

# 小干扰RNA英克司兰在2型糖尿病合并血脂异常患者中的研究进展

刘美彤<sup>1</sup>, 孙昕昞<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>北华大学临床医学院, 吉林 吉林

<sup>2</sup>北华大学附属医院全科医学科, 吉林 吉林

收稿日期: 2025年10月14日; 录用日期: 2025年11月8日; 发布日期: 2025年11月19日

## 摘要

2型糖尿病(T2DM)患者常合并血脂异常, 显著增加动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)风险。传统降脂治疗虽有效, 但部分患者仍难以达标。英克司兰作为一种新型小干扰RNA (siRNA)药物, 通过靶向抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK9)合成, 显著降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。本文综述英克司兰的作用机制、临床疗效与安全性, 重点探讨其在T2DM合并血脂异常患者中的应用价值。多项ORION系列研究显示, 英克司兰可持久降低LDL-C约50%, 半年一次给药显著提高依从性, 且对血糖代谢无不良影响, 为该类患者提供了新的治疗策略。

## 关键词

英克司兰, 2型糖尿病, 血脂异常, 疗效, 低密度脂蛋白胆固醇

# Research Progress on Inclisiran, a Small Interfering RNA, in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Dyslipidemia

Meitong Liu<sup>1</sup>, Xinyi Sun<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Beihua University, Jilin Jilin

<sup>2</sup>Department of General Practice, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: October 14, 2025; accepted: November 8, 2025; published: November 19, 2025

\*通讯作者。

文章引用: 刘美彤, 孙昕昞. 小干扰 RNA 英克司兰在 2 型糖尿病合并血脂异常患者中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 1717-1724. DOI: 10.12677/acm.2025.15113273

## Abstract

Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) commonly present with dyslipidemia, which markedly increases the risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Although conventional lipid-lowering therapies are effective, many patients fail to achieve target lipid levels. Inclisiran, a novel small interfering RNA (siRNA) medicine, lowers low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) by specifically inhibiting the hepatic synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). This review summarizes the mechanism of action, clinical efficacy, and safety profile of inclisiran, with a focus on its therapeutic potential in patients with T2DM and dyslipidemia. Data from multiple ORION clinical trials have demonstrated that inclisiran provides a sustained reduction of approximately 50% in LDL-C levels, with a twice-yearly dosing regimen that improves treatment adherence. Importantly, inclisiran shows no adverse impact on glucose metabolism, offering a promising lipid-lowering strategy for this high-risk population.

## Keywords

Inclisiran, Type 2 Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, Efficacy, Low-Density Lipoprotein Cholesterol

Copyright © 2025 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

糖尿病(diabetes mellitus, DM)作为一种常见的慢性代谢性疾病,其患病人群庞大,发病率在全球范围内呈逐年上升趋势[1] [2],其中 2 型糖尿病(T2DM)患者合并血脂异常的患病率明显高于非 DM 人群,是 DM 最常见的合并症之一[3] [4]。血脂异常的特征包括低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和甘油三酯(TG)升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低[5]。这种代谢紊乱显著增加了动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的风险[6],以 ASCVD 为主的心血管疾病是我国居民首要的死亡原因[7]。因此,对于 T2DM 合并血脂异常患者,通常以降低 ASCVD 风险为降脂治疗目标[8]。

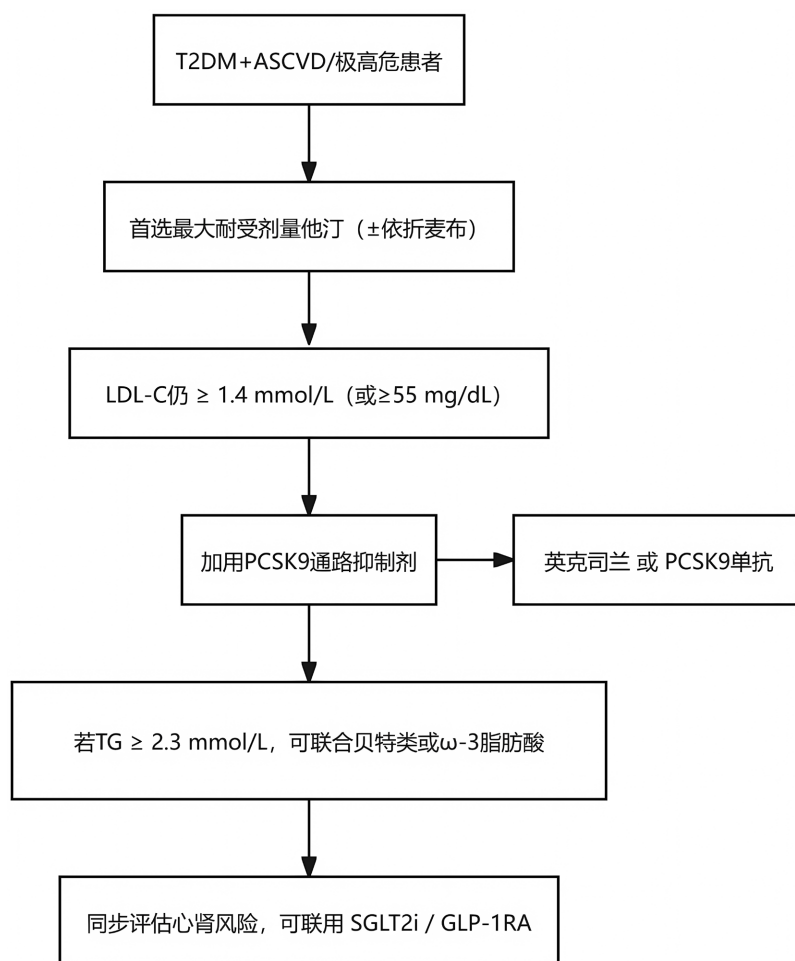
传统降脂治疗以他汀类药物为主,麦布类通常作为他汀单药治疗效果不理想时的补充药物[9] [10]。但不少患者在他汀合并麦布的最大耐受剂量治疗下仍无法达到目标水平,ASCVD 风险依旧存在[11] [12]。因此,开发长效、安全、依从性高的新型降脂药物成为临床迫切需求。近年来前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9)抑制剂成为研究热点。其中英克司兰(Inclisiran)作为全球首个小干扰 RNA (siRNA)类降脂药物,切合了这些要求,成为临床热点[13]。根据 2023 年欧洲 ESC/EAS 血脂管理指南和中国成人血脂管理指南,英克司兰被推荐用于 ASCVD 及极高危患者在接受最大耐受剂量他汀和/或依折麦布治疗后 LDL-C 仍未达标时的进一步强化降脂方案,见图 1。本文通过探讨 siRNA 英克司兰在 T2DM 合并血脂异常患者中的降脂效果,为这些患者找到新的降脂策略,从而降低 T2DM 合并 ASCVD 风险以及心血管事件,提高 T2DM 患者的生存质量。

## 2. 英克司兰的作用机制

PCSK9 是一种肝源性分泌蛋白,它可与肝细胞表面的 LDL 受体结合并致其降解,从而导致 LDL-C 水平升高。PCSK9 单抗的降 LDL-C 作用就是通过抢先结合 PCSK9 蛋白,阻断其与 LDL 受体相结合,来

降低血清中 LDL-C 水平[14] [15]。而英克司兰是一种小干扰 RNA, 通过与 N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)偶联, 使药物能被肝细胞特异性摄取。进入肝细胞后, 英克司兰进入 RNA 诱导沉默复合体(RISC), 导致 PCSK9 mRNA 降解, 从而阻断 PCSK9 蛋白的合成[16]-[18]。PCSK9 的主要功能是促进低密度脂蛋白受体(LDLR)的降解, 减少胆固醇清除[19][20]。通过降低 PCSK9 水平, 英克司兰能够增加 LDLR 循环利用, 增强血浆 LDL-C 清除效率。

与 PCSK9 单抗相比, 英克司兰的特点是阻断蛋白生成而非中和已存在的蛋白, 其药代学特性使其每半年皮下注射一次即可维持降脂效果[21] [22]。研究表明[23], 英克司兰能使 PCSK9 水平长期下降 80% 以上, LDL-C 平均降低约 50%, 疗效稳定直至下一次给药, 这一特点大大提高了患者依从性, 也减少了医疗资源消耗。



**Figure 1.** Lipid management pathway in patients with T2DM and ASCVD or very high cardiovascular risk (2023 ESC/EAS and Chinese guidelines)

**图 1.** T2DM 合并 ASCVD 或极高危患者血脂管理路径(根据 2023 ESC/EAS 与中国指南)

### 3. 英克司兰与传统降脂药物

传统的降脂药物他汀类和依折麦布等主要作用于胆固醇的合成与吸收途径, 他汀通过抑制肝脏内胆固醇合成的关键酶 HMG-CoA 还原酶来发挥降脂作用, 依折麦布则通过抑制肠道对胆固醇的吸收来降低血清中胆固醇含量。与英克司兰这种 siRNA 药物不同, 他们是在蛋白质水平进行调控。并且他汀和麦布

需要每日口服给药, 要求患者长期坚持, 对于患者的依从性挑战较大, 漏服更是直接影响降脂效果。而英克司兰采用皮下注射给药的方式, 在初次注射后, 第三个月注射一次, 此后每半年仅需注射一次即可达到降脂效果[24][25]。根据 ORION9、ORION10、ORION11 的实验数据[23][26]-[28], 在他汀的治疗基础上注射英克司兰, 更是可以达到降低 LDL-C 水平的 54%, 非 HDL-C 水平下降 42.6%, ApoB 水平下降 40%, PCSK9 水平下降 65%, LP(a)水平下降 19.5%。英克司兰的 ORION-18 研究和 VICTORION-Mono 试验显示在亚洲和中国人群中展现出显著的疗效。

4. 英克司兰的疗效与安全性

英克司兰的临床安全性证据主要来自 ORION 系列试验[29], 不同研究覆盖了杂合子家族性高胆固醇血症(HeFH)、ASCVD 以及 ASCVD 高危患者人群, 结果在不同国家和地区保持一致, 见表 1。

Table 1. Inclisiran clinical studies  
表 1. 英克司兰的临床研究

| 试验       | 入组标准                         | 样本量    | 基线 LDL-C (mmol/L) | 干预方案                                     | 主要终点(LDL-C 变化, 510 天) | 主要结论                |
|----------|------------------------------|--------|-------------------|------------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| ORION-9  | HeFH 患者, 接受最大耐受他汀 ± 依折麦布     | 482 例  | 3.9               | 英克司兰 300 mg SC, 0、90 天, 之后每 6 月一次 vs 安慰剂 | -47.9% (P < 0.001)    | 持续显著降低 LDL-C, 安全性良好 |
| ORION-10 | ASCVD 患者, LDL-C ≥ 1.8 mmol/L | 1561 例 | 2.7               | 同上                                       | -53.3% (P < 0.001)    | 疗效稳定, 注射部位反应轻微      |
| ORION-11 | 欧洲及南非 ASCVD 或等危患者            | 1617 例 | 2.9               | 同上                                       | -54.0% (P < 0.001)    | 降脂幅度与 ORION-10 一致   |
| ORION-18 | 中国 ASCVD 或高危患者               | 241 例  | 3.4               | 英克司兰 300 mg SC, 0、90 天, 每 6 月一次 vs 安慰剂   | -55.2% (P < 0.001)    | 疗效与国际数据一致, 耐受性良好    |

ORION-9 实验[26]针对 HeFH 患者, 共纳入 482 例患者, 所有人均在最大耐受量他汀基础上治疗, 部分还联合依折麦布。将患者随机分为英克司兰组和安慰剂组, 于基线、第 90 天、此后每 6 个月一次的频率给药, 随访 540 天。结果显示, 第 540 天英克司兰组 LDL-C 平均下降 39.7%, 安慰剂组平均上升 8.2%, 差异值为 47.9% (P < 0.001)。除 LDL-C 外, 英克司兰组的总胆固醇、非 HDL-C、载脂蛋白 B 等指标也显著下降。亚组分析显示, 无论基线 LDL-C 水平高低, 疗效均稳定一致。整体不良事件发生率与对照组相似, 注射部位反应轻微。

ORION-10 实验[27]在美国进行, 共纳入 1561 例 ASCVD 患者, 按照与 ORION9 实验同样的分组方式进行给药。英克司兰组 LDL-C 平均下降 52.3%, 安慰剂组上升 1.0%, 差异为 53.3% (P < 0.001)。同时, 总胆固醇、非 HDL-C 和载脂蛋白 B 等指标的降低幅度与 LDL-C 下降趋势一致。值得注意的是, 糖尿病患者亚组的疗效与整体人群一致, 未见血糖代谢方面的不良影响。ORION-11 实验[27]在欧洲和南非开展, 共纳入 1617 例患者, 其中 90%为 ASCVD, 余下为高危等效疾病, 且患者 LDL-C 水平需≥2.6 mmol/L。第 510 天结果显示, 接受英克司兰治疗的患者 LDL-C 水平显著降低, 与安慰剂组相比, 英克司兰组 LDL-C 下降了 49.9%, 而安慰剂组 LDL-C 上升了 4.0%, 两组间的差异达到了 54.0% (P < 0.001)。总胆固醇、非 HDL-C 和载脂蛋白 B 等指标有不同程度地降低。英克司兰组安全性与安慰剂组接近。

英克司兰在长期血脂管理中也呈现出良好结果。ORION-8 实验[28][30]是一项开放标签的长期延伸研究, 共纳入来自 ORION-9/10/11 的 3680 名患者, 随访时间超过三年。结果显示英克司兰组 LDL-C 降

低幅度长期维持在 44%~51%，血浆 PCSK9 水平持续抑制达 80%以上。并且在长期观察期间未发现新的安全性风险，不良事件主要为轻度注射部位反应，且发生率随时间下降。这一结果证明英克司兰在长期慢性管理中具备良好的稳定性。

英克司兰是否适合我们中国人呢？在 ORION-18 研究中英克司兰体现了和国外人群一致的有效性、安全性。ORION-18 实验[31]是针对中国人群的注册性研究，实验共纳入 241 例患者，选取在最大耐受剂量他汀(部分合并依折麦布)治疗下 LDL-C 仍不达标的人群。第 510 天结果显示，英克司兰组 LDL-C 下降 51.5%，而安慰剂组 LDL-C 上升 3.7%，这一差异在统计上是显著的( $P < 0.001$ )，与 ORION-18 研究中中国大陆 ASCVD 患者在 330 天后通过安慰剂校正的 LDL-C 降幅 61.16%相一致。次要终点如总胆固醇、非 HDL-C、载脂蛋白 B 均有改善，进一步证明英克司兰可以改善多种血脂指标。安全性与安慰剂组接近，仅见轻度注射部位反应。此研究结果表明，英克司兰在中国人群中的疗效与国际数据一致，为英克司兰在中国人群中的临床应用提供首批证据。

除了单个临床试验，系统性回顾和 Meta 分析也为英克司兰的降脂疗效提供有力证据。Yu 等(2023)[32]的分析显示，英克司兰在高脂血症人群中 LDL-C 降低幅度显著，平均约 50%，此外，TC、非 HDL-C、ApoB 均出现明显下降，并且对血糖无负面影响。这也为 T2DM 合并血脂异常患者的应用提供了安全性保障。但作者同时指出，目前大多数研究随访时间较短，缺乏长期结局性试验结果。一项对于 ORION-1 试验长达 4 年的拓展研究(ORION-3 试验)[33]表明英克司兰对于患者的长期慢性管理具有显著作用，在 4 年随访中，LDL-C 持续降低约 47.5%，且降幅稳定，未出现衰减，其他脂质指标亦保持显著下降。总体来看，无论在欧美还是中国人群，英克司兰都表现出一致的疗效和良好的耐受性。

## 5. 英克司兰在 DM 人群中的安全性与有效性

2 型糖尿病(T2DM)患者常合并血脂异常，这类人群不仅对降脂药物的疗效有需求，也对药物是否会影响血糖代谢格外敏感。英克司兰作为 PCSK9 通路抑制剂，最初也被担心可能干预糖代谢，因此在 ORION 系列试验和后续 Meta 分析中，研究者特别关注了血糖相关结局。多项大型随机对照试验均表明，糖尿病亚组患者的降脂幅度与总体人群一致。在 ORION-10 与 ORION-11 试验的糖尿病患者亚组中，英克司兰在 510 天时使 LDL-C 降低幅度接近 50%，与非糖尿病患者相比无明显差异。这一结果与《欧洲心脏病预防杂志》上发表的 ORION 研究事后分析数据一致，该数据显示无论患者正在接受何种基础降脂治疗，英克司兰均能持续有效地降低 LDL-C 水平。在 HeFH 患者的 ORION-9 试验中，也有部分糖尿病患者被纳入，分析同样显示英克司兰对 LDL-C 和非 HDL-C 的降低效果与非糖尿病者相似。一项汇总 ORION-1、9、10 和 11 的数据[27]确认，长期使用英克司兰不会增加血糖异常或 DM 风险。此外，ORION-18 试验尽管未单独发布糖尿病亚组的详细数据，但总体结果显示英克司兰在中国患者中 LDL-C 平均下降 51.5%，且安全性与安慰剂相近，提示疗效在中国糖尿病人群中应同样稳定。

在高危患者管理中，DM 常伴随其他并发症，其中糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是 DM 最常见的微血管并发症之一，其最终可发展为慢性肾功能衰竭。DM 患者发生终末期肾衰竭的可能性是正常人的十倍[34]。国际糖尿病联合会(IDF)报告称，40%的糖尿病患者可能发生终末期肾衰竭。因此传统降脂药物在肾功能不全患者中使用受到限制，而英克司兰在这类人群中的药代学与安全性与其他人未见明显差异。ORION-7 研究[35]是一项针对肾功能不全患者的药代动力学与药效学试验，结果显示轻中度 CKD 患者的药物清除和血药浓度与肾功能正常者差异不大，LDL-C 降低幅度相近，且未发现额外安全性风险。

## 6. 英克司兰在 T2DM 血脂异常谱中的作用及联合降糖药物的前景

2 型糖尿病患者的血脂异常不仅表现为 LDL-C 升高，还常伴有高甘油三酯(TG)和低高密度脂蛋白胆

固醇(HDL-C)的“动脉粥样硬化型血脂谱”。现有研究表明, 英克司兰主要作用于 PCSK9-LDLR 通路, 对 LDL-C 及载脂蛋白 B 的降低最为显著, 但对 TG 和 HDL-C 影响有限。Meta 分析显示, 英克司兰治疗可使 LDL-C 下降约 50%, 非 HDL-C 下降约 45%, ApoB 下降 43%, 而 TG 仅下降约 12%, HDL-C 变化不显著。这提示其在糖尿病“高 TG-低 HDL”表型中的作用有限, 仍需与其他药物联合。

与 SGLT2 抑制剂(SGLT2i)和 GLP-1 受体激动剂(GLP-1RA)的联合应用具有理论优势。SGLT2i 和 GLP-1RA 均能改善胰岛素抵抗、降低炎症水平, 并在 ASCVD 二级预防中具有心血管获益。将英克司兰与这些药物联合, 可实现“心肾代谢三重风险”干预。当前尚无 RCT 直接比较英克司兰在不同糖尿病表型(如肥胖型、胰岛素抵抗型)中的差异疗效, 但从机制推测, 胰岛素抵抗型患者因肝合成 PCSK9 水平更高, 可能对英克司兰反应更显著。未来研究可进一步探索这一方向。

## 7. 心血管结局的前瞻性展望

研究表明[36]-[39] LDL-C 每降低 1 mmol/L, 主要血管事件的相对风险就降低 19%。10 年 ASCVD 风险较低的患者相对风险降低幅度更大, 是否患有糖尿病和慢性肾脏病的相对风险降低没有差异。因此, 对于 2 型糖尿病患者 LDL-C 的数值是衡量 ASCVD 事件发生率的重要指标。从各项研究来看, Inclisiran 在真实世界中表现出强大的降脂疗效, 并通过其方便的给药方案提高了依从性, 从而实现了显著的 LDL-C 降低。但与 RCT 仍存在差距, 这种差距提示, 未来在心血管结局研究中, 需要同时关注真实世界疗效与依从性, 以确保药物在高危人群中的实际获益。

ORION-9、ORION-10 和 ORION-11 等试验均显示了英克司兰显著降低 LDL-C 水平, 一项汇总分析表明, 该药物可使主要心血管事件(MACE)发生率降低 26%。但为更好地研究 CVOT 结局, ORION-4 [29] 设计纳入约 15,000 名 ASCVD 患者, 在基线、90 天以及此后每 6 个月注射英克司兰或安慰剂, 随访约五年, 主要终点为心血管死亡、心肌梗死和卒中的复合指标, 该研究预计于 2026 年公布结果。

总的来说, 现有证据表明英克司兰在降低 LDL-C 方面疗效稳定, 且在不同人群和真实世界环境中保持一致, 但对于终点事件的影响尚未完全确定。

## 8. 小结与展望

英克司兰作为一种创新的 siRNA 降脂药物, 通过与 N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)结合实现肝细胞特异性递送, 进入细胞后介导 PCSK9 mRNA 降解, 从而减少 PCSK9 蛋白表达, 增强低密度脂蛋白受体回收, 显著提升 LDL-C 的清除能力, 这为 2 型糖尿病合并血脂异常的患者提供了新的治疗方向。英克司兰多项临床试验均证实持续良好的降脂效果, 可使 LDL-C 平均下降约 50%, 并还有效降低非 HDL-C、ApoB 及 Lp(a)等多种血脂参数。英克司兰每半年一次的给药频率大大提升用药便利性和长期依从性, 弥补了传统每日口服药物的不足。在 ORION-18 研究中证实, 在 T2DM 患者中, 英克司兰降脂疗效显著, 并且未发现血糖波动或糖尿病风险增加, 这显示出可靠的代谢安全性。英克司兰在轻中度慢性肾脏病患者中表现出与肾功能正常者相近的药代动力学特征和安全性, 在此类患者中可以安全使用。英克司兰整体耐受良好, 主要不良事件局限于轻度、短暂的注射部位反应, 无严重不良事件。长期研究也显示了药物疗效持久且未出现新的安全风险。尽管如此, 英克司兰对心血管硬终点(如心源性死亡、心肌梗死和卒中)的影响尚需进一步验证。目前该药成本仍较高, 一定程度上限制了普及。若未来结局研究证实其心血管保护效益, 并结合其用药频率低的优势, 可能在高危患者群体中展现出显著的成本效益优势。

总之, 英克司兰为传统降脂药物治疗不达标, 或不耐受传统降脂药物副作用的 2 型糖尿病合并血脂异常患者提供了重要新选择。今后需进一步积累其在特殊人群中的使用经验, 深化心血管结局证据, 并探索与其他降脂及降糖药物的联合治疗策略, 以实现更全面的大血管及代谢管理。

## 参考文献

- [1] Magliano, D.J., Boyko, E.J. and IDF Diabetes Atlas 10th Edition Scientific Committee (2021) IDF Diabetes Atlas. 10th Edition, International Diabetes Federation.
- [2] Roglic, G. (2016) WHO Global Report on Diabetes: A Summary. *International Journal of Noncommunicable Diseases*, **1**, 3-8. <https://doi.org/10.4103/2468-8827.184853>
- [3] Mottillo, S., Filion, K.B., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P., *et al.* (2010) The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, **56**, 1113-1132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.034>
- [4] Tomic, D., Shaw, J.E. and Magliano, D.J. (2022) The Burden and Risks of Emerging Complications of Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, **18**, 525-539. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00690-7>
- [5] Lin, C.F., Chang, Y.H., Chien, S.C., *et al.* (2018) Epidemiology of Dyslipidemia in the Asia Pacific Region. *International Journal of Gerontology*, **12**, 2-6.
- [6] Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., *et al.* (2010) Efficacy and Safety of More Intensive Lowering of LDL Cholesterol: A Meta-Analysis of Data from 170,000 Participants in 26 Randomised Trials. *The Lancet (London, England)*, **376**, 1670-1681.
- [7] Han, C., Liu, F., Yang, X., Chen, J., Li, J., Cao, J., *et al.* (2018) Ideal Cardiovascular Health and Incidence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease among Chinese Adults: The China-PAR Project. *Science China Life Sciences*, **61**, 504-514. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9281-6>
- [8] 肖扬, 于碧莲. 糖尿病患者血脂管理中国专家共识(2024 版) [J]. 中国循环杂志, 2024, 39(4): 322-341.
- [9] Gallego-Colon, E., Daum, A. and Yosefy, C. (2020) Statins and PCSK9 Inhibitors: A New Lipid-Lowering Therapy. *European Journal of Pharmacology*, **878**, Article 173114. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173114>
- [10] Banach, M. and Penson, P.E. (2021) Lipid-Lowering Therapies: Better Together. *Atherosclerosis*, **320**, 86-88. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.009>
- [11] Silveira Rossi, J.L., Barbalho, S.M., Reverete de Araujo, R., Bechara, M.D., Sloan, K.P. and Sloan, L.A. (2022) Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases: Going beyond Traditional Risk Factors. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **38**, e3502. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3502>
- [12] Ference, B.A., Graham, I., Tokgozoglu, L. and Catapano, A.L. (2018) Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *Journal of the American College of Cardiology*, **72**, 1141-1156. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.046>
- [13] Ray, K.K., Landmesser, U., Leiter, L.A., Kallend, D., Dufour, R., Karakas, M., *et al.* (2017) Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*, **376**, 1430-1440. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1615758>
- [14] Stein, E.A., Mellis, S., Yancopoulos, G.D., Stahl, N., Logan, D., Smith, W.B., *et al.* (2012) Effect of a Monoclonal Antibody to PCSK9 on LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*, **366**, 1108-1118. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1105803>
- [15] Frank-Kamenetsky, M., Grefhorst, A., Anderson, N.N., Racie, T.S., Bramlage, B., Akinc, A., *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*, **105**, 11915-11920. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805434105>
- [16] Fitzgerald, K., White, S., Borodovsky, A., Bettencourt, B.R., Strahs, A., Clausen, V., *et al.* (2017) A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *New England Journal of Medicine*, **376**, 41-51. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1609243>
- [17] Sheu-Gruttadauria, J. and MacRae, I.J. (2017) Structural Foundations of RNA Silencing by Argonaute. *Journal of Molecular Biology*, **429**, 2619-2639. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.07.018>
- [18] Iwakawa, H. and Tomari, Y. (2022) Life of RISC: Formation, Action, and Degradation of RNA-Induced Silencing Complex. *Molecular Cell*, **82**, 30-43. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.11.026>
- [19] Maxwell, K.N. and Breslow, J.L. (2004) Adenoviral-Mediated Expression of PCSK9 in Mice Results in a Low-Density Lipoprotein Receptor Knockout Phenotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **101**, 7100-7105. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402133101>
- [20] Shapiro, M.D., Tavori, H. and Fazio, S. (2018) PCSK9: From Basic Science Discoveries to Clinical Trials. *Circulation Research*, **122**, 1420-1438.
- [21] Nair, J.K., Willoughby, J.L.S., Chan, A., Charisse, K., Alam, M.R., Wang, Q., *et al.* (2014) Multivalent n-Acetylgalactosamine-Conjugated siRNA Localizes in Hepatocytes and Elicits Robust RNAi-Mediated Gene Silencing. *Journal of the American Chemical Society*, **136**, 16958-16961. <https://doi.org/10.1021/ja505986a>

- [22] Lamb, Y.N. (2021) Inclisiran: First Approval. *Drugs*, **81**, 389-395. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01473-6>
- [23] Ray, K.K., Wright, R.S., Kallend, D., Koenig, W., Leiter, L.A., Raal, F.J., *et al.* (2020) Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1507-1519. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912387>
- [24] Hardy, J., Niman, S., Pereira, E., Lewis, T., Reid, J., Choksi, R., *et al.* (2021) A Critical Review of the Efficacy and Safety of Inclisiran. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, **21**, 629-642. <https://doi.org/10.1007/s40256-021-00477-7>
- [25] Ray, K.K., Stoekenbroek, R.M., Kallend, D., Nishikido, T., Leiter, L.A., Landmesser, U., *et al.* (2019) Effect of 1 or 2 Doses of Inclisiran on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: One-Year Follow-Up of the ORION-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*, **4**, 1067-1075. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3502>
- [26] Raal, F.J., Kallend, D., Ray, K.K., Turner, T., Koenig, W., Wright, R.S., *et al.* (2020) Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1520-1530. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1913805>
- [27] Koenig, W., Conde, L.G., Landmesser, U., Leiter, L.A., Ray, K.K., Schwartz, G.G., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Inclisiran in Patients with Polyvascular Disease: Pooled, Post Hoc Analysis of the ORION-9, ORION-10, and ORION-11 Phase 3 Randomized Controlled Trials. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **38**, 493-503. <https://doi.org/10.1007/s10557-022-07413-0>
- [28] Leiter, L.A., Raal, F.J., Schwartz, G.G., Koenig, W., Ray, K.K., Landmesser, U., *et al.* (2024) Inclisiran in Individuals with Diabetes or Obesity: Post Hoc Pooled Analyses of the ORION-9, ORION-10 and ORION-11 Phase 3 Randomized Trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **26**, 3223-3237. <https://doi.org/10.1111/dom.15650>
- [29] Stoekenbroek, R.M., Kallend, D., Wijngaard, P.L. and Kastelein, J.J. (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>
- [30] Wright, R.S., Raal, F.J., Koenig, W., Landmesser, U., Leiter, L.A., Vikarunnessa, S., *et al.* (2024) Inclisiran Administration Potently and Durably Lowers LDL-C over an Extended-Term Follow-Up: The ORION-8 Trial. *Cardiovascular Research*, **120**, 1400-1410. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae109>
- [31] 霍勇, 李勇, 韩雅君, 等. 英克司兰治疗亚洲动脉粥样硬化性心血管疾病患者或高危人群的疗效与安全性: ORION-18 研究中国大陆亚组分析[J]. 中国循环杂志, 2025, 40(2): 124-130.
- [32] 俞赞丰, 周曼丽, 罗晓欣, 等. Inclisiran 治疗高胆固醇血症的荟萃分析和试验序贯分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(9): 1030-1035+1046.
- [33] Ray, K.K., Troquay, R.P.T., Visseren, F.L.J., Leiter, L.A., Scott Wright, R., Vikarunnessa, S., *et al.* (2023) Long-Term Efficacy and Safety of Inclisiran in Patients with High Cardiovascular Risk and Elevated LDL Cholesterol (ORION-3): Results from the 4-Year Open-Label Extension of the ORION-1 Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **11**, 109-119. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00353-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00353-9)
- [34] Natesan, V. and Kim, S.J. (2021) Diabetic Nephropathy—A Review of Risk Factors, Progression, Mechanism, and Dietary Management. *Biomolecules & Therapeutics*, **29**, 365-372. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2020.204>
- [35] Wright, R.S., Collins, M.G., Stoekenbroek, R.M., Robson, R., Wijngaard, P.L.J., Landmesser, U., *et al.* (2020) Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clinic Proceedings*, **95**, 77-89. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.08.021>
- [36] Wang, N., Fulcher, J., Abey Suriya, N., Park, L., Kumar, S., Di Tanna, G.L., *et al.* (2020) Intensive LDL Cholesterol-Lowering Treatment beyond Current Recommendations for the Prevention of Major Vascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials Including 327 037 Participants. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **8**, 36-49. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30388-2)
- [37] Bohula, E.A., Morrow, D.A., Giugliano, R.P., Blazing, M.A., He, P., Park, J., *et al.* (2017) Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 911-921. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.070>
- [38] Sabatine, M.S., De Ferrari, G.M., Giugliano, R.P., Huber, K., Lewis, B.S., Ferreira, J., *et al.* (2018) Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: analysis from FOURIER. *Circulation*, **138**, 756-766. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.034309>
- [39] O'Donoghue, M.L., Giugliano, R.P., Wiviott, S.D., Atar, D., Keech, A., Kuder, J.F., *et al.* (2022) Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*, **146**, 1109-1119. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.061620>