

聚焦残余风险：心血管、肾脏及代谢创新的新浪潮

肥胖问题之外，对CVRM项目、市场和通往商业成功的路线进行战略展望

马尔库斯·格雷斯，IQVIA思想领导力副总裁
斯特凡·吕茨迈耶，IQVIA思想领导力高级顾问
索菲·马尔洛，IQVIA思想领导力暑期实习生



目录

引言

1 CVRM机遇：未满足需求与复杂性持续上升

2 CVRM机遇的独特复杂性

3 CVRM管线与创新亮点

5 CVRM领域的竞争格局

7 深度解析：CVRM创新亮点

9 I. 血脂异常

9 II. 高血压

13 CVRM市场的展望

16 CVRM创新者的成功之道

18 关于作者

20 参考文献

21

自2023年我们发布《心脏代谢创新复兴》白皮书以来，生物医药行业重新关注其在过去二十年大部分时间里都 largely neglected 的领域，并取得了一些显著的突破。

基于肠促胰岛素的药物疗法真正改变了体重管理，激发了非凡的消费者需求，并将肥胖治疗领域按价值提升至第四位，在出厂价下，2025年全球销售额达660亿美元。

与此同时，在2024年3月，马德里加尔公司（Madrigal）创造了历史，美国食品药品监督管理局（FDA）批准其口服甲状腺激素受体β激动剂Rezdiffra，成为首个用于代谢功能障碍相关脂肪性肝炎（MASH）的疗法。MASH曾成为药物研发的著名“坟场”。

鉴于肥胖症通常备受关注且在许多评论中被广泛报道，本白皮书将聚焦于肥胖症康复过程中的心血管疾病风险管理创新，同时承认其与肥胖症疗法之间的相互依存关系，因为这些疗法会影响BMI之外的一系列心血管疾病风险管理风险因素。

2026年5月，阿斯利康的Baxfendy获准用于治疗高血压，将该市场引入了首个醛固酮合成酶抑制剂，并为许多现有治疗选择无法充分服务的患者带来了希望。

这些例子清楚地表明，专注于心血管-肾脏-代谢（CVRM）疾病的创新正蓬勃发展，并为患者带来了革命性的益处。

但仍有更多工作要做。CVRM危险因素仍然是全球死亡率和疾病负担的主要驱动因素，因此是有效管理人口健康的关键目标。

在本白皮书中，我们将探讨CVRM创新领域的最新趋势，深入分析部分治疗领域的突破性进展，并对竞争格局及CVRM市场机遇进行展望。



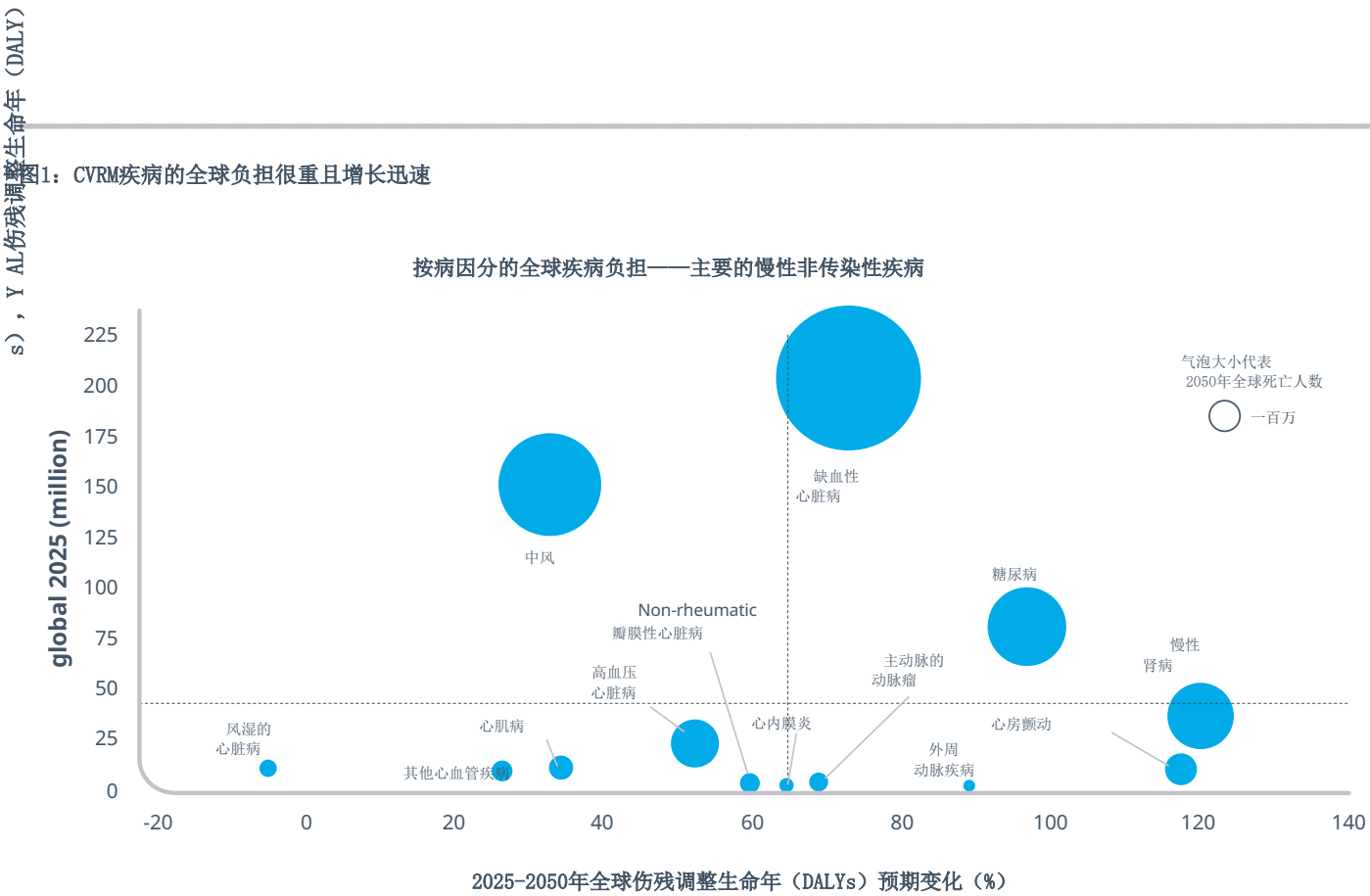
CVRM机遇：未满足的需求和复杂性持续上升

心血管-肾脏-代谢性疾病在2025年导致了超过2500万例死亡。尽管公共卫生措施和药物治疗干预的进步正在降低年龄标准化死亡率，但日益增长和老龄化的全球人口抵消了这些成果，预计与心血管-肾脏-代谢性疾病相关的死亡人数到2050年将急剧增加80%，全球将超过4500万例，^{2,3} 相比之下，预计到2050年，所有恶性肿瘤导致的全球死亡人数将达到1800万。⁴

慢性病毒性肝炎（CVRM）疾病同样严重影响人们的生活质量，据估计，到2025年全球将造成5.45亿伤残调整生命年（DALYs），预计到2050年将增至9亿，增幅达65%。再次，这一数字超过了2050年所有恶性肿瘤预计造成的3.88亿DALYs。^{2,3}

缺血性心脏病和中风作为死亡率和发病率的第一和第二主要原因，仅于2025年就导致了超过1700万人死亡，并且合计影响了与健康状况相关的生命质量，估计达3.55亿伤残调整生命年（DALYs）。

与此同时，慢性肾脏病、心房颤动、糖尿病和外周动脉疾病预计到2050年将成为全球疾病负担增长最大的疾病，其相应的全球伤残调整生命年（DALYs）预计将增长89%至120%（见图1）。



全球心血管疾病负担：2025年至2050年的预测，欧洲预防心脏病杂志，2025年； 疾病负担情景：针对204个国家和地区，2022-2050年，柳叶刀，2024年

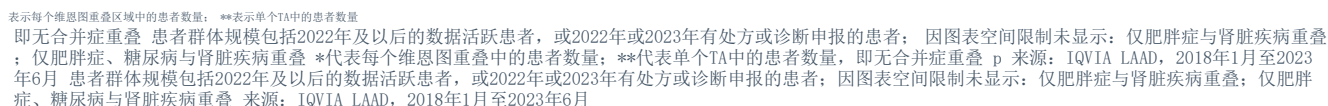
CVRM机会的独特复杂性

正如我们在别处讨论的，这5种不同指标之间的相互依存关系，为CVRM创新者带来了战略和运营上的复杂性，例如：定义目标产品特征以及理想的患者群体（他们能从新疗法中获益最大）、在高共病人群中开展临床试验（这些患者可能正在接受多种背景治疗）、或在常规实践中对患者进行细分并识别出适合特定疗法的人群。

CVRM疾病的一个关键特征是不同患者群体之间存在显著的重叠，因为许多适应症在同一个患者身上表现为合并症。

近期另一个复杂因素是肠促胰岛素类肥胖疗法的出现，这些疗法在超越BMI之外，已显示出对多种心血管疾病风险因素的益处。它们因此模糊了适应症之间的界限，并改变了创新者可能寻求解决的残留未满足需求的标准。

靶向肠促胰岛素疗法现已与SGLT2抑制剂一道，成为覆盖心血管、肾脏和代谢疾病（CVRM）整个疾病谱的“核心药物”，其益处广泛：一方面，作为具有多重适应症标签的治疗手段直接发挥作用；另一方面，作为治疗获批适应症的次要益处，通过降低与其未获批适应症相关的风险因素来间接产生效果。



因此，这些核心代理通过在整个适应症谱系中重新设定整体风险基线，转变了CVRM疾病的管理方式，而残余风险则可通过在顶层叠加特定的疾病靶向疗法来解决（见图3）。

骨干代理机构通过在整个适应症谱系中重新设定整体风险基线，转变了CVRM疾病的管理方式。

与此同时，该模型就那批处于核心治疗药物和针对残余风险的治疗药物之间的成熟心血管疾病风险管理（CVRM）疗法群体提出了一个重要问题。这些疗法包括通用降压药、降脂药和心力衰竭疗法。在短期内，这些疗法中的许多不太可能被取代，反而可能维持甚至增加其使用量，这得益于更广泛的治疗指南、更严格的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和血压目标，以及初级保健中的更好诊断。它们的市场价值份额可能会继续下降，但仍将是常规心血管疾病风险管理护理的核心组成部分。

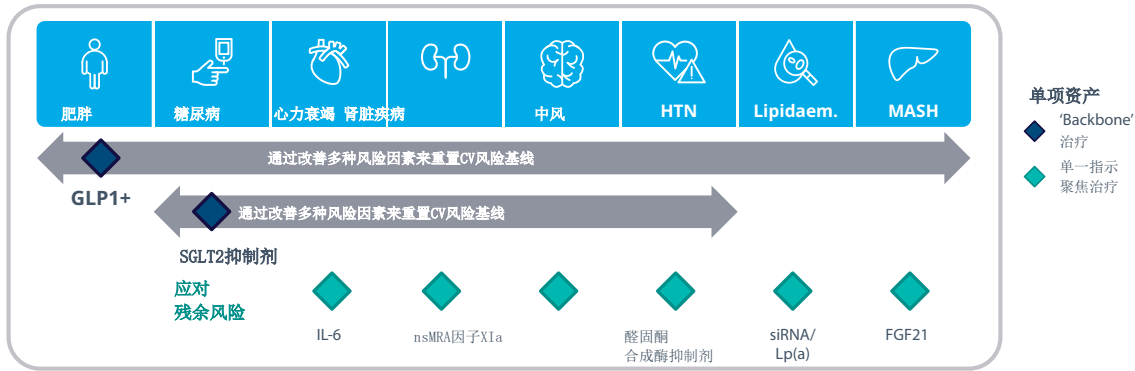
对于创新者而言，这有利有弊。一方面，已有数十年疗效证据的低成本通用药物为后来者设定了很高的门槛；另一方面，维持其使用的指南变更也支持更早、更密集的治疗，从而为那些风险仍未能得到充分控制的患者创造了更多添加新疗法的机遇。

综合来看，骨干代理机构、既定标准治疗方案以及针对残余风险的治疗之间的相互作用，对心血管疾病管理（CVRM）领域的创新者具有深远的影响。

首先，他们需要准确理解这种上下游互动如何塑造他们所追求的治疗机会，以及这对定义目标患者群体意味着什么。其次，它提升了探索联合治疗方法的重视程度，这对创新者的整体CVRM组合策略具有启示意义。

近期的成功案例清晰地证明了CVRM机遇是真实且极具吸引力的。然而，创新者必须准备好掌握与CVRM疾病领域密不可分、独一无二的复杂性。

图3：骨干疗法正在改变心血管疾病风险管理模式



重新定义，可能缩减下游残余风险中的机遇 • 背景疗法 • 一个成功的CVRM策略：从单一资产到组合/投资组合玩法

HTN：高血压； IL-6：白介素-6抑制剂； nsMRA：非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂； ASI：醛固酮合成酶抑制剂； siRNA：小干扰RNA； LP(a)：载脂蛋白(a)； FGF21：成纤维细胞生长因子21

IQVIA思想领导力

CVRM流程及创新亮点

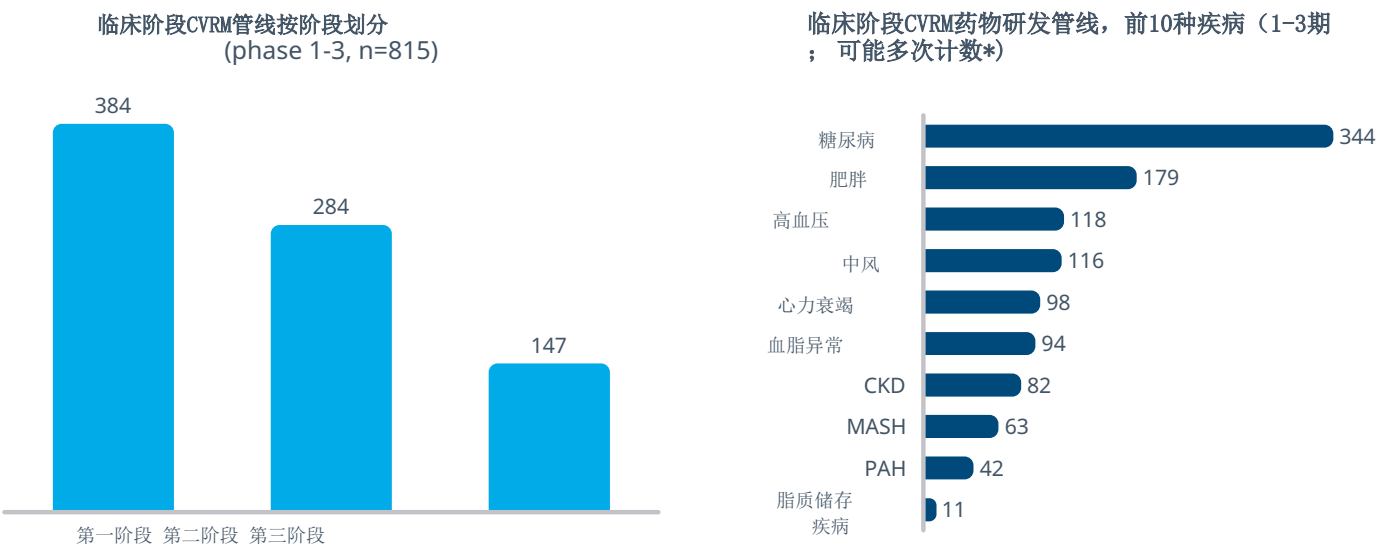
CVRM创新背后的新动力体现在临床研发规模的不断扩大。CVRM试验数量从2015年的759个增加到2025年的1063个，占全球所有试验启动的18%。近年来，肥胖一直是增长的关键驱动力，而心血管和糖尿病试验共同占据了CVRM活动的约一半。与此同时，临床研发成功率显著提高，尤其是在心血管和代谢/内分泌领域。

这一势头在临床阶段管线中也十分明显，该管线涵盖了815项1期至3期的资产，涉及广泛的CVRM疾病（见图4）。对早期资产的高度关注反映了在CVRM领域对创新和新方法的持续需求，开发者正致力于探索广泛的模式和治疗方案。糖尿病和肥胖占据了最大的数量。

该资产组合涉及的活动范围涵盖高血压、中风、心力衰竭、血脂异常、MASH（肝性脑病相关代谢综合征）、慢性肾脏病和肺动脉高压。其中许多资产正在多个适应症中进行研究。这种跨适应症的开发反映了前面讨论过的共同生物学基础和重叠的患者群体，同时也体现了能够影响CVRM（心血管和肾脏疾病风险）多个风险因素的治疗方法日益重要的作用。

对早期资产的强烈侧重反映了在CVRM领域持续的对创新和新型方法的渴求，开发者正追求广泛多样的模式和治疗方案。

图4：CVRM临床阶段管线



CVRM资产常在多种疾病中进行研究，例如糖尿病、肥胖症、心力衰竭、非酒精性脂肪性肝病（NASH）、慢性肾脏病（CKD）
CVRM资产常在多种疾病中进行研究，例如糖尿病、肥胖症、心力衰竭、NASH、CKD
来源：IQVIA思想领导力：全球数据，2026年7月访问；二次研究D
来源：IQVIA思想领导力：全球数据，2026年7月访问；二次研究D

管道重点展示说明了创新前沿的四个重要转变：

• **更高的生物学精准性：新方法旨在解决即使在标准核心疗法建立后仍持续存在的风险。**例如，在血脂异常中包括Lp(a)、APOC3和ANGPTL3，在高血压中包括醛固酮合成酶和肝脏血管紧张素原；以及在遗传定义的肾脏疾病中进行APOL1抑制；联合方法也开始将广泛的代谢风险降低与残余风险的重点控制联系起来。Regeneron已宣布一项临床计划，将olatoprepatoride（一种双GLP-1/GIP受体激动剂）与其抗PCSK9单克隆抗体Praluent相结合。⁸ 炎症仍然是潜在的残余风险通路，IL-6和NLRP3是正在研究的目标。然而，3期ZEUS研究结果提供了一个重要的警示：诺和诺德报告称，ziltivekimab降低了游离IL-6和hsCRP，但与安慰剂相比并未降低主要不良心血管事件（MACE）。⁹ 同样，诺华的pelarcasen降低了Lp(a)水平，但该试验未达到其降低心血管事件的主要终点。¹⁰ 这说明了将残余炎症风险和生物标志物反应转化为临床益处的难度。

• **更便捷、更持久的治疗方案：口服PCSK9抑制剂、固定剂量复方制剂和长效RNA疗法旨在减轻治疗负担、提高依从性。**在技术前沿，基因编辑方法为一次性干预带来了前景。然而，对于已存在有效、可逆替代方案慢性疾病，不可逆编辑面临着异常高的安全、证据和支付方门槛。因此，最大的近期影响可能来自与现有诊疗路径相符的长效、可逆治疗，而非科学突破。在慢性且常无症状的疾病中，便捷性和持久性不仅是产品属性，更可能决定临床疗效能否转化为现实效果。

• **更早且可能具有疾病调节作用**

干预：最近的进展正将治疗从已确诊疾病的常规管理转向对潜在生物学的拦截或修饰。Rezdiffra已验证了在MASH中的THR-β激动剂疗法，Winrevair已验证了

在肺动脉高压（PAH）和Tziend中，激活素信号通路抑制已证明免疫干预可以延缓1型糖尿病的临床发病。细胞替代疗法则将这一目标扩展至恢复胰岛功能。在肾脏疾病中，APOL1抑制同样在测试治疗是否可以从延缓非特异性慢性肾脏病（CKD）进展转向靶向一个因果性遗传驱动因素。

• **治疗手段的更紧密整合与**

诊断：许多新兴的CVRM靶点是无声的、异质的或未被充分诊断的。因此，它们的价值将取决于系统的患者识别，包括Lp(a)检测、eGFR和uACR测量用于CKD、MASH的非侵入性纤维化评估以及1型糖尿病中的自身抗体筛查。hsCRP可能有助于炎症风险富集，但其对靶向抗炎治疗的预测价值尚未得到证实。因此，筛查、生物标志物解读和转诊途径必须随着治疗创新而发展，而不能仅在推出后才解决。

综合来看，这些发展表明，CVRM创新正超越对现有初级保健药物进行渐进式改进。许多项目旨在实现更高的精准度、更持久的疗效或改变潜在的疾病进程。但大部分管线仍处于早期阶段，有前景的生物标志物效应并不总能转化为更好的临床结果。旨在改变实践的治疗方法需要展现出超越当前标准治疗的显著益处，并要在患者被识别、治疗和常规随访的现实中发挥作用。

不断扩大的创新基础也正将竞争从单个资产转向组合管理，即下一节将讨论的，这种组合管理结合了广泛的降险措施与针对性的残余风险处理。

需要改变常规实践的治疗方法，必须展现出超越当前标准护理的显著益处，并且要在患者被识别、治疗和常规随访的现实中运作。

CVRM领域内的竞争格局

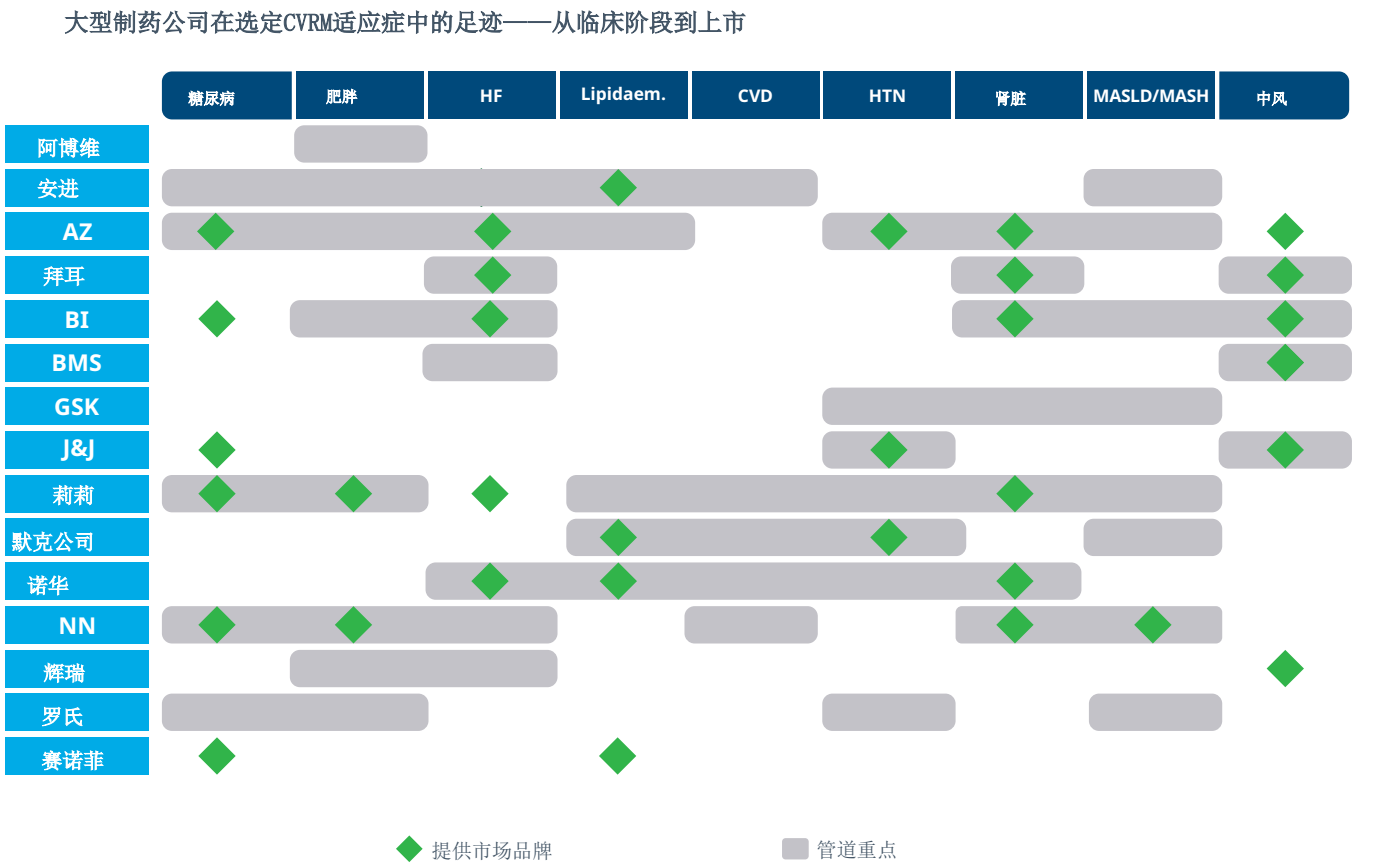
过去十多年间，制药行业大多将目光投向专科护理，尤其是肿瘤学，从而忽视了CVRM疾病和全科医疗。然而，我们正见证着CVRM的复兴——大型制药企业重新关注高发率疾病，其热情已超越了围绕肥胖症的喧嚣。

事实上，排名前15位的许多制药公司正广泛布局于整个CVRM疾病领域，其中包括没有CVRM传统背景的公司正在下重注，例如罗氏（见图5）。

值得注意的是，在这些努力中，以单一资产/单一适应症为基础的CVRM策略是罕见例外。相反，许多公司正在构建包含一些多适应症资产的、涵盖多种CVRM疾病的多资产组合。这反映了CVRM的独特特征，即重叠的、共病的患者群体，以及核心药物与针对残余风险的治疗药物之间的相互作用，正如我们之前讨论的那样。

排名前15位的许多制药公司正横跨整个CVRM疾病谱建立广泛的业务布局，其中包括那些没有CVRM传统背景的公司，它们正在此领域下重注。

图5：我们正见证着CVRM的复兴



来源：IQVIA思想领导力；IQVIA管线链接，2026年6月；公司官网；版权所有 © 2026 IQVIA，保留所有权利。

仔细审视各自底层管道构成，揭示了CVRM竞争格局中的四种策略原型（见图6）：

- 专注于治疗除肥胖症以外的CVRM适应症（如诺华、拜耳、默克、GSK和强生）的肥胖症纯投资公司，其业务管道仅限于这些适应症。
- 广泛的CVRM领域布局，公司致力于开发超过10种适应症（包括肥胖症），以建立广泛的CVRM市场地位，例如阿斯利康、勃林格殷格翰和礼来。
- 聚焦非肥胖CVRM领域/肥胖症合并领域策略：在此策略原型中，公司通过在肥胖症之外寻求适应症时更为审慎，力求建立规模相对较小的CVRM业务范围，通常涵盖5-7个适应症，例如安进、诺和诺德和罗氏。
- 下注于肥胖症，例如辉瑞和艾伯维，这些公司的研发管线绝大多数甚至完全专注于肥胖症。

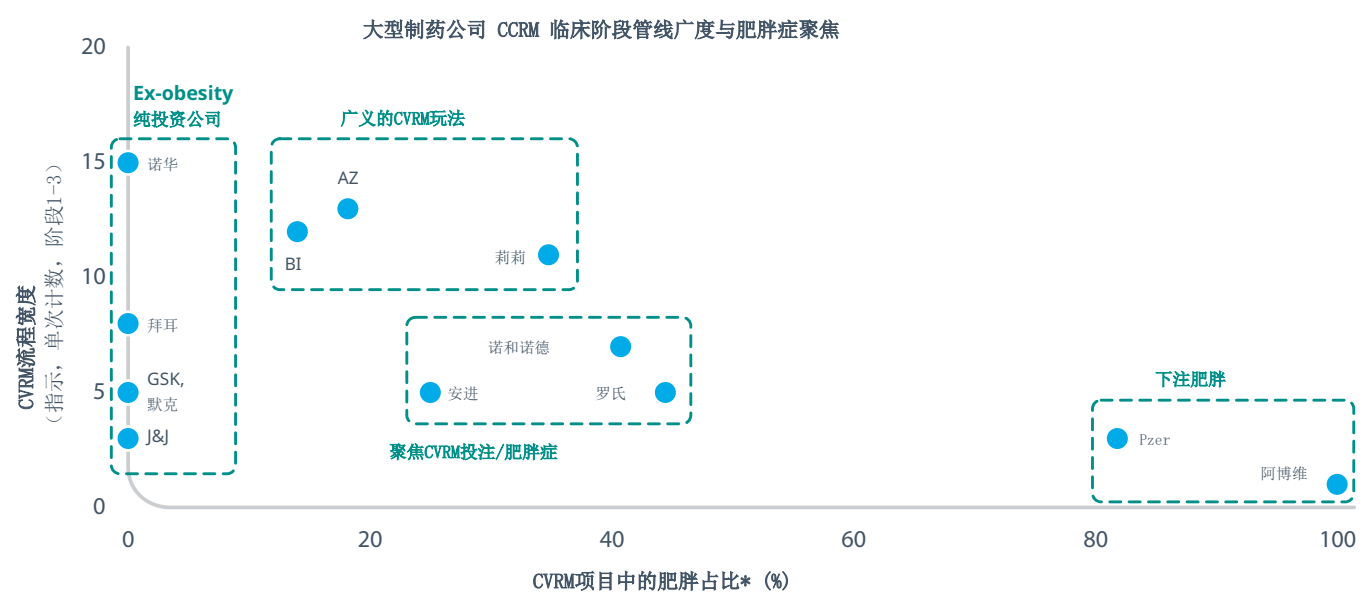
这些原型代表了公司为应对CVRM机遇的独特复杂性而进行自我定位的不同战略投资组合选择，包括它们对肥胖的关注程度以及在组合策略中运用选择权的侧重。

外部创新资源的获取在公司寻求建立或扩大其临床价值与风险管理（CVRM）存在感方面发挥着重要作用。由于新兴生物制药公司（EBPs）占该行业CVRM管线中临床阶段资产的85%，且许多公司处于创新前沿，它们成为大型企业通过合作、许可和收购来推进其CVRM目标的诱人目标。

2025年，心血管、代谢和肾脏疾病治疗领域（CVRM）是并购交易中的第二大焦点领域，交易额占比22%，其中包括辉瑞和诺和诺德之间围绕Metsera公司差异化肥胖资产的竞购大战。¹² 其他CVRM领域的并购亮点还包括罗氏、诺和诺德、葛兰素史克和Madrigal公司分别收购MASH资产，或诺华获得针对炎症作为CVRM风险驱动因素的创新治疗方案。

CVRM资产也是中国对外授权活动激增的一个主要焦点，作为排名第三的授权方，其2025年此类交易占比达20%。

图6：CVRM竞争格局：策略原型



注：礼来和默克仅披露2期/3期数据； 其他公司使用1期-3期数据
注：项目=资产-适应症组合，1期-3期； 允许为多个CVRM适应症开发的资产进行多次计数

深度解析：CVRM创新亮点

现代心血管疾病预防模式深受 Framingham 心脏研究的影响，该研究显示，心血管事件与可识别的——通常可改变——风险因素（如高血压、高胆固醇、吸烟、超重和缺乏运动）密切相关。¹³ 以下深入探讨将聚焦于血脂异常和高血压：这两个心血管疾病风险管理的基础领域，在风险因素控制方面持续存在的差距仍在推动创新。

I. 血脂异常

创新格局

血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）最明确和最被充分认识的风险因素之一。然而，尽管取得了数十年的进展，心脏病发作和中风仍然是全球主要的死亡原因，而仅升高的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）就导致全球估计有360万人死亡。¹⁴ originally discovered in moulds，他汀类药物

在20世纪80年代末问世后改变了心血管疾病预防，并自那以后成为全球最广泛使用的药物之一。包括贝美普妥、依折麦布、PCSK9抑制剂以及最近基于RNA的方法在内的一系列创新浪潮，进一步扩展了治疗手段。然而，在常规临床实践中，LDL-C仍控制不佳，许多高危患者未能达到推荐目标，并且只有约60%的患者在降脂治疗方面表现出良好的长期依从性。^{15, 16} 由于患者很少能立即感受到降脂的益处，因此现实

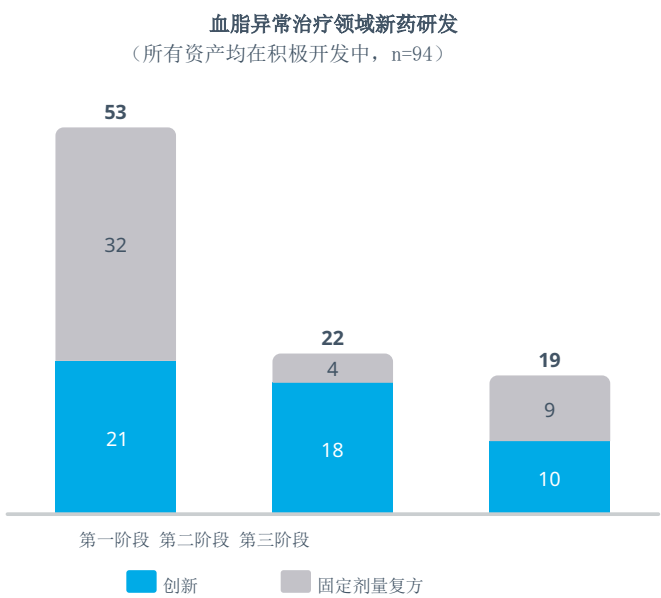
世界的价值不仅取决于疗效，还取决于治疗的便利性、持久性以及长期心血管风险的有效沟通。脂蛋白(a) [Lp(a)] 和富含甘油三酯的脂蛋白等重要的残余风险因素也未能得到现有疗法的充分解决。这些持续存在的差距使得血脂异常尽管在治疗方面取得了数十年的进展，仍然是心血管风险的主要贡献者，持续推动了对更持久的治疗方法和解决残余风险的治疗的需求。

当前管线反映了这些双重挑战，包含94个临床阶段资产，其中约一半是固定剂量组合（FDCs）或基于成熟疗法进行改良的制剂（图7，左图）。这些项目旨在减轻患者服药负担，提高治疗依从性，并增加患者达到推荐血脂目标的可能。在创新项目中，研发活动集中在相对较少的目标上，PCSK9、LPA、ANGPTL3和APOC3分别占创新资产总数的29%、22%、16%和6%（图7，右图）。治疗方式的组合表明研发正从传统的每日口服疗法转向更持久的干预措施，其中基于RNA的疗法占创新资产的41%，基因疗法占10%，小分子药物占27%。

像脂蛋白(a) [Lp(a)]和富含甘油三酯的脂蛋白等重要残余风险因素，现有疗法也未能充分应对。



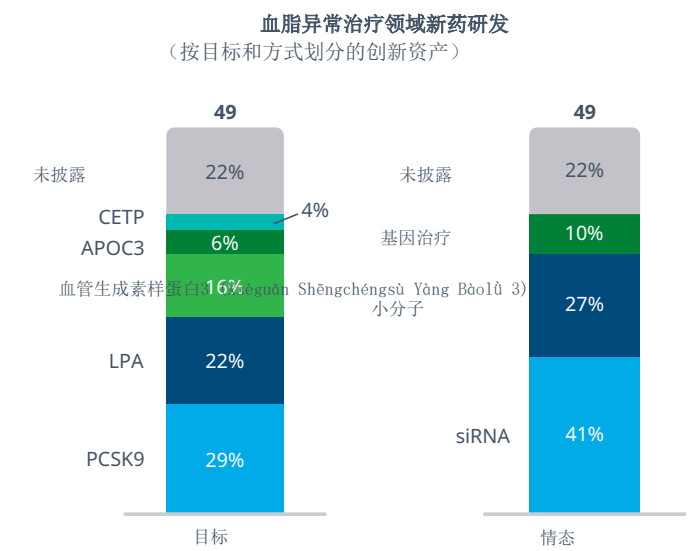
图7：血脂异常临床阶段管线



来源：IQVIA思想领导力；全球数据，2026年7月访问；二次研究

这些趋势共同表明，未来高脂血症领域的创新将受两个互补目标的驱动：通过日益便捷且持久的治疗手段实现更可靠的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）控制，以及应对残余脂质介导的心血管风险的具体来源，特别是Lp(a)和富含甘油三酯的脂蛋白。

在这些靶点中，PCSK9 是脂质管理领域得到验证最多的通路之一。最初通过家族性高胆固醇血症的遗传学研究被发现，PCSK9 调节肝细胞上低密度脂蛋白受体的可用性，从而在控制循环低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平中发挥核心作用。17种注射用单克隆抗体已证实 PCSK9 抑制可以显著降低 LDL-C 并降低心血管风险，而 inclisiran 则显示出通过每年两次的低频给药来持久降低 LDL-C 的效果。然而，其应用仍受限于对医疗专业人员的注射负担、付款人限制以及复杂的治疗途径。最近的创新重点是通过日益便捷的治疗方式来扩大这类药物的可及性。默克的 Lipfendra (enlicotide) 成为美国首个获批的口服 PCSK9 抑制剂，这标志着该类药物的重要里程碑，并可能扩大其可及性。



近期创新着重于通过日益便捷的治疗方式，扩大此类药物的可及性。

PCSK9抑制剂。18 随后的口服药物，包括阿斯利康的AZD0780，正与基于RNA和基因编辑的方法同步开发，这些方法旨在进一步延长给药间隔或潜在提供一次性治疗。例如，Verve Therapeutics的VERVE-102，一种由礼来公司拥有的、正在研发的PCSK9碱基编辑疗法，在成人心力衰竭杂合子家族性高胆固醇血症或早发冠状动脉疾病患者（这些患者需要进一步降低LDL-C）的开放标签Ib期试验中，单次给药后LDL-C降低了高达62%。19 这些降低效果是在大多数患者已经接受强化降脂治疗的情况下取得的，包括高强度他汀类药物（71%）和依折麦布（43%）。尽管其目前的发展重点在于具有高终身心血管风险的选择性患者，但该方法并不局限于基因确诊的家族性高胆固醇血症，因为它靶向的是PCSK9，而不是纠正导致疾病的根本突变。这些早期结果支持其潜力。

一次性治疗，但开发难度会很高；对于可能成为永久性的基因组干预，必须建立长期耐久性、脱靶编辑和可接受的风险效益比。

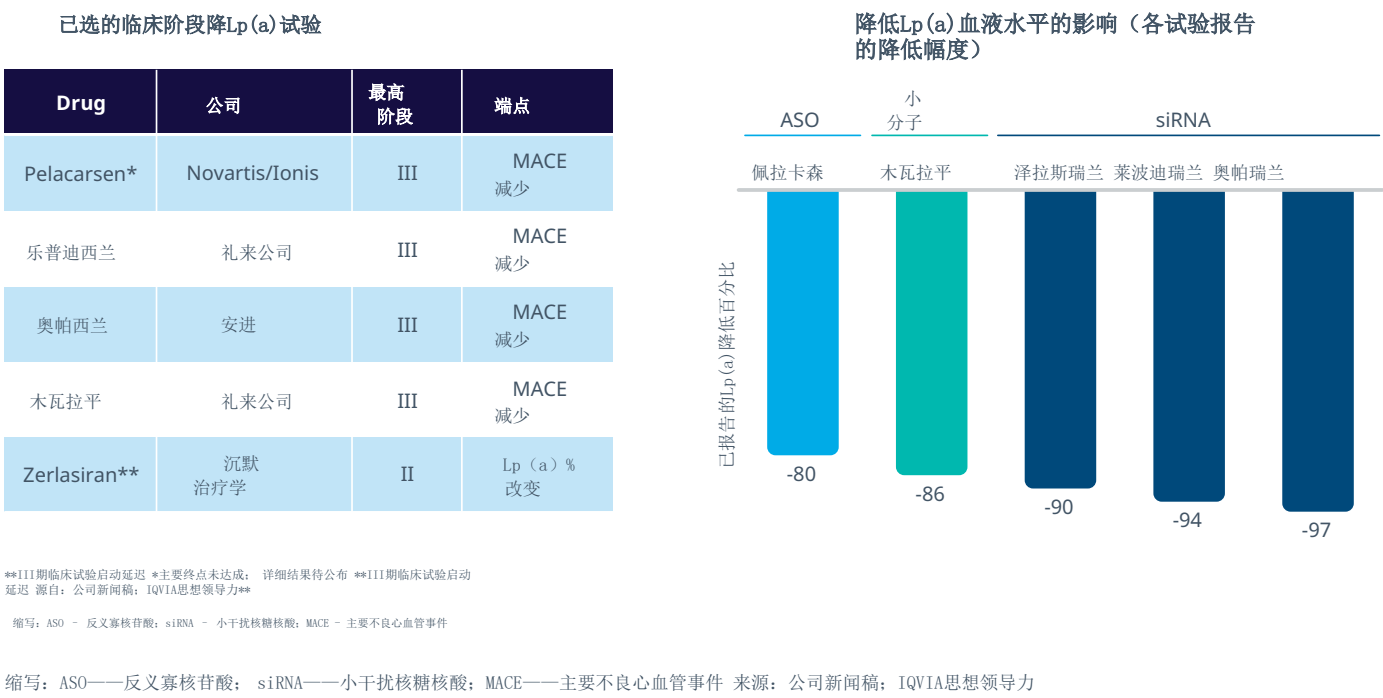
除了PCSK9抑制剂外，CETP抑制剂也重新成为降低LDL-C的一种潜在重要口服疗法。该类药物在早期遭遇挫折后，奥比妥拉平（obicetrapib）通过展示在现有疗法基础上能显著进一步降低LDL-C，重新引起了关注，并在2026年7月获得了欧洲CHMP的正面意见，无论是作为单药使用，还是与依折麦布（ezetimibe）的固定剂量复方制剂。其口服特性和联合用药潜力，可能使其成为针对标准治疗仍无法达到目标的广大患者群体的可扩展治疗选择，有潜力弥合已建立口服附加疗法与注射用PCSK9抑制剂之间的差距。然而，PREVAIL研究的心血管结局数据仍将是确定其最终临床和商业角色的关键。

虽然这些方法旨在提高强化低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）降低的有效性、便利性和可及性，但第二波创新正将脂质管理的范围扩展至LDL-C之外。越来越多的证据表明，富含甘油三酯的脂蛋白和剩余胆固醇与残余心血管风险相关，从而引发了人们对APOC3和ANGPTL3等靶点的兴趣。^{22, 23} 针对这些靶点的疗法最初是为罕见的遗传性疾病（包括家族性乳糜微粒血症综合征（FCS）和纯合子家族性高胆固醇血症（HoFH））开发的。现在，这些通路正在更广泛的人群中探索，包括严重高甘油三酯血症、混合型血脂异常和心血管风险升高的人群。最近的里程碑包括批准奥勒扎森用于治疗严重高甘油三酯血症，这代表了首个将APOC3靶向疗法扩展至孤儿病的案例。²⁴ 多个在研项目已显示出甘油三酯、剩余胆固醇、ApoB和非高密度脂蛋白胆固醇的显著降低，进一步支持这些通路作为残余心血管风险治疗方法的潜力。仅靠生物标志物的改善可能并不足够，但这些疗法降低心血管事件的能力将最终决定它们在更广泛的残余风险管理中的作用。

多种管道项目已显示出甘油三酯、残余胆固醇、ApoB和非HDL胆固醇的显著降低，进一步支持这些通路作为残余心血管风险治疗方法的观点。

在残余风险目标中，Lp(a) 仍是一个潜在的类别创建机会，但通往具有临床意义的治疗方法的路径尚不明确。Lp(a) 主要由遗传决定，通常从早期生活就开始升高，且生活方式的改变或他汀类疗法无法显著降低其水平，使其成为终身动脉粥样血栓残余风险的独特来源。在常用的 >50 mg/dL 阈值下，升高的 Lp(a) 据估计会影响约 14 亿人，即全球约五分之一的人口。²⁵ 如图 8 所示，五个选定的项目中已有四个达到 III 期开发阶段，并涵盖了三种模式：一种反义寡核苷酸、siRNA 治疗药物和一种口服小分子。在不同研究中，pelacarsen、muvalaplin、zerlasiran、lepodisiran 和 olpasiran 报告了循环 Lp(a) 降低约 80% 至 97%。这些结果不应被视为头对头的比较，因为试验人群、给药方案、随访期和报告方法各不相同。尽管存在这些跨试验差异，但降低幅度表明，通过多种治疗途径可以实现对 Lp(a) 的显著药理学降低。

图8: Lp(a) 降药临床格局



关键问题已不再是Lp(a) 能否降低，而是降低Lp(a) 能否减少主要不良心血管事件。2026年9月，诺华报告称，在Lp(a) HORIZON III期临床试验中，佩拉卡森降低了Lp(a) 水平，但该研究未达到其主要的心血管终点指标。由于撰写本文时详细结果尚未公布，限制了我们得出有力结论的能力。即便如此，主要终点指标的未达标对该领域构成了重大挫折，并提高了整个药物类别的要求。其他正在进行的CV结局试验OCEAN(a)-Outcomes、OCEAN(a)-PreEvent、ACCLAIM-Lp(a) 和MOVE-Lp(a) 将测试其他药物或在不同人群中是否能证明心血管益处。

缺乏清晰的方法来解读检测结果异常的情况，并将其转化为临床行动。26, 27 成功实施需要将Lp(a) 检测整合到常规心血管风险评估中，并辅以明确的治疗阈值以及初级保健和专科保健之间的协调途径。

从商业角度看，Lp(a) 仍存在潜在机遇，但创建广泛品类的理由已实质性减弱。Pelacarsen主要终点未达目标，对更广泛的产品类别构成了有意义的“读出”风险，并提高了其他结果研究项目的证据门槛。高患病率及缺乏获批的靶向疗法支持其长期潜力，但任何可行的市场目前都取决于独立的结局验证，可能范围更窄、出现更慢，并集中在明确界定的高风险人群中。在治疗模式、效力、患者人群和终点设计方面的差异为成功留下了空间，但这更多是提供差异化而非与HORIZON隔离。然而，仅靠临床验证本身并不能决定商业机遇的规模。治疗适用性

如果这些试验证明了对心血管有益的效果，那么其群体层面的影响仍将取决于有效的检测和护理途径。Lp(a) 检测并非常规操作，为未来的治疗带来了巨大的患者识别挑战。目前，在主要的欧洲和美国指南中，建议成年人至少测量一次Lp(a)，但人们的认知有限，许多医疗体系

以及，其市场接受度将受获批适应症、已证明的效果大小、绝对心血管风险降低幅度、检测普及率、指南推荐位置、给药途径和频率、价格、报销情况及成本效益证据等因素影响。新的Lp(a)疗法也将进入一个由他汀类药物和其他低成本降脂疗法所塑造的治疗格局，这些疗法已有数十年的疗效和真实世界证据，从而为广泛的市场接受度设定了很高的门槛。医疗系统和支付方不仅需要标准治疗之外的心血管获益证明，还需要证据证明检测项目、风险分层方法和治疗路径在群体层面具有价值。

Lp(a) 仍然是重要的心血管风险标志物，但其降低水平的治疗益处尚未得到证实。任何未来的疗法都需要在明确界定的患者群体中显示出有意义的心血管益处，而不仅仅是Lp(a)的大幅降低。成功也取决于找到符合条件的患者、确保报销以及建立诊疗途径。目前，虽然可以创建广泛的风险类别，但这远非确定。

II. 高血压 创新格局

高血压影响全球14亿人，是所有原因死亡的首要风险因素，例如会导致缺血性心脏病、心力衰竭、中风、慢性肾脏病或痴呆。2023年，有1100万人死于高血压，占全球总死亡人数的16%。28, 29

当前的高血压药物研发管线（不包括肺动脉高压），包含116个临床阶段资产，其中44个处于1期临床，25个处于2期临床，34个处于3期临床，13个处于注册前阶段。联合疗法占高血压研发管线的20%，其中许多正在探索多种（通常已过专利保护期的）活性成分的新的固定剂量组合（FDCs）。

这些创新工作探索了多种作用机制和模式，以靶向与高血压相关的既定通路和新兴通路。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）作为调节血容量、电解质稳态和全身血管阻力的主要系统，一直是现有基础降压药的主要靶点，包括 β 受体阻滞剂、肾素抑制剂、血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂和血管紧张素II型受体阻滞剂（ARBs）。



新的治疗方法旨在通过更高的精确性、选择性和更长的持久性来改进传统的、通过RAAS介导的药物，以满足未满足的需求，例如未控制的、耐药性高血压或原发性醛固酮增多症。

- 通过直接靶向醛固酮合成酶CYP11B2，一种负责醛固酮合成的酶，高选择性的醛固酮合成酶抑制剂（ASI），如baxdrostat、lorundrostat、磷酸dexfandrostat，在治疗难治性或耐药性高血压及原发性醛固酮增多症方面具有巨大潜力。例如，阿斯利康的baxdrostat最近获得FDA批准并以Baxfendy上市，在BaxHTN 3期临床试验中，于第12周将收缩压（SBP）降低了9.8 mmHg（经安慰剂校正），同时在3期Bax24研究中显示出控制难治性高血压患者24小时动态收缩压的能力。30, 31, 32

非甾体类盐皮质激素受体

拮抗剂（nrMRA）寻求比螺内酯等老一代甾体MRA具有更好的选择性和安全性。非甾体MRA依沙坦在日本的批准用于治疗高血压，并在不同患者群体中显示出强效和持久的降压效果，包括中度肾功能损害、伴有蛋白尿的2型糖尿病和重度高血压患者。拜耳的nrMRA非那拉赞，作为Kerendia批准用于慢性肾脏病和心力衰竭，提供适度的收缩压降低，但具有显著的更广泛的心肾保护作用，尤其对糖尿病和慢性肾脏病患者。

- 肝脏血管紧张素原（AGT）抑制

它代表了在肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）中对下游信号级联的阻断，这些信号级联是由血管紧张素类型1（AT1）和类型2（AT2）受体触发的。皮下注射的小干扰RNA（siRNA）药物zilebesiran（罗氏/安尼利）用每6个月给药一次的方式，实现了对血清血管紧张素转换酶（AGT）的持续抑制。

并在KARDIA-1 II期临床试验中，与安慰剂相比，3个月后可降低24小时动态收缩压15 mmHg。单次注射后，其降压效果可持续6个月。西列普兰已进入III期临床，ZENITH全球心血管结局试验（CVOT）正在招募11,000名难治性高血压患者。

一种使用反义寡核苷酸（ASO）的替代方法靶向mRNA以抑制AGT蛋白的翻译。在KARDINAL 2期临床试验中，ASO疗法tonlamarsen（Ionis/Kardigan）显示出统计学上显著的血浆AGT水平降低，并在基线至第20周期间，实现了具有临床意义的诊室收缩压降低。35 一项针对患有急性重度高血压（ASH）患者的研究tonlamarsen的2b期临床试验预计将于2026年晚些时候开始。33

超越肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS），内皮素-1是一种强效的血管收缩剂，作用于两种受体，即A型（ETA）和B型（ETB），并在高血压的发病机制中发挥关键作用，因此使其成为另一个有前景的治疗靶点。Idorsia公司的双效ETA/ETB受体拮抗剂阿普罗坦已被批准用于治疗难治性高血压。在3期PRECISION试验中，25mg剂量使难治性高血压患者的诊室收缩压降低了15.2毫米汞柱，且该效果持续了40周。

心房钠尿肽参与调节钠、水平衡、血容量和动脉血压的长期稳态。然而，其半衰期短限制了其目前的临床应用。相反，通过抑制降解的关键酶——脑啡肽酶，增强钠尿肽系统已被证明可有效降低血压。例如，恩格列净（含脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和ARB缬沙坦的固定剂量复方制剂）在降低血压方面显示出比ARB奥美沙坦更显著的疗效，包括在24小时内更优越、持续的降压效果。恩格列净已在中国、日本和韩国获批准用于治疗高血压。

新的治疗方法旨在通过更高的精确性、选择性和更长的持久性来改进传统的、通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）介导的药物，以满足未满足的需求。

其他处于临床前或早期开发阶段的探索性分子机制包括：氨基肽酶A抑制剂、AT2受体激动剂、ACE2激活剂、血管紧张素-（1-7）类似物以及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD+）补充剂。31人们对炎症、免疫和氧化应激在高血压发生和发展中所起作用的认识日益加深，这为潜在的新型治疗策略打开了大门。40

控制高血压：超越药物治疗的创新

高血压是全球过早死亡的首要原因。关键在于，它也是一种可预防的风险，这使得在人群层面实现持续血压控制成为一个公共卫生问题。

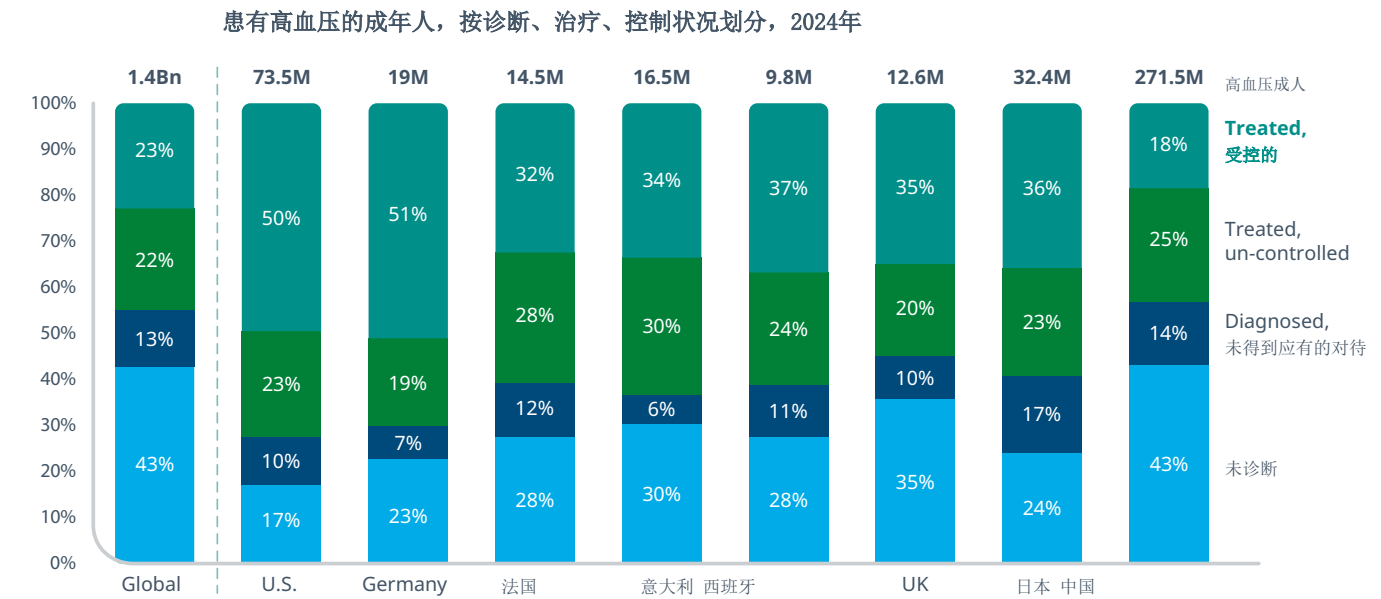
除了开发全新的药物疗法外，一些公司还着眼于将多种已建立的降压药物组合成固定剂量复方制剂（FDC），旨在减轻患者服药负担，以提高依从性。例如，赛诺菲正在开发包含β受体阻滞剂、ACE抑制剂和钙通道阻滞剂（可含或不含利尿剂）的复方单一片剂，包括三联和四联制剂。41

尽管已有许多长期使用的、现已过专利保护期的降压疗法，但高血压在发达国家和发展中国家仍然是一个主要的健康负担。

全球血压控制率仍然令人担忧地偏低，受高血压影响的成年人中约为23%，接受治疗者中约为50%。即使在高收入国家，也很少有国家将其相应的高血压成年人群的控制率提高到50%，而许多国家则处于35-45%的范围内（见图9）。26

尽管已有长期使用的、现已过期专利的降压疗法，但高血压在发达国家和发展中国家仍然是一个主要的健康负担。

图9：即使在治疗患者中，高血压仍控制不佳



世界卫生组织，2025年全球高血压报告
世界卫生组织，2025年全球高血压报告

仅靠药物治疗的创新不足以缩小高血压控制差距，它只能是一个更广泛解决方案的一部分。

实现高血压的群体控制需要解决系统性障碍，例如无症状状态诊断率显著偏低；粗略的诊断方法未能反映高血压的异质性，例如多种合并症或不同的表型；治疗惰性包括剂量调整不足和强化治疗延迟；以及健康不平等，高血压对弱势群体影响不成比例。此外，在已接受治疗的患者中，依从性差是导致血压控制不佳的主要驱动因素之一。

实现高血压的群体控制需要解决系统性障碍

因此，政策制定者必须将高血压的防控提升为健康优先事项，加强初级医疗保健服务，并使卫生系统具备将高血压作为心血管疾病管理（CVRM）疾病连续体一部分进行治疗的条件，包括进行CVRM风险分层的人群筛查、根据风险特征和患者表型匹配合适的治疗方案、确保医疗服务的公平可及性，以及利用负担较轻、对病人友好的治疗方案，并结合数字健康工具，以显著提高依从性。

例如，可穿戴设备有潜力通过持续风险监测来改变高血压的检测和管理，同时促进向基于社区、预防性且具备数字化能力的护理模式转变。一旦此类数字工具经过临床验证，并证明其在现实世界中的可靠性，那么大规模采用数字血压监测——结合解决其他可改变风险因素的策略——对于改变心血管疾病的预防前景将具有重大意义，正如癌症筛查革命化了肿瘤学领域患者的治疗前景一样。⁴²

心血管-肾脏-代谢性疾病共同构成了一个庞大的全球市场，在2025年按出厂价计算价值3840亿美元，其中包括肥胖症，其价值为660亿美元。

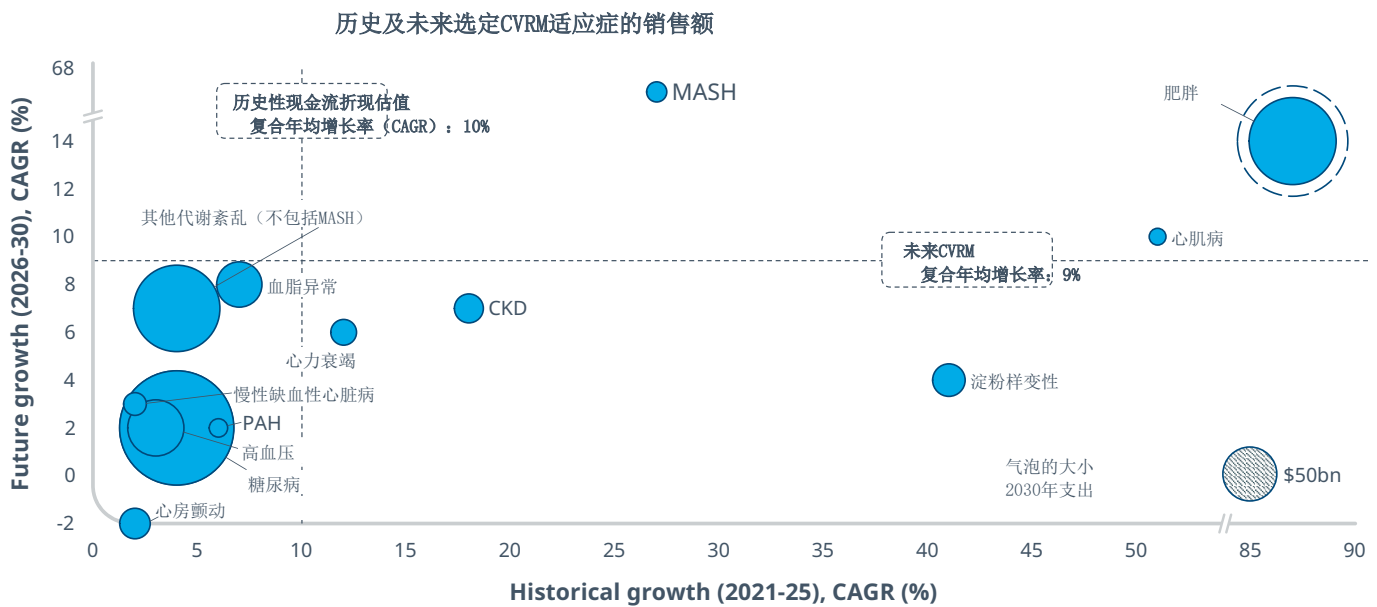
除肥胖外，我们预测2026-2030年的复合年均增长率（CAGR）为9%，较历史CAGR（2021-2025年）的10%略有下降，预计到2030年，整体非肥胖CVRM市场规模将达到4180亿美元。

如果我们纳入肥胖症，预计到2030年，整体CVRM市场规模将达到5430亿美元，这意味着2026-2030年的复合年均增长率（CAGR）为9%，而该CVRM市场定义的历史CAGR（2021-2025年）为15%。这种放缓反映了肥胖症市场正在发展成熟，已超越其初始的超高速增长阶段，历史上曾实现>85%的CAGR（2021-2025年），而未来肥胖症增长预计将以14%的CAGR（2026-2030年）发展。



由于CVRM是一个涵盖多种疾病的广泛范畴，这些疾病具有不同的潜在流行病学动态，且在未满足的需求和治疗领域的成熟度上存在巨大差异，因此我们发现存在广泛的、针对特定疾病的增长轨迹（见图10）也就不足为奇了。

图10：CVRM市场动态



注意：历史和未来的复合年均增长率（CAGR）是根据排除肥胖的CVRM市场计算的。
IQVIA研究报告《展望2030年全球药物使用情况》；IQVIA预测链接，访问时间为2026年8月
注意：历史和未来的复合年均增长率（CAGR）是根据排除肥胖的CVRM市场计算的。来源：IQVIA研究报告《至2030年全球用药展望》；IQVIA预测链接，访问时间为2026年8月。

例如，MASH正通过疾病调节疗法进行转化。继Rezdiffra于2024年3月获FDA批准成为首个针对MASH的疗法后，积压的需求转化为美国市场的快速产品采用，进而加速了MASH市场的增长。Semaglutide随后成为进入该市场的第二种针对MASH的疗法，而一个包含多个后期阶段资产的丰富管线将在未满足需求仍然较高的情况下推动未来的增长。

同样地，正如我们在之前的深度分析部分所详述的，高脂血症也正受益于治疗创新，这些创新将使其增长轨迹得以持续，即便在该市场高利用率廉价通用名药物（例如他汀类药物）的拖累影响。

因此，创新者必须超越（指标中的）表面增长数据，即便是在一个积极的信号之内，因为具有高增长潜力的区域与增长乏力、停滞甚至萎缩的市场板块并存，而这些（后者）可能会掩盖CVRM机会。

如何成为CVRM领域的创新者

创新者面临着一系列针对新型CVRM疗法采纳和成功商业化的具体挑战：

- 通用药物的使用率很高，包括前重磅品牌的通用药物，在许多心血管-肾脏-代谢疾病中普遍存在，例如在血脂异常或高血压中达到80%的体积份额。这些药物不仅价格低廉，而且其健康益处还得到了数十年的真实世界数据的支持。这对创新者构成了双重障碍：它将价格点锚定在低廉的参照药上，并提高了证据门槛，因为新药类别通常伴随着更宽的置信区间、更高的价格以及没有可比的真实世界使用记录。

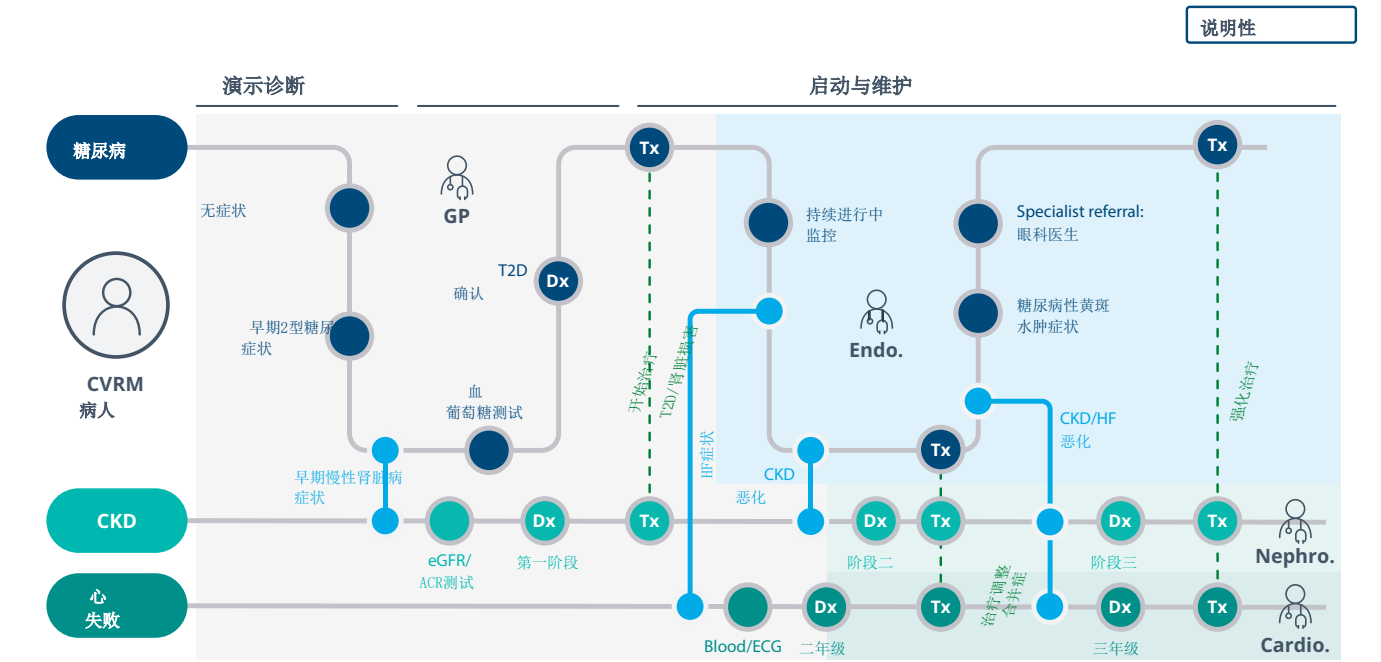
面对旨在解决高患病率状况（如肥胖、心血管疾病、高血压、血脂异常或慢性肾脏病）的创新，支付方关注新疗法的预算影响。为此，支付方通常会试图严格限制准入，同时采取一种“足够好”的心态，这种心态并不承认真正的未被满足的需求。

- 为支持新型CVRM疗法的采纳，关键利益相关方期望看到心血管结局数据，例如MACE-3风险降低，作为临床获益的最终衡量标准。为生成此类数据而进行的结果试验具有风险，通常需要足够大的样本量并在较长时间内进行才能获得充分统计功效。

- CVRM创新可能与既有的临床实践或护理路径不符，例如：将需要静脉输注的生物制剂引入以口服标准治疗方案为主的适应症；涉及从全科医生转诊至专科医生的跨不同诊疗环境；或需要常规实践中未嵌入的新诊断方法，例如检测hsCRP、Lp(a)等生物标志物或使用影像技术诊断MASH。

- CVRM患者的就医过程因其多种合并症之间的相互依存性而具有独特复杂性，这些合并症会在疾病自然史的各个时间点显现，并不可避免地导致患者不同治疗阶段所涉及临床专业领域的扩展（见附图11）的扩展。

图11：互联的CVRM患者旅程



因此，CVRM创新者必须应对五个战略优先事项才能取得商业成功：

1. 广泛且早期的市场塑造：早期吸纳包括支付方、外部专家、患者、患者倡导组织和政策制定者在内的广泛利益相关者参与至关重要，这对于建立倡导活动而言是必要的。政策制定者是特别重要的利益相关者，他们需要认识到并将心血管疾病管理（CVRM）疾病确立为公共卫生优先事项，以便通过管理人口健康为创新疗法的采纳提供充足且可持续的资金。

2. 证明领导力：相对于根深蒂固的低成本标准护理，展示与患者和医疗系统相关的价值，对于心血管疾病风险管理模式（CVRM）创新至关重要。这需要主动规划长期结果数据，例如通过心血管结局试验（CVOT），和/或在实际条件下进行长期随访的扩展研究，这些研究需证明差异化优势，包括对患者具有意义的益处、支付方的成本抵消或医疗资源利用率（HCRU）。

3. 安抚支付方：创新者需要提供有力证据，以证明其价值并解决预算影响方面的担忧，方法是通过明确界定与可从常规临床实践中识别出的更优结果相关的独立目标人群。此外，创新者必须确保其定价的透明度，该定价需反映差异化的价值以及患者数量。

肥胖症领域庞大且自付市场迅速崛起的启示是，CVRM领域的创新者也应考虑为合适的适应症开发新方法，例如，最初在私立/自付市场推出，然后过渡到报销；或探索订阅模式。

4. 医疗体系准备情况：为了让创新者能够最佳地采用其新型疗法，创新者必须与医疗体系合作，以促进诊疗途径的准备情况，例如简化行政要求（如转诊或预先批准）、不同医疗环境间的紧密协作，以及解决治疗交付基础设施中的能力瓶颈。诊断准备同样重要，以确保被识别出有治疗资格的患者，这是采用疗法的一个关键前提。

五、患者参与：对于慢性心血管疾病管理（CVRM）条件，要实现最佳患者治疗效果，除了药物治疗外，还需要持续的参与，例如通过远程医疗或数字健康解决方案，以支持患者应对日常生活中与该疾病相关的实际问题，恢复其自主权，并促进行为改变，包括饮食、生活方式以及提高对方治疗的依从性和持久性。数字健康工具尤其可以在规模化上提供独特的参与机会，例如，将健康设备的应用范围从睡眠评分或血糖测量扩展到监测大众市场中积极且富裕的患者和消费者的心血管指标。

作为全球死亡率和发病率的主要诱因，心血管和代谢疾病（CVRM疾病）是毋庸置疑的公共卫生优先事项，因此也是生物制药创新者的值得关注的焦点。在最近的商业成功和创新势头持续推动下，这一显著的心脏代谢复兴在不久的将来不会失去动力。

关于作者



马尔库斯·格雷斯

副总裁，思想领导力，IQVIA

马克斯在生命科学领域拥有超过20年的经验，为全球主要地区的客户就广泛议题提供建议，包括真实世界证据策略、上市准备、市场进入模式、品牌与商业策略，以及构建赋能体系。

组织能力。马库斯是最新行业趋势的常任演讲人，并定期与制药公司的领导团队互动。

在他目前的智库领导角色之前，他曾担任IQVIA真实世界解决方案和昆泰IMS咨询服务（前身为IMS咨询集团）的领导职位。马克斯拥有汉诺威大学的药物化学博士学位，并在加利福尼亚大学完成了博士后研究。



斯特凡·吕茨迈尔

高级顾问，思想领导力，IQVIA

斯特凡拥有超过9年的学术和生命科学领域工作经验。他于2021年加入思想领导团队，在该团队中，他为新兴的下一代生物治疗平台（如微生物组或基因编辑）以及相关新进展创作创新性材料。

在多个治疗领域，包括中枢神经系统或心脏代谢疾病，以及疫苗和冷链药品。斯特凡被认为是这些领域的专家。他经常与高级别客户利益相关者互动，在会议上发表演讲，并支持咨询项目。

斯特凡拥有IT顾问的经验，曾为医疗保健和生命科学领域的客户提供建议。他毕业于维也纳大学，获得博士学位，接受过分子生物学和数据分析方面的培训，并在国际知名期刊上发表了多篇同行评审文章。



索菲·马尔洛

实习生，思想领导力，IQVIA

索菲是牛津大学心血管科学专业的博士研究生，由英国心脏基金会资助。她的研究应用分子生物学和新兴测序技术，以鉴定和表征心脏中存在的基因调控机制。

发展。在攻读博士期间，索菲正在思想领导团队进行实习，将她的科学专长和研究经验带到生命科学领域的新兴课题上。在攻读博士之前，索菲在牛津大学完成了分子与细胞生物化学的理学硕士（MBiochem）。

参考文献

1. 心脏代谢创新复兴，IQVIA 白皮书，2023年
2. Vollset S, Ababneh H, Abate Y 等. 204个国家和地区疾病负担情景，2022-2050：全球疾病负担研究2021的预测分析，*《柳叶刀》*，403，2204-2256，2024，[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00685-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00685-8)

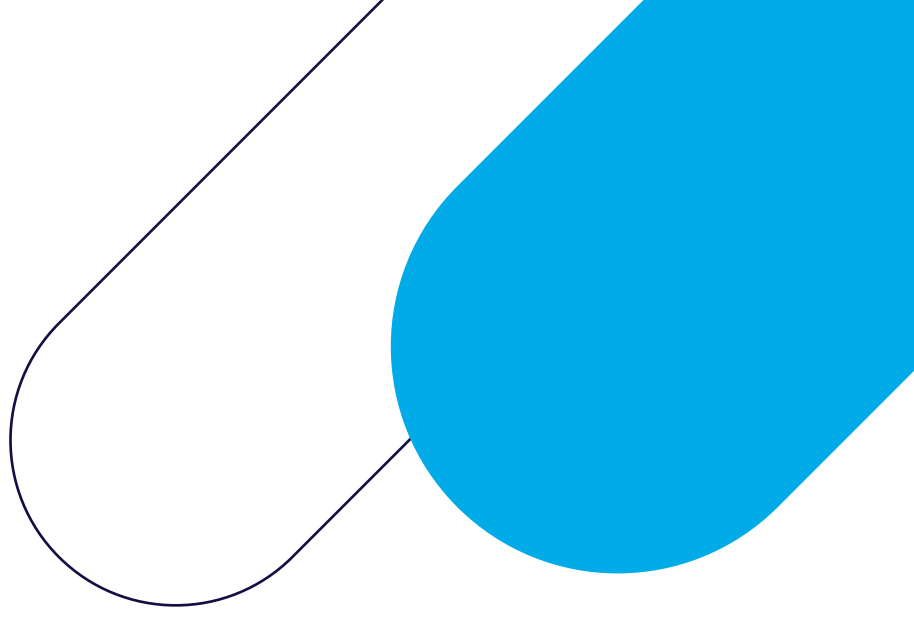
5. 在心血管代谢创新商业化中追求卓越。IQVIA 白皮书，2025年；<https://www.iqvia.com/locations/emea/library/white-papers/achieving-excellence-in-commercialising-cardiometabolic-innovation>

18. <https://www.merck.com/news/mercks-lipfendra-enlicitide-is-the-first-and-only-once-daily-oral-pcsk9-抑制剂获得美国FDA批准用于降低成人高胆固醇血症患者的低密度脂蛋白胆固醇/> 20. 欧洲药品管理局. Ubeslo: CHMP正面意见总结. 2026年7月23日; 欧洲药品管理局. Evlarco: CHMP正面意见总结. 2026年7月23日 21. 评估奥比克他普布对心血管疾病患者影响的临床研究—PREVAIL, ClinicalTrials.gov标识符: NCT05202509 22. Gaudet, D., Larouche, M. & Stroes, ESG. 靶向LDL受体以改善心血管健康: 从监管批准到临床应用. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023;19(10):638-648. doi: 10.1016/j.ncl.2023.07.001 23. Weng S, Ding C, Lin J, Chai D. ANGPTL3与残余动脉粥样硬化风险: 从脂质代谢到治疗靶点. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2023;14:1170691. doi: 10.3389/fendo.2023.1170691. PMID: 37594106 24. PCSK9抑制剂: 从靶点发现到临床应用. *新英格兰医学杂志*. 2023年5月22日. doi: 10.1056/NEJMoa2301283. 在印刷前提前在线发表. PMID: 42187087. <https://ir.ionis.com/news-releases/news-release-details/tryngolzar-olezarsen-approved-fda-first-and-only-treatment> 25. 专门的“Lp(a)诊所”: 这个概念已经到来了吗? 26. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, 等. 2026年血脂异常管理指南. *J Am Coll Cardiol.* 2026年3月13日在线发表. doi: 10.1016/j.jacc.2025.11.016 27. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, 等. 动脉粥样硬化性心血管疾病和主动脉瓣狭窄中的脂蛋白(a): 欧洲动脉粥样硬化学会共识声明. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3925 - 3946. doi:10.1093/eurheartj

34. 将推进Zilebesiran进入全球III期心血管结局试验，新闻稿，2025年8月30日：<https://investors.alnylam.com/press-release?id=29246> | 阿尼利

35. K, 丹尼斯P, 阿克雷A, 李W等. Tonlamarsen治疗未控制高血压的疗效: KARDINAL 2期随机临床试验. 美国心脏病学会杂志. 2026年5月12日;87(18):2508-2520. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2026.03.034>

39. 诺华Entresto®在中国用于治疗高血压的适应症，诺华新闻稿，2021年6月10日：诺华Entresto®在中国用于治疗高血压 | 诺华



联系我们 iqvia.com