一种线性链分子,可作为三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)的选择性拮抗剂,它是脂肪酸和胆固醇生物合成的一个重要的酶,它位于羟基甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(HMG-CoA)(即他汀类药物作用靶点)的上游,催化柠檬酸转化为草酰乙酸和乙酰辅酶A,乙酰辅酶A用于脂肪酸或胆固醇的生物合成^[26]。苯培多酸是一种前药,其在肝脏中转化为活性形式,与他汀类药物相比,作用部位相近且原理相似。苯培多酸主要优点是不会引起肌病,故可以作为他汀类药物的替代药物。在一个纳入3 623例服用最大耐受他汀类药物的患者中,关于苯培多酸的Ⅲ期临床随机试验中发现,在最大耐受他汀类药物组中,LDL-C下降18%,在他汀类药物不耐受组中,LDL-C下降24%。但是与安慰剂组相比,苯培多酸组更频繁地引起一些不良事件,包括尿酸水平升高、痛风、肾小球滤过率降低和肝酶水平升高^[27]。目前正在进行的相关试验,对14 014例他汀类药物不耐受患者进行研究,评估苯培多酸在无他汀类药物背景降低急性心血管事件风险的能力^[28]。

苯培多酸在机制上与他汀类药物相近,没有他汀类药物引起的不良反应,但是它的一些不良反应

对肾脏压力较大,需要后续更多的研究数据来帮助更好地做出选择。

2.3 依维那单抗

依维那单抗是血管生成素样蛋白3(ANGPTL3)的单克隆抗体,通过调节脂蛋白脂肪酶活性进行调脂^[29],不依赖LDL受体。一项纳入568例受试者的随机对照研究发现,相较于安慰剂组,依维那单抗组显著降低LDL-C水平,平均降低48%,无显著不良反应^[30]。因此,对于LDL受体活性较低的纯合子家族性高胆固醇血症患者来说是一个新的治疗方向。依维那单抗于2021年在美国被批准作为LDL-C降低疗法的辅助治疗,用于治疗12岁及以上的纯合子家族性高胆固醇血症患者。

2.4 反义寡核苷酸药物

除了以上这些降脂药物外,目前将人载脂蛋白CⅢ(ApoCⅢ)作为降脂治疗靶点的反义寡核苷酸药物,例如Volanesorsen。在正常情况下,ApoCⅢ蛋白抑制脂蛋白脂肪酶和肝脂肪酶活性,导致肝脏对乳糜微粒和TRL的摄取减少。Volanesorsen通过促进核糖核酸酶H1介导的降解反应来限制ApoCⅢmRNA的可用性,从而降低ApoCⅢ水平^[31]。此前对于患有家族性乳糜微粒血症综合征的患者,没有一项适合的治疗方案。这类患者在接受贝特类药物和

他汀类药物治疗后的反应各不相同,许多患者仍易患胰腺炎,主要的治疗方法还是通过长期限制饮食中的总脂肪含量。Volanesorsen 已经被证实可将 TG 水平降低 70%~80%,并且降低胰腺炎的发病率,改善家族性乳糜微粒血症综合征患者的健康状况^[32]。尽管 Volanesorsen 在降低 TG 和 CM 方面效果显著,但是同时伴随着 LDL 的增加。由于 Volanesorsen 耐受性良好,并且血小板减少的不良反应与给药量呈正相关,当药物剂量减小或是停药后则逐渐恢复,因

此美国食品和药物管理局批准 Volanesorsen 对家族性乳糜微粒血症综合征受试者的治疗^[33]。虽然在短期研究中,该药物在降低靶向脂质参数方面显示出强大的效果,但这些药物在降低 ASCVD 患者心血管结局风险方面仍需要验证,同时由于此类药物相较于小分子药物,半衰期长,故必须在长期研究中证明此类药物的安全性。脂质代谢与降脂药物的部位和靶点如图 3 所示。

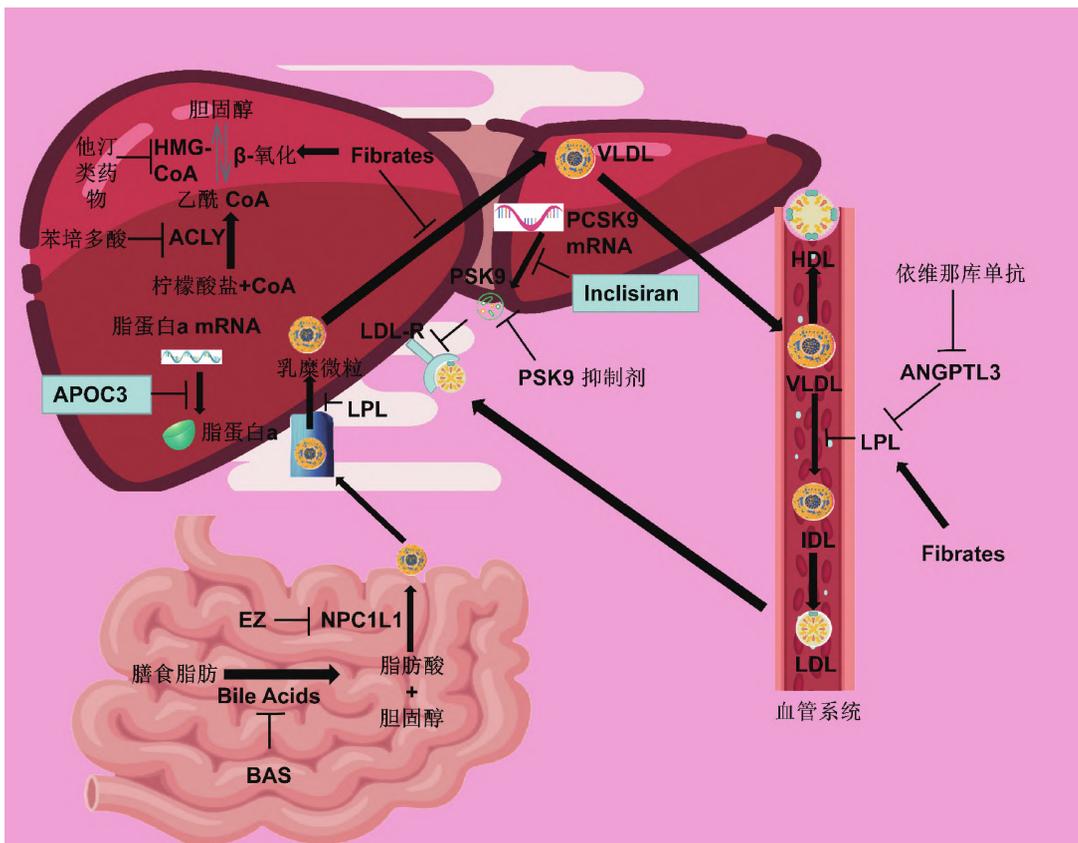


图 3 脂质代谢与降脂药物的部位和靶点

3 结语

多年来,不可否认作为降脂治疗支柱的他汀类药物对心血管疾病的一级预防和降脂的作用,不过还是有许多患者不能达到指南要求的脂质水平。随着新的调脂靶点发现,如 BAS、贝特类药物、依折麦布、PCSK9 抑制剂以及 CETP 抑制剂等非他汀类降脂药物也随之被发现,它们在单独或联合他汀类药物使用过程中均表现出一定的特点,为调脂治疗方面提供更多的选择。此外,越来越多的基因调脂药

物仍在试验和研究。作为医疗工作者应当了解指南建议的进展情况,为患者提供最佳的循证药物和可用疗法,提高患者的生命质量。

参考文献:

[1] LUCCHI T. Dyslipidemia and prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in the elderly [J]. Minerva Med, 2021,112(6):804-816.
 [2] COMMITTEE W, LLOYD-JONES D M, MORRIS P B, et

- al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American college of cardiology solution set oversight committee[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022,80(14): 1366-1418.
- [3] CHIANG J Y L. Bile acid metabolism and signaling[J]. *Compr Physiol*, 2013,3(3):1191-1212.
- [4] ISLAM S, SHARIF A, KWAN N, et al. Bile acid sequestrants for hypercholesterolemia treatment using sustainable biopolymers: recent advances and future perspectives[J]. *Mol Pharm*, 2022,19(5):1248-1272.
- [5] SONNETT E, LEVIEN T L, NEUMILLER J J, et al. Colesevelam hydrochloride for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Ther*, 2009,31(2):245-259.
- [6] STAELS B, DALLONGEVILLE J, AUWERX J, et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism[J]. *Circulation*, 1998,98(19):2088-2093.
- [7] LAUFS U, PARHOFERK G, GINSBERG H N, et al. Clinical review on triglycerides[J]. *Eur Heart J*, 2020,41(1): 99-109c.
- [8] KEATING M. Fenofibrate: a review of its lipid-modifying effects in dyslipidemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011,11(4): 227-247.
- [9] GENG Q, REN J Y, CHEN H, et al. Adverse events following statin-fenofibrate therapy versus statin alone: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013,40(3):219-226.
- [10] OUWENS M J N M, NAUTA J, ANSQUER J C, et al. Systematic literature review and meta-analysis of dual therapy with fenofibrate or fenofibric acid and a statin versus a double or equivalent dose of statin monotherapy[J]. *Curr Med Res Opin*, 2015,31(12):2273-2285.
- [11] BRARK S. Ezetimibe (zetia) [J]. *Med J Armed Forces India*, 2004,60(4):388-389.
- [12] GRUNDYS 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.
- [13] CANNON P, BLAZING M A, GIUGLIANO R P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2015,372(25):2387-2397.
- [14] KASHANI A, SALLAM T, BHEEMREDDY S, et al. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials[J]. *Am J Cardiol*, 2008,101(11):1606-1613.
- [15] GRASSI G, DEL PINTO R, AGABITI ROSEI C, et al. Reduction of high cholesterol levels by a preferably fixed-combination strategy as the first step in the treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia and high/very high cardiovascular risk: a consensus document by the Italian society of hypertension[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2022,29(2):105-113.
- [16] SEIDAHN G, AWAN Z, CHRÉTIEN M, et al. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health[J]. *Circ Res*, 2014, 114(6):1022-1036.
- [17] SZAREK M, WHITEH D, SCHWARTZ G G, et al. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019,73(4):387-396.
- [18] SCHWARTZ G G, STEG P G, SZAREK M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018,379(22):2097-2107.
- [19] SABATINEM S, GIUGLIANO R P, KEECH A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017,376(18):1713-1722.
- [20] SULLIVAN D, OLSSON G, SCOTT R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial[J]. *JAMA*, 2012,308(23):2497-2506.
- [21] STOECENBROEKER M, KALLEND D, WIJNGAARD P L, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program[J]. *Future Cardiol*, 2018,14(6):433-442.
- [22] FITZGERALD K, FRANK-KAMENETSKY M, SHULGAMORSKAYA S, et al. 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 [J]. *Lancet*, 2014, 383(9911):60-68.

- [23] DYRBUŠ K, GASIOR M, PENSON P, et al. Inclisiran- New hope in the management of lipid disorders? [J]. *J Clin Lipidol*, 2020,14(1):16-27.
- [24] 许璨, 龚朵, 刘厂辉, 等. 高密度脂蛋白功能研究新进展[J]. *生理科学进展*, 2022,53(5):363-367.
- [25] SCHMIDTA F, HUNT N B, GORDILLO-MARAÑÓN M, et al. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) as a drug target for cardiovascular disease [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):5640.
- [26] PINKOSKYS L, NEWTON R S, DAY E A, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis [J]. *Nat Commun*, 2016,7:13457.
- [27] BANACH M, DUELLP B, GOTTO A M Jr, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(10): 1124-1135.
- [28] NICHOLLS S, LINCOFFA M, BAYS H E, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance [J]. *Am Heart J*, 2021,235: 104-112.
- [29] DEWEYF E, GUSAROVA V, DUNBAR R L, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(3): 211-221.
- [30] JIN M L, MENG F H, YANG W W, et al. Efficacy and safety of evinacumab for the treatment of hypercholesterolemia: a meta-analysis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(3):394-402.
- [31] ROCHAN A, EAST C, ZHANG J, et al. ApoCIII as a cardiovascular risk factor and modulation by the novel lipid-lowering agent volanesorsen [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017,19(12):62.
- [32] ESAN O, WIERZBICKIA S. Volanesorsen in the treatment of familial chylomicronemia syndrome or hypertriglyceridaemia: design, development and place in therapy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020,14:2623-2636.
- [33] CALCATERRA I, LUPOLI R, DI MINNO A, et al. Volanesorsen to treat severe hypertriglyceridaemia: a pooled analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur J Clin Invest*, 2022,52(11):e13841.

[收稿日期:2023-09-18]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:李佳睿]