

## RNA 干扰疗法降低脂蛋白 a 的临床研究进展

张小芳 张冬颖

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400000)

**【摘要】** 由载脂蛋白(a)[apo(a)]和载脂蛋白 B100(ApoB100)组成的脂蛋白 a[Lp(a)]与心血管疾病残余风险相关,但目前临床上尚缺乏降低 Lp(a)的有效药物。RNA 干扰(RNAi)疗法可通过小干扰 RNA 或反义寡核苷酸干扰 apo(a)或 ApoB100 mRNA 的翻译,减少 Lp(a)合成。现就 RNAi 降低 Lp(a)水平的临床研究进展进行综述。

**【关键词】** RNA 干扰疗法;小干扰 RNA;反义寡核苷酸;脂蛋白 a

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.07.011

## Clinical Research of RNA Interference Therapy in Reducing Lipoprotein (a)

ZHANG Xiaofang, ZHANG Dongying

(Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China)

**【Abstract】** Lipoprotein (a) [Lp(a)], which is mainly composed of apolipoprotein (a) [apo(a)] and apolipoprotein B100 (ApoB100), is associated with residual risk of cardiovascular disease, but there is no specific drug for reducing Lp(a) in clinical practice. RNA interference (RNAi) therapy can interfere the translation of apo(a) or ApoB100 mRNA through small interfering RNA (siRNA) or antisense oligonucleotides (ASO), resulting in decreased Lp(a) synthesis. This article reviews the clinical research progress of RNAi in reducing Lp(a).

**【Key words】** RNA interference therapy; Small interfering RNA; Antisense oligonucleotides; Lipoprotein (a)

强化降低低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 可有效控制心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的发生发展<sup>[1-2]</sup>。但部分患者 LDL-C 达到目标水平后,心血管残余风险仍存在<sup>[3-6]</sup>。AIM-HIGH 试验<sup>[7]</sup>发现,在烟酸治疗组中,即使 LDL-C < 1.69 mmol/L,脂蛋白 a [lipoprotein(a), Lp(a)] > 125 nmol/L 的患者仍有 89% 心血管事件风险。因此,寻求新的途径降低 CVD 残余风险具有重要意义。

Lp(a) 是 CVD 的一个重要遗传致病危险因素<sup>[4-6]</sup>。Lp(a) 在肝脏中合成,由 LDL-C 样颗粒连接到载脂蛋白(a) [apolipoprotein (a), apo(a)] 和载脂蛋白 B100 (apolipoprotein B100, ApoB100) 组成<sup>[8]</sup>。Lp(a) 水平主要由遗传因素决定,受生活方式或生理因素影响小<sup>[9-11]</sup>。Lp(a) 生理意义尚不明确,但它可通过导致泡沫细胞形成、增加黏附分子表达、诱导多种促炎效应等机制<sup>[12]</sup>介导 CVD 的发生发展<sup>[13-16]</sup>。遗传学表明,Lp(a) 每降低 125 nmol/L, CVD 风险可能降低

20%<sup>[17]</sup>。降低 Lp(a) 水平是目前心血管领域的新方向。

现有的降脂疗法中,他汀类药物不能降低 Lp(a) 水平<sup>[6,18]</sup>,烟酸和前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂使 Lp(a) 水平降低 20% ~ 30%<sup>[19-20]</sup>;血浆置换虽被证实可降低 Lp(a) 水平 60% ~ 80%<sup>[21-22]</sup>,但由于耗时长、费用高、患者接受度差,难以广泛应用;雌激素与孕激素替代治疗也可使 Lp(a) 水平降低 15% ~ 20%<sup>[23]</sup>,但雌激素会增加乳腺癌、脑卒中等风险,通常不作为绝经期女性抗动脉粥样硬化的首选。因此,寻找新型降低 Lp(a) 水平的药物尤为重要。

RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 疗法是降低 Lp(a) 水平的新型治疗方法<sup>[24]</sup>,通过小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 或反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASO) 与靶 mRNA 序列特异部位结合并降解靶 mRNA,沉默与 Lp(a) 合成、转运和吸收相关蛋白基因的表达,最终降低血液 Lp(a) 水

基金项目:国家自然科学基金(81970203)

通信作者:张冬颖, E-mail: zhangdongying@qq.com

平<sup>[25-27]</sup>。本文就 RNAi 药物降低 Lp(a) 的临床研究进行综述。

## 1 RNAi 降低 Lp(a) 的策略

RNAi 可通过以下两种策略降低 Lp(a) 水平:(1)

siRNA 或 ASO 与 apo(a) mRNA 结合,沉默 apo(a) 相关基因表达,导致 Lp(a) 合成减少;(2) siRNA 或 ASO 与 ApoB100 mRNA 结合,抑制 ApoB100 的翻译,减少 Lp(a) 合成<sup>[26-27]</sup>。相关治疗策略研究进展详见表 1。

表 1 RNAi 降低 Lp(a) 临床研究现状

药物名称	形式	靶目标	临床分期	试验编号
AMG890	GalNAc-siRNA	apo(a) mRNA	II 期进行	NCT04270760
SLN360	GalNAc-siRNA	apo(a) mRNA	I 期完成	NCT04606602
IONIS-APO(a)-L <sub>Rx</sub>	GalNAc-ASO	apo(a) mRNA	III 期进行	NCT04023552
IONIS-APO(a) Rx	ASO	apo(a) mRNA	II 期完成	NCT02160899
TKM ApoB	siRNA	ApoB100 mRNA	I 期终止	NCT00927459
mipomersen	ASO	ApoB100 mRNA	III 期完成	NCT00607373
				NCT00706849
				NCT00770146
				NCT00794664

注:GalNAc,N-乙酰半乳糖胺。

## 2 RNAi 降低 Lp(a) 的临床研究进展

### 2.1 apo(a) mRNA 的 RNAi 靶向药物

#### 2.1.1 siRNA 类药物

AMG890(即 olpasiran)可能是降低 Lp(a) 的有效药物之一。该药 I 期临床试验<sup>[28]</sup>共纳入 64 例血浆 Lp(a) 浓度  $\geq 70$  nmol/L 的参与者,并对其分别单次皮下注射 3、9、30、75 或 225 mg AMG890 或等剂量安慰剂,平均随访 225 d。结果显示,接受 AMG890 组患者血浆 Lp(a) 水平呈剂量依赖反应方式降低;接受 9 mg 或更高剂量 AMG890 注射患者,体内低 Lp(a) 状态可持续数月;给药后第 43 ~ 71 天,Lp(a) 水平较基线降低 71% ~ 97%,达到最大程度抑制,而后逐渐恢复至基线水平,随访结束时 AMG890 组 Lp(a) 水平仍远低于安慰剂组。随访期间,AMG890 组除 1 例受试者出现注射部位反应外,无严重不良事件。为进一步评估多次给药在受试者中的药效、安全性及耐受性,Koren 等于 2020 年启动 AMG890 的 II 期临床试验,该试验拟纳入 240 例 Lp(a)  $> 150$  nmol/L 的冠心病患者,将受试者随机分配到 4 种 AMG890 剂量组(每 12 周 10 mg、每 12 周 75 mg、每 12 周 225 mg 或每 24 周 225 mg)和等剂量安慰剂组,预计在给药后 36 ~ 48 周评估 AMG890 对 Lp(a) 升高患者的疗效、安全性及耐受性(NCT04270760)。

AMG890 I 期临床试验提示,AMG890 降低 Lp(a) 疗效好、持续时间长、副作用少。但该药 I 期临床试验样本量小,采用单次给药方式,随访时间较短,且采用安慰剂作对照,因此无法证明 AMG890 的长期疗效及优效性。AMG890 II 期临床试验纳入动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 患者,显著扩增样本量,采用多次给药方式,

有可能进一步证实该药降低 Lp(a) 的临床有效性和心血管获益,但该研究纳入人种较为单一(88.3% 为白人),试验结果是否存在地域或种族差异,仍需进一步研究深入探索。

SLN360 也是有效降低 Lp(a) 水平的潜能药物之一。SLN360 的 I 期临床试验<sup>[29]</sup>共纳入美国、英国和澳大利亚的 32 例血浆 Lp(a)  $\geq 150$  nmol/L 的非急性冠脉综合征患者。受试者在单次皮下注射 30、100、300 和 600 mg SLN360 30 ~ 60 d 后,血浆 Lp(a) 浓度比较基线分别下降 10%、46%、86% 和 96%;单次给药后,SLN360 降低 Lp(a) 效果至少持续 150 d;随访期间未发现相关严重不良事件。I 期临床试验结果提示 SLN360 具有良好疗效、安全性及耐受性,但样本量小、随访时间短、给药方式单一,故结果有待大样本、前瞻性、多中心、长随访时间、多种给药方式研究进一步佐证。

目前,两个靶向 apo(a) mRNA 的 siRNA 类 RNAi 药物在降低 Lp(a) 疗效、安全性及耐受性方面均较好,但仍需进一步研究证实。未来纳入不同年龄、不同 ASCVD 风险、不同种族的患者,对随访时间、给药方式等进一步优化后,设计以烟酸等降脂药为对照组的大样本随机对照试验(randomized controlled trial, RCT) 研究,以进一步明确靶向 apo(a) mRNA 的 siRNA 类 RNAi 药物的疗效、优效性及安全性。

#### 2.1.2 ASO 类药物

apo(a) mRNA 的 ASO 类靶向药物[IONIS-APO(a) Rx 及 IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub>]在降低 Lp(a) 水平方面具有较好疗效,但相较于靶向 apo(a) mRNA 的 siRNA 类药物,ASO 类药物注射部位反应发生率可能更高。

IONIS-APO(a) Rx 是第一代针对 apo(a) mRNA

的 ASO 类 RNAi 药物,降低 Lp(a) 疗效好,注射部位反应为最常见安全问题。该药 I 期临床试验<sup>[30]</sup>中,单次皮下注射 50、100、200 或 400 mg IONIS-APO(a) Rx 4 周后,受试者 Lp(a) 浓度未降低;每次皮下注射 100、200 或 300 mg IONIS-APO(a) Rx,注射 6 次后,受试者血浆 Lp(a) 水平较基线降低 39.6% ~ 77.8%。轻度注射部位反应为 IONIS-APO(a) Rx 最常见不良事件。IONIS-APO(a) Rx II 期临床试验<sup>[27]</sup>在全球 13 个中心进行,将纳入的 84 例 Lp(a)  $\geq 125$  nmol/L 非 ASCVD 受试者分为两个队列(队列 A:  $125$  nmol/L  $\leq$  Lp(a)  $< 437$  nmol/L;队列 B: Lp(a)  $\geq 437$  nmol/L),并随机分配接受每周注射一次 IONIS-APO(a) Rx (100、200 和 300 mg,每种剂量 4 周)和等剂量安慰剂,持续 12 周。结果显示,队列 A 中试验组平均 Lp(a) 水平较基线降低 66.8%,队列 B 中试验组平均 Lp(a) 水平降低 71.6%;试验组 12% 的参与者出现注射部位反应,尚未发现其他安全问题。

IONIS-APO(a) Rx I、II 期临床试验结果显示 IONIS-APO(a) Rx 能有效降低 Lp(a) 水平,但注射部位反应发生率高。因此,为降低 IONIS-APO(a) Rx 的不良反应,推出了 IONIS-APO(a) Rx 与 N-乙酰半乳糖胺(简称 GalNAc,可与肝细胞上表达的去唾液酸糖蛋白受体特异性结合,具有高肝脏选择性)的聚合物 [IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub>]<sup>[31-32]</sup>。

相较于 IONIS-APO(a) Rx,IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> (也称 TQJ230 或 Pelacarsen)降低 Lp(a) 疗效及安全性更好。IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> I 期临床试验<sup>[27]</sup>共纳入 58 例 Lp(a)  $\geq 75$  nmol/L 的志愿者,结果显示,给药 30 d 后,IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> 组患者 Lp(a) 浓度呈剂量依赖性降低;与安慰剂组相比,10 mg IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> 组患者平均 Lp(a) 水平降低 66%,20 mg 组平均降低 80%,40 mg 组平均降低 92%。IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> 药效约为 IONIS-APO(a) Rx 的 30 倍,且该药物未发现注射部位反应<sup>[27]</sup>。IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> 的 II 期临床试验<sup>[33]</sup>共纳入 286 例 Lp(a)  $\geq 150$  nmol/L 的 CVD 患者。结果提示,给药 6 个月后,IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> 组 Lp(a) 水平较基线均降低,且呈剂量依赖性:每 4 周 20 mg 组降低 35%,每 4 周 40 mg 组降低 56%,每 2 周 20 mg 组降低 58%,每 4 周 60 mg 组降低 72%,每周 20 mg 组降低 80%。其中,每周 20 mg IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> 组,98% 的患者 Lp(a) 水平可控制为低于 125 nmol/L。研究期间,除 27% IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> 受试者出现轻微注射部位反应(如红斑)外,未发现其他相关安全问题。

IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> I 期及 II 期临床试验提示该药可能是一种新型、可耐受、有效降低 Lp(a) 水平的药

物,但尚不确定 IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> 对 Lp(a) 的作用是否会转化为临床获益。2019 年,IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> III 期临床试验(多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验)正式启动(NCT04023552),该研究拟纳入 8 221 例来自美国、丹麦、加拿大、荷兰和德国的 ASCVD(包括心肌梗死、缺血性卒中、有临床症状的外周动脉性疾病)且 Lp(a)  $\geq 175$  nmol/L 患者。所有患者将随机接受每月 80 mg IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> (该特定剂量未在 II 期临床试验中测验,但它代表每周 20 mg 方案的累积剂量)或安慰剂,计划随访 4 年,以评估 IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> 是否可降低此研究人群主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)风险。

综上,靶向 apo(a) mRNA 的 siRNA 及 ASO 类 RNAi 药物均可有效降低 Lp(a) 水平,相较于 siRNA 类药物,ASO 类药物局部注射反应发生率可能更高。值得注意的是,靶向 apo(a) mRNA 的 RNAi 类药物相关研究均为小样本研究,纳入人群均为西方国家人群,均采用安慰剂为对照,缺乏大样本、多中心以烟酸或 PCSK9 抑制剂为对照的 RCT 研究,故无法除外地域、种族、年龄等对试验结果的影响,也无法证明相较于烟酸或 PCSK9 抑制剂类降脂药,靶向 apo(a) mRNA 的 RNAi 类药物具有优效性或非劣效性。且目前尚无研究证明,靶向 apo(a) mRNA 的 RNAi 类药物对 Lp(a) 的获益可转化为心血管获益。

## 2.2 ApoB100 mRNA 的 RNAi 靶向药物

### 2.2.1 siRNA 类药物

靶向 ApoB100 的 siRNA 药物可能不是治疗血脂异常的合适方法。PRO-040201 (一种靶向 ApoB100 mRNA 的 siRNA 类药物)的安慰剂对照、单盲 I 期临床试验<sup>[34]</sup>将 23 例 LDL-C  $\geq 4.14$  mmol/L 的参与者随机分配到单剂量递增组和安慰剂组。拟在给药后 29 d 评估 PRO-040201 在高胆固醇血症受试者中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学。随访期间,试验组 ApoB100 和 LDL-C 水平降低,但受试者出现免疫系统激活,最终导致试验被迫终止。动物实验也提示,高剂量 ApoB100 siRNA 可使肝酶浓度升高<sup>[35-36]</sup>。因此,即便靶向 ApoB100 mRNA 的 siRNA 类药物可能会降低 ApoB100 和 LDL-C 水平,但其伴随的严重不良反应使得该药可能不是治疗血脂异常的最佳方法。

### 2.2.2 ASO 类药物

靶向 ApoB100 mRNA 的 ASO 类 RNAi 药物副作用严重,临床应用存在争议。mipomersen 是一种主要与 ApoB100 mRNA 结合发挥其作用的 RNAi-ASO 类药物<sup>[37]</sup>。一项纳入 382 例高胆固醇血症患者(包括纯合子家族高胆固醇血症、杂合子家族高胆固醇血症合并

冠状动脉疾病、严重高胆固醇血症及冠心病高风险的高胆固醇血症)的 meta 分析<sup>[38-41]</sup>显示, 200 mg mipomersen 组患者血浆 Lp(a) 水平较基线降低 26.4%。另一项 meta 分析<sup>[42]</sup>显示, mipomersen 治疗组患者 ApoB 和 Lp(a) 分别较基线降低 33.27% 和 26.34%; mipomersen 治疗与注射部位反应( $OR = 14.15$ )、流感样症状( $OR = 2.07$ )、丙氨酸氨基转移酶水平升高 >3 倍正常上限( $OR = 11.21$ )相关。一项替代给药研究<sup>[43]</sup>显示, 每周 1 次 200 mg 和每周 3 次 70 mg mipomersen 给药方案均可降低患者含 ApoB100 的脂蛋白水平; 与每周 1 次给药方案相比, 每周 3 次的给药方案可降低流感样症状的发生频率, 但其他副作用仍频繁发生, 且注射部位反应发生频率更高。因此, 虽然 2013 年 mipomersen 已被美国食品和药物管理局批准用于家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)患者, 但因其副作用(其中最严重的是肝损伤)被欧洲药品管理局拒绝上市。

综上, 尽管 mipomersen 在治疗杂合子 FH 方面具有较好疗效, 但因严重副作用未被批准上市。目前, PCSK9 抑制剂 alirocumab 和 evolocumab 在治疗杂合子 FH 方面具有更好疗效、更高安全性<sup>[44]</sup>。相较于靶向 apo(a) mRNA 的 RNAi 类药物, 靶向 ApoB100 mRNA 的 RNAi 类药物疗效更差、副作用更多, 这使其更难成为降低 Lp(a) 的可发展药物。

### 3 RNAi 降低 Lp(a) 的心血管获益

虽然大量研究表明, 降低 Lp(a) 水平可能使 CVD 风险降低<sup>[5,13,45-48]</sup>, 但 RNAi 降低 Lp(a) 的心血管获益尚无定论。一项在 FH 人群中进行的小样本回顾性研究<sup>[49]</sup>发现, mipomersen 治疗前 24 个月内, 61.5% 受试者共发生 146 次 MACE; mipomersen 治疗后 24.4 个月内, 9.6% 受试者共发生 13 次 MACE。该研究提示 mipomersen 有可能降低 FH 患者心血管事件发生率, 但无法确定 MACE 获益是否由 mipomersen 降低 Lp(a) 水平介导。IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> 的 III 期临床试验或许可回答这一问题<sup>[33]</sup>。

### 4 总结与展望

apo(a) mRNA 的 siRNA 及 ASO 类靶向药物均可降低 Lp(a) 水平, 或许为未来降低 Lp(a) 的新型降脂药。相较于 apo(a) mRNA 的 siRNA 类 RNAi 靶向药物, apo(a) mRNA 的 ASO 类 RNAi 靶向药物局部注射反应发生率可能更高。ApoB100 mRNA 的 RNAi 靶向药物因其肝损害、免疫系统激活等副作用, 可能不是降低 Lp(a) 的最佳基因疗法。目前缺乏 RNAi 的大型 RCT 或真实世界研究, 且 RNAi 的心血管获益证据不足, 未来仍需更多研究深入探索该类药物的确切疗

效、安全性及心血管获益。

### 参考文献

- [1] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 140(11): e596-e646.
- [2] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-e1143.
- [3] Bras AL. Lipoprotein (a) is an independent predictor of CVD[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(12): 727.
- [4] Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein (a) and increased risk of myocardial infarction[J]. *JAMA*, 2015, 301(22): 2331-2339.
- [5] O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk[J]. *Circulation*, 2019, 139(12): 1483-1492.
- [6] Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein (a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials[J]. *Lancet*, 2018, 392(10155): 1311-1320.
- [7] Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein (a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(17): 1575-1579.
- [8] Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a)[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(8): 1339-1359.
- [9] Cui FM, Fang F, He YM, et al. Establishing age and sex dependent upper reference limits for the plasma lipoprotein (a) in a Chinese health check-up population and according to its relative risk of primary myocardial infarction[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484: 232-236.
- [10] Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(1): 41-52.
- [11] Choe YG, Jin W, Cho YK, et al. Apolipoprotein B/AI ratio is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease in nondiabetic subjects[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(4): 678-683.
- [12] Iannuzzo G, Tripaldella M, Mallardo V, et al. Lipoprotein (a) where do we stand? From the pathophysiology to innovative therapy[J]. *Biomedicine*, 2021, 9(7): 838.
- [13] Burges S, Ference BA, Staley JR, et al. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein (a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(7): 619-627.
- [14] Pan Y, Li H, Wang Y, et al. Causal effect of Lp(a) [lipoprotein(a)] level on ischemic stroke and Alzheimer disease: a Mendelian randomization study[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3532-3539.
- [15] Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein (a) levels, LPA risk genotypes, and increased risk of heart failure in the general population[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(1): 78-87.
- [16] Larsson SC, Gill D, Mason AM, et al. Lipoprotein (a) in Alzheimer, atherosclerotic, cerebrovascular, thrombotic, and valvular disease: Mendelian randomization investigation[J]. *Circulation*, 2020, 141(22): 1826-1828.
- [17] Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, et al. Lipoprotein (a)-lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) may be needed to reduce cardiovascular disease 20% in secondary prevention: a population-based study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc*

- Biol, 2020, 40(1):255-266.
- [18] Tsimikas S, Gortls P, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein (a) levels[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24):2275-2284.
  - [19] Lippi G, Favaloro EJ, Sanchis-Gomar F. Antisense lipoprotein(a) therapy: state-of-the-art and future perspectives[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 76:8-13.
  - [20] Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) over  $\geq 1.5$  years (from the phase 3 ODYSSEY program)[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(1):40-46.
  - [21] Stulnig TM, Morozzi C, Reindl-Schwaighofer R, et al. Looking at Lp(a) and related cardiovascular risk: from scientific evidence and clinical practice[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(10):37.
  - [22] Hovland A, Marcovina S, Hardersen R, et al. Three different LDL apheresis columns efficiently and equally reduce lipoprotein(a) concentrations in patients with familial hypercholesterolemia and small apolipoprotein(a) particles[J]. *Transfus Apher Sci*, 2012, 46(1):73-76.
  - [23] Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause[J]. *JAMA*, 2000, 283(14):1845-1852.
  - [24] Katzmann JL, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Targeting RNA with antisense oligonucleotides and small interfering RNA: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(5):563-579.
  - [25] Shen X, Corey DR. Chemistry, mechanism and clinical status of antisense oligonucleotides and duplex RNAs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(4):1584-1600.
  - [26] Khvorova A. Oligonucleotide therapeutics—A new class of cholesterol-lowering drugs[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1):4-7.
  - [27] Viney NJ, Capelleveve 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.
  - [28] Koren MJ, Moriarty PM, Baum SJ, et al. Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a)[J]. *Nat Med*, 2022, 28(1):96-103.
  - [29] Nissen SE, Wolski K, Balog C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels[J]. *JAMA*, 2022, 327(17):1679-1687.
  - [30] 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.
  - [31] Springer AD, Dowdy SF. GalNAc-siRNA conjugates: leading the way for delivery of RNAi therapeutics[J]. *Nucleic Acid Ther*, 2018, 28(3):109-118.
  - [32] Alexander VJ, Xia S, Hurh E, et al. N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APOC3 mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(33):2785-2796.
  - [33] Tsimikas S, Karwowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(3):244-255.
  - [34] Mäkinen PI, Ylä-Herttuala S. Therapeutic gene targeting approaches for the treatment of dyslipidemias and atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2013, 24(2):116-122.
  - [35] Zimmermann TS, Lee AC, Akinc A, et al. RNAi-mediated gene silencing in non-human primates[J]. *Nature*, 2006, 441(7089):111-114.
  - [36] Tadin-Strapps M, Peterson LB, Cumiskey AM, et al. siRNA-induced liver ApoB knockdown lowers serum LDL-cholesterol in a mouse model with human-like serum lipids[J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(6):1084-1097.
  - [37] Blom DJ, Raal FJ, Santos RD, et al. Lomitapide and mipomersen-inhibiting microsomal triglyceride transfer protein (MTP) and apoB100 synthesis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(12):48.
  - [38] Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(3):689-699.
  - [39] 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.
  - [40] 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.
  - [41] McGowan MP, Tardif JC, Ceska R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):e49006.
  - [42] Li N, Li Q, Tian XQ, et al. Mipomersen is a promising therapy in the management of hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014, 14(5):367-376.
  - [43] Reeskamp LF, Kastelein JP, Moriarty PM, et al. Safety and efficacy of mipomersen in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 280:109-117.
  - [44] Cartier JL, Goldberg AC. Familial hypercholesterolemia: advances in recognition and therapy[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 59(2):125-134.
  - [45] Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, et al. Phenotypic characterization of genetically lowered human lipoprotein(a) levels[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(25):2761-2772.
  - [46] Lamina C, Kronenberg F, Lp GC. Estimation of the required lipoprotein(a)-lowering therapeutic effect size for reduction in coronary heart disease outcomes: a Mendelian randomization analysis[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(6):575-579.
  - [47] Hovingh GK, Kastelein JJ, van Deventer SJ, et al. Cholesterol ester transfer protein inhibition by TA-8995 in patients with mild dyslipidaemia (TULIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9992):452-460.
  - [48] 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.
  - [49] Duell PB, Santos RD, Kirwan BA, et al. Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(4):1011-1021.

收稿日期:2022-12-28