

高脂蛋白 a 血症的相关治疗进展

石惠薇 热娜提·肉孜 刘硕霖 吴娜琼

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院内分泌与心血管代谢中心, 北京 100037)

【摘要】 有研究证实血浆脂蛋白 a [Lp(a)] 水平是动脉粥样硬化性心血管疾病和钙化性主动脉瓣疾病的独立危险因素。指南建议 Lp(a) > 50 mg/dL (100 ~ 125 nmol/L) 是风险显著增加的阈值。降低 Lp(a) 水平是降低动脉粥样硬化性心血管疾病或钙化性主动脉瓣疾病风险并改善预后的重要策略。然而让人失望的是, 传统的降脂疗法如他汀类药物不能显著降低 Lp(a) 水平。烟酸虽然可有效降低 Lp(a), 但却没有心血管获益。对于 Lp(a) 水平极高或严重心血管疾病的患者, 脂蛋白分离术是一个可选择的方法。新型的治疗手段如米泊美生、洛美他派、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂等可降低 Lp(a) 的水平, 同时, 有证据表明, 正在研发中的载脂蛋白 a [apo(a)] 反义寡核苷酸可有效大幅降低血浆 Lp(a) 的水平。现针对传统降脂疗法与新型疗法对 Lp(a) 水平的影响做一综述。

【关键词】 脂蛋白 a; 米泊美生; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂; 脂蛋白分离术; 反义寡核苷酸

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.04.003

Treatment Progress on Hyperlipoproteinemia(a)

SHI Huiwei, Rinat · Rozi, LIU Shuolin, WU Naqiong

(Endocrinology & Cardiometabolic Center, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Recent studies have provided substantial evidences that elevated plasma lipoprotein a [Lp(a)] level played a causal and independent role in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and calcific aortic valve disease (CAVD). Lp(a) > 50 mg/dL (100 ~ 125 nmol/L) was recommended as a cutoff value of remarkable risk. It should be an important strategy to reduce the risk and to improve the prognosis of ASCVD or CAVD by decreasing the level of Lp(a). However, it was so disappointing that traditional lipid-lowering therapies including statins, which could not decrease the level of Lp(a). Although niacins had been shown to effectively lower Lp(a), they had no significant cardiovascular disease benefits. For patients with extremely high Lp(a) levels or severe cardiovascular disease, lipoprotein apheresis may be an optimal choice. Emerging therapeutic interventions, such as mipomersen, lomitapide, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors, could reduce the level of Lp(a). Meanwhile, there was evidence showing that the antisense oligonucleotides of apo(a) can significantly reduce plasma Lp(a) level. This paper reviews the effects of traditional and emerging lipid-lowering therapies on Lp(a) level.

【Key words】 Lipoprotein a; Mipomersen; Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors; Lipoprotein apheresis; Antisense oligonucleotides

脂蛋白 a [lipoprotein a, Lp(a)] 是一种由肝细胞合成的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 样颗粒, 由 1 个载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 100 分子和 1 个与纤维蛋白原结构相类似的高分子量糖蛋白载脂蛋白 a [apolipoprotein (a), apo(a)] 分子共价相连而构成。血浆 Lp(a) 浓度的主要决定因素是 apo(a) 的大小, 其关联于 kringle 环状结构域 IV₂ 的拷贝数, LPA 基因主要通过改变 KIV₂ 的拷贝数, 影响 apo(a)

的分子大小, 进而决定血浆中 Lp(a) 的直径与浓度的多样性。Lp(a) 可通过沉积于动脉内膜而加快粥样硬化、血栓形成和泡沫细胞形成^[1]。有研究证实血浆 Lp(a) 水平是动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 和钙化性主动脉瓣疾病的独立危险因素^[1]。指南建议 Lp(a) > 50 mg/dL (100 ~ 125 nmol/L) 是风险显著增加的阈值^[1]。降低 Lp(a) 水平是降低 ASCVD 或钙化性主动

脉瓣疾病风险并改善预后的重要策略。然而让人失望的是,传统的降脂疗法如他汀类药物不能显著降低 Lp(a) 水平^[2-8]。烟酸虽然可有效降低 Lp(a) 水平,但却没有心血管获益^[9-13]。对于 Lp(a) 水平极高或严重心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 的患者,脂蛋白分离术 (lipoprotein apheresis, LA) 是一个可选择的方法^[14-21]。新型的治疗手段如米泊美生、洛美他派及前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂可降低 Lp(a) 水平^[22-30],同时,有证据表明,正在研发中的 apo(a) 反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASO) 可有效大幅降低血浆 Lp(a) 水平^[31-33]。因此,现针对传统降脂疗法与新型疗法对 Lp(a) 水平的影响做一综述。

多项证据证明高脂蛋白 a 血症与 ASCVD 的患病风险增高有关^[1]。欧洲心血管协会/欧洲粥样硬化协会推荐将 Lp(a) 作为有中等风险或有早发 CVD 家族史患者的风险分级因素^[1]。对于两个大型流行病学研究 (哥本哈根心脏研究与哥本哈根总体人群研究) 的分析发现,当 Lp(a) 血浆水平增高 10 倍时,主动脉瓣钙化的危险比为 1.4 (95% CI 1.2 ~ 1.7),并且在总体人群中, Lp(a) > 90 mg/dL 时主动脉瓣狭窄风险增高 3 倍^[34]。此外,最近研究表明更高的 Lp(a) 水平预测主动脉瓣狭窄进展更快及主动脉瓣狭窄相关事件增加,包括主动脉瓣置换与心源性猝死^[35]。

早期认为 Lp(a) > 30 mg/dL 是预测心肌梗死风险的阈值^[36],近期一项纳入 36 项前瞻性研究 126 634 例参与者的荟萃分析发现 Lp(a) 与冠心病风险有对数线性关系,并且在 Lp(a) > 24 mg/dL 时风险显著增加^[37],而加拿大心血管协会 2016 成人血脂异常管理指南仍将 Lp(a) > 30 mg/dL 认定为异常值^[38]。

1 传统降脂疗法对血 Lp(a) 水平的影响

饮食、运动与传统的降脂药物如他汀类药物等对 Lp(a) 浓度影响很小^[2-8]。他汀类药物并不降低 Lp(a) 水平,因为 LDL 受体被认为在 Lp(a) 清除中无作用或仅有微小的作用^[39]。在随机对照试验中,普伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀和匹伐他汀将 Lp(a) 水平升高了 8.8% ~ 20%^[2-6]。ASTRONOMER 研究表明,112 个轻至中度主动脉瓣硬化并接受 40 mg/d 瑞舒伐他汀治疗的患者,在 3.5 年的随访期间其 Lp(a) 升高了 20%,并且他汀类药物并未能减慢主动脉瓣硬化的进展^[7]。PROXI 研究显示在 120 例高脂血症患者中使用普伐他汀 40 mg 或阿托伐他汀 80 mg 会使 Lp(a) 增高 26%^[8]。REVERSAL 研究与 MIRACL 研究显示,使用普伐他汀 40 mg 与阿托伐他汀 80 mg 分别使 Lp(a) 升高

14% 和 8.8%^[2-3]。

有大量的证据证明烟酸可以使 Lp(a) 水平降低 20% ~ 40%。AIM-HIGH 试验证明缓释烟酸可分别降低总体人群和 95 分位人群中 Lp(a) 幅度为 21% 和 64%,然而,其并不能减少低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 控制很好的患者的 CVD 风险^[9]。尽管基线平均 Lp(a) 水平为 33.8 nmol/L,但基线与随访 Lp(a) 水平与两个治疗组中心血管风险增加均有关,这表明烟酸参与他汀类药物治疗后,LDL-C 水平非常低的患者的残余心血管风险降低^[9]。在 HPS2-THRIVE 研究^[12]中,烟酸-拉罗皮兰在基线 Lp(a) 水平为 (66±85) nmol/L 的人群中降低 Lp(a) 的幅度为 12 nmol/L 以及总体人群中平均下降百分比为 31%,而在 Lp(a) 水平处于最高五分位值的人群中, Lp(a) 水平降低了 34 nmol/L,平均降幅百分比为 18%。由烟酸-拉罗皮兰降低的 Lp(a) 随着基线 Lp(a) 五分位值的增长从 36% 减弱到了 18%,甚至随着减少的 Kringle IV (KIV) 五分位值减弱得更多,从最高五分位 KIV 范围的 50% 降到了最低 KIV 范围的 16%。HPS2-THRIVE 研究证明了如下趋势:随着 KIV 范围的增长,降幅会更大,而随着基线 Lp(a) 水平的升高,降幅会更小。这种现象部分可由如下事实解释: Lp(a) 水平主要由 apo(a) 亚型和 apo(a) 亚型大小决定,同时又主要由 KIV 拷贝数决定,说明烟酸-拉罗皮兰对更大的 apo(a) 亚型 Lp(a) 分子有更大的作用。HPS-THRIVE-2 研究也证实烟酸-拉罗皮兰不会显著降低主要心血管不良事件。一个可能的解释是上述两项研究入选人群基线 Lp(a) 水平较低,其结果是降低 Lp(a) 相关的 CVD 风险只有很少的益处。纳入 14 项随机对照试验的荟萃分析显示烟酸缓释剂可使 Lp(a) 降低 23%,并且与剂量无关^[10-11]。烟酸降低 Lp(a) 水平的机制可能是通过抑制 apo(a) 的合成以及 ApoB100 的合成^[12]。然而,烟酸缓释剂和烟酸-拉罗皮兰因其无显著心血管益处及具有显著的副反应已在欧洲等国家退市。

LA 是针对严重 Lp(a) 血症或家族性高胆固醇血症的一种治疗手段,可降低 Lp(a) 水平为 60% ~ 70%,且安全性和耐受性好^[14-21]。德国和英国透析指南同时建议将 Lp(a) > 60 mg/dL 作为阈值。Khan 等^[16]进行了关于 LA 的单盲随机对照试验,对 20 例基线 Lp(a) 水平为 (110.00±60.67) mg/dL 的患者进行每周一次 LA 并持续三个月,结果发现 Lp(a) 降低 67.9 mg/dL 以及平均降幅为 61.8%。同时发现 LA 会增高心肌灌注定量储备,降低粥样硬化负担,提高运动能力,改善生活质量和症状。该研究是第一个也是

唯一一个探索 LA 对 Lp(a) > 50 mg/dL 患者的影响的随机对照试验。前瞻性观察性研究^[17]也对基线 Lp(a) 为 104.9 mg/dL 的 170 例高脂蛋白 a 血症和进展性 CVD 的患者进行持续两年的 LA, 发现 Lp(a) 水平降低 39.5 mg/dL。LA 被认为是对高脂蛋白 a 血症患者的有效治疗手段, 因在一年或两年的 LA 治疗后主要心血管不良事件会显著降低^[18]。对德国 GLAR 的回顾性分析发现, 在 120 例定期行 LA 的高脂蛋白 a 血症和 CVD 患者中, Lp(a) 降低 73% 以及 CVD 事件减少^[19]。另一项研究发现 21 例高脂蛋白 a 血症和冠状动脉疾病患者经 LA 治疗后, Lp(a) 水平降低 57%, 但对 CVD 事件无显著影响^[20]。LA 的机制是通过体外移除含 ApoB100 的脂蛋白, 如 LDL-C 和 Lp(a), 并且其对 Lp(a) 水平升高的患者心脏微血管灌注和内皮功能有好的影响^[21]。然而, LA 因其有创、持续和昂贵的特性, 并未能在大多数国家开展或医疗保险机构报销, 因此其广泛应用受到限制。

2 新型及正在研发的降 Lp(a) 药物

米泊美生是第二代的 ASO, 可阻止含 ApoB100 的脂蛋白合成, 如 Lp(a) 和 OxPL-ApoB, 同时不会影响 apo(a) 的合成。对于 Lp(a) 升高的患者, 米泊美生可作为一种特殊的治疗选择, 其已被证明可降低 Lp(a) 水平达 24%。Raal 等^[22]评估了米泊美生在 51 个杂合子高胆固醇血症患者中的效果。发现每周 200 mg 米泊美生可将 Lp(a) 水平从基线值 58 mg/dL 降低至 20 mg/dL, 平均降幅为 31.1%。Stein 等^[23]观察了 124 例杂合子家族性高胆固醇血症患者应用米泊美生的效果, 结果提示米泊美生可将基线值为 45 mg/dL 的 Lp(a) 水平降低至 35 mg/dL, 平均降幅为 21.1%。洛美他派, 一种微粒体的甘油三酯转运蛋白抑制剂, 有研究观察了其在纯合子型家族性高胆固醇血症患者中的降低 Lp(a) 的作用^[24], 结果发现治疗 26 周后 Lp(a) 降低 15%, 56 周后降低 19%。洛美他派对 Lp(a) 代谢的作用可能是通过抑制肝脏分泌含 ApoB 的脂蛋白, 但在第 78 周时无显著的 Lp(a) 下降, 其原因不明。

研究发现 PCSK9 R46L 功能缺失变异与 Lp(a) 水平降低有关^[25], 所以认为 PCSK9 通过 LDL 受体来促进血浆 Lp(a) 的清除, LDL 受体与 PCSK9 抑制剂的降 Lp(a) 效果有关, PCSK9 抑制剂可显著降低循环 LDL-C 以及 Lp(a) 水平 (约 30%)^[26-29]。如在 ODYSSEY 研究^[26]中, 每两周一次 alirocumab 150 mg 连续 24 周可将基线中位数为 22.2 mg/dL 的 Lp(a) 降低 29.3%。此外, ORION-1 研究^[30]表明, inclisiran, 一种化学合成的小干扰 RNA, 可以和编码 PCSK9 的 mRNA 结合, 阻止 PCSK9 翻译, 使 Lp(a) 和 LDL-C 连续降低。在单剂

量给药时, 200 mg 组 Lp(a) 平均降幅为 14.3%, 300 mg 组平均降幅为 14.3%, 500 mg 组平均降幅为 18.2%。而在双剂量给药时, 100 mg 组 Lp(a) 平均降幅为 14.9%, 200 mg 组平均降幅为 17.3%, 300 mg 组平均降幅为 25.6%。

最具前景的有关降 Lp(a) 的新药物, 其研发已经到了临床前期试验阶段, 如针对 apo(a) 的 ASOs。针对 apo(a) 的 ASOs 皮下注射后, 与血浆蛋白结合进入肝细胞, 阻止 apo(a) 分泌。ISIS-APO(a)_{Rx} 是第二代的 ASO, 结合于 apo(a) 的编码 mRNA, 并导致 apo(a) 的 mRNA 由核糖核酸酶 RNase H1 降解, 并抑制 apo(a) 的生产, 最终降低循环 Lp(a) 浓度^[31]。针对 apo(a) 的 ASOs 降低 Lp(a) 最有效, 约降低 62%。针对 apo(a) 的 ASOs 的一期临床研究在 Lp(a) ≥ 25 nmol/L (10 mg/dL) 健康志愿者中完成^[31]。发现 50 ~ 400 mg 的 ISIS-APO(a)_{Rx} 对 Lp(a) 浓度无影响, 而累计 600 mg ISIS-APO(a)_{Rx} 可使 Lp(a) 降低 39.6%, 1 200 mg ISIS-APO(a)_{Rx} 可降低 59.0%, 1 800 mg ISIS-APO(a)_{Rx} 可降低 77.8%, 其基线 Lp(a) 水平为 105.0 nmol/L, 并且 APO(a)_{Rx} 的降 Lp(a) 效果呈剂量依赖性。其中 1 例使用 1 800 mg ISIS-APO(a)_{Rx} 的患者 Lp(a) 水平下降 88%。在多剂量队列中, 在给予 ISIS-APO(a)_{Rx} 后也显著降低平均 OxPL-ApoB 百分比。ISIS-APO(a)_{Rx} 的二期临床研究^[32]共纳入 64 例 Lp(a) 浓度升高的患者, 并根据 Lp(a) 水平将其分为两个队列 (队列 A: 125 ~ 437 nmol/L; 队列 B: ≥ 438 nmol/L), 发现 IONIS-APO(a)_{Rx} (在 12 周内总共 2 400 mg 的剂量) 使得 Lp(a) 在队列 A 平均降幅为 66.8%, 队列 B 平均降幅为 71.6%。对 58 例 Lp(a) ≥ 75 nmol/L 的健康志愿者应用 IONIS-APO(a)-L_{Rx}, (一种由肝细胞特有的配体-结合 ASO), 单次剂量 IONIS-APO(a)-L_{Rx} 给药可显著降低 Lp(a) 水平, 10 mg、20 mg、40 mg、80 mg 和 120 mg 组的 Lp(a) 平均降幅分别为 26.2%、33.2%、43.5%、78.6% 和 85.3%。并且多剂量 IONIS-APO(a)-L_{Rx} 给药可显著降低 Lp(a) 水平, 10 mg、20 mg 和 40 mg 组的 Lp(a) 平均降幅分别为 66%、80% 和 92%。

总之, 高脂蛋白 a 血症显著增加 CVD 风险, 寻求有效降低血浆 Lp(a) 水平的药物具有重大的临床意义。传统的降脂疗法包括他汀类药物以及烟酸类药物均不能通过有效降低 Lp(a) 水平来实现减少主要心血管不良事件的目的, LA 疗法是目前传统降脂疗法中最有效的方法, 其在降低血浆 Lp(a) 水平的同时减少主要心血管不良事件。其他降 Lp(a) 的新型药物主要包括米泊美生、洛美他派及 PCSK9 抑制剂等, 它们均不是主要针对 Lp(a) 的治疗药物, 而是在

治疗高胆固醇血症的同时表现出降 Lp(a) 的效果。正在研发的针对 apo(a) 的 ASOs 已显示其有效大幅降低血浆 Lp(a) 水平的效果,进一步的终点事件研究正在进行中,期待这类针对 apo(a) 的 ASOs 能够早日应用于临床。

参考文献

- [1] Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6): 692-711.
- [2] Choi SH, Chae A, Miller E, et al. Relationship between biomarkers of oxidized low-density lipoprotein, statin therapy, quantitative coronary angiography, and atheroma: volume observations from the REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(1): 24-32.
- [3] Fraley AE, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Relationship of oxidized phospholipids and biomarkers of oxidized low-density lipoprotein with cardiovascular risk factors, inflammatory biomarkers, and effect of statin therapy in patients with acute coronary syndromes: results from the MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(23): 2186-2196.
- [4] Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(5): 554-561.
- [5] Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1343-1356.
- [6] Yoshida H, Shoda T, Yanai H, et al. Effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein oxidation biomarkers in patients with dyslipidemia [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 226(1): 161-164.
- [7] Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation; measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial [J]. *Circulation*, 2010, 121(2): 306-314.
- [8] Ky B, Burke A, Tsimikas S, et al. The influence of pravastatin and atorvastatin on markers of oxidative stress in hypercholesterolemic humans [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(17): 1653-1662.
- [9] AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2255-2267.
- [10] Goldberg RB, Bittner VA, Dunbar RL, et al. Effects of extended-release niacin added to simvastatin/ezetimibe on glucose and insulin values in AIM-HIGH [J]. *Am J Med*, 2016, 129(7): e13-e22.
- [11] Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2255-2267.
- [12] Sahebkar A, Reiner Z, Simental-Mendia LE, et al. Effect of extended-release niacin on plasma lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. *Metabolism*, 2016, 65(11): 1664-1678.
- [13] Ooi EM, Watts GF, Chan DC, et al. Effects of extended-release niacin on the postprandial metabolism of Lp(a) and ApoB-100-containing lipoproteins in statin-treated men with type 2 diabetes mellitus[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(12): 2686-2693.
- [14] Roeseler E, Julius U, Heigl F, et al. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a)-associated cardiovascular disease: prospective 5 years of follow-up and apolipoprotein(a) characterization[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9): 2019-2027.
- [15] Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events[J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2009, 6(3): 229-239.
- [16] Khan TZ, Hsu LY, Arai AE, et al. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(20): 1561-1569.
- [17] Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study[J]. *Circulation*, 2013, 128(24): 2567-2576.
- [18] Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events[J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2009, 6(3): 229-239.
- [19] Schettler VJ, Neumann CL, Peter C, et al. First data from the German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) [J]. *Atheroscler Suppl*, 2015, 18: 41-44.
- [20] Stefanutti C, Vivenzio A, di Giacomo S, et al. Treatment of symptomatic hyperLp(a) lipidemia with LDL-apheresis vs. usual care[J]. *Transfus Apher Sci*, 2010, 42(1): 21-26.
- [21] Bohl S, Kassner U, Eckardt R, et al. Single lipoprotein apheresis session improves cardiac microvascular function in patients with elevated lipoprotein(a): detection by stress/rest perfusion magnetic resonance imaging [J]. *Ther Apher Dial*, 2009, 13(2): 129-137.
- [22] Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9719): 998-1006.
- [23] Stein EA, Dufour R, Gagne C, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2012, 126(19): 2283-2292.
- [24] Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2013, 381(9860): 40-46.
- [25] Langsted A, Nordestgaard BG, Benn M, et al. PCSK9 R46L loss-of-function mutation reduces lipoprotein(a), LDL cholesterol, and risk of aortic valve stenosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(9): 3281-3287.
- [26] Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) over ≥ 1.5 years (from the phase 3 ODYSSEY program) [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(1): 40-46.
- [27] Romagnuolo R, Scipione CA, Boffa MB, et al. Lipoprotein(a) catabolism is regulated by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 through the low density lipoprotein receptor[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(18): 11649-11662.
- [28] Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(6): 1086-1096.
- [29] Lambert G, Thedrez A, Croyal M, et al. The complexity of lipoprotein(a) lowering by PCSK9 monoclonal antibodies[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(4): 261-268.
- [30] Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(15): 1430-1440.
- [31] Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study[J]. *Lancet*, 2015, 386(10002): 1472-1483.
- [32] Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two

- randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials [J]. *Lancet*, 2016, 388(10057):2239-2253.
- [33] Langsted A, Nordestgaard BG. Antisense oligonucleotides targeting lipoprotein (a) [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(8):30.
- [34] Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein (a) and risk of aortic valve stenosis in the general population [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(5):470-477.
- [35] Capoulade R, Chan KL, Yeang C, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(11):1236-1246.
- [36] Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, et al. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction [J]. *Atherosclerosis*, 1981, 38(1-2):51-61.
- [37] Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality [J]. *JAMA*, 2009, 302(4):412-423.
- [38] Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(11):1263-1282.
- [39] 汤月霞, 吴宗贵. 脂蛋白 a 用于预测心血管疾病的争议 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(8):1158-1161.

收稿日期:2020-02-29

(上接第 291 页)

- [3] Hilling-Smith R, Cockburn J, Dooley M, et al. Rapid pacing using the 0.035-in. Retrograde left ventricular support wire in 208 cases of transcatheter aortic valve implantation and balloon aortic valvuloplasty [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(4):783-786.
- [4] Faurie B, Souteyrand G, Staat P, et al. Left ventricular rapid pacing via the valve delivery guidewire in transcatheter aortic valve replacement [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(24):2449-2459.
- [5] 中华医学会心血管病学分会结构性心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病专业委员会. 中国经导管主动脉瓣置换术临床路径专家共识 [J]. *中国介入心脏病杂志*, 2018, 26(12):661-668.
- [6] Bax JJ, Delgado V, Bapat V, et al. Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 2: procedural issues and outcomes after transcatheter aortic valve implantation [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(38):2639-2654.
- [7] Siontis GC, Jüni P, Pilgrim T, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(2):129-140.
- [8] Tarantini G, Mojoli M, Purita P, et al. Unravelling the (arte) fact of increased pacemaker rate with the Edwards SAPIEN 3 valve [J]. *EuroIntervention*, 2015, 11(3):343-350.
- [9] Massoulié G, Bordachar P, Ellenbogen KA, et al. New-onset left bundle branch block induced by transcatheter aortic valve implantation [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(5):867-873.
- [10] Muñoz-García AJ, Hernández-García JM, Jiménez-Navarro MF, et al. Factors predicting and having an impact on the need for a permanent pacemaker after CoreValve prosthesis implantation using the new Accutrak delivery catheter system [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(5):533-539.
- [11] Meier B, Rutishauser W. Coronary pacing during percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. *Circulation*, 1985, 71(3):557-561.
- [12] Vogel R, Meier B. Emergent mechanical and electrical guidewire pacing of the right ventricle for asystole in the cardiac catheterization laboratory [J]. *J Invasive Cardiol*, 2005, 17(9):490.
- [13] Karagöz T, Aypar E, Erdoğan I, et al. Congenital aortic stenosis: a novel technique for ventricular pacing during valvuloplasty [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 72(4):527-530.

收稿日期:2020-04-01