

小干扰RNA减重药物的研究进展

姜凤煊, 卢庆苗, 鲁一兵



南京医科大学第二附属医院内分泌科 (南京 210000)

【摘要】肥胖症是全球性的健康问题,传统减重疗法的效果常受限,且易伴随不良反应。近年研究发现,利用小干扰RNA (siRNA) 技术靶向调控肥胖相关基因可有效降低体重,为减重治疗开辟新路径。本文综述了新型 siRNA 药物的作用机制、递送系统及临床研究进展,聚焦靶向转化生长因子/环氧合酶、抑制素亚基 βE 及活化素受体样激酶 7 等基因的药物,通过各自递送系统实现精准靶向与疗效提升。同时本文也指出了现有药物仍存在递送效率较低、免疫激活风险及脱靶效应等不足。

【关键词】小干扰RNA药物;肥胖症;减重;递送系统

【中图分类号】R 723.14 **【文献标识码】**A

The research progress of siRNA drugs in obesity

JIANG Fengxuan, LU Qingmiao, LU Yibing

Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

Corresponding author: LU Yibing, Email: luyibing2004@126.com

【Abstract】Obesity is a global health problem, and traditional weight loss therapies are often limited in their effectiveness and prone to accompanying adverse reactions. In recent years, it has been found that the use of small interfering RNA (siRNA) technology to target regulation of obesity-related genes can effectively reduce body weight, opening up a new path for weight loss treatment. This review summarizes the mechanisms of action, delivery systems, and clinical progress of novel siRNA-based drugs, focusing on targeting genes such as transforming growth factor/cyclooxygenase, inhibin subunit beta E, and activin receptor-like kinase 7, which achieve precise targeting and enhanced therapeutic efficacy through their respective delivery systems. Meanwhile, this review also points out the drawbacks of existing drugs, including low delivery efficiency, risk of immune activation, and off-target effects.

【Keywords】siRNA drugs; Obesity; Weight loss; Delivery system

肥胖症已成为全球性公共卫生问题,严重威胁着人类健康,其发病率在过去几十年中急剧上升,影响着全球数亿人。肥胖症属于代谢性疾病,不仅表现为病理性体重增加,更与多系统并发症密切相关,如心血管疾病、2型糖尿病、高脂血症、高尿酸血症等多种慢性疾病,甚至某些类型

癌症^[1]。传统减重方法如节食、运动、药物、手术等,存在疗效有限、患者依从性差、不良反应多等问题。因此,新型减重药物成为肥胖人群的迫切需要。

近年来,胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂展现出多重代谢调控优势。它不仅通过促进胰岛素分泌和抑制胰

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202412001

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目 (82300824)

通信作者:鲁一兵,博士,主任医师,博士研究生导师,Email: luyibing2004@126.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

高血糖素分泌来降低血糖水平^[2],还可以延缓胃排空,与下丘脑、脑干、海马体、奖赏系统等区域的神经元相互作用,减少摄食。这使得肥胖的糖尿病患者减重方面有明显获益,但该类药物存在恶心、呕吐、降低肌肉量等不良反应,降低了患者使用的依从性,提示需优化现有治疗方案^[3]。在此背景下,小干扰RNA (small interfering RNA, siRNA) 药物为精准减重开辟了新路径。通过靶向关键代谢通路中的相关基因, siRNA 药物不仅能够减少脂肪积累,还能改善相关代谢疾病如糖尿病、脂肪肝等病理状态,但其临床应用受限于递送系统靶向效率、先天免疫激活风险及脱靶效应^[4]。本文旨在综述当前 siRNA 药物在减重研究中的最新进展,探讨其作用机制、临床前研究成果及其递送系统,为进一步推进其临床应用提供实际的参考和思路。

1 siRNA的生物学特性

siRNA 是一种由 21~23 个核苷酸组成的双链 RNA 分子。它通过引导 RNA 诱导的沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC) 与特定的信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 结合并引发其降解,从而抑制目标基因的表达。这一过程被称为 RNA 干扰 (RNA interference, RNAi), 是细胞中一种重要的基因调控机制^[5]。siRNA 药物利用这种机制,对特定疾病相关基因表达进行干扰,实现治疗疾病的目的。

siRNA 药物通常为约 20~25 个核苷酸组成的双链 RNA,进入细胞后,由 RISC 解开双链,选择其中一条反义链,与靶 mRNA 结合^[6],随后被内源性核酸酶切割,阻止靶 mRNA 翻译。由于靶 mRNA 序列与 siRNA 之间精准互补,使得 RNAi 具有极高的特异性。如何使 siRNA 药物被安全、有效地传递到目标组织器官甚至细胞中是实现疾病治疗的关键环节,因此 siRNA 药物的递送系统应运而生。

2 现有siRNA药物及其递送系统

2.1 STP705及组氨酸-赖氨酸多肽纳米颗粒递送系统

STP705 是一种双靶点 siRNA 药物,特异性沉默转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 和环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX2),最早用于治疗皮肤基底细胞癌和原位鳞

状细胞皮肤癌^[7]。TGF- $\beta 1$ 是一种在脂肪生成和分布中起关键作用的细胞因子^[8],而 COX2 是一种促进脂肪细胞分化的酶,它们在代谢活跃的脂肪细胞中均高度表达^[9]。因此,STP705 在治疗肥胖和其他相关疾病中也显示出潜在的临床价值。它可以抑制 TGF- $\beta 1$ 和 COX2 在脂肪细胞分化和脂肪组织储存中的作用,并促进细胞凋亡,从而实现局部减脂的目的。

STP705 采用的是组氨酸-赖氨酸多肽 (histidine-lysine polypeptide, HKP) 纳米颗粒递送系统。组氨酸含有咪唑基团,对酸性环境 (如肿瘤或炎症部位) 具有更强的亲和力;赖氨酸是碱性氨基酸,具有很强的亲水性和负电荷分子结合能力,可与 siRNA、DNA 等负电荷分子形成稳定的复合物。这两种氨基酸组合形成了具有两性离子特性的多肽,使 HKP 纳米颗粒能够适应不同 pH 环境,有效地与 siRNA 形成稳定复合物,并确保在特定环境下释放药物。此外, HKP 纳米颗粒是通过物理和化学作用力 (如静电作用、氢键等) 将 HKP 与 siRNA 等结合,形成纳米级复合物,具有粒径可调性、药物高载性、低免疫原性和低细胞毒性等特点^[10]。

2.2 抑制素亚基 βE

抑制素亚基 βE (inhibin beta E subunit, INHBE) 是一种生长因子,属于 TGF- β 家族,参与肝细胞生长与分化的调节。研究^[11]表明,胰岛素可促进 INHBE 在肝细胞中表达,且 INHBE 表达水平与胰岛素抵抗程度呈正相关。研究^[12]发现, INHBE 蛋白的罕见预测功能缺失可促进脂肪的正常分布,使腹部脂肪明显减少、三酰甘油降低、高密度脂蛋白增加和空腹血糖降低。WVE-007、ARO-INHBE 均是靶向 INHBE 的 siRNA 药物,可以减少内脏脂肪,进而减轻体重。相比于 GLP-1 受体激动剂,靶向 INHBE 的 RNAi 疗法在减重同时还能保持肌肉含量。ARO-INHBE 已于 2024 年 8 月进入临床试验, WVE-007 将于 2025 年第一季度启动首次人体研究。

WVE-007 采用的是 *N*-乙酰半乳糖胺 (*N*-acetylgalactosamine, GalNAc) -siRNA 偶联物递送系统。GalNAc 是一种糖类分子,可以与高度特异表达于肝细胞表面的内吞受体脱唾液酸糖蛋白受体结合。GalNAc-siRNA 偶联物可提高 siRNA 的稳定性和靶向性,使 siRNA 进入肝脏特定细胞^[13]。

ARO-INHBE 采用靶向 RNAi 分子递送平台 (targeted RNAi Molecule, TRiM™) 进行递送。TRiM™ 是一种靶向 RNA 的药物递送系统, 将脂质纳米颗粒与 GalNAc-siRNA 偶联物递送系统融合, 通过 GalNAc 修饰, 将 siRNA 分子精确地传递到肝脏、肺等特定组织, 实现基因沉默治疗, 可增加 siRNA 的稳定性并减少其在体内的降解^[14]。

2.3 活化素受体样激酶 7

活化素受体样激酶 7 (activin receptor-like kinase 7, ALK7) 在脂肪组织中的表达, 同样属于 TGF- β 家族, 它参与调节脂肪生成、储存和能量代谢, 以及与肥胖相关的慢性炎症, ALK7 的过度激活与脂肪组织中脂肪分解受抑、胰岛素抵抗、非酒精性脂肪肝及肥胖密切相关^[15]。药物 ARO-ALK7 通过抑制 ALK7, 改善胰岛功能, 减少脂肪积累, 从而有效治疗肥胖和糖尿病。ARO-ALK7 采用的是 TRiM™ 递送系统, 使用靶向脂肪组织或肝脏的配体, 确保 siRNA 分子在目标组织内积累, 同时避免脱靶效应^[16]。

2.4 G 蛋白偶联受体 75

G 蛋白偶联受体 75 (G protein-coupled receptor 75, GPR75) 是表达于细胞表面的受体, 属于 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 家族。GPCRs 通过介导多种信号转导途径, 在免疫调节和炎症反应中发挥关键作用。GPR75 信号通路的异常激活, 可促进内皮功能障碍并启动促炎信号通路, 从而导致糖尿病、肥胖、内皮功能障碍、细胞增殖、高血压和心血管疾病^[17]。在高脂饮食模型中, 敲除 GPR75 基因的小鼠能够抵抗高脂诱导体重增加 (最高降低 44%), 并改善血糖水平^[18]。以此为基础的 siRNA 药物, 沉默 GPR75 表达, 在不损失肌肉的情况下阻止饮食诱导肥胖小鼠的体重和脂肪量增加。由于 GPR75 siRNA 药物还处于研发初期, 其递送系统目前仍在研发中。

2.5 己酮糖激酶

己酮糖激酶 (ketohexokinase, KHK) 是一种在糖代谢过程中起作用的酶, 主要参与果糖的代谢。KHK 催化果糖代谢生成的 3-磷酸甘油醛可生成乳酸和丙酮酸, 用于脂肪生成, 显著提高脂质的合成^[19]。研究^[20]表明, 敲低 KHK 可抑制脂肪的从头合成。ALN-KHK 是一种靶向 KHK 的 siRNA 药物, 使用 GalNAc-siRNA 偶联物递送系统。

2.6 胰高血糖素受体

胰高血糖素受体 (glucagon receptor, GCGR) 是 G 蛋白偶联受体家族成员, 广泛存在于肝脏、肾脏和胰腺等器官, 在肝脏中的作用对血糖调节尤为重要, 是 2 型糖尿病治疗的一个潜在靶点。无论是在以胰岛素抵抗还是胰岛素分泌不足为主要特征的 2 型糖尿病治疗中, 调节胰高血糖素活性都有助于患者血糖水平的稳定。胰高血糖素能显著促进糖异生和糖原分解, 抑制其升糖作用有助于缓解 2 型糖尿病的症状, 并可能间接促进胰岛素分泌, 从而改善症状^[21]。近期研究^[22]表明, 小分子 GCGR 拮抗剂可有效降低糖尿病动物模型血糖并维持其稳定。此外, 针对 GCGR 的反义核苷酸抑制剂被证实能有效改善动物模型的高血糖状态^[23]。同样, 由于 GCGR siRNA 药物还处于研发初期, 递送系统目前仍在研发中。

2.7 递送系统

GalNAc-siRNA 系统、HKP 纳米颗粒递送系统、TRiM™ 均具有精准靶向、高效递送、半衰期长、低毒性和良好的生物相容性等优点^[14, 24-26]。然而, GalNAc-siRNA 系统的应用范围局限于肝脏, 且在体内的稳定性和递送效率受 siRNA 分子的大小、电荷和化学修饰等特性影响^[13]。HKP 纳米颗粒递送系统具备多组织递送潜力, 但阳离子脂质体的电荷依赖性易引发细胞毒性和炎症反应, 且生产工艺复杂, 易产生聚集性^[25]。相比之下, TRiM™ 系统采用模块化设计, 通过灵活组合靶向配体, 可拓展至肝、肺、肌肉等多组织, 但其定制化开发成本较高, 长期安全性仍需验证^[14]。

目前已上市的 siRNA 药物大多使用 GalNAc-siRNA 递送系统。该系统在其他适应证中的应用经验对 siRNA 药物的研发有借鉴意义。如以前蛋白转化酶枯草溶菌素 9、血管生成素样蛋白 3、载脂蛋白 C-III 为靶点的 siRNA 药物通过 GalNAc-siRNA 递送系统靶向肝脏, 均参与调控脂质代谢, 这些靶点的沉默可同时改善肥胖相关代谢紊乱^[27], 为 siRNA 药物的靶点选择提供了参考。此外, 已上市的 GalNAc-siRNA 药物采用的剂量和给药时间间隔也可参考, 以及在临床开发中积累的脱靶效应评估经验, 可指导减重药物在脂肪组织及中枢神经系统的特异性优化, 降低非靶器官风险^[28]。表 1 是对本文介绍的 siRNA 药物及其递送系统的总结。

表1 siRNA药物及递送系统
Table 1. siRNA drugs and delivery systems

药物名称	目标基因	递送系统	研发阶段
STP705	<i>TGF-β1</i> 、 <i>COX2</i>	HKP纳米颗粒递送系统	已完成 I 期临床试验
ARO-INHBE	<i>INHBE</i>	TRiM™	I / IIa期临床试验
WVE-007	<i>INHBE</i>	GalNAc-siRNA偶联物递送系统	I 期临床试验
ARO-ALK7	<i>ALK7</i>	TRiM™	I / IIa期临床试验
GPR75 siRNA 药物	<i>GPR75</i>	研发中	I 期临床试验
ALN-KHK	<i>KHK</i>	GalNAc-siRNA偶联物递送系统	临床前研究阶段
GCCR siRNA 药物	<i>GCCR</i>	研发中	临床前研究阶段

3 现有siRNA药物的不良反应或局限性

虽然现有 siRNA 药物的开发给肥胖和相关代谢疾病患者带来了新希望，但该类药物在临床应用中存在的不利反应和局限性需要进一步关注和优化。该类药物最常见的不良反应是注射部位的红肿、疼痛，多为轻中度，通常可通过预防性给予抗组胺药或糖皮质激素缓解，很少导致治疗中断^[29]。尽管 siRNA 药物及其递送系统通过精细设计减少了脱靶效应，但仍可能出现与免疫系统相关的不良反应，如激活先天免疫通路，引发炎症反应。例如用于治疗转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病的 siRNA 药物 patisiran，在临床研究中治疗组关节痛、肌肉痉挛等免疫相关不良反应的发生率略高于安慰剂组^[29]。此外，使用 GalNAc-siRNA 偶联物递送系统的 siRNA 药物存在发生肝肾毒性的风险。大鼠模型中，高剂量 GalNAc-siRNA 可导致肝细胞空泡化或单细胞坏死，以及导致大鼠肾小管中药物颗粒沉积，但在非人灵长类及人体中未出现肝细胞损伤^[30]，且已上市 siRNA 药物的临床试验未报告肝肾相关的严重不良反应^[31]。

siRNA 药物的局限性主要集中在递送系统的效率和组织特异性上。目前大多数 siRNA 药物采用基于脂质纳米颗粒或化学修饰的递送系统，虽然提高了药物靶向性，但仍面临递送效率低或特定靶组织难以靶向的问题^[32]。例如，中枢神经系统因血脑屏障的存在，阻碍了 siRNA 药物的递送。此外，siRNA 药物通常以注射方式给药，这可能会降低患者依从性，较高的给药频率也会增加注射部位不良反应风险。

总体而言，siRNA 药物虽然有较好的临床效果和应用前景，但其长期安全性仍需观察和验证。

此外，优化递送系统、降低免疫反应风险以及实现更高组织特异性，是未来 siRNA 药物开发和广泛应用的重要环节。

4 siRNA药物研发难点

尽管 siRNA 药物已展现出显著减重治疗潜力，也有一些药物正在进行临床试验，但其临床应用仍面临多重挑战。在 siRNA 药物的研发过程中，递送系统的优化仍是首要挑战。如何实现靶向递送，确保 siRNA 在病变组织中的高效积累，同时避免非特异性分布和不良反应，仍然是当前研究的重点。

稳定性和免疫反应是 siRNA 药物面临的另一大难点。siRNA 易被降解，需通过化学修饰提高稳定性和生物相容性，然而化学修饰可能激活先天免疫，降低疗效并导致不良反应。

脱靶效应也是 siRNA 药物开发的关键问题之一。由于 siRNA 与 RNA 的特异性结合依赖于碱基互补配对，序列设计中的微小偏差即可导致 siRNA 与非靶基因结合，造成脱靶效应，影响药物的特异性与安全性。优化 siRNA 序列设计，结合计算模型和实验验证，是减少脱靶效应的有效手段。

此外，siRNA 药物的剂量控制和大规模生产也面临诸多挑战。siRNA 半衰期短，需反复给药维持疗效，剂量过高则可能引发不良反应。大规模生产的合成和纯化过程复杂，成本较高，需进一步优化生产工艺和质量控制体系，以实现 siRNA 药物的广泛临床应用。

综上所述，虽然 siRNA 药物具有巨大的治疗潜力，但在递送效率、稳定性、免疫反应、脱靶效应以及生产工艺等方面仍然面临挑战^[33]。随着这些技术难题的逐步解决，siRNA 疗法有望在多种疾病的治疗中发挥更为广泛的作用。

5 未来展望

在未来的肥胖治疗中, siRNA 药物与 GLP-1 受体激动剂联合使用有望提供更为有效的干预方案。这种联合疗法通过多靶点协同作用, 实现了优势互补, GLP-1 受体激动剂主要通过抑制食欲、延缓胃排空及改善胰岛素敏感性来降低体重, 而 siRNA 药物则可以特异性靶向脂肪代谢相关基因, 减少脂肪储存和促进脂质分解。从以 INHBE、GPR75 等为靶点药物的临床前数据来看, 减重效果有限^[18], 但可最大程度减少脂肪, GLP-1 受体激动剂则具有良好的减重效果^[34]。两者在调节不同代谢途径上互补的作用机制, 可能实现“持续减脂+即时控重”的协同效应。

在个性化治疗方面, 这种联合方案具有独特优势。GLP-1 受体激动剂在不同患者中表现出差异, 部分患者减重效果有限。通过联合 siRNA 药物, 靶向调控个体特异的脂肪或代谢相关基因, 可以进一步增强减重效果, 尤其适用于对 GLP-1 受体激动剂疗效不佳的患者。此外, siRNA 药物能够增强 GLP-1 受体激动剂的减重作用, 并可能降低其剂量, 从而减少其常见的胃肠不适、肌肉流失等不良反应, 提升患者的耐受性。

在治疗持续性方面, siRNA 药物的长效性为联合疗法带来突破。siRNA 药物能够通过基因沉默提供持久的作用, 而 GLP-1 受体激动剂需要长期使用才能维持疗效。靶向脂蛋白 α 的 siRNA 药物 olpasiran 在 II 期临床试验中, 每 12 周给药一次即可显著降低脂蛋白 α 水平, 并可持续 48 周^[35]。因此, siRNA 药物与 GLP-1 受体激动剂联用可能提高减重疗效的持续性, 减少治疗频次, 改善患者的治疗依从性。

未来的临床研究将是这一联合疗法成败的关键。通过验证 siRNA 药物与 GLP-1 受体激动剂联用的安全性、有效性及长期代谢效应, 该方案有望为肥胖及相关代谢疾病患者提供更全面的治疗选择, 并拓展其在 2 型糖尿病及心血管疾病等领域的应用前景。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- Piche ME, Tchernof A, Despres JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1477–1500. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.120.316101](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316101).
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes[J]. *Lancet*, 2006, 368(9548): 1696–1705. DOI: [10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5).
- Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 327(2): 138–150. DOI: [10.1001/jama.2021.23619](https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619).
- Friedrich M, Aigner A. Therapeutic siRNA: state-of-the-art and future perspectives[J]. *BioDrugs*, 2022, 36(5): 549–571. DOI: [10.1007/s40259-022-00549-3](https://doi.org/10.1007/s40259-022-00549-3).
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843–854. DOI: [10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y).
- Rivas FV, Tolia NH, Song JJ, et al. Purified Argonaute2 and an siRNA form recombinant human RISC[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2005, 12(4): 340–349. DOI: [10.1038/nsmb918](https://doi.org/10.1038/nsmb918).
- Molyneaux M, Berman B, Xu J, et al. Effect of TGF- β 1/COX-2 small interfering RNA combination product (STP705) on cell viability and tumor growth in a human squamous carcinoma xenograft tumor model in nude mice[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(6): AB156. DOI: [10.1016/j.jaad.2020.06.712](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.712).
- Alessi MC, Bastelica D, Morange P, et al. Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor- β 1, and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity[J]. *Diabetes*, 2000, 49(8): 1374–1380. DOI: [10.2337/diabetes.49.8.1374](https://doi.org/10.2337/diabetes.49.8.1374).
- Chan PC, Liao MT, Hsieh PS. The dualistic effect of COX-2-mediated signaling in obesity and insulin resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3115. DOI: [10.3390/ijms20133115](https://doi.org/10.3390/ijms20133115).
- Lu PY, Li L, Simonenko V. Multi-targeted RNAi therapeutics for scarless wound healing of skin[Z]. Google Patents. 2014.
- Cao J, Zhong Q, Huang Y, et al. Identification and validation of INHBE and P4HA1 as hub genes in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 686: 149180. DOI: [10.1016/j.bbrc.2023.149180](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.149180).
- Akbari P, Sosina OA, Bovijn J, et al. Multiancestry exome sequencing reveals INHBE mutations associated with favorable fat distribution and protection from diabetes[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4844. DOI: [10.1038/s41467-022-32398-7](https://doi.org/10.1038/s41467-022-32398-7).
- Springer AD, Dowdy SF. GalNAc-siRNA conjugates: leading the way for delivery of RNAi therapeutics[J]. *Nucleic Acid Ther*, 2018, 28(3): 109–118. DOI: [10.1089/nat.2018.0736](https://doi.org/10.1089/nat.2018.0736).
- Arrowhead Pharmaceuticals. Arrowhead Pharmaceuticals' proprietary pulmonary TRiM™ platform achieves high levels of target gene knockdown and long duration of effect[EB/OL]. (2023–

- 04–25) [2025–03–10]. <https://arrowheadpharma.com/news-press/arrowhead-pharmaceuticals-proprietary-pulmonary-trim-platform-achieves-high-levels-of-target-gene-knockdown-and-long-duration-of-effect/>.
- 15 Izumi T. The GDF3–ALK7 signaling axis in adipose tissue: a possible therapeutic target for obesity and associated diabetes? [J]. *Endocr J*, 2023, 70(8): 761–770. DOI: [10.1507/endoerj.EJ23-0112](https://doi.org/10.1507/endoerj.EJ23-0112).
- 16 Arrowhead Pharmaceuticals. Arrowhead pharmaceuticals presents preclinical data on ARO–ALK7 for treatment of obesity [EB/OL]. (2025–02–25) [2025–03–10]. <https://arrowheadpharma.com/news-press/arrowhead-pharmaceuticals-presents-preclinical-data-on-aro-alk7-for-treatment-of-obesity/>.
- 17 Akbari P, Gilani A, Sosina O, et al. Sequencing of 640,000 exomes identifies GPR75 variants associated with protection from obesity [J]. *Science*, 2021, 373(6550): eabf8683. DOI: [10.1126/science.abf8683](https://doi.org/10.1126/science.abf8683).
- 18 Hossain S, Gilani A, Pascale J, et al. Gpr75–deficient mice are protected from high–fat diet–induced obesity [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2023, 31(4): 1024–1037. DOI: [10.1002/oby.23692](https://doi.org/10.1002/oby.23692).
- 19 Softic S, Stanhope KL, Boucher J, et al. Fructose and hepatic insulin resistance [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2020, 57(5): 308–322. DOI: [10.1080/10408363.2019.1711360](https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1711360).
- 20 Park SH, Fadhlul T, Conroy LR, et al. Knockdown of ketohexokinase versus inhibition of its kinase activity exert divergent effects on fructose metabolism [J]. *JCI Insight*, 2024, 9(23): e184396. DOI: [10.1172/jci.insight.184396](https://doi.org/10.1172/jci.insight.184396).
- 21 Winther JB, Holst JJ. Glucagon agonism in the treatment of metabolic diseases including type 2 diabetes mellitus and obesity [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(9): 3501–3512. DOI: [10.1111/dom.15693](https://doi.org/10.1111/dom.15693).
- 22 Sammons MF, Lee EC. Recent progress in the development of small–molecule glucagon receptor antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(19): 4057–4064. DOI: [10.1016/j.bmcl.2015.07.092](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.07.092).
- 23 van Dongen MG, Geerts BF, Morgan ES, et al. First proof of pharmacology in humans of a novel glucagon receptor antisense drug [J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(3): 298–306. DOI: [10.1002/jcph.396](https://doi.org/10.1002/jcph.396).
- 24 Hashemi M, Parhiz BH, Hatefi A, et al. Modified polyethyleneimine with histidine–lysine short peptides as gene carrier [J]. *Cancer Gene Ther*, 2011, 18(1): 12–19. DOI: [10.1038/cgt.2010.57](https://doi.org/10.1038/cgt.2010.57).
- 25 Chou ST, Leng Q, Scaria P, et al. Selective modification of HK peptides enhances siRNA silencing of tumor targets in vivo [J]. *Cancer Gene Ther*, 2011, 18(10): 707–716. DOI: [10.1038/cgt.2011.40](https://doi.org/10.1038/cgt.2011.40).
- 26 Huang J, Xiao K. Nanoparticles–based strategies to improve the delivery of therapeutic small interfering RNA in precision oncology [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(8): 1586. DOI: [10.3390/pharmaceutics14081586](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081586).
- 27 Fazoli RT, Drager LF, Kalil–Filho R, et al. RNA interference therapy in cardiology: will new targets improve therapeutic goals? [J]. *Drugs Context*, 2024, 13: 2024–3–1. DOI: [10.7573/dic.2024-3-1](https://doi.org/10.7573/dic.2024-3-1).
- 28 Maraganore J. Reflections on alnylam [J]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40(5): 641–650. DOI: [10.1038/s41587-022-01304-3](https://doi.org/10.1038/s41587-022-01304-3).
- 29 Maurer MS, Kale P, Fontana M, et al. Patisiran treatment in patients with transthyretin cardiac amyloidosis [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(17): 1553–1565. DOI: [10.1056/NEJMoa2300757](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300757).
- 30 窦德虎, 王陈, 鲁静, 等. *N*-乙酰半乳糖胺偶联小干扰 RNA 类药物的非临床毒性研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(12): 2709–2716. [Dou DH, Wang C, Lu J, et al. Advances in nonclinical toxicity studies of GalNAc–conjugated small interfering RNA therapeutics [J]. *Drug Evaluation Research*, 2023, 46(12): 2709–2716.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-6376.2023.12.028](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-6376.2023.12.028).
- 31 O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(20): 1855–1864. DOI: [10.1056/NEJMoa2211023](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211023).
- 32 Gao Y, Liu XL, Li XR. Research progress on siRNA delivery with nonviral carriers [J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 1017–1025. DOI: [10.2147/IJN.S17040](https://doi.org/10.2147/IJN.S17040).
- 33 Ali Zaidi SS, Fatima F, Ali Zaidi SA, et al. Engineering siRNA therapeutics: challenges and strategies [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 381. DOI: [10.1186/s12951-023-02147-z](https://doi.org/10.1186/s12951-023-02147-z).
- 34 俞恬, 刘少华, 魏安华, 等. 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂治疗合并超重或肥胖的 2 型糖尿病的疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(5): 519–538. [Yu T, Liu SH, Wei AH, et al. A Meta–analysis of the efficacy and safety of glucagon–like peptide–1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes mellitus with comorbid overweight or obesity [J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(5): 519–538.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202306027](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202306027).
- 35 Rosenson RS, Lopez JAG, Gaudet D, et al. Olpasiran, oxidized phospholipids, and systemic inflammatory biomarkers: results from the OCEAN(a)–DOSE Trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2025, 2025: e245433. DOI: [10.1001/jamacardio.2024.5433](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.5433).

收稿日期: 2024 年 12 月 01 日 修回日期: 2025 年 04 月 21 日
本文编辑: 洗静怡 周璐敏