

# 靶向APOC3 siRNA药物在冠心病研究中的进展与展望

黄林威, 朱国富\*

昆明医科大学第二附属医院心血管内科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年2月19日; 录用日期: 2026年3月12日; 发布日期: 2026年3月23日

## 摘要

冠心病(Coronary Heart Disease, CHD)仍是全球范围内主要致死性心血管疾病之一。尽管以他汀类药物和PCSK9抑制剂为核心的降脂治疗策略显著降低了低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,但相当一部分患者在LDL-C得到充分控制后仍存在显著的心血管事件残余风险。近年来,越来越多的证据表明,甘油三酯及富含甘油三酯脂蛋白(Triglyceride-Rich Lipoproteins, TRLs)在动脉粥样硬化发生发展中发挥独立致病作用。载脂蛋白C-III(Apolipoprotein C-III, APOC3)是甘油三酯代谢通路中的关键调控因子,其通过抑制脂蛋白脂肪酶活性并干扰残余脂蛋白的肝脏清除,促进血浆甘油三酯及动脉粥样硬化性脂蛋白颗粒的蓄积。大量人类遗传学研究一致显示,APOC3功能缺失突变与甘油三酯水平显著降低及冠心病风险下降密切相关,为其作为治疗靶点提供了有力的因果学证据。随着RNA干扰技术的发展,尤其是GalNAc介导的肝靶向递送体系的成熟,靶向APOC3的小干扰RNA(siRNA)药物在疗效、安全性及给药可控性方面展现出显著优势。早期临床研究表明,APOC3-siRNA能够实现持久而显著的甘油三酯及APOC3蛋白降低,并可能通过重塑TRL-残余颗粒代谢通路,为降低甘油三酯相关残余心血管风险提供新的干预策略。本文系统综述了APOC3在冠心病发生发展中的生物学作用、人类遗传学证据以及靶向APOC3的siRNA治疗策略的研究进展,重点讨论其在“后LDL时代”脂质管理中的潜在定位,并总结当前面临的关键挑战与未来研究方向。随着长期随访研究及心血管结局试验的推进,APOC3-siRNA有望成为精准脂质管理和残余心血管风险控制的重要新型治疗手段。

## 关键词

冠心病, APOC3, siRNA

## Progress and Prospects of APOC3-Targeted siRNA Drugs in Coronary Artery Disease Research

Linwei Huang, Guofu Zhu\*

\*通讯作者。

## Abstract

Coronary heart disease (CHD) remains one of the major fatal cardiovascular diseases worldwide. Although lipid-lowering treatment strategies based on statins and PCSK9 inhibitors have significantly reduced low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, a considerable proportion of patients still have significant residual cardiovascular event risks even after adequate control of LDL-C. In recent years, more and more evidence has shown that triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins (TRLs) play independent pathogenic roles in the development of atherosclerosis. Apolipoprotein C-III (APOC3) is a key regulatory factor in the triglyceride metabolism pathway. It inhibits lipoprotein lipase activity and interferes with the liver clearance of residual lipoproteins, promoting the accumulation of plasma triglycerides and atherosclerotic lipoprotein particles. A large number of human genetic studies have consistently shown that APOC3 functional loss mutations are closely related to significantly reduced triglyceride levels and decreased risk of coronary heart disease, providing strong causal evidence for it as a therapeutic target. With the development of RNA interference technology, especially the mature GalNAc-mediated liver-targeted delivery system, small interfering RNA (siRNA) drugs targeting APOC3 have shown significant advantages in efficacy, safety, and drug delivery controllability. Early clinical studies have shown that APOC3-siRNA can achieve persistent and significant reductions in triglycerides and APOC3 protein, and may provide a new intervention strategy for reducing residual cardiovascular risks related to triglycerides by reshaping the TRL-residual particle metabolic pathway. This article systematically reviews the biological role of APOC3 in the development of coronary heart disease, human genetic evidence, and the research progress of siRNA therapeutic strategies targeting APOC3, focusing on its potential position in lipid management in the “post-LDL era” and summarizing the current key challenges and future research directions. With the advancement of long-term follow-up studies and cardiovascular outcome trials, APOC3-siRNA is expected to become an important new therapeutic approach for precise lipid management and residual cardiovascular risk control.

## Keywords

Coronary Artery Disease, APOC3, siRNA

Copyright © 2026 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

冠心病(Coronary Heart Disease, CHD)是全球范围内主要的致死性心血管疾病之一, 其发生发展以动脉粥样硬化为主要病理基础, 并与多种代谢异常密切相关。当前指南推荐以他汀类药物及 PCSK9 抑制剂为核心的降脂治疗策略, 以降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平并稳定动脉粥样硬化斑块[1]。然而, 越来越多的临床与流行病学证据表明, 即便在 LDL-C 得到充分控制的情况下, 部分患者仍存在显著的心血管事件残余风险, 其中甘油三酯(Triglycerides, TG)代谢异常被认为是重要的独立危险因素之一[2]-[5]。

载脂蛋白 C-III (Apolipoprotein C-III, APOC3)是甘油三酯代谢通路中的关键调控分子, 在富含甘油三酯脂蛋白的代谢及动脉粥样硬化形成过程中发挥重要作用。多项研究表明, APOC3 高表达与血浆甘油三酯升高、动脉粥样硬化进展及冠心病事件风险增加密切相关[6]-[10]。更为重要的是, 人类遗传学研究发现 APOC3 功能缺失突变与甘油三酯水平显著降低及冠心病风险下降呈高度一致的关联[7]-[9][11], 为其作为治疗靶点提供了有力的因果学支持。

近年来, 随着 RNA 干扰(RNA Interference, RNAi)技术的不断成熟, 尤其是以 GalNAc 为基础的肝靶向递送体系的成功应用, 靶向 APOC3 的小干扰 RNA (siRNA)药物在疗效、安全性及给药可控性方面均显示出显著优势[12][13]。在此背景下, APOC3 被认为是继 LDL-C 靶点之后, 针对甘油三酯相关残余心血管风险最具潜力的干预靶点之一。本文将围绕 APOC3 的生物学功能、遗传学证据及靶向 APOC3 的 siRNA 治疗策略的研究进展进行系统综述, 并探讨其在冠心病防治中的潜在临床价值。

## 2. 背景与靶点价值

### 2.1. 冠心病的流行病学与血脂异常

冠心病是全球范围内导致死亡和致残的主要心血管疾病之一。根据全球疾病负担(Global Burden of Disease, GBD)研究数据显示, 1990 年至 2023 年间, 全球心血管疾病相关死亡人数持续增加, 其中冠心病始终位居主要死因之列[5]。血脂异常是冠心病发生发展的核心危险因素之一, 传统研究和临床实践主要聚焦于 LDL-C 的控制。

然而, 近年来的研究逐渐认识到, 甘油三酯及富含甘油三酯脂蛋白在动脉粥样硬化形成中的作用并非次要。多项前瞻性研究及遗传学分析显示, 血浆甘油三酯水平升高与冠心病事件风险增加密切相关, 且这一关联在校正 LDL-C 水平后仍然存在[2]-[4][14]。因此, 在以 LDL-C 为核心的传统治疗框架之外, 甘油三酯相关的残余心血管风险逐渐受到重视, 这也为靶向甘油三酯代谢通路的干预策略提供了重要理论基础。

### 2.2. APOC3 的结构和功能

APOC3 是一种由 79 个氨基酸组成的小分子载脂蛋白, 主要在肝脏合成, 肠道中表达水平较低。在血液循环中, APOC3 主要与富含甘油三酯的脂蛋白(Triglyceride-Rich Lipoproteins, TRLs)结合, 包括乳糜微粒、极低密度脂蛋白(Very Low-Density Lipoprotein, VLDL)及其残余颗粒, 同时亦可存在于部分高密度脂蛋白(HDL)亚型中[6][15]。

在功能上, APOC3 通过多种机制调控甘油三酯代谢。一方面, APOC3 可抑制脂蛋白脂肪酶(Lipoprotein Lipase, LPL)的活性, 从而降低 TRLs 的水解效率, 导致血浆甘油三酯水平升高; 另一方面, APOC3 还可干扰肝脏对乳糜微粒及 VLDL 残余颗粒的受体介导清除过程, 进一步促进富含甘油三酯脂蛋白在循环中的蓄积[15][16]。上述作用机制表明, APOC3 并非仅作为甘油三酯代谢的伴随分子, 而是在脂蛋白生成、转运及清除过程中发挥关键调控节点的作用。

### 2.3. 遗传学证据及靶点价值

近年来的大规模人群基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)及功能性遗传学研究为 APOC3 的治疗靶点价值提供了强有力的支持[7]-[9][11][17]。多项研究一致发现, APOC3 基因功能缺失突变(Loss-of-Function, LOF)携带者的血浆甘油三酯水平显著降低, 并伴随冠心病发生风险的明显下降[7][9][11]。

值得注意的是, 这类遗传学证据所呈现的效应模式具有高度一致性, 即 APOC3 功能受抑与甘油三酯

水平下降及心血管风险降低同步发生, 从而构成了“靶点抑制 - 代谢改善 - 疾病风险降低”的完整因果链条。这种基于人类遗传学的证据在药物靶点筛选中被认为具有极高的预测价值, 也进一步确立了 APOC3 作为可药物化治疗靶点的重要地位[17][18]。

## 2.4. APOC3 在脂蛋白代谢中的作用机制

综合现有研究, APOC3 在脂蛋白代谢及动脉粥样硬化形成过程中主要通过两条机制路径发挥作用: 其一, APOC3 抑制脂蛋白脂肪酶介导的甘油三酯水解过程, 导致富含甘油三酯脂蛋白在循环中的蓄积; 其二, APOC3 干扰肝脏对乳糜微粒及 VLDL 残余颗粒的清除, 进一步促进动脉壁内脂质沉积和粥样硬化形成[6][15]。上述机制从代谢调控与血管病理两个层面解释了 APOC3 与冠心病发生风险之间的内在联系。

## 3. siRNA 技术概述与 APOC3 靶向优势

### 3.1. RNA 干扰原理

小干扰 RNA(siRNA)是一类由 21~23 个核苷酸组成的双链 RNA 分子, 可通过与 RNA 诱导沉默复合体(RNA-Induced Silencing Complex, RISC)结合, 特异性识别并降解靶基因 mRNA, 从而实现靶蛋白表达的下调[13][18]。由于其高度的靶向特异性和可设计性, siRNA 技术为传统小分子或抗体药物难以直接干预的靶点提供了新的治疗可能[19]。

### 3.2. GalNAc 介导的肝靶向递送

APOC3 主要由肝脏合成, 因此实现高效、特异的肝靶向递送是其 siRNA 治疗成功的关键。以三聚 N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)为基础的递送系统可通过与肝细胞表面的去唾液酸糖蛋白受体(Asialoglycoprotein Receptor, ASGPR)特异性结合, 介导 siRNA 内吞并进入细胞内 RNA 干扰通路[5][13]。该递送策略不仅显著提高了 siRNA 在肝脏中的富集效率, 还降低了系统性暴露和潜在不良反应[20]。

鉴于 APOC3 的组织表达特征, GalNAc-siRNA 递送体系在靶向 APOC3 的治疗中具有高度的靶点适配性, 使其在疗效、安全性及临床可控性方面均表现出良好的转化潜力。

### 3.3. 与 ASO、CRISPR 等相关技术的比较

#### 3.3.1. 反义寡核苷酸技术(ASO)

反义寡核苷酸(Antisense Oligonucleotides, ASOs)是一类合成的单链核酸分子, 通常通过与靶 mRNA 形成异源双链并招募 RNase H1 介导其降解, 从而实现基因表达抑制[19][21][22]。为提高其稳定性和药代动力学特性, ASO 通常需要进行多种化学修饰, 如硫代磷酸酯骨架修饰等。然而, 这类修饰在带来药效优势的同时, 也增加了非特异性蛋白结合及免疫相关不良反应的风险[21]。

#### 3.3.2. CRISPR/Cas 基因编辑技术

CRISPR/Cas9 是近年来发展迅速的基因编辑技术, 具有靶向效率高、设计灵活等优势。在 APOC3 靶向研究中, 该技术已在动物模型中显示出良好的降脂效果[16]。然而, 由于其涉及基因组永久性修改, 目前仍面临脱靶效应、安全性及伦理等方面的挑战, 临床应用仍处于探索阶段[11][23]。

#### 3.3.3. siRNA

综合比较不同核酸干预策略在疗效、安全性及临床可控性方面的特征, siRNA 在 APOC3 靶向治疗中的综合优势逐渐显现。其不涉及基因组永久性改变, 且依托成熟的肝靶向递送体系, 可实现稳定、可逆

且长期的靶蛋白抑制效果, 因此被认为是当前最具临床转化前景的 APOC3 干预策略之一[12] [13] [18]。

### 3.4. GalNAc-siRNA 如何在安全性上改进上一代 ASO: 从“分布”到“外周毒性”

上一代以硫代磷酸酯(Phosphorothioate, PS)骨架为代表的 ASO (如靶向 APOC3 的 volanesorsen)在降低 TG 方面已被证实有效, 但其临床应用受到血小板减少、注射部位反应以及肾毒性/肾炎等安全性信号的限制[24] [25]。这些不良反应并非简单的“剂量相关”, 更与 ASO 的理化特性和体内分布有关: PS 修饰增强了核酸稳定性与细胞摄取, 却同时显著增加与血浆蛋白、补体及细胞表面受体的非特异性结合, 导致外周组织暴露和免疫相关反应风险上升[21] [22]。

与之相比, GalNAc-siRNA 的核心改进在于“把药物分布尽可能锁定在肝细胞”。三聚 N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)配体可与肝细胞膜上的去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)高亲和结合, 促使皮下注射后的 siRNA 快速被肝脏摄取并内吞进入细胞, 在肝细胞内装载入 RISC 复合体后实现长期基因沉默[5] [13]。由于这一受体介导的主动靶向过程, GalNAc-siRNA 在血浆中的停留时间更短、外周循环暴露更低, 药效主要由肝内“组织半衰期”而非血浆半衰期决定, 从而在较低给药频率下获得持久疗效并减少外周毒性风险[13]。

从机制层面看, GalNAc 靶向递送带来的安全性优势主要体现在三点: 第一, 肝细胞富集减少了药物在血小板、网状内皮系统及骨髓等部位的暴露, 有助于降低与血小板减少相关的风险; 第二, GalNAc-siRNA 通常采用更“化学均一”的修饰方案(例如有限的 PS 连接、2'-O-甲基/2'-F 等核糖修饰), 相较于部分 ASO 可降低非特异性蛋白结合与免疫激活概率; 第三, 靶向肝脏使得有效剂量显著下降, 从总体暴露量层面进一步压低不良反应发生的底噪[13] [20] [22] [26]。

需要强调的是, GalNAc 靶向并不等于“零毒性”。肝靶向核酸药物仍可能出现转氨酶升高、注射部位反应或与序列相关的脱靶效应等问题; 此外, 部分 GalNAc-偶联 ASO (如靶向 ANGPTL3 的 vupanorsen)在临床研究中也出现了肝脂肪含量增加与转氨酶升高信号, 提示安全性不仅取决于递送平台, 还与靶点生物学、药物化学与剂量方案密切相关[15] [19]。因此, 在论证“siRNA 优于 ASO”的同时, 更应强调以 GalNAc 递送为基础的肝靶向策略在总体系统暴露与外周毒性方面的结构性优势, 并通过更长期随访与真实世界数据持续验证其安全性边界。

## 4. 靶向 APOC3 的 siRNA 药物: 从“降甘油三酯”到“重塑 TRL 代谢通路”的新范式

随着 RNA 干扰技术的成熟, 靶向 APOC3 的 siRNA 药物逐渐从单纯的降脂工具, 演变为理解和干预甘油三酯相关残余心血管风险的重要研究模型。与传统降脂治疗主要聚焦于胆固醇生成或 LDL 受体通路不同, APOC3-siRNA 的核心价值在于其对富含甘油三酯脂蛋白(Triglyceride-Rich Lipoproteins, TRLs)及其残余颗粒代谢通路的系统性重塑, 这一特征可能标志着心血管代谢干预策略的范式转变。

### 4.1. APOC3-siRNA 的生物学意义: 不只是“降低指标”

在临床前研究中, 采用 GalNAc 修饰的 APOC3-siRNA 已被证实能够在肝脏中实现对 APOC3mRNA 的高效、特异性沉默, 从而显著降低血浆 APOC3 蛋白水平及甘油三酯浓度[5] [16]。然而, 与单纯降低循环甘油三酯水平相比, 更具生物学意义的改变在于 TRL 代谢动力学的整体重构。

机制研究表明, APOC3 的抑制不仅解除其对脂蛋白脂肪酶(Lipoprotein Lipase, LPL)的抑制作用, 还可增强肝脏对乳糜微粒及 VLDL 残余颗粒的受体介导清除能力, 从而减少循环中具有高度动脉粥样硬化潜能的残余脂蛋白颗粒[18]。这一过程提示, APOC3-siRNA 干预的本质并非单纯“降低甘油三酯数值”, 而是通过改善脂蛋白清除效率, 降低动脉壁暴露于致粥样硬化脂蛋白颗粒的总体负荷。

## 4.2. 从“降甘油三酯”到“残余风险管理”的证据整合

近年来, 多项遗传学和流行病学研究逐渐明确, 富含甘油三酯脂蛋白及其残余颗粒在动脉粥样硬化进展和心血管事件发生中具有独立致病作用[15] [27]。基于人类遗传学的大规模研究显示, APOC3 功能缺失突变携带者不仅表现出甘油三酯水平显著降低, 同时其冠心病风险亦明显下降[15]。

进一步的孟德尔随机化分析提示, 与传统 LDL-C 降低相比, APOC3 抑制所带来的残余胆固醇 (Remnant Cholesterol) 下降, 可能更直接地解释其潜在的心血管获益[28] [29]。这一发现为 APOC3-siRNA 的临床价值提供了关键理论支撑, 即其可能主要通过降低 TRL-残余颗粒介导的“残余风险”, 而非替代 LDL-C 靶向治疗。

## 4.3. APOC3-siRNA 的临床转化: 改变的不只是药效, 而是治疗节律

目前, 临床开发进展较快的 APOC3-siRNA 药物为 Arrowhead Pharmaceuticals 公司研发的 ARO-APOC3。早期临床研究显示, 该药物在健康志愿者及高甘油三酯血症人群中可实现显著、剂量依赖性的甘油三酯及 APOC3 蛋白下降, 且降脂效应具有起效快、持续时间长的特点[30]。

值得关注的是, 与传统需每日或每周给药的降脂药物不同, APOC3-siRNA 依托 GalNAc 递送体系展现出明显的“长效沉默”特性, 在较低给药频率条件下仍可维持稳定的代谢改善[31]。这一治疗节律的改变, 使 APOC3-siRNA 更接近于一种“代谢通路重编程”策略, 而非单纯的短效药物干预, 可能在长期依从性和真实世界疗效方面具有潜在优势。

在安全性方面, 现有临床数据显示 ARO-APOC3 总体耐受性良好, 主要不良反应限于轻度注射部位反应, 未观察到严重免疫反应或临床相关的血小板减少[30]。相较于既往 APOC3 反义寡核苷酸药物(如 volanesorsen)报道的安全性问题, siRNA 技术在安全性谱方面显示出一定改进[24] [32]。

## 4.4. 未解问题与未来研究方向

尽管 APOC3-siRNA 展现出令人鼓舞的代谢改善效果, 但其长期临床价值仍有若干关键问题亟待进一步研究。首先, 极低甘油三酯水平是否始终与更低心血管风险呈线性关系, 仍缺乏长期随访数据支持。其次, APOC3 的持续抑制是否可能影响脂溶性维生素代谢或能量稳态, 目前尚无定论。此外, 不同代谢背景(如糖尿病、肥胖或混合型血脂异常)人群对 APOC3-siRNA 的响应差异, 也有待在未来研究中系统评估。

这些未解问题并非削弱 APOC3-siRNA 的临床前景, 而恰恰反映了该策略正从“验证有效性”阶段迈入“优化应用场景”的关键过渡期。

## 4.5. 小结

总体而言, 靶向 APOC3 的 siRNA 药物代表了一种超越传统降脂思路的新型干预策略, 其核心价值在于通过重塑 TRL-残余颗粒代谢通路, 针对 LDL-C 已充分控制人群中的残余心血管风险提供新的解决方案。随着长期随访研究及心血管结局试验的推进, APOC3-siRNA 有望在“后 LDL 时代”的精准脂质管理中占据重要位置。

## 4.6. APOC3 抑制剂、ANGPTL3 抑制剂与传统贝特类药物的机制差异与人群定位

在“以 TRL-残余颗粒为核心的残余风险管理”框架下, APOC3 抑制、ANGPTL3 抑制与贝特类(PPAR $\alpha$  激动剂)代表了三个不同层级的降 TG 途径: 分别对应“解除 APOC3 介导的代谢刹车”“解除 ANGPTL3 介导的脂肪酶抑制网络”以及“通过核受体转录调控整体代谢程序”。理解其是否依赖 LPL 活性、以及在不同类型高甘油三酯血症中的适用性, 是制定精准治疗策略的关键。

### (1) 是否依赖 LPL: 三类策略的核心分野

**APOC3 抑制剂:** APOC3 既可抑制 LPL 介导的 TG 水解, 也可抑制肝脏对乳糜微粒/VLDL 残余颗粒的受体介导清除。因此, APOC3 抑制的降 TG 作用既包含 LPL 依赖成分, 也包含“残余颗粒清除增强”的 LPL 非依赖成分。在 LPL 功能严重受损(如典型 FCS)时, 后者使 APOC3 抑制仍可能获得显著 TG 降幅[24] [33]。

**ANGPTL3 抑制剂:** ANGPTL3 是 LPL 与内脂脂肪酶(EL)等脂肪酶的重要内源性抑制因子。其降 TG 机制以解除对 LPL 的抑制为主, 因此在“LPL 生物可用性”不足(如双等位基因 LPL 通路缺陷导致的 FCS)时, ANGPTL3 抑制的 TG 降幅往往受限; 但在多因素/部分通路保留的乳糜微粒血症或常见高 TG 人群中, 仍可观察到明显的 TG 与残余脂蛋白下降[34] [35]。

**贝特类药物:** 贝特类通过激活 PPAR $\alpha$  上调 LPL、下调 APOC3 转录并促进脂肪酸氧化, 从而改善 TG 代谢。其疗效高度依赖残余 LPL 活性与代谢背景, 通常适用于轻-中度或混合型高 TG 人群, 而在 FCS 这类 LPL 通路近乎“失效”的场景中疗效有限。

### (2) 不同类型高甘油三酯血症的应用潜力: 从 FCS 到普通高 TG

**FCS (家族性乳糜微粒血症综合征):** 病理核心是 LPL 通路严重缺陷, 传统生活方式干预之外的药物选择极为有限。现有证据提示, APOC3 抑制能够在 LPL 活性极低的情况下仍显著降低 TG, 并可能减少胰腺炎风险, 因此更符合 FCS 的机制需求[24] [33]。相较之下, ANGPTL3 在抑制“完全 LPL 缺陷”时降 TG 效果往往不明显, 更可能适用于 LPL 通路仍部分保留的乳糜微粒血症亚型[34] [35]。贝特类在 FCS 中通常难以达到临床需要的降幅。

**普通/多因素高甘油三酯血症:** 这类人群 LPL 通路通常可用, 但受胰岛素抵抗、肥胖、饮酒或遗传易感等因素抑制。贝特类可作为基础治疗之一; 当 TG 持续显著升高或残余风险突出时, APOC3 抑制与 ANGPTL3 抑制均具备“更强、更持久”的降 TG 潜力。两者差异在于: ANGPTL3 抑制通常同时降低 LDL-C/非 HDL-C 与 ApoB 相关脂蛋白谱, 更适合伴 atherogenic dyslipidemia 的人群; 而 APOC3 抑制更直接指向 TRL-残余颗粒清除与 remnant cholesterol 负荷, 理论上更契合以“残余颗粒”为核心的风险表型[15] [34]。

### (3) 与冠心病防治的衔接: 从代谢改善到结局获益的推断

从遗传学因果链条看, APOC3 功能抑制与 TG 及冠心病风险下降高度一致, 且其潜在心血管获益可能更多由残余胆固醇下降所解释[15]。ANGPTL3 功能缺失同样与 TG 与 LDL-C 同步下降相关, 并支持其作为“多脂质谱”干预靶点。未来在 CHD 人群的定位, 可能呈现“基础他汀/PCSK9 控 LDL-C+ 选择性加入 APOC3 或 ANGPTL3 抑制剂以管理 TG/残余颗粒”的组合模式; 而贝特类更可能承担成本可及、轻中度高 TG 的一线或联合基础治疗角色。

## 5. 挑战、未解问题与未来展望

尽管靶向 APOC3 的 siRNA 药物在甘油三酯代谢调控和早期临床研究中展现出显著潜力, 但其在冠心病防治中的最终定位仍取决于多个关键科学与临床问题的系统验证。与传统以 LDL-C 为核心的降脂策略不同, APOC3-siRNA 代表的是一种以富含甘油三酯脂蛋白(TRLs)及其残余颗粒为靶点的代谢通路干预方式, 其成功转化不仅依赖于代谢指标的改善, 更有赖于其能否转化为明确的心血管结局获益。

### 5.1. 从代谢终点到心血管结局: 证据链的关键跨越

当前针对 APOC3-siRNA 的临床证据主要集中于血浆 APOC3、甘油三酯及残余胆固醇水平的显著下降[15] [30] [36]。然而, 既往多项脂质干预研究表明, 代谢指标的改善并不必然等同于心血管事件风险的

降低[37][38]。因此,未来研究亟需通过设计以心肌梗死、卒中及心血管死亡为终点的大规模随机对照试验,验证 APOC3-siRNA 的真实临床获益。

在结局试验设计中,替代终点的合理选择亦尤为重要。相较于单纯的甘油三酯水平,残余胆固醇、TRL 颗粒数目及脂蛋白代谢动力学指标,可能更能反映 APOC3 抑制所带来的动脉粥样硬化负荷变化[39][40]。

## 5.2. 人群选择与精准治疗:谁最可能获益?

与 LDL-C 靶向治疗不同, APOC3-siRNA 的潜在获益高度依赖于患者的代谢表型。遗传学和流行病学研究一致表明,富含甘油三酯脂蛋白及其残余颗粒所介导的心血管风险在不同人群中具有显著异质性[15][41][42]。因此,未来研究需重点明确 APOC3-siRNA 的最优适用人群,例如持续性高甘油三酯血症患者、混合型血脂异常人群,或在强化降 LDL-C 治疗后仍存在显著残余风险的冠心病患者。

此外,代谢共病状态(如 2 型糖尿病、肥胖和胰岛素抵抗)可能显著影响 APOC3-siRNA 的治疗反应,这提示未来有必要将遗传背景、生化指标及代谢特征相结合,推动 APOC3-siRNA 的精准用药策略[32]。

## 5.3. 长期安全性与代谢稳态的潜在影响

APOC3 的持续抑制可能对机体代谢稳态产生深远影响,其长期安全性评估不应仅局限于短期不良反应。遗传学研究显示, APOC3 功能缺失人群整体心血管风险较低,但其在脂溶性维生素代谢、能量平衡及脂质信号通路中的潜在长期影响仍有待进一步阐明[15][27]。

在这一背景下, siRNA 技术所具备的作用可逆性为长期安全性监测和剂量调整提供了独特优势,也为真实世界应用中的动态风险管理创造了条件[42]-[44]。

## 5.4. 联合治疗策略与“后 LDL 时代”的脂质管理模式

从整体脂质管理策略来看, APOC3-siRNA 的临床价值更可能体现在与现有降 LDL-C 治疗的协同应用中。大量证据表明,即便 LDL-C 得到充分控制,残余心血管风险仍显著存在,而这一风险在很大程度上由 TRL 及其残余颗粒驱动[39]-[41]。

因此,将 APOC3-siRNA 纳入以他汀类药物和 PCSK9 抑制剂为基础的联合治疗体系,有望推动心血管防治从单一靶点干预迈向多通路、分层化管理的新阶段,这一趋势已在最新的脂质管理共识与综述中得到强调[45][46]。

## 5.5. 真实世界应用、依从性与健康经济学考量

除疗效和安全性外, APOC3-siRNA 的广泛应用还需面对给药方式、治疗成本及患者长期依从性等现实问题。尽管 siRNA 药物较低的给药频率可能改善依从性,但其成本效益和可及性仍需通过真实世界研究和健康经济学评估加以验证[45]。

在慢性疾病长期管理背景下,如何在明确心血管获益的同时实现医疗资源的合理配置,将直接影响 APOC3-siRNA 在临床实践中的推广前景。

## 5.6. 展望

总体而言,靶向 APOC3 的 siRNA 药物代表了一种以代谢通路重构为核心的新型脂质干预策略,其意义已超越单纯的甘油三酯降低。随着对适宜人群、长期安全性及心血管结局证据的不断积累, APOC3-siRNA 有望在精准脂质管理和残余心血管风险控制中发挥重要作用。未来研究的重点将从“是否有效”转向“如何最优应用”,这一转变也将决定 APOC3-siRNA 能否真正从创新概念走向临床实践。

## 参考文献

- [1] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(基层版 2024 年)[J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(4): 249-256.
- [2] Yang, T., Liu, Y., Li, L., Zheng, Y., Wang, Y., Su, J., *et al.* (2022) Correlation between the Triglyceride-to-High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Other Unconventional Lipid Parameters with the Risk of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Patients with Coronary Heart Disease: A RCSCD-TCM Study in China. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01531-7>
- [3] Tao, S., Yu, L., Li, J., Huang, L., Xue, T., Yang, D., *et al.* (2024) Multiple Triglyceride-Derived Metabolic Indices and Incident Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Heart Disease. *Cardiovascular Diabetology*, **23**, Article No. 359. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02446-1>
- [4] Liu, Y., Zhu, B., Zhou, W., Du, Y., Qi, D., Wang, C., *et al.* (2023) Triglyceride-Glucose Index as a Marker of Adverse Cardiovascular Prognosis in Patients with Coronary Heart Disease and Hypertension. *Cardiovascular Diabetology*, **22**, Article No. 133. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01866-9>
- [5] Björnson, E., Adiels, M., Taskinen, M.R., *et al.* (2023) Triglyceride-Rich Lipoprotein Remnants, Low-Density Lipoproteins, and Their Relative Contribution to Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the UK Biobank Population. *European Heart Journal*, **44**, Article 4186.
- [6] Stark, B.A., DeCleene, N.K., Desai, E.C., Hsu, J.M., Johnson, C.O., Lara-Castor, L., *et al.* (2025) Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. *Journal of the American College of Cardiology*, **86**, 2167-2243. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.015>
- [7] Hu, S.L., Cui, G.L., Huang, J., *et al.* (2016) An APOC3 3' UTR Variant Associated with Plasma Triglycerides Levels and Coronary Heart Disease by Creating a Functional miR-4271 Binding Site. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 32700. <https://doi.org/10.1038/srep32700>
- [8] Li, Y., Li, C. and Gao, J. (2016) Apolipoprotein C3 Gene Variants and the Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Meta Gene*, **9**, 104-109. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2016.04.004>
- [9] Goyal, S., Tanigawa, Y., Zhang, W., Chai, J., Almeida, M., Sim, X., *et al.* (2021) APOC3 Genetic Variation, Serum Triglycerides, and Risk of Coronary Artery Disease in Asian Indians, Europeans, and Other Ethnic Groups. *Lipids in Health and Disease*, **20**, Article No. 113. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01531-8>
- [10] Furtado, J.D., Ruotolo, G., Nicholls, S.J., Dullea, R., Carvajal-Gonzalez, S. and Sacks, F.M. (2022) Pharmacological Inhibition of CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) Increases HDL (High-Density Lipoprotein) That Contains ApoC3 and Other HDL Subspecies Associated with Higher Risk of Coronary Heart Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **42**, 227-237. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.121.317181>
- [11] Giammanco, A., Spina, R., Cefalù, A.B. and Averna, M. (2023) APOC-III: A Gatekeeper in Controlling Triglyceride Metabolism. *Current Atherosclerosis Reports*, **25**, 67-76. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01080-8>
- [12] Schwabe, C., Scott, R., Sullivan, D., Baker, J., Clifton, P., Hamilton, J., *et al.* (2020) RNA Interference Targeting Apolipoprotein C-III with ARO-APOC3 in Healthy Volunteers Mimics Lipid and Lipoprotein Findings Seen in Subjects with Inherited Apolipoprotein C-III Deficiency. *European Heart Journal*, **41**, ehaa946.3330. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3330>
- [13] Yin, W. and Rogge, M. (2019) Targeting RNA: A Transformative Therapeutic Strategy. *Clinical and Translational Science*, **12**, 98-112. <https://doi.org/10.1111/cts.12624>
- [14] Bornfeldt, K.E. (2024) Apolipoprotein C3: Form Begets Function. *Journal of Lipid Research*, **65**, Article 100475. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2023.100475>
- [15] Gagnon, E., Gill, D., Burgess, S. and Arsenault, B.J. (2025) Remnant Cholesterol Concentrations Best Explain the Cardiovascular Benefit of APOC3 Genetic Inhibition: A Drug Target Mendelian Randomization Study. *European Heart Journal Open*, **5**, ocaf018. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/ocaf018>
- [16] Tang, Q. and Khvorova, A. (2024) RNAi-Based Drug Design: Considerations and Future Directions. *Nature Reviews Drug Discovery*, **23**, 341-364. <https://doi.org/10.1038/s41573-024-00912-9>
- [17] Read, R.W., Schlauch, K.A., Lombardi, V.C., Cirulli, E.T., Washington, N.L., Lu, J.T., *et al.* (2021) Genome-Wide Identification of Rare and Common Variants Driving Triglyceride Levels in a Nevada Population. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article 639418. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.639418>
- [18] Tian, Z., Luo, H., Chu, Y., Liu, Y., Gao, S., Song, L., *et al.* (2025) Prediction of Interspecies Translation for Targeting Delivery Coefficients of Gal-NAc-siRNA Silencing Apolipoprotein C-III Using a Mechanistic Minimal Physiologically Based Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model. *Clinical Pharmacokinetics*, **64**, 865-883. <https://doi.org/10.1007/s40262-025-01513-4>
- [19] Macchi, C., Sirtori, C.R., Corsini, A., Santos, R.D., Watts, G.F. and Ruscica, M. (2019) A New Dawn for Managing

- Dyslipidemias: The Era of RNA-Based Therapies. *Pharmacological Research*, **150**, Article 104413. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104413>
- [20] Debacker, A.J., Voutilainen, J., Catley, M., Blakey, D. and Habib, N. (2020) Delivery of Oligonucleotides to the Liver with Galnac: From Research to Registered Therapeutic Drug. *Molecular Therapy*, **28**, 1759-1771. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.06.015>
- [21] Karimian, A., Azizian, K., Parsian, H., Rafieian, S., Shafiei-Irannejad, V., Kheyrollah, M., et al. (2019) CRISPR/Cas9 Technology as a Potent Molecular Tool for Gene Therapy. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 12267-12277. <https://doi.org/10.1002/jcp.27972>
- [22] Smith, C.I.E. and Zain, R. (2019) Therapeutic Oligonucleotides: State of the Art. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **59**, 605-630. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021050>
- [23] Zha, Y., Lu, Y., Zhang, T., Yan, K., Zhuang, W., Liang, J., et al. (2021) CRISPR/Cas9-Mediated Knockout of APOC3 Stabilizes Plasma Lipids and Inhibits Atherosclerosis in Rabbits. *Lipids in Health and Disease*, **20**, Article No. 180. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01605-7>
- [24] Witztum, J.L., Gaudet, D., Freedman, S.D., Alexander, V.J., Digenio, A., Williams, K.R., et al. (2019) Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *New England Journal of Medicine*, **381**, 531-542. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1715944>
- [25] Benson, M.D., Waddington-Cruz, M., Berk, J.L., Polydefkis, M., Dyck, P.J., Wang, A.K., et al. (2018) Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, **379**, 22-31. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1716793>
- [26] Janas, M.M., Harbison, C.E., Perry, V.K., Carito, B., Sutherland, J.E., Vaishnav, A.K., et al. (2018) The Nonclinical Safety Profile of GalNAc-Conjugated RNAi Therapeutics in Subacute Studies. *Toxicologic Pathology*, **46**, 735-745. <https://doi.org/10.1177/0192623318792537>
- [27] Nordestgaard, B.G. and Varbo, A. (2014) Triglycerides and Cardiovascular Disease. *The Lancet*, **384**, 626-635. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61177-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61177-6)
- [28] Varbo, A. and Nordestgaard, B.G. (2014) Remnant Cholesterol and Ischemic Heart Disease. *Current Opinion in Lipidology*, **25**, 266-273. <https://doi.org/10.1097/mol.0000000000000093>
- [29] Björnson, E., Borén, J. and Packard, C. (2025) Genetic Modelling of Triglyceride-Rich Lipoprotein/Remnant Lowering Mimics APOC3-Silencing and Predicts Clinically Relevant Coronary Heart Disease Event Reductions': Author's Response. *European Journal of Preventive Cardiology*, **2025**, zwaf760. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf760>
- [30] Graham, M.J., Lee, R.G., Bell, T.A., Fu, W., Mullick, A.E., Alexander, V.J., et al. (2013) Antisense Oligonucleotide Inhibition of Apolipoprotein C-III Reduces Plasma Triglycerides in Rodents, Nonhuman Primates, and Humans. *Circulation Research*, **112**, 1479-1490. <https://doi.org/10.1161/circresaha.111.300367>
- [31] Gaudet, D., Clifton, P., Sullivan, D., Baker, J., Schwabe, C., Thackwray, S., et al. (2023) RNA Interference Therapy Targeting Apolipoprotein C-III in Hypertriglyceridemia. *NEJM Evidence*, **2**, EVIDoA2200325. <https://doi.org/10.1056/evidoa2200325>
- [32] Jørgensen, A.B., Frikke-Schmidt, R., Nordestgaard, B.G. and Tybjaerg-Hansen, A. (2014) Loss-of-Function Mutations in APOC3 and Risk of Ischemic Vascular Disease. *New England Journal of Medicine*, **371**, 32-41. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1308027>
- [33] Gaudet, D., Brisson, D., Tremblay, K., Alexander, V.J., Singleton, W., Hughes, S.G., et al. (2014) Targeting APOC3 in the Familial Chylomicronemia Syndrome. *New Journal of Medicine*, **371**, 2200-2206. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1400284>
- [34] Rosenson, R.S., Gaudet, D., Ballantyne, C.M., Baum, S.J., Bergeron, J., Kershaw, E.E., et al. (2023) Evinacumab in Severe Hypertriglyceridemia with or without Lipoprotein Lipase Pathway Mutations: A Phase 2 Randomized Trial. *Nature Medicine*, **29**, 729-737. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02222-w>
- [35] Bergmark, B.A., Marston, N.A., Bramson, C.R., Curto, M., Ramos, V., Jevne, A., et al. (2022) Effect of Vupanorsen on Non-high-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients with Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70. *Circulation*, **145**, 1377-1386. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.059266>
- [36] Bowman, L., Hopewell, J.C., Chen, F., et al. (2017) Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *New England Journal of Medicine*, **377**, 1217-1227. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706444>
- [37] Varbo, A., Benn, M., Tybjaerg-Hansen, A., Jørgensen, A.B., Frikke-Schmidt, R. and Nordestgaard, B.G. (2013) Remnant Cholesterol as a Causal Risk Factor for Ischemic Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **61**, 427-436. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1026>
- [38] Ference, B.A., Ginsberg, H.N., Graham, I., et al. (2017) Low-Density Lipoproteins Cause Atherosclerotic Cardiovascular Disease. I. Evidence from Genetic, Epidemiologic, And Clinical Studies. A Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, **38**, 2459-2472.

- 
- [39] Borén, J., Chapman, M.J., Krauss, R.M., Packard, C.J., Bentzon, J.F., Binder, C.J., *et al.* (2020) Low-Density Lipoproteins Cause Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Pathophysiological, Genetic, and Therapeutic Insights: A Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, **41**, 2313-2330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>
- [40] Ginsberg, H.N., Packard, C.J., Chapman, M.J., Borén, J., Aguilar-Salinas, C.A., Averna, M., *et al.* (2021) Triglyceride-rich Lipoproteins and Their Remnants: Metabolic Insights, Role in Atherosclerotic Cardiovascular Disease, and Emerging Therapeutic Strategies—A Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*, **42**, 4791-4806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551>
- [41] Goldberg, I.J., Eckel, R.H. and McPherson, R. (2011) Triglycerides and Heart Disease: Still a Hypothesis? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **31**, 1716-1725.
- [42] Khvorova, A. (2017) Oligonucleotide Therapeutics—A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *New England Journal of Medicine*, **376**, 4-7. <https://doi.org/10.1056/nejmp1614154>
- [43] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., Koskinas, K.C., Casula, M., Badimon, L., *et al.* (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *European Heart Journal*, **41**, 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- [44] Dallinga-Thie, G.M., Kroon, J., Borén, J. and Chapman, M.J. (2016) Triglyceride-Rich Lipoproteins and Remnants: Targets for Therapy? *Current Cardiology Reports*, **18**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0745-6>
- [45] Kazi, D.S., Moran, A.E., Coxson, P.G., Penko, J., Ollendorf, D.A., Pearson, S.D., *et al.* (2016) Cost-Effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Journal of the American Medical Association*, **316**, 743-753. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11004>
- [46] Grundy, S.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. *Circulation*, **139**, e1082-e143.