

核酸药物在炎症性疾病领域的研究进展^Δ

赵志伟^{1*}, 赵越¹, 王晚霞¹, 陈立猛¹, 张涛¹, 郑显^{2#} (1. 西宁联勤保障中心药品仪器监督检验站, 兰州 730050; 2. 昆山市第一人民医院药学部, 江苏昆山 215300)

中图分类号 R969;R593.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)11-1502-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.11.21



摘要 当炎症持续激活或调控失衡时,可诱发慢性组织损伤和器官功能障碍,并广泛参与动脉粥样硬化、炎症性肠病等多种炎症性疾病的发生发展。核酸药物因具有高靶向性、长效性和可编程性,为炎症性疾病的治疗提供了新方向。本文综述了核酸药物的分类、作用机制及其在炎症性疾病中的应用进展,发现小干扰RNA(siRNA)可通过RNA干扰机制特异性切割靶mRNA,抑制目标蛋白表达;反义寡核苷酸(ASO)可通过诱导微RNA(miRNA)降解或调控剪接过程抑制靶蛋白表达;miRNA可通过调控多个炎症靶基因实现网络化干预。目前,siRNA药物Lumasiran、Nedosiran(用于I型原发性高草酸尿症)和Inclisiran(用于动脉粥样硬化),ASO药物Donidalorsen(用于遗传性血管性水肿)、Volanesorsen和Olezarsen(用于家族性高乳糜微粒血症综合征)、Lademirsen(用于奥尔波特综合征),miRNA药物Obefazimod(用于炎症性肠病)、Remlarsen(用于病理性纤维化)在炎症性疾病领域已有重要突破,有望成为新一代抗炎治疗策略,为慢性炎症和纤维化疾病患者带来更加精准、高效的治疗选择。

关键词 核酸药物;炎症性疾病;小干扰RNA;反义寡核苷酸;微RNA

Research progress of nucleic acid drugs in the field of inflammatory diseases

ZHAO Zhiwei¹, ZHAO Yue¹, WANG Wanxia¹, CHEN Limeng¹, ZHANG Tao¹, ZHENG Xian² (1. Drug and Instrument Supervision and Inspection Station of Xining Joint Logistics Support Center, Lanzhou 730050, China; 2. Department of Pharmacy, Kunshan First People's Hospital, Jiangsu Kunshan 215300, China)

ABSTRACT When inflammation is continuously activated or dysregulated, it can induce chronic tissue injury and organ dysfunction, and participate in the occurrence and development of various inflammatory diseases such as atherosclerosis and inflammatory bowel disease. Owing to high targeting, long-acting efficacy and programmability, nucleic acid drugs provide a new direction for the treatment of inflammatory diseases. This article reviews the classification, mechanism of action and application progress of nucleic acid drugs in inflammatory diseases. It is found that small interfering RNA (siRNA) can specifically cut target mRNA through RNA interference to achieve inhibiting the expression of the target protein; antisense oligonucleotide (ASO) can inhibit target protein expression by inducing microRNA (miRNA) degradation or regulating splicing processes; miRNA can achieve network intervention by regulating multiple inflammatory target genes. At present, important breakthroughs have been made in the field of inflammatory diseases with siRNA drugs including Lumasiran, Nedosiran (for primary hyperoxaluria 1) and Inclisiran (for atherosclerosis), ASO drugs including Donidalorsen (for hereditary angioedema), Volanesorsen and Olezarsen (for familial chylomicronemia syndrome) and Lademirsen (for Alport syndrome), as well as miRNA drugs including Obefazimod (for inflammatory bowel disease) and Remlarsen (for pathological fibrosis). These drugs are expected to become a new generation of anti-inflammatory therapeutic strategies and bring more precise and efficient treatment options for patients with chronic inflammation and fibrotic diseases.

KEYWORDS nucleic acid drugs; inflammatory diseases; small interfering RNA; antisense oligonucleotide; microRNA

炎症是机体应对病原体侵袭、组织损伤及代谢紊乱

Δ 基金项目 国家自然科学基金青年科学基金项目 (No. 82304807)

* **第一作者** 药师, 硕士。研究方向: 中药药理学。E-mail: zhiwei8810@163.com

通信作者 助理研究员, 博士。研究方向: 天然产物及中药对肝肠疾病的防治。E-mail: zhengxiannew@163.com

的重要防御反应,在维持免疫稳态和组织修复过程中发挥关键作用^[1]。然而,炎症反应持续激活或调控失衡时,可诱发慢性组织损伤和器官功能障碍,并广泛参与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、遗传性血管性水肿(hereditary angioedema, HAE)及病理性纤维化等多种炎症性疾病

的发生发展^[2-3]。目前,炎症性疾病的临床治疗主要依赖糖皮质激素、非甾体抗炎药以及单克隆抗体等传统治疗策略。尽管这些药物在抑制炎症反应方面取得了一定疗效,但仍存在靶向性不足、毒副作用明显、免疫原性较高及患者依从性差等局限,难以满足复杂炎症性疾病精准治疗的需求^[4]。

核酸药物是指以 DNA、RNA 或合成寡核苷酸作为活性成分,通过调控基因表达发挥作用的一类新型药物。近年来,核酸药物因具有高靶向性、长效性和可编程性,已成为炎症性疾病治疗研究的重要方向^[5-6]。近年来,多款核酸药物相继获批上市,标志着核酸药物已从罕见病治疗逐步拓展至代谢炎症、免疫炎症及纤维化疾病等多个领域^[7]。因此,系统总结核酸药物在炎症性疾病中的研究进展,对于推动精准抗炎治疗策略的发展具有重要意义。本文将围绕核酸药物的分类、作用机制及其在炎症性疾病中的应用进展进行综述,并对未来发展方向进行展望。

1 核酸药物的分类及作用机制

1.1 小干扰 RNA

小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 是一类长度约为 19~23 个核苷酸的双链 RNA 分子,通过 RNA 干扰机制介导基因沉默,其反义链在 RNA 诱导沉默复合体中与 Argonaute-2 蛋白结合,可特异性识别并切割靶 mRNA,从而抑制目标蛋白表达,进而阻断炎症级联反应^[8]。

1.2 反义寡核苷酸

反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO) 是一类人工合成的单链寡核苷酸,通过与靶 RNA 特异性结合实现对基因表达的调控,其核心作用机制涉及核糖核酸酶 H (ribonuclease H, RNase H) 介导的 mRNA 裂解和空间位阻效应^[9]。在依赖 RNase H 的作用模式中,以 gapmers 为典型代表的 ASO 与目标 mRNA 杂交后,可募集 RNase H 对杂交链中的 RNA 进行部分切割,由此阻断靶蛋白的翻译过程。ASO 亦可通过其他途径发挥调控功能。例如,ASO 与特定微 RNA (microRNA, miRNA) 互补配对可促使其降解,从而上调受该 miRNA 抑制的基因表达;ASO 可通过空间位阻效应干预前体 mRNA 的剪接过程,从而选择性地改变终末蛋白产物的结构域组成^[10];ASO 还可封闭翻译起始密码子以干扰核糖体起始复合物组装,从而发挥调控作用^[11]。

1.3 miRNA

自 1993 年在线虫中发现首个 miRNA 以来,miRNA 已被证实可参与细胞增殖、分化、迁移及疾病发生等多

种生物功能^[12]。miRNA 由 Drosha/DGCR8 复合体加工初级 miRNA,经输出蛋白 5/RAN-GTP 转运并通过 Dicer/TRBP 复合体进一步加工成熟后,与 Argonaute 蛋白形成 miRNA 诱导沉默复合体,可特异性沉默靶 mRNA^[13]。与 siRNA 通过完全互补配对实现对单一靶 mRNA 的特异性沉默不同,miRNA 由于与靶 mRNA 之间仅部分互补,因此能够同时调控多个炎症靶基因的表达,从而形成更广泛的基因调控网络^[14]。miRNA 的经典作用机制主要包括促进靶 mRNA 降解或抑制其翻译过程,从而下调基因表达;在特定细胞环境下,miRNA 也可通过与靶 mRNA 的 3' 非翻译区相互作用介导基因表达上调,这体现出其调控方式的复杂性和多样性^[15]。

2 核酸药物在炎症性疾病中的应用

2.1 siRNA 的应用

2.1.1 用于 I 型原发性高草酸尿症

I 型原发性高草酸尿症 (primary hyperoxaluria 1, PH1) 是一种由肝脏丙氨酸-乙醛酸氨基转移酶缺陷引起的罕见常染色体隐性遗传病,其特征为草酸增多导致草酸钙结晶过量形成^[16]。草酸钙结晶在肾脏中的持续沉积不仅可造成组织损伤,还可激活核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 并诱导局部炎症反应,进一步促进肾间质纤维化及终末期肾病的发生^[17]。目前,PH1 的传统治疗主要包括口服柠檬酸盐和维生素 B6,但这些方法难以从源头抑制草酸生成;对于进展至终末期肾病的患者,仍需进行肝肾移植。近年来,核酸药物为 PH1 提供了新的精准治疗策略。以 siRNA 药物为代表,其可通过 RNA 干扰机制靶向沉默草酸代谢相关基因,从源头抑制草酸生成,进而减少草酸钙结晶沉积,并有助于缓解 NLRP3 介导的炎症和纤维化进程^[18]。

目前,针对 PH1 的代表性 siRNA 药物主要有 Lumasiran 和 Nedosiran。Lumasiran 是首个获批用于 PH1 的药物,其可通过靶向羟甲基氧化酶 1 的 mRNA 抑制乙醇酸氧化酶表达,从而减少草酸前体生成。ILLUMINATE-A 临床试验显示,Lumasiran 可使 PH1 患者 24 h 尿草酸水平下降 65.4%,从而显著减少/减轻患者肾脏草酸钙结晶沉积及相关炎症损伤^[19]。Nedosiran 则可靶向乳酸脱氢酶 A 的 mRNA,通过抑制草酸合成减少草酸钙结晶形成。PHYOX2 临床研究表明,Nedosiran 可显著降低 PH1 患者血浆和尿液中的草酸水平;且总体耐受性良好,不良反应主要为轻度注射部位反应,尚未被观察到明显肝毒性^[20]。

2.1.2 用于AS

AS是心脑血管疾病的重要病理基础,本质上是一种由脂质代谢紊乱驱动的慢性炎症性疾病^[21]。脂质代谢紊乱产生的氧化低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)可诱导单核细胞募集及泡沫细胞形成,并通过激活NLRP3持续释放白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6等促炎因子,加重血管炎症,促进急性心血管事件发生^[22]。目前临床治疗AS主要依赖他汀类药物和前蛋白转化酶枯草溶菌素9(protein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂,但仍存在药物不耐受和成本高等问题^[23]。研究发现,siRNA可通过RNA干扰机制靶向沉默脂质代谢相关基因,实现对LDL-C水平的长期调控。例如,靶向PCSK9的siRNA可上调肝细胞表面低密度脂蛋白受体表达,促进LDL-C清除,从而减轻血管炎症反应^[24]。

Inclisiran是目前心血管领域首个获批上市的siRNA药物,其可通过靶向肝细胞中PCSK9 mRNA,抑制PCSK9蛋白合成,从而促进低密度脂蛋白受体再循环并持续降低血浆中LDL-C水平。Ⅲ期临床研究显示,Inclisiran可使AS患者LDL-C水平持续下降约50%,且疗效稳定、安全性良好,仅需每6个月给药1次,显著提高了患者的长期治疗依从性^[25]。

2.2 ASO的应用

2.2.1 用于HAE

HAE是一种罕见的常染色体显性遗传病,其发病机制主要与激肽系统异常激活及缓激肽过度生成有关^[26]。其中,激肽系统的异常激活会诱导强烈的血管内皮炎症反应,导致血管通透性急剧增加和血浆渗出,从而引发全身多部位反复水肿^[26]。目前,HAE的治疗手段/药物主要包括C1酯酶抑制剂替代疗法、血浆激肽释放酶单克隆抗体和口服小分子抑制剂等,但仍存在给药频繁、不良反应多、治疗成本高等不足^[27]。ASO可通过靶向激肽释放酶B1(kallikrein B1, KLKB1)mRNA,抑制前激肽释放酶生成,从源头减少激肽释放,进而降低HAE急性发作风险^[28]。

Donidalorsen是治疗HAE最具代表性的ASO药物,其可通过靶向KLKB1 mRNA抑制前激肽释放酶生成,从而降低缓激肽水平^[29]。在Ⅲ期临床研究中,Donidalorsen表现出显著疗效:每4周接受1次治疗的患者,其HAE发作频率较基线降低约80%,且多数患者发作次数显著减少,显示出良好的长期预防效果;此外,Donidalorsen总体耐受性良好,不良反应主要为轻度注射部位反应,未被观察到严重系统毒性^[30]。

2.2.2 用于家族性高乳糜微粒血症综合征

家族性高乳糜微粒血症综合征(familial chylomicronemia syndrome, FCS)是一种由脂蛋白脂酶或其辅助因子功能缺陷引起的罕见遗传代谢疾病,其特征为乳糜微粒异常蓄积和严重高甘油三酯血症^[31]。积聚的乳糜微粒在微循环中可被异常水解并释放出过量的游离脂肪酸,这些具有细胞毒性的游离脂肪酸会直接激活局部炎症反应并诱发组织损伤,从而导致患者反复发生急性胰腺炎甚至系统性炎症损伤^[32]。FCS的核心病因是脂蛋白脂酶功能缺陷,而传统降脂药物如他汀类、贝特类及鱼油制剂疗效有限,且其急性发作期仅能通过禁食、补液或血浆置换等被动措施短暂降低血脂,缺乏长期有效的药物治疗手段。近年来,靶向载脂蛋白CⅢ(apolipoprotein CⅢ, ApoCⅢ)的核酸药物为FCS提供了新的治疗策略。ASO可通过抑制ApoCⅢ表达,促进甘油三酯清除,从而降低乳糜微粒负荷及急性胰腺炎发生风险^[31-32]。同时,N-乙酰半乳糖胺(N-acetylgalactosamine, GalNAc)递送技术(一种通过特异性结合肝细胞表面去唾液酸糖蛋白受体实现肝脏精准靶向的配体缀合技术)进一步提高了肝脏靶向效率和治疗安全性,为FCS的长期控制提供了新的精准治疗方案。

Volanesorsen是首个获批用于治疗FCS的ASO药物,其可通过特异性结合ApoCⅢ的mRNA并促进其降解,从而显著抑制ApoCⅢ蛋白表达。在Ⅲ期APPROACH临床试验中,Volanesorsen可使FCS患者的甘油三酯水平下降60%~70%,并显著降低患者急性胰腺炎的发作频率^[31]。然而,Volanesorsen治疗过程中仍存在血小板减少发生风险,这限制了其广泛应用。为了改善其安全性,第二代GalNAc偶联ASO药物Olezarsen随之被开发。Olezarsen可通过GalNAc介导的肝细胞靶向递送作用,降低血小板毒性。最新临床研究显示,Olezarsen不仅可显著降低FCS患者甘油三酯水平,还表现出良好的耐受性和安全性,有望成为未来预防FCS相关急性胰腺炎和系统性炎症损伤的新一代标准治疗方案^[33]。

2.2.3 用于奥尔波特综合征

奥尔波特综合征是由COL4A3、COL4A4、COL4A5基因突变引起的遗传性肾脏疾病,其主要特征为肾小球基底膜结构异常,进而导致持续性蛋白尿、慢性炎症及肾间质纤维化^[34]。在该疾病进展过程中,miR-21等被异常上调,可激活转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad等信号通路,从而促进肾小球硬化及终末期肾病发生^[35]。目前,奥尔波特综合征的治疗主

要依赖于血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂以延缓肾功能恶化,但难以阻断由基因缺陷驱动的炎症和纤维化进程^[34]。

Lademirsen是核酸药物治疗奥尔波特综合征最具代表性的候选药物之一。作为一种靶向miR-21的ASO,Lademirsen通过与miR-21特异性结合,解除miR-21对抗纤维化基因网络的抑制作用,从而减弱TGF- β 介导的肾脏炎症与纤维化反应。尽管Lademirsen的Ⅱ期临床研究未达到预期效果,但该研究验证了通过调控miRNA靶点干预遗传性肾脏疾病的临床可行性,为后续开发更高效的miRNA靶向药物奠定了基础^[35]。因此,Lademirsen虽然仍处于探索阶段,但其代表的“精准调控致病miRNA”策略,为延缓奥尔波特综合征相关肾脏炎症和纤维化提供了新的治疗方向。

2.3 miRNA的应用

2.3.1 用于IBD

IBD是一类以胃肠道慢性复发性炎症为特征的免疫介导性疾病,主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病;其发病机制与肠道黏膜损伤、肠道菌群失衡及免疫异常激活密切相关,可导致肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-12/23等促炎因子及核因子 κ B等炎症信号通路持续活化,进一步促进黏膜损伤和纤维化进展^[36]。目前,IBD的治疗主要依赖抗TNF- α 抗体及抗IL-12/23抗体等生物制剂,但存在继发耐药和长期免疫抑制风险等问题^[37]。与传统生物制剂仅阻断单一炎症因子不同,miRNA可同时调控多个炎症相关通路和细胞因子网络,从而实现对肠道免疫炎症反应的系统性调节^[38]。例如,其可提高miR-124等抗炎miRNA表达,可抑制TNF- α 、IL-6及单核细胞趋化蛋白1等促炎因子的产生,缓解局部炎症反应并重建免疫稳态^[39]。此外,核酸药物具有免疫原性低和不易诱导抗体产生等优势,更有利于长期维持治疗效果^[40]。

Obefazimod是目前核酸药物治疗IBD的代表性在研药物,被认为是首创的miRNA调节剂;其独特机制在于可通过与帽结合复合物结合,促进miR-124前体RNA的特异性剪接,从而显著上调miR-124表达^[37]。miR-124是一种重要的内源性抗炎miRNA,可通过抑制信号转导及转录激活蛋白3、单核细胞趋化蛋白1、IL-6和TNF- α 等多条促炎信号通路,减少炎症因子的释放,进而减轻肠道炎症反应并促进黏膜修复^[38]。Ⅱ期临床研究显示,Obefazimod在中重度溃疡性结肠炎患者中表现出显著优于安慰剂的临床缓解率和内镜改善效果;进一步的长期开放标签研究显示,该药在持续治疗2年后仍保持稳

定的临床疗效和良好的安全性,提示其在长期维持治疗中具有潜力^[41]。与传统生物制剂相比,Obefazimod通过上调内源性miRNA表达实现了多通路协同抗炎作用,不仅展现出良好的疗效持续性,也减少了免疫原性相关问题,有望成为未来IBD治疗中替代或补充生物制剂的重要核酸药物。

2.3.2 用于病理性纤维化

病理性纤维化是多种慢性炎症性疾病进展至器官功能衰竭的共同终末阶段,广泛发生于肺、肝、肾等组织,其核心机制是持续炎症驱动的异常组织修复反应^[42]。促纤维化因子如TGF- β_1 、血小板衍生生长因子及IL-4、IL-13等可诱导成纤维细胞异常活化和细胞外基质过度沉积,最终导致组织结构破坏和器官功能衰竭^[43]。目前临床治疗该病主要依赖尼达尼布和吡非尼酮等抗纤维化药物,但仍存在一定副作用^[44]。与传统药物主要作用于单一靶点不同,miRNA可同时调控多个纤维化基因,实现对纤维化信号网络的系统性干预。例如,miR-29可抑制多种细胞外基质相关基因表达,从而减少基质沉积并改善纤维化进程^[45]。

Remlarsen是病理性纤维化领域具有代表性的核酸药物之一。作为一种人工合成的miR-29模拟物,其可通过补充纤维化组织中被下调的miR-29,恢复miR-29对多种促纤维化基因的负调控作用,从而抑制Ⅰ型和Ⅲ型胶原蛋白及弹性蛋白的异常表达^[46]。在针对皮肤纤维化的Ⅰ期临床研究中,Remlarsen显现出良好的安全性,并可显著降低皮肤纤维化标志物水平,具有良好的抗纤维化潜力^[45]。尽管Remlarsen在肺纤维化和肾纤维化中的应用仍处于探索阶段,但其通过“补充保护性miRNA”实现纤维化逆转的治疗策略,为系统性硬化症、特发性肺纤维化及肾间质纤维化等疾病提供了新的治疗思路。

3 总结与展望

核酸药物正经历从治疗罕见代谢病向精准干预慢性及急性炎症性疾病的转型。在脂质及代谢异常驱动的慢性炎症领域,Lumasiran与Nedosiran通过从源头抑制草酸生成,有效阻断了草酸钙结晶诱导的肾脏NLRP3激活;Inclisiran通过长效静默PCSK9,显著减缓了炎症驱动的AS相关慢性血管炎症进程。在急性炎症领域,Donidalorsen通过精准抑制激肽释放酶,从而控制缓激肽介导的HAE急性发作;Olezarsen则针对ApoCⅢ蛋白,为FCS患者提供了预防急性胰腺炎的强效手段。在结肠炎和病理纤维化领域,新型miRNA调节剂Obefazimod已被证实对溃疡性结肠炎具有显著的抗炎活性;直接靶向miR-21和miR-29的候选药物(如Lademirsen和

Remlarsen)正处于临床开发阶段,旨在阻断肾脏及皮肤的病理性纤维化进程。

随着核酸药物设计策略和递送技术的不断发展,其在炎症性疾病治疗中的应用前景日益广阔。未来研究将重点聚焦于提高核酸药物递送效率、降低脱靶效应及增加安全性,尤其是通过脂质纳米颗粒、GalNAc偶联及仿生递送系统等技术提升组织靶向能力。同时,针对复杂炎症网络的多靶点联合调控将成为核酸药物的重要发展方向,以实现更精准和持久的抗炎效果。此外,随着个体化治疗理念的发展,基于患者分子特征设计个性化核酸治疗方案将进一步推动核酸药物在炎症性疾病中的应用。尽管面临成本、免疫原性及临床转化效率等挑战,核酸药物仍有望成为继小分子药物和抗体药物之后的新一代抗炎治疗策略,为慢性炎症和纤维化疾病患者带来更加精准、高效的治疗选择。

参考文献

- [1] MEDZHITOV R. Origin and physiological roles of inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 428-435.
- [2] FURMAN D, CAMPISI J, VERDIN E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span[J]. *Nat Med*, 2019, 25(12): 1822-1832.
- [3] FELDMANN M, MAINI R N. Anti-TNF therapy, from rationale to standard of care: what lessons has it taught us?[J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 791-794.
- [4] BARNES P J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms[J]. *Clin Sci*, 1998, 94(6): 557-572.
- [5] ROBERTS T C, LANGER R, WOOD M J A. Advances in oligonucleotide drug delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(10): 673-694.
- [6] SETTEN R L, ROSSI J J, HAN S P. The current state and future directions of RNAi-based therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(6): 421-446.
- [7] KULKARNI J A, WITZIGMANN D, THOMSON S B, et al. The current landscape of nucleic acid therapeutics[J]. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16(6): 630-643.
- [8] NIKAM R R, GORE K R. Journey of siRNA: clinical developments and targeted delivery[J]. *Nucleic Acid Ther*, 2018, 28(4): 209-224.
- [9] DHURI K, BECHTOLD C, QUIJANO E, et al. Antisense oligonucleotides: an emerging area in drug discovery and development[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 2004.
- [10] HEO Y A. Golodirsen; first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(3): 329-333.
- [11] BOIZIAU C, KURFURST R, CAZENAVE C, et al. Inhibition of translation initiation by antisense oligonucleotides via an RNase-H independent mechanism[J]. *Nucleic Acids Res*, 1991, 19(5): 1113-1119.
- [12] BHATNAGAR D, LADHE S, KUMAR D. Discerning the prospects of miRNAs as a multi-target therapeutic and diagnostic for Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(10): 5954-5974.
- [13] JUNGERS C F, DJURANOVIC S. Modulation of miRISC-mediated gene silencing in eukaryotes[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 832916.
- [14] GEBAUER F, SCHWARZL T, VALCÁRCEL J, et al. RNA-binding proteins in human genetic disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2021, 22(3): 185-198.
- [15] JAME-CHENARBOO F, NG H H, MACDONALD D, et al. High-throughput analysis reveals miRNA upregulating α -2,6-sialic acid through direct miRNA-mRNA interactions[J]. *ACS Cent Sci*, 2022, 8(11): 1527-1536.
- [16] GROOTHOFF J W, METRY E, DEESKER L, et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(3): 194-211.
- [17] MULAY S R, KULKARNI O P, RUPANAGUDI K V, et al. Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3-mediated IL-1 β secretion[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 236-246.
- [18] PERAZELLA M A, HERLITZ L C. The crystalline nephropathies[J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(12): 2942-2957.
- [19] GARRELF S F, FRISHBERG Y, HULTON S A, et al. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(13): 1216-1226.
- [20] BAUM M A, LANGMAN C, COCHAT P, et al. PHYOX2: a pivotal randomized study of nedosiran in primary hyperoxaluria type 1 or 2[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(1): 207-217.
- [21] ROSS R. Atherosclerosis: an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [22] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [23] HANSSON G K, HERMANSSON A. The immune system in atherosclerosis[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 204-212.
- [24] RAY K K, WRIGHT R S, KALLEND D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1507-1519.
- [25] RAAL F J, KALLEND D, RAY K K, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia

- emia[J]. *N Engl J Med*, 2020; 1520-1530.
- [26] ZURAW B L. Hereditary angioedema[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(10):1027-1036.
- [27] RIEDL M A, YARLAS A, BORDONE L, et al. Patient-reported outcomes in the phase III OASIS-HAE study of donidalorsen for hereditary angioedema[J]. *Allergy*, 2025, 80(8):2361-2368.
- [28] RIEDL M A, BERNSTEIN J A, JACOBS J S, et al. Donidalorsen treatment of hereditary angioedema in patients previously on long-term prophylaxis[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2025, 13(9):2381-2389.e3.
- [29] LONGHURST H, CICARDI M, CRAIG T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor[J]. *N Engl J Med*, 376(12):1131.
- [30] LUMRY W R, TACHDJIAN R, CRAIG T, et al. Donidalorsen for long-term prophylaxis of hereditary angioedema attacks: results from the OASISplus open-label extension cohort at year 1[J]. *J Asthma Allergy*, 2026, 19:592079.
- [31] WITZTUM J L, GAUDET D, FREEDMAN S D, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(6):531-542.
- [32] GARG R, RUSTAGI T. Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis[J]. *BioMed Res Int*, 2018, 2018:4721357.
- [33] BERGMARK B A, MARSTON N A, PROHASKA T A, et al. Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(19):1770-1780.
- [34] NOONE D, LICHT C. An update on the pathomechanisms and future therapies of Alport syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(7):1025-1036.
- [35] GOMEZ I G, MACKENNA D A, JOHNSON B G, et al. Anti-microRNA-21 oligonucleotides prevent Alport nephropathy progression by stimulating metabolic pathways[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1):141-156.
- [36] STROBER W, FUSS I J. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(6):1756-1767.e1.
- [37] VERMEIRE S, SANDS B E, TILG H, et al. ABX464 (obefazimod) for moderate-to-severe, active ulcerative colitis: a phase 2b, double-blind, randomised, placebo-controlled induction trial and 48 week, open-label extension[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(11):1024-1035.
- [38] NEURATH M F. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(8):970-979.
- [39] TAZI J, BEGON-PESCIA C, CAMPOS N, et al. Specific and selective induction of miR-124 in immune cells by the quinoline ABX464: a transformative therapy for inflammatory diseases[J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(4):1030-1039.
- [40] GRUDZINSKA-GOEBEL J, BENSTEIN K, BLOEM K, et al. Immunogenicity risk assessment for tailored mitigation and monitoring of biotherapeutics during development: recommendations from the European immunogenicity platform[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1581153.
- [41] VERMEIRE S, NITCHEU J, GINESTE P, et al. Obefazimod in patients with moderate-to-severely active ulcerative colitis: efficacy and safety analysis from the 96-week open-label maintenance phase 2b study[J]. *J Crohns Colitis*, 2025, 19(5):jjaf074.
- [42] ROCKEY D C, BELL P D, HILL J A. Fibrosis: a common pathway to organ injury and failure[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(12):1138-1149.
- [43] DISTLER J H W, GYÖRFI A H, RAMANUJAM M, et al. Shared and distinct mechanisms of fibrosis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(12):705-730.
- [44] RICHELDI L, COLLARD H R, JONES M G. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10082):1941-1952.
- [45] GALLANT-BEHM C L, PIPER J, LYNCH J M, et al. A microRNA-29 mimic (remlarsen) represses extracellular matrix expression and fibroplasia in the skin[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(5):1073-1081.
- [46] BOON R A, SEEGER T, HEYDT S, et al. microRNA-29 in aortic dilation: implications for aneurysm formation[J]. *Circ Res*, 2011, 109(10):1115-1119.

(收稿日期:2025-12-27 修回日期:2026-05-19)

(本文责编:唐晓莲)