

RNA疗法在代谢性疾病治疗中的运用

童璐子云^{1,2*}, 张守涛^{2#}, Kian Mau Goh^{1#}

¹马来西亚理工大学理学院, 马来西亚 新山

²河南科技学院生命科学学院, 河南 新乡

收稿日期: 2026年1月13日; 录用日期: 2026年2月25日; 发布日期: 2026年3月10日

摘要

代谢性疾病涉及多器官、多通路病理网络, 现有药物治疗常需长期联合用药, 且长期疗效与耐受性仍受限制。本文围绕RNA疗法在代谢性疾病中的研究进展, 系统梳理小干扰RNA (siRNA)、反义寡核苷酸(ASO)、微小RNA (miRNA)及短发夹RNA (shRNA)的作用机制与技术特点, 总结GalNAc偶联、脂质纳米颗粒(LNP)等主流递送平台的适用范围, 并分别总结肥胖、2型糖尿病、MASLD/MASH和高脂血症的主要干预靶点及转化现状。综合分析表明, 高脂血症因靶点集中且肝递送路径成熟转化程度较高; MASLD/MASH与肝靶向平台适配性强, 具备较明确的推进基础; 肥胖与糖尿病由于多组织参与, RNA疗法更适用于关键节点干预及联合策略。总体而言, 递送效率、组织选择性与长期安全性仍是限制拓展适应症的主要问题。

关键词

RNA疗法, 代谢性疾病, 递送平台, 靶向治疗

The Use of RNA-Based Therapeutics in the Treatment of Metabolic Diseases

Lu ziyun Tong^{1,2*}, Shoutao Zhang^{2#}, Kian Mau Goh^{1#}

¹Faculty of Science, Universiti Teknologi Malaysia, Johor, Malaysia

²Colleg of Life Sciences, Henan Institute of Science and Technology, Xinxiang Henan

Received: January 13, 2026; accepted: February 25, 2026; published: March 10, 2026

Abstract

Metabolic diseases involve complex multi-organ and multi-pathway pathological networks, and current pharmacological treatments often rely on long-term combination therapies with limitations

*第一作者。

#共同通讯作者。

文章引用: 童璐子云, 张守涛, Kian Mau Goh. RNA 疗法在代谢性疾病治疗中的运用[J]. 生物医学, 2026, 16(2): 202-213.
DOI: 10.12677/hjbm.2026.162022

in sustained efficacy and tolerability. This review summarizes recent advances in RNA therapeutics for metabolic diseases, systematically outlining the mechanisms and technical features of small interfering RNA (siRNA), antisense oligonucleotides (ASOs), microRNAs (miRNAs), and short hairpin RNA (shRNA). Major delivery platforms, including GalNAc conjugation and lipid nanoparticles (LNPs), are discussed with respect to their applicability and translational potential. In addition, key therapeutic targets and current progress are reviewed across obesity, type 2 diabetes mellitus, MASLD/MASH, and hyperlipidemia. Comparative analysis indicates that RNA-based therapies for hyperlipidemia have achieved the highest level of clinical translation due to well-defined targets and mature liver-directed delivery strategies. MASLD/MASH shows strong compatibility with hepatic targeting platforms and holds substantial translational promise, whereas obesity and type 2 diabetes involve multi-tissue regulation, making RNA therapeutics more suitable for intervention at critical regulatory nodes or as part of combination therapies. Overall, delivery efficiency, tissue selectivity, and long-term safety remain the major challenges limiting the expansion of RNA therapeutics to broader metabolic indications.

Keywords

RNA Therapeutics, Metabolic Diseases, Delivery Platforms, Targeted Therapy

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

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一组以代谢异常为核心的临床症候群,本质上是多种相互关联的代谢性疾病集合,包括胰岛素抵抗(insulin resistance)、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)及其并发症、代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)、动脉粥样硬化(atherosclerosis)等[1]。进入21世纪,代谢性疾病在全球范围内持续流行,已成为重要的公共卫生问题。

目前代谢性疾病的临床管理依然面临诸多挑战。首先,MS涉及多器官、多通路病理网络,治疗往往依赖多药联合,这不仅会增加药物相互作用风险,还会降低患者长期依从性。其次,代谢性疾病通常需要长期甚至终身的干预,但现有药物在长期疗效、耐受性与适用人群方面仍存在局限[2]。例如,部分减重药物可引发显著胃肠道反应,胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂(如司美格鲁肽)也并非适用于所有人群,并且停药后容易出现体重或代谢指标反弹[3]。更为关键的是,罕见遗传代谢病患者由于基数小、机制复杂,所以药物研发往往进展缓慢[4]。因此,代谢性疾病治疗急需更安全、长效且可个体化的干预策略,以支持长期稳定管理。

过去十年RNA疗法快速发展,为代谢性疾病提供了与传统小分子药物不同的治疗路径。RNA药物可在基因表达层面直接作用于mRNA,实现对传统“不可成药”靶点的调控;同时,化学修饰与递送平台优化显著提高了核酸药物稳定性和组织富集能力,推动其向临床转化。基于此,本文将综述RNA药物类型及作用机制、递送技术进展,并结合代谢性疾病关键靶点与研究现状,讨论RNA疗法的挑战与发展方向[5]。

2. RNA 靶向治疗技术概述

RNA疗法的多样性主要体现在药物形式及其作用机制的差异上。当前研究与临床应用中常见的小核

酸药物主要包括小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA)、短发夹 RNA (short hairpin RNA, shRNA)、微小 RNA (microRNA, miRNA) 及反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASO)。不同类型 RNA 药物在细胞内的加工过程、与靶点的结合方式以及最终产生的生物学效应均存在差异。因此需要系统梳理这些机制差异, 有助于靶点选择与递送方案的优化[5] [6]。

2.1. 小干扰 RNA (siRNA)

siRNA 通常为 20~25 个核苷酸的双链 RNA, 其反义链加载至 RNA 诱导沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC), 并与靶 mRNA 高度互补结合, 在 AGO2 蛋白(Argonaute 2, AGO2)介导下切割降解靶 mRNA, 从而实现快速而高效的基因沉默[7]。该机制具有较高特异性, 且已实现临床转化。例如, Patisiran 是采用脂质纳米颗粒(lipid nanoparticles, LNP)递送 siRNA 的代表性药物的成功[8]。需要注意的是, siRNA 的临床效果很大程度上取决于递送体系的稳定性、组织富集以及内体逃逸效率。

2.2. 短发夹 RNA (shRNA)

shRNA 通常由质粒或病毒载体在细胞内表达形成发夹结构 RNA, 进一步加工为 siRNA 并介导 RISC 沉默。由于 shRNA 可持续表达, 常用于长期基因沉默研究与慢性疾病模型构建, 尤其适用于需要长期靶点验证的实验情况[9]。与 siRNA 相比, shRNA 更依赖载体系统, 同时需关注表达水平控制、免疫激活及长期安全性等问题。

2.3. 微小 RNA(miRNA)

miRNA 为内源性非编码 RNA, 长度约 21~23 个核苷酸。成熟 miRNA 通常以不完全互补方式结合靶 mRNA 的 3'非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR), 通过抑制翻译或促进 mRNA 降解实现转录后调控。miRNA 的特点是天然多靶点调控, 其在代谢稳态与疾病进展中作用广泛。治疗策略上, miRNA 模拟物可恢复下调 miRNA 功能, 抑制剂(anti-miRs)可阻断异常高表达 miRNA 功能。例如 Miravirsen 作为 miRNA 靶向药物用于治疗丙肝病毒感染研究[10] [11]。然而, miRNA 网络复杂, 多靶点特性也意味着脱靶效应及剂量控制难度更高, 限制了其转化速度。

2.4. 反义寡核苷酸(ASO)

ASO 通常为 18~30 个核苷酸的单链 DNA 或 RNA, 通过与靶 RNA 互补结合发挥作用。其机制可包括诱导 RNase H1 介导降解、调控剪接位点或阻断 RNA 加工与翻译等。ASO 往往通过 2'修饰及骨架修饰提升稳定性[12]。临床代表药物 Nusinersen 可通过调节 SMN2 剪接治疗脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA) [13], 另外一款代表性药物 Mipomersen 用于降低 LDL 胆固醇水平[14]。

2.5. 其他 RNA 类型

除上述药物类型外, piRNA、lncRNA 等非编码 RNA 在遗传稳定性、转录调控及代谢疾病发展中同样重要, 正逐步成为新的潜在治疗靶点。但这类 RNA 往往参与复杂调控网络, 作用具有组织特异性, 其药物化仍需机制层面的深入研究, 并依赖递送技术的突破[15] [16]。

2.6. RNA 疗法在代谢性疾病中的转化现状与关键瓶颈

RNA 疗法具有序列可设计性和靶点覆盖范围广等优势, 尤其适用于机制复杂、干预靶点分散的代谢性疾病。近年来多款已上市或处于成熟阶段的核酸药物也验证了该平台的临床可行性。例如: 在代谢性疾病领域, 靶向 PCSK9 的 siRNA 药物 Inclisiran 能够实现长效降脂并延长给药间隔[17]; 此外, 在其他疾

病领域, Patisiran 作为 LNP 递送 siRNA 的标志性案例[18]、Nusinersen 作为 ASO 调控剪接的代表[13], 以及 mRNA 疫苗 BNT162b2 的成功[19], 表明 RNA 药物平台已进入较成熟的临床转化阶段。

不过, 代谢性疾病的病理过程通常涉及多器官、多通路的相互作用, 因此单一靶点的干预在面对系统性代谢紊乱时往往存在局限。与此同时, RNA 药物要在体内发挥作用, 必须高效、稳定且相对选择性地进入肝脏、脂肪、胰腺等靶器官, 才能更好兼顾疗效与安全性。因此, 在讨论具体靶点之前, 有必要先系统梳理代谢性疾病领域常用的 RNA 递送平台, 并分析其适用范围与局限性。

3. 代谢性疾病特异的递送策略

3.1. GalNAc-siRNA 偶联技术

GalNAc 偶联是实现肝脏靶向递送的主流平台, 其核心原理为三价 N-乙酰半乳糖胺(N-acetylgalactosamine, GalNAc)与肝细胞表面去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR)之间的高亲和力结合, 从而促进寡核苷酸药物在肝细胞内选择性富集。GalNAc 通过共价连接 siRNA 或 ASO, 经皮下注射后进入体内并被 ASGPR 识别, 通过受体介导内吞进入细胞后发挥沉默或剪接调控等作用[20] [21]。

GalNAc 递送的临床优势在于靶向性强、给药方式友好、药效持续时间长, 同时安全性较好。已有多款 GalNAc-siRNA 药物实现临床批准(如 Inclisiran 等) [17], 说明该平台在肝靶向递送方面已具备可重复性和可扩展性。但在机制层面, GalNAc 递送仍受限于内体逃逸效率偏低, 进一步提升疗效需要通过结构修饰、逃逸增强模块或刺激响应策略提高胞质递送比例[22]。

3.2. 脂质纳米颗粒(lipid nanoparticles, LNP)

脂质纳米颗粒(LNP)是目前最具临床转化基础的 RNA 递送体系之一, 通常由可电离脂质、辅助磷脂、胆固醇及 PEG 修饰脂质组成, 可自组装形成纳米颗粒包封 RNA [23]。LNP 的优势在于对 RNA 类型兼容性强, 可用于 mRNA、siRNA 等多类核酸的系统递送。其递送过程一般通过内吞进入细胞, 随后内体酸化促使可电离脂质发生构象变化, 进而破坏内体膜, 从而促进 RNA 释放进入胞质。

近年来 LNP 平台的一个重要发展是“选择性器官靶向”(selective organ targeting, SORT)策略: 通过引入额外脂质成分调节颗粒电荷与分布, 实现对肺、脾等组织的分布重编程, 为肝外递送提供了较清晰的技术路径[24]。总体上, LNP 研究重点正在从“能否递送”转向“如何提高内体逃逸效率、如何让体内分布更可控”。

值得注意的是, 在 MASLD/MASH 等代谢性肝病中, 脂质沉积、炎症与纤维化会重塑肝窦结构与细胞外基质, 并增强吞噬细胞活性, 从而改变 LNP 的渗透能力及细胞摄取谱。纤维化阶段肝窦“毛细血管化”与基质沉积可能降低颗粒向肝细胞的输送效率; 同时库普弗细胞(Kupffer cells)激活并招募炎症型巨噬细胞, 使吞噬清除通路增强, 进而导致 LNP 虽可在肝脏富集但更倾向被巨噬细胞摄取而非进入肝细胞 [25]。基于此, 设计 LNP 需兼顾病理微环境下的递送表现与内体逃逸能力, 其中可电离脂质的 pKa 值是关键调控参数: 过高易增加循环期非特异相互作用与毒性, 过低则削弱内体质子化与膜扰动能力。通过调节 pKa 区间可在安全性与胞质递送效率间取得平衡, 并可结合甘露糖受体等靶向策略提高肝内巨噬细胞摄取[25] [26]。

3.3. 病毒载体

病毒载体在基因治疗中具有较高的转导效率, 并可实现相对持久的表达, 常用类型包括腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)、慢病毒、腺病毒及病毒样颗粒(virus-like particles, VLPs)。AAV 免疫原性相对较低且不整合基因组, 适合长期表达需求; 慢病毒可整合宿主基因组实现稳定表达, 但插入突变风险

需谨慎评估；腺病毒表达效率高但免疫原性偏强；VLPs 不含遗传物质，在安全性与仿生递送方面具有一定优势[27]。

在 RNA 疗法中，病毒载体更常用于体内长期表达 shRNA，从而持续生成 siRNA 实现长效沉默。但病毒载体也面临靶向性不足、免疫反应、表达控制精度不够等问题[28]。后续优化方向主要集中在新血清型开发、衣壳工程化改造以及组织特异或诱导型启动子构建等[29]。

3.4. 外泌体载体

外泌体是细胞分泌的纳米级囊泡，可携带 RNA 和蛋白等分子参与细胞间通讯。其天然双层脂质结构有助于保护 RNA 免受降解，生物相容性较好且免疫原性较低。外泌体表面保留来源细胞的部分蛋白特征，可赋予一定组织趋向性，并可通过工程化改造增强靶向能力。在代谢疾病研究中，外泌体已用于递送 mRNA 或 miRNA 以调控脂肪棕色化、胰岛功能或肝脂代谢等过程[30] [31]。

但外泌体递送目前仍处于研究阶段，规模化制备、装载效率、体内分布稳定性等工程问题尚未完全解决[32]。其进一步发展更可能依赖于标准化生产工艺的完善，以及可控工程化策略的建立。

从临床成熟度看，GalNAc 是目前最可靠的肝靶向方案；LNP 的优势在于兼容多类 RNA 并具有拓展到肝外组织的可能性。需要注意的是，递送环节对疗效的限制重点，已由早期的“难以进入细胞”逐步转向“内体逃逸效率不足”以及“体内分布难以精准控制”，后续改进会围绕内体逃逸增强与体内分布重编程展开。随着递送体系逐步成熟，RNA 疗法可更精准作用于代谢关键器官，为靶点干预奠定基础。基于此，下文将按疾病类型总结代谢性疾病中的关键靶点及 RNA 治疗设计。

4. 代谢性疾病中的关键靶点与 RNA 靶向治疗设计

4.1. 肥胖症

肥胖的发展涉及脂肪生成上调、能量消耗下降、中枢食欲调控异常以及器官间通讯失衡等多个环节。RNA 干预可以在多个靶点进行切入。

在脂肪生成与脂质合成通路方面，脂肪酸合成酶(FASN)及转录因子 SREBP1c 属于关键调控靶点，通过 ASO 或 siRNA 沉默 FASN/SREBP1c 可减少脂质堆积并改善代谢表型[33]。在线粒体能量代谢与脂肪棕色化通路方面，UCP1 及其上游调控因子 PGC-1 α 是提高能量消耗的重要靶点，相关 RNA 干预可促进白脂向褐脂转化[34] [35]；miR-27 抑制也可解除对脂肪棕色化基因的抑制，促进脂肪组织形成更有利的代谢表型[36]。中枢食欲调控方面，神经肽 Y(NPY)siRNA 沉默可抑制进食行为并改善肥胖模型代谢状态[37]。

值得注意的是，除脂肪组织本身外，肝源因子介导的器官间通讯在腹型肥胖发生发展中的作用逐渐受到重视。抑制素 β E 亚基(Inhibin β E subunit, INHBE)在肝脏中表达并参与调节脂肪组织能量代谢。研究发现，在肥胖及胰岛素抵抗状态下 INHBE 表达上调；而通过 siRNA、ASO 介导其抑制，可减少腹部脂肪堆积、改善胰岛素敏感性，并激活脂肪组织产热相关基因[38] [39]。因此，INHBE 被认为是腹型肥胖 RNA 疗法中极具潜力的靶点。

此外，部分靶点兼具减重与代谢改善双重潜力。例如，靶向胰高血糖素受体(Glucagon Receptor, GCGR)的 ASO 药物可通过抑制肝糖输出实现降糖与减重，现已进入 II 期临床试验阶段[40]；同样，钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2, SGLT2)也可通过 ASO 介导抑制，促进尿糖排泄并改善全身葡萄糖代谢[41]。肥胖常与胰岛素抵抗并存，并进一步发展为 T2DM，因此糖代谢相关靶点布局同样值得关注。

4.2.2 型糖尿病

T2DM 的病理机制较为复杂, 主要包括胰岛素抵抗、 β 细胞功能减退、慢性低度炎症以及肝糖异生增强等环节, 所以 RNA 靶点布局呈现协同干预的特点。

胰岛素信号通路中, 蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B (Protein Tyrosine Phosphatase 1B, PTP1B) 为经典负调控靶点, siRNA 沉默 PTP1B 可增强胰岛素信号并降低血糖[42]; 细胞因子信号传导抑制因子 3 (Suppressor of Cytokine Signaling 3, SOCS3) 同样可抑制胰岛素/瘦素信号轴, RNA 抑制 SOCS3 有助于改善胰岛素敏感性[43]。肝脏糖代谢方面, 叉头框蛋白 O1 (Forkhead box protein O1, FoxO1) 为肝糖异生关键转录因子, 抑制其表达可改善空腹血糖[44]; GCGR 介导胰高血糖素促进肝糖输出, ASO 或 siRNA 靶向 GCGR 可显著降低肝糖释放[40]。肾脏通路方面, SGLT2 负责葡萄糖重吸收, 其 RNA 抑制可促进尿糖排泄并降低血糖, 对胰岛素依赖性亦可能产生影响[41]。

非编码 RNA 调控也是 T2DM 靶点体系的重要部分。例如 miR-375 与 β 细胞功能密切相关[45]; miR-29、miR-34a 等与胰岛素抵抗相关[46]。炎症通路中的核因子 κ B (NF- κ B)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等靶点抑制可缓解慢性炎症对胰岛素信号的干扰[47]; 葡萄糖转运蛋白 4 (Glucose Transporter type 4, GLUT4) 等靶点调控也有助于提升葡萄糖摄取效率[48]。

4.3. 代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)与代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(MASH)

MASLD/MASH 可由单纯脂肪变性逐步发展为炎症、纤维化乃至肝硬化。其病理核心器官为肝脏, 而肝靶向递送平台(尤其 GalNAc)的成熟, 使 MASLD/MASH 成为 RNA 疗法临床转化可行性较高的代谢适应症之一。

脂质生成通路中, 二酰基甘油酰基转移酶 2 (DGAT2) 是甘油三酯合成关键酶, siRNA 或 ASO 抑制 DGAT2 可降低肝脂含量并改善脂肪性肝炎[49]; 固醇调节元件结合蛋白-1c (Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c, SREBP-1c) 沉默可下调脂合成基因, 减少肝脂堆积[50]。炎症与纤维化环节中, TNF- α 、CCL2、TGF- β 1 等为经典靶点, RNA 抑制可减轻炎症反应并抑制肝星状细胞活化, 从而延缓纤维化进程[51]。miR-34a、miR-21 等亦被认为与 MASH 进展相关, 可作为调控节点参与干预[46]。

在靶点优先级上, 羟基类固醇 17- β 脱氢酶 13 (Hydroxysteroid 17-Beta Dehydrogenase 13, HSD17B13) 因其肝特异表达及明确的病理关联而受到关注[52]。研究显示, siRNA 沉默可降低丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 水平, 并缓解炎症相关改变[53]。对 MASLD/MASH 而言, 像 DGAT2、HSD17B13 这类“肝特异 + 病理关联明确”的靶点更具转化确定性, 也更适合与 GalNAc 递送平台配套推进。

4.4. 高脂血症

高脂血症关键调控靶点较集中, 且肝递送路径稳定, 使其成为 RNA 疗法临床转化最成熟的代谢疾病方向之一。PCSK9 是目前最成熟的调脂靶点之一, 其促进肝细胞表面低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 降解, 从而降低低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 清除能力[54]。靶向 PCSK9 的 siRNA 药物 Inclisiran 可长效降低 LDL-C, 并延长给药间隔。除 LDL-C 通路外, 甘油三酯代谢相关的 ANGPTL 家族通过抑制脂蛋白脂肪酶影响脂质清除, 针对 ANGPTL 的 ASO 或 siRNA 亦显示良好的降脂潜力[55]。此外, miR-122 抑制剂已进入临床研究; shRNA 靶向 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase, HMGCR) 可在机制上模拟他汀作用抑制胆固醇合成[56]。

总体而言,高脂血症为 RNA 疗法提供了较清晰的转化范式:在肝靶向递送条件下,关键调脂靶点干预的疗效通常更稳定,且更易实现量化评价。与之相比,MASLD/MASH 因肝特异靶点与 GalNAc 平台适配度高,转化确定性较强;而肥胖与 T2DM 涉及多组织多通路网络,因此 RNA 疗法更可能以关键靶点干预或联合治疗中的一环形式发挥作用。未来靶点布局仍需优先聚焦遗传学证据更强、组织特异性更高且递送可控的分子,以提高成药成功率并降低长期风险。

为便于横向比较不同代谢性疾病中 RNA 疗法的核心通路 with 代表性靶点,本文将肥胖症、T2DM、MASLD/MASH 及高脂血症中具有代表性的干预靶点、RNA 策略与递送平台适配性汇总见表 1。

Table 1. Representative RNA therapeutic targets and intervention strategies in metabolic diseases (This table was compiled and summarized by the authors based on published studies)

表 1. 代谢性疾病 RNA 疗法代表靶点与干预策略(本表由作者根据相关文献整理汇总)

疾病	代表通路	代表靶点	RNA 策略	递送平台倾向	转化阶段	参考文献
肥胖症	脂质合成	FASN、SREBP-1c	siRNA/ASO	LNP/脂肪递送(探索)	临床前	[32]
肥胖症	能量消耗/ 棕色化	PGC-1 α 、UCP1、 miR-27	miRNA/调控	脂肪递送(难点)	临床前	[33]-[35]
肥胖症	肝-脂肪通讯	INHBE	siRNA/ASO	GalNAc(肝靶向)	临床前	[37] [38]
肥胖/T2DM	肝糖输出	GCGR	ASO/siRNA	GalNAc/LNP	II 期临床	[39]
T2DM	胰岛素信号 负调控	PTP1B、SOCS3	siRNA	肝/外周递送(探索)	临床前	[41] [42]
T2DM	肝糖异生	FoxO1	siRNA/ASO	GalNAc/LNP	临床前	[43]
T2DM	炎症/ 葡萄糖摄取	NF- κ B、TNF- α 、 GLUT4	siRNA/ASO	递送依赖(探索)	临床前	[46] [47]
MASLD/MASH	TG 合成	DGAT2	siRNA/ASO	GalNAc/LNP	临床/ 临床前	[48]
MASLD/MASH	肝损伤相关	HSD17B13	siRNA	GalNAc(优先)	临床前/ 临床	[51] [52]
MASLD/MASH	炎症/纤维化	TNF- α 、CCL2、 TGF- β 1	siRNA/ASO	递送依赖(探索)	临床前	[50]
高脂血症	LDL-C 清除	PCSK9	siRNA	GalNAc	已获批	[53]
高脂血症	TG 代谢	ANGPTL 家族	ASO/siRNA	GalNAc/LNP	临床研究	[54]
高脂血症	肝特异 miRNA/ 合成通路	miR-122、 HMGCR	anti-miR/shRNA	肝靶向/载体(探索)	临床研究/ 临床前	[55]

5. 挑战与前景

5.1. 脱靶效应与安全性

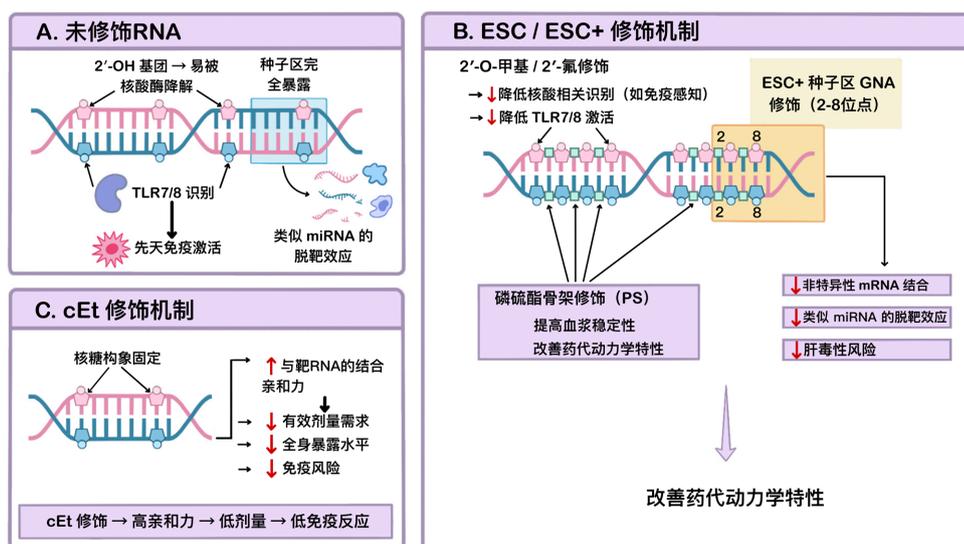
RNA 疗法的脱靶效应主要来自非特异性结合。siRNA/shRNA 可通过种子区与非靶 mRNA 部分匹配引发脱靶;miRNA 本身多靶点调控,天然更易产生非预期效应;ASO 也可能因序列相似导致非目标沉默。在代谢性疾病中,脱靶可能干扰胰岛素信号或脂质代谢,进而影响疗效并带来安全隐患。

安全性问题主要体现在三方面:RNA 分子可能激活 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)如 TLR3/7/8 等模式识别受体诱发先天免疫反应;递送系统(如 LNP 脂质、病毒衣壳蛋白)可能引起免疫原性或器官毒性;长期干预可能导致代谢稳态发生系统性改变[57]-[59]。因此,提高序列设计精确性、降低免疫激活并控制长期暴露风险,是 RNA 疗法走向慢病长期管理的关键。

5.2. 体内稳定性与递送效率

未经修饰的 RNA 易被核酸酶降解并快速清除，所以可以通过化学修饰提高其稳定性，常见方式包括核糖 2'位修饰、骨架修饰及末端封闭等[60]。在多种稳定性优化手段中，化学修饰不仅能够增强抗降解能力，同时在降低免疫激活方面亦发挥关键作用。近年来，以核糖 2'位修饰和骨架工程为核心的增强稳定性化学修饰(enhanced stabilization chemistry, ESC+)策略受到广泛关注。如图 1(B)所示，2'位取代(如 2'-O-甲基、2'-氟)及磷硫酯连接可通过抑制 2'-OH 介导的链断裂，并改变核酸酶识别方式，从而显著提高寡核苷酸的代谢稳定性，同时维持与 RNA 干扰机制相适配的 A 型双链构象。在此基础上，ESC+策略在种子区进一步引入糖基核酸(glycol nucleic acid, GNA)等修饰，在不影响靶向 mRNA 沉默效率的前提下，削弱与部分非特异性 mRNA 的配对能力，从而降低 miRNA 样脱靶效应及相关肝毒性风险。此外，这类修饰还能减少 RNA 被 Toll 样受体(如 TLR7/8)识别的概率，从而减弱先天免疫激活反应[8]。

除 ESC+策略外，受限乙基核苷(constrained ethyl, cEt)等高亲和力双环核酸修饰通过限制核糖构象并增强寡核苷酸与靶 RNA 之间的结合稳定性，使 RNA 药物在较低给药剂量下即可实现有效基因沉默。这一特性不仅有助于提高药效，同时也可通过减少系统暴露间接降低非特异性免疫反应风险[61]。总体而言，现代 RNA 化学修饰策略并非单纯追求稳定性提升，而是在抗降解性、靶向特异性、免疫耐受性与药效之间实现结构层面的综合平衡，为 RNA 药物的长期给药和慢性疾病应用奠定了重要基础。



模块 A 显示未修饰 RNA 因 2'-OH 基团暴露易被核酸酶降解，同时可被 TLR7/8 等先天免疫受体识别并激活免疫反应，且种子区完全暴露会导致类似 miRNA 的脱靶效应。模块 B 展示 ESC/ESC+修饰机制，其中 2'-O-甲基和 2'-氟修饰降低先天免疫识别并抑制 TLR7/8 介导的免疫激活，磷硫酯骨架修饰提高血浆稳定性并改善药代动力学特性，而 ESC+在种子区引入 GNA 修饰显著减少非特异性 mRNA 结合、miRNA 样脱靶效应及潜在肝毒性风险，从而实现疗效优化并减少脱靶效应。模块 C 显示 cEt 修饰通过固定核糖构象增强与靶 RNA 的结合亲和力，进而降低所需有效剂量与系统暴露水平，最终减少免疫风险。

Figure 1. Schematic illustration of ESC/ESC+ and cEt chemical modifications in optimizing RNA stability, immunogenicity, and off-target effects (drawn by the authors).

图 1. ESC/ESC+与 cEt 化学修饰优化 RNA 稳定性、免疫原性及脱靶效应的机制示意图(作者绘制)

然而，稳定性提升并不等同于递送成功：RNA 药物在体循环中仍可能发生血浆蛋白吸附、网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)清除、细胞内吞及内体滞留等问题。现阶段，内体逃逸效率不足普遍被认为是限制药效的核心瓶颈[62]。目前 GalNAc 与 LNP 在肝靶向递送方面进展显著，但肝外递送精

度、长期安全性和免疫控制仍需优化。后续研究更可能围绕可电离脂质结构优化、内体逃逸增强、刺激响应释放以及抗体/配体介导的细胞亚型递送展开，以提高有效生物利用度并降低非靶暴露。

5.3. 个体化与精准医疗结合

多组学数据(基因组、转录组、蛋白组)的整合可用于患者分层与靶点优选，从而支持 RNA 疗法的个体化设计。例如，在遗传性代谢病中，siRNA 可靶向突变位点[63]；在复杂代谢紊乱中，通过调控 miRNA 网络实现多通路协同干预可能更具现实意义[64]。精准治疗需要靶点筛选、化学修饰、递送平台与动态生物标志物监测共同优化。AI 辅助设计、类器官/细胞模型评价体系及智能递送系统的成熟，将促进 RNA 疗法向患者分层与个体化应用方向发展。

5.4. 未来展望

未来 RNA 疗法在代谢性疾病中的推进重点仍是递送与靶点两端。一方面，肝脏递送已较成熟，但肝外器官(如脂肪、胰腺)的递送效率与内体滞留问题仍限制适应症扩展。另一方面，肥胖与 T2DM 等疾病涉及多通路驱动，RNA 药物更适合选择关键枢纽靶点，并与现有基础治疗(如 GLP-1 受体激动剂)形成联合策略。靶点筛选方面，遗传学与多组学证据结合高通量验证及 CRISPR 筛选，将有助于提高靶点可靠性并降低转化风险[65] [66]。

6. 结论

本综述总结了 RNA 疗法在代谢性疾病中的研究进展及转化前景。siRNA、ASO 与 miRNA 等策略可在基因表达层面精准干预糖脂代谢、炎症反应及器官间信号通讯等关键环节，在高脂血症等适应症中已体现明确临床价值。随着 GalNAc 与 LNP 递送平台成熟，RNA 药物的稳定性和组织富集能力显著提升，但内体逃逸效率、肝外递送能力以及长期安全性仍是限制其适应症拓展的关键瓶颈。后续研究仍需组织分布控制、免疫原性降低及联合用药方案设计等方面进一步完善，推动 RNA 疗法在代谢性疾病中的临床转化与应用拓展。

参考文献

- [1] Miranda, P.J., DeFronzo, R.A., Califf, R.M. and Guyton, J.R. (2005) Metabolic Syndrome: Definition, Pathophysiology, and Mechanisms. *American Heart Journal*, **149**, 33-45. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.07.013>
- [2] Lillich, F.F., Imig, J.D. and Proschak, E. (2021) Multi-Target Approaches in Metabolic Syndrome. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 554961. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.554961>
- [3] Pillarisetti, L. and K. Agrawal, D. (2025) Semaglutide: Double-Edged Sword with Risks and Benefits. *Archives of Internal Medicine Research*, **8**, 1-13. <https://doi.org/10.26502/aimr.0189>
- [4] Yoo, H. (2024) Development of Orphan Drugs for Rare Diseases. *Clinical and Experimental Pediatrics*, **67**, 315-327. <https://doi.org/10.3345/cep.2023.00535>
- [5] Yu, A., Choi, Y.H. and Tu, M. (2020) RNA Drugs and RNA Targets for Small Molecules: Principles, Progress, and Challenges. *Pharmacological Reviews*, **72**, 862-898. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019554>
- [6] Chery, J. (2016) RNA Therapeutics: RNAi and Antisense Mechanisms and Clinical Applications. *Postdoc Journal*, **4**, 35-50. <https://doi.org/10.14304/surya.jpr.v4n7.5>
- [7] Matranga, C., Tomari, Y., Shin, C., Bartel, D.P. and Zamore, P.D. (2005) Passenger-Strand Cleavage Facilitates Assembly of siRNA into Ago2-Containing RNAi Enzyme Complexes. *Cell*, **123**, 607-620. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.08.044>
- [8] Hu, B., Zhong, L., Weng, Y., Peng, L., Huang, Y., Zhao, Y., et al. (2020) Therapeutic siRNA: State of the Art. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0207-x>
- [9] Moore, C.B., Guthrie, E.H., Huang, M.T.H., et al. (2010) Short Hairpin RNA (shRNA): Design, Delivery, and Assessment of Gene Knockdown. *Methods in Molecular Biology (Clifton., N.J.)*, **629**, 141-158.

- [10] O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y. and Peng, C. (2018) Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article No. 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- [11] Bartel, D.P. (2004) MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*, **116**, 281-297. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00045-5)
- [12] Miller, C.M. and Harris, E.N. (2016) Antisense Oligonucleotides: Treatment Strategies and Cellular Internalization. *RNA & Disease (Houston, Tex.)*, **3**, e1393.
- [13] Finkel, R.S., Chiriboga, C.A., Vajsar, J., Day, J.W., Montes, J., De Vivo, D.C., *et al.* (2016) Treatment of Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy with Nusinersen: A Phase 2, Open-Label, Dose-Escalation Study. *The Lancet*, **388**, 3017-3026. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31408-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31408-8)
- [14] Fogacci, F., Ferri, N., Toth, P.P., Ruscica, M., Corsini, A. and Cicero, A.F.G. (2019) Efficacy and Safety of Mipomersen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs*, **79**, 751-766. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01114-z>
- [15] Khanduja, J.S., Calvo, I.A., Joh, R.I., Hill, I.T. and Motamedi, M. (2016) Nuclear Noncoding RNAs and Genome Stability. *Molecular Cell*, **63**, 7-20. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.06.011>
- [16] Xin, R., Kim, E., Li, W.T., Wang-Rodriguez, J. and Ongkeko, W.M. (2025) Non-Coding RNAs: lncRNA, piRNA, and snoRNA as Robust Plasma Biomarkers of Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, **15**, Article No. 806. <https://doi.org/10.3390/biom15060806>
- [17] Lamb, Y.N. (2021) Inclisiran: First Approval. *Drugs*, **81**, 389-395. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01473-6>
- [18] Adams, D., Gonzalez-Duarte, A., O'Riordan, W.D., Yang, C., Ueda, M., Kristen, A.V., *et al.* (2018) Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, **379**, 11-21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1716153>
- [19] Arunachalam, P.S., Scott, M.K.D., Hagan, T., Li, C., Feng, Y., Wimmers, F., *et al.* (2021) Systems Vaccinology of the BNT162b2 mRNA Vaccine in Humans. *Nature*, **596**, 410-416. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03791-x>
- [20] Estupiñán, H.Y., Baladi, T., Roudi, S., Munson, M.J., Bost, J., Gustafsson, O., *et al.* (2025) Design and Screening of Novel Endosomal Escape Compounds That Enhance Functional Delivery of Oligonucleotides *in Vitro*. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, **36**, Article ID: 102522. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2025.102522>
- [21] 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>
- [22] Du Rietz, H., Hedlund, H., Wilhelmson, S., Nordenfelt, P. and Wittrup, A. (2020) Imaging Small Molecule-Induced Endosomal Escape of siRNA. *Nature Communications*, **11**, Article No. 1809. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15300-1>
- [23] Ma, Y., Li, S., Lin, X. and Chen, Y. (2024) A Perspective of Lipid Nanoparticles for RNA Delivery. *Exploration*, **4**, Article ID: 20230147. <https://doi.org/10.1002/exp.20230147>
- [24] Wei, P., Thota, N., John, G., Chang, E., Lee, S., Wang, Y., *et al.* (2024) Enhancing RNA-Lipid Nanoparticle Delivery: Organ- and Cell-Specificity and Barcoding Strategies. *Journal of Controlled Release*, **375**, 366-388. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.08.030>
- [25] Zhou, J., Sun, L., Liu, L., Jia, Y., Han, Y., Shao, J., *et al.* (2022) Hepatic Macrophage Targeted siRNA Lipid Nanoparticles Treat Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Journal of Controlled Release*, **343**, 175-186. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.01.038>
- [26] Carrasco, M.J., Alishetty, S., Alameh, M., Said, H., Wright, L., Paige, M., *et al.* (2021) Ionization and Structural Properties of mRNA Lipid Nanoparticles Influence Expression in Intramuscular and Intravascular Administration. *Communications Biology*, **4**, Article No. 956. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02441-2>
- [27] Wang, S., Liang, B., Wang, W., Li, L., Feng, N., Zhao, Y., *et al.* (2023) Viral Vectored Vaccines: Design, Development, Preventive and Therapeutic Applications in Human Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 149. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01408-5>
- [28] Waehler, R., Russell, S.J. and Curiel, D.T. (2007) Engineering Targeted Viral Vectors for Gene Therapy. *Nature Reviews Genetics*, **8**, 573-587. <https://doi.org/10.1038/nrg2141>
- [29] Nisanov, A.M., Rivera de Jesús, J.A. and Schaffer, D.V. (2025) Advances in AAV Capsid Engineering: Integrating Rational Design, Directed Evolution and Machine Learning. *Molecular Therapy*, **33**, 1937-1945. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.03.056>
- [30] Amiri, A., Bagherifar, R., Ansari Dezfouli, E., Kiaie, S.H., Jafari, R. and Ramezani, R. (2022) Exosomes as Bio-Inspired Nanocarriers for RNA Delivery: Preparation and Applications. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 125. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03325-7>

- [31] Iqbal, Z., Rehman, K., Mahmood, A., Shabbir, M., Liang, Y., Duan, L., *et al.* (2024) Exosome for mRNA Delivery: Strategies and Therapeutic Applications. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 395. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02634-x>
- [32] Kim, H.I., Park, J., Zhu, Y., Wang, X., Han, Y. and Zhang, D. (2024) Recent Advances in Extracellular Vesicles for Therapeutic Cargo Delivery. *Experimental & Molecular Medicine*, **56**, 836-849. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01201-6>
- [33] Ferré, P. and Foufelle, F. (2007) Srebp-1c Transcription Factor and Lipid Homeostasis: Clinical Perspective. *Hormone Research in Paediatrics*, **68**, 72-82. <https://doi.org/10.1159/000100426>
- [34] Kozak, L.P. and Anunciado-Koza, R. (2008) UCP1: Its Involvement and Utility in Obesity. *International Journal of Obesity*, **32**, S32-S38. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.236>
- [35] Puigserver, P. (2005) Tissue-specific Regulation of Metabolic Pathways through the Transcriptional Coactivator Pgc1- α . *International Journal of Obesity*, **29**, S5-S9. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802905>
- [36] D'Onofrio, N., Prattichizzo, F., Martino, E., Anastasio, C., Mele, L., La Grotta, R., *et al.* (2023) Mir-27b Attenuates Mitochondrial Oxidative Stress and Inflammation in Endothelial Cells. *Redox Biology*, **62**, Article ID: 102681. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102681>
- [37] Zhang, Y., Chen, C., Liu, Y., Rao, S., Tan, Y., Qian, Y., *et al.* (2021) Neuronal Induction of Bone-Fat Imbalance through Osteocyte Neuropeptide Y. *Advanced Science*, **8**, Article ID: 2100808. <https://doi.org/10.1002/advs.202100808>
- [38] Akbari, P., Sosina, O.A., Bovijn, J., Landheer, K., Nielsen, J.B., Kim, M., *et al.* (2022) Multiancestry Exome Sequencing Reveals INHBE Mutations Associated with Favorable Fat Distribution and Protection from Diabetes. *Nature Communications*, **13**, Article No. 4844. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32398-7>
- [39] Deaton, A.M., Dubey, A., Ward, L.D., Dornbos, P., Flannick, J., Yee, E., *et al.* (2022) Rare Loss of Function Variants in the Hepatokine Gene INHBE Protect from Abdominal Obesity. *Nature Communications*, **13**, Article No. 4319. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31757-8>
- [40] Zimmermann, T., Thomas, L., Baader-Pagler, T., Haebel, P., Simon, E., Reindl, W., *et al.* (2022) BI 456906: Discovery and Preclinical Pharmacology of a Novel GCGR/GLP-1R Dual Agonist with Robust Anti-Obesity Efficacy. *Molecular Metabolism*, **66**, Article ID: 101633. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101633>
- [41] Pawlos, A., Broncel, M., Woźniak, E. and Gorzelak-Pabiś, P. (2021) Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. *Molecules*, **26**, Article No. 7213. <https://doi.org/10.3390/molecules26237213>
- [42] Liu, R., Mathieu, C., Berthelet, J., Zhang, W., Dupret, J. and Rodrigues Lima, F. (2022) Human Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B): From Structure to Clinical Inhibitor Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 7027. <https://doi.org/10.3390/ijms23137027>
- [43] Ullah, R., Rauf, N., Nabi, G., Yi, S., Yu-Dong, Z. and Fu, J. (2021) Mechanistic Insight into High-Fat Diet-Induced Metabolic Inflammation in the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **142**, Article ID: 112012. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112012>
- [44] Teaney, N.A. and Cyr, N.E. (2023) FoxO1 as a Tissue-Specific Therapeutic Target for Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1286838. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1286838>
- [45] Wang, Y., Liu, J., Zhu, S., Hu, S., Chen, X., Mandon, E., *et al.* (2025) miR-375 Protects against Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure by Orchestrating Pharmacogene Expression. *Molecular Therapy*, **33**, 4874-4888. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.06.038>
- [46] Wang, Y., Zhao, X., Zhang, L., Yang, C., Zhang, K., Gu, Z., *et al.* (2023) MicroRNA-34a Mediates High-Fat-Induced Hepatic Insulin Resistance by Targeting ENO3. *Nutrients*, **15**, Article No. 4616. <https://doi.org/10.3390/nu15214616>
- [47] Guo, Q., Jin, Y., Chen, X., Ye, X., Shen, X., Lin, M., *et al.* (2024) NF- κ B in Biology and Targeted Therapy: New Insights and Translational Implications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9>
- [48] van Gerwen, J., Shun-Shion, A.S. and Fazakerley, D.J. (2023) Insulin Signalling and GLUT4 Trafficking in Insulin Resistance. *Biochemical Society Transactions*, **51**, 1057-1069. <https://doi.org/10.1042/bst20221066>
- [49] Li, S., Xiong, F., Zhang, S., Liu, J., Gao, G., Xie, J., *et al.* (2024) Oligonucleotide Therapies for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **35**, Article ID: 102184. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2024.102184>
- [50] Lee, E., Lee, J., Kim, D., Lee, Y., Jo, Y., Dao, T., *et al.* (2024) Loss of Srebp-1c Ameliorates Iron-Induced Liver Fibrosis by Decreasing Lipocalin-2. *Experimental & Molecular Medicine*, **56**, 1001-1012. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01213-2>
- [51] Doi, H., Atsumi, J., Baratz, D. and Miyamoto, Y. (2023) A Phase I Study of TRK-250, a Novel siRNA-Based Oligonucleotide, in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, **36**, 300-308. <https://doi.org/10.1089/jamp.2023.0014>

- [52] Ma, Y., Cai, H., Smith, J., Chu, C., Mercer, S.E., Boehm, S., *et al.* (2024) Evaluation of Antisense Oligonucleotide Therapy Targeting Hsd17b13 in a Fibrosis Mice Model. *Journal of Lipid Research*, **65**, Article ID: 100514. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2024.100514>
- [53] Duan, M., Chi, X., Xiao, H., Liu, X. and Zhuang, H. (2021) High-Normal Alanine Aminotransferase Is an Indicator for Liver Histopathology in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *Hepatology International*, **15**, 318-327. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10153-2>
- [54] Luo, Y., Hou, Y., Zhao, W. and Yang, B. (2024) Recent Progress in Gene Therapy for Familial Hypercholesterolemia Treatment. *iScience*, **27**, Article ID: 110641. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110641>
- [55] Watts, G.F., Schwabe, C., Scott, R., Gladding, P.A., Sullivan, D., Baker, J., *et al.* (2023) RNA Interference Targeting ANGPTL3 for Triglyceride and Cholesterol Lowering: Phase 1 Basket Trial Cohorts. *Nature Medicine*, **29**, 2216-2223. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02494-2>
- [56] Hu, N., Chen, C., Wang, J., Huang, J., Yao, D. and Li, C. (2021) Atorvastatin Ester Regulates Lipid Metabolism in Hyperlipidemia Rats via the PPAR-Signaling Pathway and HMGCR Expression in the Liver. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 11107. <https://doi.org/10.3390/ijms222011107>
- [57] Ruan, H., Dou, D., Lu, J., Xiao, X., Gong, X. and Zhang, X. (2025) Off-Target Effects of Oligonucleotides and Approaches of Preclinical Assessments. *SLAS Discovery*, **35**, Article ID: 100254. <https://doi.org/10.1016/j.slasd.2025.100254>
- [58] Roberts, T.C., Langer, R. and Wood, M.J.A. (2020) Advances in Oligonucleotide Drug Delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, **19**, 673-694. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0075-7>
- [59] Sparmann, A. and Vogel, J. (2023) RNA-Based Medicine: From Molecular Mechanisms to Therapy. *The EMBO Journal*, **42**, e114760. <https://doi.org/10.15252/embj.2023114760>
- [60] Ali Zaidi, S.S., Fatima, F., Ali Zaidi, S.A., Zhou, D., Deng, W. and Liu, S. (2023) Engineering siRNA Therapeutics: Challenges and Strategies. *Journal of Nanobiotechnology*, **21**, Article No. 381. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02147-z>
- [61] Egli, M. and Manoharan, M. (2023) Chemistry, Structure and Function of Approved Oligonucleotide Therapeutics. *Nucleic Acids Research*, **51**, 2529-2573. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad067>
- [62] Chahal, G., Helbig, K., Parton, R. and Monson, E. (2026) The Biology of Endosomal Escape: Strategies for Enhanced Delivery of Therapeutics. *ACS Nano*, **20**, 1789-1813. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5c18112>
- [63] 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>
- [64] Seyhan, A.A. (2024) Trials and Tribulations of MicroRNA Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 1469. <https://doi.org/10.3390/ijms25031469>
- [65] Bindal, G., Misra, C.S., Singh, M., Rangu, S.S., Pandey, N. and Rath, D. (2025) High-Throughput CRISPR Approaches: New Solutions for Challenging Problems. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **189**, Article ID: 118245. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2025.118245>
- [66] Fontanellas, A., Berraondo, P., Urigo, F., Jericó, D., Martini, P.G.V., Pastor, F., *et al.* (2025) RNA-Based Therapies in Liver Metabolic Diseases. *Gut*, **74**, 1514-1527. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331742>