

者氧合及血流动力学的影响[J]. 中国初级卫生保健,2018,32(5):93-94.

[12] 常 龙. 1 例重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征病人应用体外膜肺氧合治疗的转运及护理[J]. 全科护理,2017,15(35):4471-4473.

[13] 岳伟岗,张彩云,张志刚,等. 俯卧位通气治疗 ARDS 患者有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 中国护理管理,2017,17(9):1176-1181.

[14] 李 伟,斯一夫,姜建平,等. 体外膜肺氧合辅助治疗重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征 1 例并文献复习[J]. 中国乡村医药,2017,24(15):37-39.

[15] 敬颖洁,刘 畅,李福祥. 体外膜肺氧合在急性呼吸窘迫综合征中的应用进展[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2015,8(4):62-65.

[16] 黄炳辉,李 莉. 体外膜肺氧合治疗呼吸窘迫综合征的临床疗效研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2014,22(11):33-34,35.

[17] 王京燕,李 谨,刘志平. 1 例重症肺炎合并感染性休克应用体外膜肺氧辅助治疗的护理[J]. 现代临床护理,2017,16(3):76-79.

[18] 赵 举,黑飞龙,李斌飞,等. 中国体外生命支持临床汇总报告[J]. 中国体外循环杂志,2011,9(1):1-5.

[19] 李树英. 体外膜肺氧合联合俯卧位通气治疗急性呼吸衰竭合并肺部严重感染 1 例报告[J]. 中国实用乡村医生杂志,2017,24(1):71-73.

[20] 朱 豫,戴晓婧,华 莎,等. 3 例危重症新型冠状病毒肺炎患者应用体外膜肺氧合联合俯卧位通气的护理[J]. 解放军护理杂志,2020,37(4):90-92.

[收稿日期 2021-03-19][本文编辑 余 军 韦 颖]

本文引用格式
刘素云,杨 起,张委威. 集束化护理干预对体外膜肺氧合联合俯卧位通气患者的临床效果观察[J]. 中国临床新医学,2023,16(1):88-91.

新进展综述

脂蛋白 a 在动脉粥样硬化性心血管疾病中的临床研究进展

娄 奇, 王 红, 刘广忠(综述), 李为民(审校)

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(编号:LH2021H042)

作者单位: 150001 黑龙江,哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科
作者简介: 娄 奇,在读博士研究生,研究方向:冠心病的诊治。E-mail:xinxueguan123456@163.com
通信作者: 李为民,医学硕士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:冠心病的介入治疗,高血压及心力衰竭的诊治。E-mail:liweimin_2009@163.com

【摘要】 脂蛋白 a[Lp(a)]水平的升高是冠状动脉疾病、脑卒中、外周动脉疾病及钙化性主动脉瓣狭窄等动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的独立危险因素。有研究证实,即使将低密度脂蛋白胆固醇水平控制在理想范围内,高 Lp(a)水平仍然会增加 ASCVD 的风险。该文从 Lp(a)及其致病机制、Lp(a)水平与 ASCVD 的关系、高 Lp(a)血症的治疗等作一综述。

【关键词】 脂蛋白 a; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 临床研究进展

【中图分类号】 R 684.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2023)01-0091-06
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.01.20

Advances in clinical research on lipoprotein a in atherosclerotic cardiovascular diseases LOU Qi, WANG Hong, LIU Guang-zhong, et al. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150001, China

【Abstract】 The elevated level of lipoprotein a[Lp(a)] is an independent risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases(ASCVD), such as coronary artery disease(CAD), stroke, peripheral arterial disease and calcific aortic valve stenosis(CAVS). Studies have confirmed that the high levels of Lp(a) increase the risk of ASCVD even

when the levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) are kept within the ideal range. This paper reviews Lp(a) and its pathogenic mechanism, the relationship between Lp(a) level and ASCVD, and the treatment of high Lp(a) level in the blood.

[Key words] Lipoprotein a [Lp(a)]; Atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD); Advances in clinical research

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD) 已成为当今全人类的主要死亡原因^[1]。低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 是 ASCVD 血脂干预的首要靶标。即使将 LDL-C 水平控制在较低水平, 依然存在心血管事件 (cardiovascular events, CVE) 风险。研究发现, 高水平的脂蛋白 a [lipoprotein a, Lp(a)] 能预测 CVE 风险, 是血脂干预的新靶点^[2]。2021 年美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 也指出, Lp(a) 水平升高是 ASCVD 的独立或因果危险因素^[2]。Lp(a) 致 ASCVD 风险增高的切点值, 不同国家指南和共识中推荐的并不一致, 常用 50 mg/ml。我国发布的《Lp(a) 与心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 风险关系及临床管理的专家科学建议》支持将 30 mg/ml 作为风险增加的切点^[3], 并建议在钙化性主动脉瓣狭窄 (calcific aortic valve stenosis, CAVS) 患者、ASCVD 极高危人群、有早发 ASCVD 家族史 (男性 < 55 岁, 女性 < 65 岁)、直系亲属中血清 Lp(a) > 90 mg/dl (200 nmol/L) 及高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 或其他遗传性血脂异常的人群中检测血 Lp(a) 水平。Lp(a) 水平主要由基因决定, 生活干预对其影响较小。《2019 年欧洲心脏病学会联合欧洲动脉粥样硬化协会 (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society, ESC/EAS) 血脂异常管理指南: 血脂修饰降低心血管风险》^[4] 建议每人均需测定 Lp(a) 水平以确定遗传性 Lp(a) 水平升高 [Lp(a) > 180 mg/dl 或 > 430 nmol/L]。本文从 Lp(a) 的切点值、检测人群及致病机制等各方面进行探讨, 并提供高 Lp(a) 血症的治疗新策略, 以期降低心血管疾病的残余风险。

1 Lp(a) 及其致病机制

Lp(a) 是由包含胆固醇、载脂蛋白 B 100 (apolipoprotein B 100, apoB 100)、氧化磷脂 (oxidized phospholipids, OxPL) 的低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 样颗粒和载脂蛋白 (a) [apolipoprotein a, Apo(a)] 组成, 并经肝脏合成的脂蛋白, 其大部分在肝脏中经 LDL 受体清除^[2,4]。Lp(a) 水平主要受基因控制, LPA 基因及 SLC22A2 基因与 Lp(a) 独立相关, 其中 LPA 基因上的 rs73596816 及 rs7770628 与 ASCVD

严重程度相关^[5]。Lp(a) 通过促血栓形成和促炎作用促进 ASCVD 的发生与发展: (1) Lp(a) 携带 LDL 样颗粒, 使其可以渗透到动脉壁并促进巨噬细胞的浸润和平滑肌细胞的增殖^[6]; (2) Lp(a) 具有与纤溶酶原结构相似的 Apo(a) 结构, 通过抑制纤溶而发挥促血栓形成的作用^[7]; (3) Lp(a) 结构中的 OxPL 通过诱导内皮细胞、血管平滑肌细胞及巨噬细胞的促炎信号转导, 引发动脉炎症反应及脂质沉积等^[8]。近期有研究发现 Lp(a) 可促进瓣膜与血管钙化, 但目前机制尚不清楚。Lp(a) 含有多种致动脉粥样硬化成分, 可能比 LDL-C 样颗粒更易致动脉粥样硬化血栓形成。

2 Lp(a) 水平与 ASCVD 的关系

Lp(a) 水平升高是多种 ASCVD 包括冠心病、脑卒中和 CAVS 等的独立危险因素。一项研究显示, 经他汀类药物治疗后, 即使 LDL-C 水平达标, 但高水平的 Lp(a) 依然会增加 CVD 风险, 并且 Lp(a) 水平升高与 CVD 风险增加呈显著正相关^[9]。遗传学分析发现, 高水平的 Lp(a) 与缺血性脑卒中的风险增加相关。研究发现, 血清 Lp(a) 水平与脑卒中的发生率显著相关 ($P < 0.05$)^[4]。Lp(a) 也是 CAVS 的危险因素。研究发现, Lp(a) 升高可增加 12% ~ 16% 冠状动脉、颈动脉和股动脉粥样硬化性狭窄疾病的风险^[10]。通过对 220 例主动脉狭窄 (aortic stenosis, AS) 患者外周血 Lp(a) 水平的监测发现 Lp(a) 水平的升高与 CAVS 进展相关^[11]。Lp(a) 水平的升高可加快主动脉瓣狭窄及钙化, 并增加主动脉瓣置换术的风险^[12]。Lp(a) 水平升高也是家族性 FH 和 2 型糖尿病患者发生 CVD 的危险增强因素。研究显示 Lp(a) 水平是 FH 患者发生 ASCVD 的独立预测因素之一^[13]。研究发现, Lp(a) 水平升高与糖尿病患者 ASCVD 事件增加显著相关^[14]。一项研究发现, 在合并 2 型糖尿病的 CVD 患者中, Lp(a) 水平升高带来的相关心血管风险进一步增加^[15]。因此, 降低 Lp(a) 水平对预防 ASCVD 的发生具有积极作用。

3 高 Lp(a) 血症的治疗

3.1 他汀类药物及依折麦布 他汀类药物是治疗高胆固醇血症的一线用药, 但对 Lp(a) 水平的影响存在争议。研究发现, FH 患者服用他汀类药物 2 个月后, Lp(a) 水平从基线的 66.4 mg/dl 增加至 97.4 mg/dl。

他汀类药物甚至会升高 Lp(a) 水平,其具体机制不明^[16]。2018 年美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/AHA 血脂指南建议在 ASCVD 中危人群的一级预防中,当 Lp(a) 水平 ≥ 50 mg/dl (≥ 100 nmol/L) 时启用中到强效他汀类药物。Lp(a) 水平升高患者仍然建议使用他汀类药物是因为其能降低 CVE 的发生率。研究发现依折麦布可能通过抗炎作用降低 Lp(a) 水平。荟萃分析提示,与安慰剂比较,依折麦布单药能够降低原发性高胆固醇血症患者 Lp(a) 水平 7.06% ($P=0.005$)^[17]。但也有研究发现,依折麦布单药或联合应用他汀类药物均不会降低 Lp(a) 水平^[18]。因此,依折麦布能否被用于降低 Lp(a) 水平仍需进一步临床研究加以证实。

3.2 烟酸及其衍生物 研究发现,烟酸可使 Lp(a) 水平降低 25% ~ 40%^[19]。烟酸降低 Lp(a) 水平的作用机制可能与其增加 apoB 100 的降解有关。但在他汀的基础上加用烟酸并未降低 Lp(a) 升高患者的 CVE 风险,反而会增加 CVE 风险,如增加肌病、血糖升高、加重胰岛素抵抗、降低尿酸排泄等^[20],因此不推荐烟酸用于降低 Lp(a) 水平的治疗。阿昔莫司是一种烟酸类衍生物,不良反应发生率低于烟酸。研究发现,阿昔莫司可有效降低 Lp(a) 的水平,从而降低 CVE 发生率。由于现有研究数据有限,该药安全性及有效性仍有待研究。

3.3 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂 目前上市的 PCSK9 抑制剂包括依洛尤单抗和阿利西尤单抗。临床研究发现,这两种药物治疗 24 周均能够降低 Lp(a) 水平达 20% ~ 30%,同时降低 CVE 的发生率,并且 Lp(a) 基线越高, CVE 风险降幅似乎更大^[21-22]。PCSK9 抑制剂降低 Lp(a) 的机制可能与抑制 Lp(a) 的生成有关。但 CVE 风险降低是否完全源于 Lp(a) 的降低尚需进一步研究证实。研究提示, Lp(a) 绝对值降幅在 65.7 ~ 100.0 mg/dl 之间才能产生临床意义上的 CVE 风险降低^[23]。《Lp(a) 与 CVD 风险关系及临床管理的专家科学建议》指出, ASCVD 患者 Lp(a) 水平 ≥ 30 mg/dl, 联合他汀和依折麦布使用 LDL-C 水平达标后再加用 PCSK9 抑制剂^[3]。但现有证据不足,暂不推荐以降 Lp(a) 为首要目的应用 PCSK9 抑制剂。

3.4 脂蛋白血浆置换(lipoprotein apheresis, LA) 疗法 LA 是一项从血液中去 Lp(a) 的物理技术。研究显示, LA 后即刻检测 Lp(a), Lp(a) 降幅为 60% ~ 70%, 1 周内降低可达 35%^[24]。研究发现, 定期接受 LA 的患者可显著降低 CVD 的发生风险, 与治疗前相比, LA

治疗后 CVE 发生率平均减少 80%^[25]。英国心脏病相关指南建议 Lp(a) > 60 mg/dl 且 LDL-C 在药物治疗后仍显著升高者可考虑 LA 治疗^[4]。由于 LA 费用昂贵、操作复杂、开展中心有限等局限性, 因此一般不用于常规治疗 Lp(a) 水平增高患者。《Lp(a) 与 CVD 风险关系及临床管理的专家科学建议》也不推荐其用于常规高 Lp(a) 患者的治疗^[3]。

3.5 反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO) 疗法 mipomersen 是以 apoB 为靶点的 ASO。Meta 分析显示, 使用 mipomersen 6 个月, 可使 Lp(a) 水平降低 26%, 同时能够降低 CVE 的发生率^[26], 但该药物具有肝毒性, 因而并不适用于常规降脂治疗。AKCEA-Apo(a)-LRx 是以 Apo(a) 为靶点的 ASO, 其通过沉默 Apo(a) 的基因表达, 抑制 Apo(a) 的蛋白合成, 降低外周血中 Lp(a) 的水平, 是目前最有希望获批用于降低 Lp(a) 的疗法。I 期临床试验证明了该药具有较好的安全性与耐受性。II 期临床试验证明了该药物能够以剂量依赖的方式降低单纯高 Lp(a) 血症患者的 Lp(a) 水平有效率达 80% 以上。研究还发现 AKCEA-Apo(a)-LRx 能够合并动脉粥样硬化疾病的高 Lp(a) 血症患者的 Lp(a) 水平降至 50 mg/dl。III 期临床试验正在评估 pelacarsen 对 Lp(a) 升高患者心血管影响, 该研究是全球首个针对 Lp(a) 升高患者的心血管终点研究^[6, 27]。与他汀类、烟酸类、PCSK9 抑制剂、LA 等疗法相比, pelacarsen 能将 Lp(a) 降低到风险阈值以下, 有望成为靶向强效降低 Lp(a) 并带来心血管获益的药物。

3.6 小干扰 RNA(siRNA) 药物 AMG 890/ARC-LPA 是以 Apo(a) 为靶向的 siRNA 药物, 其针对编码基因 LPA。2020 AHA 会议公布的 AMG890 I 期临床试验结果显示, AMG890 安全性及耐受性良好, 可显著降低 Lp(a), 9 mg 的剂量即可降低患者的 Lp(a) 水平达 90%, 并且疗效持续时间长达 3 ~ 6 个月, 有望实现每季度或半年给药一次^[28]。目前 olpasiran 的 II 期临床试验正在进行, 将于 2023 年结束。inclisiran 是以 PCSK9 为靶向的 siRNA 药物, 能够与编码 PCSK9 蛋白的 mRNA 结合从而抑制 PCSK9 的产生, 降低 LDL-C 水平。I 期临床试验显示该药物能够降低 PCSK9 水平达 84%, LDL 水平达 60%, 且临床安全性较好。II 期临床试验(ORION-1 研究)提示该药物能够以剂量依赖的方式减少 Lp(a) 水平 14% ~ 25%^[29]。SLN360 是另一种以 Apo(a) 为靶向的 siRNA 药物。SLN360 的 I 期对照双盲试验, 纳入了 32 例血清 Lp(a) 浓度 ≥ 150 nmol/L 且 CVD 的患者, 接受安慰剂或单次皮下

注射 SLN360 (30 mg、100 mg、≤300 mg、≤600 mg) 治疗,随访 150 d。评估 SLN360 的安全性、耐受性、药代动力学和药效学特征。研究结果显示,SLN360 在 32 例受试者体内的安全性和耐受性良好,仅在注射部位观察到轻度不良反应。同时,研究观察到 SLN360 可降低 Lp(a) 水平达 46% ~ 98%,且呈剂量依赖性,药效可持续至少 150 d^[30]。但该研究仅对 32 例受试者进行了 150 d 的随访,其 Lp(a) 水平较低,因此研究结论的准确性和可靠性需进一步评估。

3.7 其他降 Lp(a) 药物 E06 是从一种转基因小鼠中提取的 OxPL 抗体,在动物实验中验证了该类物质可能具有减少 Lp(a) 中 OxPL 促动脉粥样硬化的效果^[31],值得进一步研究。临床研究发现微粒体甘油三酯转运蛋白的抑制剂 Iomitapide (10 mg/d) 能够减少 Lp(a) 17%,但是具体机制不详,可能与抑制 apoB 100 的合成有关^[32]。Sahebkar 等^[33] 研究发现,贝特类药物可适度降低 Lp(a) 水平。胆固醇酯转移蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 抑制剂可将 Lp(a) 浓度降低 20% ~ 40%。但 CVE 风险仅降低 1%^[34]。由于缺乏临床有效性,该类物质研究已停止。贝特类药物及 CETP 抑制剂仍有待于进一步研究。一项研究发现鹅去氧胆酸能够通过抑制肝脏 LPA 基因的表达到降低 Lp(a) 水平^[35],但研究样本量小,药物的临床价值尚需进一步确定。因此这些降脂药物均不宜应用于治疗高 Lp(a) 血症。研究发现,绝经后女性使用雌激素以及孕酮替代治疗可降低 Lp(a) 水平 24%^[19],但是该疗法是否能够减少 CVE 的发生率并没有证实。有研究发现,甲状腺激素类似物 eprotirome 与他汀或者依折麦布联合治疗情况下能够降低 Lp(a) 40%。但由于该药会引起肝损伤,因而研究终止^[36]。MGL-3196 是甲状腺激素受体 (thyroid hormone receptor, TR)- β 的激动剂,研究发现与安慰剂相比,该物质能够降低 apoB 24%^[37],对 Lp(a) 水平影响的 II 期临床试验正在进行中。因此,雌激素及甲状腺激素类似物目前还不宜用于降低 Lp(a) 水平。研究显示,冠心病患者血浆白细胞介素 (interleukin, IL) 等炎症生物标志物水平显著升高^[38]。RESCUE II 期临床试验发现,抗炎药物 ziltivekimab 7.5 mg、15 mg 和 30 mg 治疗 12 周, Lp(a) 水平分别降低 16%、20%、25%。ziltivekimab 总体耐受性良好,正在进行的 ZEUS 试验将评估其对 CVE 的影响^[19]。该药有潜力成为第一个能够降低伴有 ASCVD 和炎症的高 Lp(a) 患者降低 CVE 的疗法。针对类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者的临床研究显示, tocilizumab 能够降低 Lp(a)

41%,机制可能与 IL-6 诱导的 Lp(a) 转录被抑制有关^[39]。在针对急性心梗患者的临床研究中,单次使用 tocilizumab 后,随访 3 个月和 6 个月时 Lp(a) 水平并没有明显降低^[40]。因此 IL-6 抑制剂类药物在非 RA 患者中的应用仍需进一步研究,目前不适用于临床降低 Lp(a) 水平。研究发现阿司匹林与 Lp(a) 水平降低 20% 相关^[41],然而其对 Lp(a) 水平的影响尚需进一步明确,并且目前尚无针对高 Lp(a) 的适应证,因此阿司匹林也不适用于高 Lp(a) 血症的治疗。

4 结语

高 Lp(a) 水平是 ASCVD 的遗传风险因素,因此降低 Lp(a) 水平可能会带来一定的临床获益。而生活方式干预和已获批的药物均不能显著降低 Lp(a) 水平,且目前尚无特异性降低 Lp(a) 水平的药物获批。降低 Lp(a) 水平的疗法,包括烟酸、 mipomersen、LA 等,因不可耐受的副作用以及高昂价格,限制了其临床应用。他汀等其他常规降脂药物、雌激素及甲状腺激素类药物、IL-6 抑制剂及阿司匹林等在降低 Lp(a) 水平上缺乏安全性及有效性。PCSK9 抑制剂虽能有效降低 Lp(a) 水平及 CVE 的发生率,但现有临床证据不推荐单独用于降低 Lp(a) 水平。ASO 药物 pelacarsen 可以有效地降低单纯高 Lp(a) 血症患者的 Lp(a) 水平高达 80%,且安全性及耐受性良好,目前正处于 III 期临床试验阶段,有望降低 Lp(a) 水平。siRNA 药物如 olpasiran、inclisiran 及 SLN360 等有望在未来成为降低 Lp(a) 水平及 CVE 发生率的又一安全、有效的药物。这些新的治疗药物将有助于降低残余风险和减轻全球 ASCVD 负担。

参考文献

- [1] Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019,5(1):56.
- [2] Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022,42(1):e48-e60.
- [3] 李建军. 提高对脂蛋白(a)的认知水平 强化心血管残余风险的科学管理[J]. 中华心血管病杂志, 2022,50(7):715-716.
- [4] Cegla J, Neely RDG, France M, et al. HEART UK consensus statement on lipoprotein(a): a call to action[J]. Atherosclerosis, 2019, 291:62-70.
- [5] Liu Y, Ma H, Zhu Q, et al. A genome-wide association study on lipoprotein(a) levels and coronary artery disease severity in a Chinese population[J]. J Lipid Res, 2019,60(8):1440-1448.
- [6] Ruscica M, Sirtori CR, Corsini A, et al. Lipoprotein(a): knowns, unknowns and uncertainties[J]. Pharmacol Res, 2021,173:105812.

- [7] Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6):692–711.
- [8] Boffa MB, Koschinsky ML. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(5):305–318.
- [9] 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.
- [10] Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(7):1732–1741.
- [11] Capoulade R, Yeang C, Chan KL, et al. Association of mild to moderate aortic valve stenosis progression with higher lipoprotein(a) and oxidized phospholipid levels; secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(12):1212–1217.
- [12] Liu SL, Rozi R, Shi HW, et al. Association of serum lipoprotein(a) level with the severity and prognosis of calcific aortic valve stenosis: a Chinese cohort study[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2020, 17(3):133–140.
- [13] Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study)[J]. *Circulation*, 2017, 135(22):2133–2144.
- [14] Saeed A, Sun W, Agarwala A, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of cardiovascular disease events in individuals with diabetes mellitus or prediabetes: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 282:52–56.
- [15] Zhang Y, Jin JL, Cao YX, et al. Lipoprotein(a) predicts recurrent worse outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with prior cardiovascular events: a prospective, observational cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):111.
- [16] Yahya R, Berk K, Verhoeven A, et al. Statin treatment increases lipoprotein(a) levels in subjects with low molecular weight apolipoprotein(a) phenotype[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 289:201–205.
- [17] Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, et al. Effect of ezetimibe monotherapy on plasma lipoprotein(a) concentrations in patients with primary hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Drugs*, 2018, 78(4):453–462.
- [18] Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Pirro M, et al. Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):17887.
- [19] 吴 硕, 赵志豪, 史宛鑫, 等. 脂蛋白 a 在心血管疾病中的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(12):1151–1156.
- [20] HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3):203–212.
- [21] Ray KK, Wright RS, 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.
- [22] 石惠薇, 热娜提·肉孜, 刘硕霖, 等. 高脂蛋白 a 血症的相关治疗进展[J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(4):297–301.
- [23] Lamina C, Kronenberg F. Lp(a)-GWAS-consortium. 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.
- [24] Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Ezhov MV. Lipoprotein(a) apheresis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27(4):351–358.
- [25] Stefanutti C, D'Alessandri G, Russi G, et al. Treatment of symptomatic HyperLp(a) lipoproteinemia with LDL-apheresis: a multicentre study[J]. *Atheroscler Suppl*, 2009, 10(5):89–94.
- [26] 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.
- [27] Karwatowska-Prokopczuk E, Clouet-Foraison N, Xia S, et al. Prevalence and influence of LPA gene variants and isoform size on the Lp(a)-lowering effect of pelacarsen[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 324:102–108.
- [28] Miname MH, Rocha VZ, Santos RD. The role of RNA-targeted therapeutics to reduce ASCVD risk: what have we learned recently? [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(8):40.
- [29] Ray KK, Stoeckenbroek RM, Kallend D, et al. Effect of an siRNA therapeutic targeting PCSK9 on atherogenic lipoproteins: prespecified secondary end points in ORION 1[J]. *Circulation*, 2018, 138(13):1304–1316.
- [30] 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.
- [31] Cherepanova OA, Srikakulapu P, Greene ES, et al. Novel autoimmune IgM antibody attenuates atherosclerosis in IgM deficient low-fat diet-fed, but not western diet-fed apoe^{-/-} mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(1):206–219.
- [32] Crooke ST, Baker BF, Crooke RM, et al. Antisense technology: an overview and prospectus[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(6):427–453.
- [33] Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Watts GF, et al. Comparison of the effects of fibrates versus statins on plasma lipoprotein(a) concentrations: a systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials[J]. *BMC Med*, 2017, 15(1):22.
- [34] Ferri N, Corsini A, Sirtori CR, et al. Present therapeutic role of cholesterol ester transfer protein inhibitors[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 128:29–41.
- [35] Ghosh Laskar M, Eriksson M, Rudling M, et al. Treatment with the natural FXR agonist chenodeoxycholic acid reduces clearance of plasma LDL whilst decreasing circulating PCSK9, lipoprotein(a) and apolipoprotein C-III[J]. *J Intern Med*, 2017, 281(6):575–585.
- [36] Anagnostis P, Karras S, Lambrinoudaki I, et al. Lipoprotein(a) in postmenopausal women: assessment of cardiovascular risk and therapeutic options[J]. *Int J Clin Pract*, 2016, 70(12):967–977.
- [37] Kelly MJ, Pietranico-Cole S, Larigan JD, et al. Discovery of 2-[3,5-dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)oxy]phenyl]-

3, 5-dioxo-2, 3, 4, 5-tetrahydro [1, 2, 4] triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a highly selective thyroid hormone receptor β agonist in clinical trials for the treatment of dyslipidemia[J]. J Med Chem, 2014,57(10):3912–3923.

[38] 傅 宴,俞坤武,彭昱东,等. 冠心病患者血浆白细胞介素-38 与效应性 T 细胞亚群的相关性研究[J]. 中国临床新医学,2021,14(7):680–684.

[39] Shetty A, Hanson R, Korsten P, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond[J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 8:349–364.

[40] Anstensrud AK, Woxholt S, Sharma K, et al. Rationale for the ASSAIL-MI-trial: a randomised controlled trial designed to assess the effect of tocilizumab on myocardial salvage in patients with acute ST-elevation myocardial infarction(STEMI)[J]. Open Heart, 2019,6(2):e001108.

[41] Di Fusco SA, Arca M, Scicchitano P, et al. Lipoprotein(a): a risk factor for atherosclerosis and an emerging therapeutic target[J]. Heart, 2022,109(1):18–25.

[收稿日期 2022-06-01][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

娄 奇,王 红,刘广忠,等. 脂蛋白 a 在动脉粥样硬化性心血管疾病中的临床研究进展[J]. 中国临床新医学,2023,16(1):91–96.

新进展综述

延时成像监测技术在体外受精-胚胎移植中的应用研究进展

王世凯(综述), 薛林涛(审校)

基金项目: 广西卫生健康委科研课题(编号:Z20170336)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院生殖医学与遗传中心
作者简介: 王世凯,硕士,副主任技师,研究方向:生殖医学。E-mail:wskgxu@163.com
通信作者: 薛林涛,理学博士,副主任技师,研究方向:生殖医学。E-mail:ltxgxh@163.com

【摘要】 体外受精-胚胎移植周期中减少多胎妊娠最有效的方法是选择性单胚胎移植,而评估胚胎的发育潜能是关键的步骤之一。目前评估胚胎发育潜能大部分采用静态评估系统,通过胚胎的形态学进行评估,具有一定的主观性和局限性。随着延时成像监测技术的广泛应用,可通过形态动力学参数和胚胎的分裂模式进行综合评估,既能提供评估胚胎发育潜能的更多有价值参数,还可以克服静态评估的局限性。该文将对延时成像监测技术在体外受精-胚胎移植中的应用研究进展作一综述。

【关键词】 延时成像监测技术; 胚胎评估; 体外受精-胚胎移植
【中图分类号】 R 711.6 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2023)01-0096-06
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.01.21

Research progress in the application of time-lapse imaging monitoring technology in in vitro fertilization-embryo transfer WANG Shi-kai, XUE Lin-tao. Reproductive Medicine and Genetic Center, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】 The most effective method to reduce multiple pregnancies in in vitro fertilization-embryo transfer(IVF-ET) cycles is selective single embryo transfer, and assessing the developmental potential of embryos is one of the key steps. Currently, static assessment systems are mostly used to assess the developmental potential of embryos, which are based on the morphology of the embryos and have certain subjectivity and limitations. With the widespread use of time-lapse imaging monitoring technology(time-lapse), a comprehensive assessment can be performed by morphokinetic parameters and embryo cleavage patterns, which not only provides more valuable parameters for assessing the developmental potential of embryos, but also overcomes the limitations of static assessment. This paper reviews the research progress in the application of time-lapse in IVF-ET.

【Key words】 Time-lapse imaging monitoring technology(time-lapse); Embryo assessment; In vitro fertilization-embryo transfer(IVF-ET)