

脂蛋白a与心血管疾病的临床研究进展

郑采尹, 刘增长*

重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆

收稿日期: 2024年1月1日; 录用日期: 2024年1月25日; 发布日期: 2024年2月2日

摘要

脂蛋白a作为一种低密度脂蛋白胆固醇样颗粒, 它很大程度上是由遗传决定的。Lp(a)升高已被证实与动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)、心房颤动、主动脉瓣钙化等疾病风险增加相关。本篇文章主要回顾脂蛋白a的病理生理学, 关于脂蛋白a的认识指南, 相关临床研究与当前正在开发的新疗法。

关键词

脂蛋白a, 冠状动脉疾病, 心房颤动, 小干扰RNA

Progress of Clinical Research on Lipoprotein a and Cardiovascular Diseases

Caiyin Zheng, Zengzhang Liu*

Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 1st, 2024; accepted: Jan. 25th, 2024; published: Feb. 2nd, 2024

Abstract

Lipoprotein a is a lipoprotein particle similar to low-density lipoprotein cholesterol, which is primarily determined by genetic factors. Elevated levels of Lp(a) have been associated with an increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), atrial fibrillation, and calcification of the aortic valve. This article provides an overview of the pathophysiology of lipoprotein a, guidelines for understanding it, relevant clinical studies, and ongoing developments in new therapies.

*通讯作者。

Keywords

Lipoprotein a, Coronary Artery Disease, Atrial Fibrillation, siRNA

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着近年对心血管疾病上游治疗的重视, 高脂血症得到的更多认识。脂蛋白 a 作为近年热门研究的血脂成分, 已被许多研究证明与心血管疾病包括冠状动脉粥样硬化心脏病、急性心肌梗死、主动脉瓣疾病、脑卒中等风险增加相关, 且存在因果关系[1]。本文主要从脂蛋白 a 的结构代谢入手, 回顾脂蛋白 a 的致病机制, 以脂蛋白 a 与心血管疾病之间的相关性及脂蛋白 a 的干预措施的研究进展为重点, 以期为中心血管疾病的血脂管理提供新思路。

2. 脂蛋白 a (Lp(a))的结构与代谢

2.1. 脂蛋白 a 的结构

电镜下, Lp(a)分子呈球形, 由含载脂蛋白 B100 (ApoB100)的低密度脂蛋白(LDL)样颗粒及载脂蛋白(a) (Apo(a))通过二硫键共价结合而成, 低密度脂蛋白样颗粒由载脂蛋白 B100 (ApoB100)和氧化磷脂(OxPL)组成。Lp(a)分子与低密度脂蛋白分子在结构上相似, 两者的区别主要在于前者具有亲水性高糖基化的载脂蛋白 a。载脂蛋白 a 的存在赋予其独特的合成、分解代谢和功能特征。Lp(a)的水平是由编码 Lp(a)基因中的 200 多个单核苷酸多态性(SNP)决定的, 其中 rs1853021 和 rs1800769 最具代表性。rs1853021 与较低水平 Lp(a)相关, 而 rs1800769 与较高水平 Lp(a)相关[2]。

2.2. 脂蛋白 a 的合成与代谢

Lp(a)主要在肝脏合成, 小肠亦是 Lp(a)的合成场所之一。载脂蛋白 a 在肝细胞内加工成熟后在肝细胞表面与低密度脂蛋白颗粒组装, 形成 Lp(a)分子分泌入血。Lp(a)的清除机制仍有争议。目前广泛认可的 Lp(a)清除场所为肝脏, 部分研究证实肾脏亦是其清除场所[1]。因 Lp(a)与 LDL 分子结构上的相似性, LDL 受体介导 Lp(a)分解的机制被普遍认可。另除唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)也被证明可作为 Lp(a)受体, 参与其分解。由于载脂蛋白(a)与纤溶酶原亦具有同源性, 纤溶酶原受体(PLGR)介导 Lp(a)清除的作用也已被研究, 被分解的 Lp(a)中有极少数 Apo(a)会再循环回到肝脏中重复利用[3] (图 1)。

3. Lp(a)的测量与评估

Lp(a)通过免疫比浊法和比浊法测定, 通过识别 Apo(a)的多克隆抗体达到测量目的, 而 Apo(a)糖蛋白的大小多态性一直使 Lp(a)的测量非常具有挑战性。目前 Lp(a)测量单位有两种, mg/dL 表明颗粒的质量, nmol/L 表示实际颗粒数量。临床中常用后者作为金标准单位, 且两种单位不能直接换算[4]。国内外指南及共识对关于 Lp(a)的风险阈值及推荐尚无普遍共识。我国共识认为 Lp(a) > 180 mg/dL 或 >430 nmol/L 具有高风险, 建议每个成年人一生至少测量一次[5]。2022 欧洲动脉粥样硬化化学会(ESA)共识声明认为 Lp(a) 30~50 mg/dL 或 75~125 nmol/L 为灰区; ≥50 mg/dL 或 125 nmol/L 者心血管风险增加, 建议每个成年人的

一生中至少测量一次, 有缺血性卒中史或有早发 ASCVD 家族史或高 Lp(a)家族史的青年更应关注 Lp(a)水平[6]。2021 加拿大血脂异常管理指南认为 Lp(a)水平 ≥ 100 nmol/L 或 ≥ 50 mg/dL 是高危的, 建议每个成年人的一生中至少测量一次[7]。

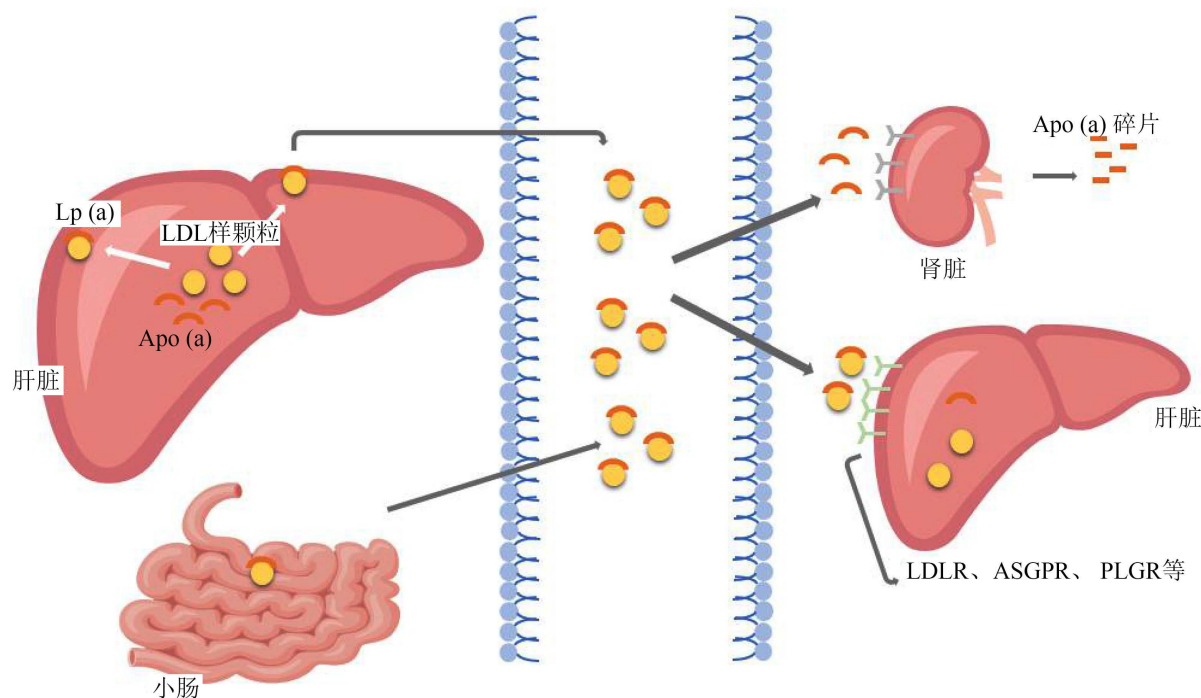


Figure 1. Synthesis and metabolism of lipoprotein a
图 1. Lp(a)的合成与代谢

4. Lp(a)与冠状动脉性疾病

Lp(a)是 ASCVD 的独立危险因素, 与动脉粥样硬化的发生发展密切相关[8]。Lp(a)致动脉粥样硬化主要与其成分参与炎症反应、介导血栓形成及参与血管损伤及修复相关[9] [10]。国内一项前瞻性研究根据基线 Lp(a)将冠脉造影确诊的冠心病的患者分组, 随访包括心血管死亡、非致命性心肌梗塞、卒中等冠脉事件的复发情况, 结果表明事件组的 Lp(a)水平显著高于非事件组[11]。另一项前瞻性研究根据 Lp(a)水平及双联抗血小板时间将接受药物洗脱支架治疗的 3201 名冠心病患者分为 4 组, 随访心血管事件发生情况, 结果在 Lp(a)升高的患者中, 双抗时间大于 1 年的患者心血管不良事件及支架内血栓形成风险较低, 而 Lp(a)正常的患者中双抗时间不同的两组间风险没有显著差异。这或表明在 Lp(a)升高的患者中适当延长双抗时间对减少远期心血管事件发生获益[12]。一项纳入 1098 名患者的观察性研究评估 Lp(a)、Apo(a)、Apo(B)、OxPL 与血管造影下冠状动脉疾病与心血管事件的关系, 结果表明 Lp(a)、Apo(B)与冠状动脉多血管病变发生率增加 1.10 及 1.18 倍相关, 心血管事件发生率增加 1.08 及 1.15 倍相关[13]。Kwok Leung Ong 等人分析了参与者基线 Lp(a)在 9.5 年内冠状动脉钙化体积和密度变化的相互作用, 结果表明 Lp(a)升高与冠状动脉钙化体积的绝对增加有关, Lp(a) ≥ 30 和 Lp(a) ≥ 50 分别高 3.21 和 4.45 $\text{mm}^3/\text{年}$ 。这表明 Lp(a)是冠状动脉钙化体积进展的潜在生物标志物[14]。Yannick Kaiser 等人通过冠脉 CTA 评估冠脉造影术后 12 月 Lp(a)水平与易损斑块相关性, 表明在晚期稳定型冠状动脉疾病患者中 Lp(a)每升高 50 mg/dL 低衰减斑块体积增加 10.5% [15], 这表明 Lp(a)与斑块易损性相关。在对 DACAB 试验五年随访结果的二次分析中, 评估了 Lp(a)水平及冠状动脉搭桥术后主要心血管不良事件(MACE)的发生情况, 结果显示 28.5%患

者的基线 Lp(a) ≥ 30 mg/dL, 与 MACE 风险增加 1.52 倍有关[16]。一项脂蛋白(a)与不同代谢表型冠心病患者的心血管结局关系的研究表明代谢不健康组表现出 Lp(a)和心血管事件(CVE)之间的正向相关性, 并且这种相关性在代谢不健康且肥胖组中更强。在 Cox 回归分析中, 在代谢不健康的患者中, 肥胖及非肥胖组在 Lp(a) > 50 mg/dl 是发生心血管事件的风险分别高出 2.032 和 2.206 倍[17]。基于上述证据, Lp(a)在冠心病患者血脂管理中的重要性可见一斑。

5. Lp(a)与心房颤动

房颤是最常见的持续性心律失常。目前广泛认为其发生主要与心房机械重构、电重构、离子通道表达及构象改变、氧化应激等相关[18]。目前针对 Lp(a)与心房颤动的相关性仍存在争议。在 Sandeep Singh 开展的关于 Lp(a)与房颤的荟萃分析中认为 Lp(a)的增加与房颤风险的增加相关。其亚组分析显示, 欧洲人群房颤风险较高, 中国人群房颤风险较低[19]。另一孟德尔随机研究证实测量的 Lp(a)每增加 50 nmol/L, 房颤发生风险增加 3%, 且对房颤的部分影响独立于与 ASCVD 的关系[20]。目前研究表明, Lp(a)与房颤相关与以下机制可能存在关系: 1) Lp(a)内含氧化磷脂, 参与体内氧化应激过程, 从而干扰心房机械重构和电重构而增加房颤的风险[6]; 2) Lp(a)表现出血栓形成前作用, 促进心房血栓的形成, 破坏心房的电信号[21]; 3) 主动脉狭窄时机械应力增加会导致内皮通透性增加, 使 Lp(a)浸润瓣膜组织并诱导基因表达, 产生微钙化, 导致心房细胞损伤和电重构, 从而导致房颤发生[22]。

目前也有研究报告升高的 Lp(a)与房颤的负向相关性。国内一项大型回顾性队列研究中, 将 4511 名房颤患者和 9022 名非房颤患者通过倾向评分匹配法进行 1:2 匹配。根据 Lp(a)由低到高将研究人群分为四组, 各组的房颤患病率从 34.2% (Q1)降至 30.9% (Q4) ($P < 0.001$)。在调整混杂因素后的模型中, Lp(a)小于 32.42 mg/dL 仍与 AF 呈显著负相关, 且女性负相关性更明显[23]。一个基于社区的多民族前瞻性队列中研究了循环 Lp(a)水平与房颤事件的相关性, 分析了共 6593 名参与者(平均年龄 62 岁, 53%为女性, 38%为白人, 28%为非裔美国人, 22%为西班牙裔, 12%为中国人)。13%参与者在中位随访 12.9 年时出现房颤。在矫正年龄、种族、合并症等因素后, Lp(a)水平 ≥ 30 mg/dL 与房颤的发生风险呈负相关。Lp(a)水平 ≥ 30 mg/dL 的个体发生房颤的风险降低了 16% [24]。综上, 房颤与 Lp(a)的确切相关性仍有待开展新的大型前瞻性研究明确。

6. Lp(a)与其他心血管疾病

主动脉瓣钙化病(CAVD)是一种以主动脉瓣小叶增厚为特征的慢性疾病。随着经主动脉流速的上升, 出现主动脉瓣狭窄(AVS)。Lp(a)的内含子基因 rs10455872 变异在全基因组关联研究中被证实与钙化主动脉瓣病(CAVD)相关性最强。在 Peter 等人的前瞻性研究中, Lp(a)与主动脉瓣钙化的相关性独立于 C 反应蛋白。部分学认为高脂蛋白(a)水平可能导致瓣膜间质细胞分化为成骨细胞样细胞, 导致瓣膜钙化; 其次 Lp(a)已被证实为促炎的氧化磷脂的载体, 因此同样可能具有促炎特性, 进而促进主动脉瓣钙化进展[25] [26]。

7. Lp(a)的治疗

Lp(a)水平的大幅绝对降低可能降低 ASCVD 风险。研究表明需要将 Lp(a)降低 65.7 mg/dL 才能达到与 LDL-C 降低 38.67 mg/dL 相同的效果, 从而导致大约 22%的相对风险降低[27]。

7.1. 生活方式

生活方式改变是预防心血管疾病的有效策略[8]。然而 Lp(a)并不能通过饮食及运动得到改善, 但良好的饮食对心血管疾病的风险预防有益[28]。

7.2. 他汀类药物

他汀类药物作为临床常用的降脂药物被广泛引用于心血管疾病的预防, 但其对 Lp(a)的作用仍存在争议。有研究发现, 他汀类药物会使 Lp(a)水平升高 10%~20%, 且各类他汀类药物间存在差异。一项回顾性分析表明他汀类药物的使用使 Lp(a)平均增加 138.70 mg/dl, 而未使用他汀类的患者中 Lp(a)平均增加 222.0 mg/dl。其中普伐他汀具有较高的 Lp(a)升高风险, 而辛伐他汀和氟伐他汀相对较低 [29]。

7.3. 胆固醇吸收抑制剂

胆固醇吸收抑制剂通过抑制对肠道内胆固醇的吸收降低血浆胆固醇。依折麦布对 Lp(a)的作用相对局限。有荟萃分析结果显示, 与安慰剂相比, 每 10 mg 依折麦布单药治疗 12 周, 血浆 Lp(a)水平下降约 7.06% [30]。虽然这种下降有统计学意义, 但疗效相对逊色, 临床价值相对较小。

7.4. 烟酸

烟酸通过下调 Lp(a)启动子活性或减少 Lp(a)中 Apo(a)的合成降低 Lp(a) [31]。一项涉及 14 个随机对照研究的荟萃分析结果显示缓释烟酸以非剂量依赖的方式降低 23% 的 Lp(a)水平 [32]。另有研究表明, 缓释烟酸的有效性或受到 LPA 等位基因的影响。HPS2-THRIVE 试验的子研究表明, Lp(a)水平下降水平和 Apo(a)亚型的大小相关。最大的 apo(A)亚型 Lp(a)减少 50%, 最小的 Apo(a)亚型则为 16% [33]。但由于其不良反应较大, 临床使用少。

7.5. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 型抑制剂(PCSK9 抑制剂)

PCSK9 作为低密度脂蛋白受体(LDLR)的负调控蛋白促进 LDLR 的降解 [34]。PCSK9 抑制剂通过阻断 PCSK9 与 LDL-LDLR 受体复合物的相互作用, 从而抑制溶酶体降解 LDLR, 大幅度提升肝细胞表面的 LDLR, 达到降脂作用 [35]。临床研究表明目前我国常用的依洛尤单抗及阿利昔尤单抗均可使 Lp(a)下降约 25%, 但其远期心血管事件获益并不理想 [36]。ODYSSEY OUTCOMES 试验中所用的阿莫罗布单抗被证实可使 Lp(a)下降并可降低心血管事件的发生 [37]。

7.6. 反义寡核苷酸(ASO)

ASO 是单链核酸片段, 通过介导 mRNA 降解下调相应蛋白表达起效。其代表药物 Pelacarsen 通过靶向阻断 Apo(a)合成, 实现降低 Lp(a)的作用 [38]。其 II 期临床实验结果表明给药 6 个月后 Lp(a)水平较基线显著降低了 80%, 且存在剂量依赖性 [39]。目前关于 Pelacarsen 的 III 期临床试验 HORIZON 研究正在进行中, 作为全球首个针对 Lp(a)升高对患者心血管事件发生终点的研究, 其结果令人期待。

7.7. 小干扰 RNA

小干扰 RNA 是双链核苷酸片段, 通过介导 mRNA 降解下调相应蛋白表达起效 [40]。Olpasiran 是目前热门研究的 Apo(a)siRNA 药物, 它可降解 Apo(a)mRNA, 破坏 Lp(a)的表达, 阻止 Lp(a)颗粒在肝细胞中组装。II 期研究结果显示 Olpasiran 以剂量依赖的方式显著降低 Lp(a)的浓度, 且在末次给药近 1 年后, Olpasiran 仍可使 Lp(a)降低 [41]。国内首个获批的小干扰 RNA 降脂药物英克司兰(乐可为)在 2023 年 8 月上市, 既往发表的关键性 III 期临床试验证实, 一年注射两次可使 Lp(a)下降 13.5%~21.9%, ORION-11 的一项研究证实英克司兰可使 Lp(a)下降约 25% ($P < 0.0001$), 且可维持 6 个月的超长药效 [42], 并且可显著降低 25% 的主要心血管不良事件 [43]。

8. 总结与展望

脂蛋白 a 作为一种与基因密切相关的脂质成分, 目前越来越多的证据表现其与心血管疾病相关, 是冠心病、房颤、主动脉瓣钙化等疾病的危险因素, 在低密度脂蛋白控制下仍与心血管事件残余风险相关。目前 Lp(a)致心血管疾病的机制也已开始广泛研究, 针对机制研发的许多新型降脂药物也被证明对降低 Lp(a)有效, 但疗效有限, 新的治疗靶点的开发以及目前药物是否改善心血管疾病远期预后、降低主要心血管事件等仍有待进一步研究。未来针对 Lp(a)的新型靶向治疗或对降低心血管事件残余风险提供新思路。

参考文献

- [1] Kamstrup, P.R. (2021) Lipoprotein(A) and Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*, **67**, 154-166. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa247>
- [2] Tsimikas, S. and Marcovina, S.M. (2022) Ancestry, Lipoprotein(A), and Cardiovascular Risk Thresholds: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, **80**, 934-946. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.019>
- [3] Chemello, K., Chan, D.C., Lambert, G., et al. (2022) Recent Advances in Demystifying the Metabolism of Lipoprotein(A). *Atherosclerosis*, **349**, 82-91. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.002>
- [4] Chiesa, G., Zenti, M.G., Baragetti, A., et al. (2023) Consensus Document on Lipoprotein(A) from the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA). *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **33**, 1866-1877. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.07.019>
- [5] 北京心脏学会. 脂蛋白(A)与心血管疾病风险关系及临床管理的专家科学建议[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(12): 1158-1167.
- [6] Kronenberg, F., Mora, S., Stroes, E.S.G., et al. (2022) Lipoprotein(A) in Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis: A European Atherosclerosis Society Consensus Statement. *European Heart Journal*, **43**, 3925-3946. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
- [7] Pearson, G.J., Thanassoulis, G., Anderson, T.J., et al. (2021) 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Canadian Journal of Cardiology*, **37**, 1129-1150. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>
- [8] 王增武, 刘静, 李建军, 等. 中国血脂管理指南(2023年)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237-271.
- [9] Simantiris, S., Antonopoulos, A.S., Papastamos, C., et al. (2023) Lipoprotein(A) and Inflammation-Pathophysiological Links and Clinical Implications for Cardiovascular Disease. *Journal of Clinical Lipidology*, **17**, 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.10.004>
- [10] Bhatia, H.S., Becker, R.C., Leibundgut, G., et al. (2023) Lipoprotein(A), Platelet Function and Cardiovascular Disease. *Nature Reviews Cardiology*. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00947-2>
- [11] Liu, H.H., Cao, Y.X., Jin, J.L., et al. (2020) Association of Lipoprotein(A) Levels with Recurrent Events in Patients with Coronary Artery Disease. *Heart*, **106**, 1228-1235. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316586>
- [12] Cui, K., Yin, D., Zhu, C., et al. (2022) How Do Lipoprotein(A) Concentrations Affect Clinical Outcomes for Patients with Stable Coronary Artery Disease Who Underwent Different Dual Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention? *Journal of the American Heart Association*, **11**, e023578. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023578>
- [13] Gilliland, T.C., Liu, Y., Mohebi, R., et al. (2023) Lipoprotein(A), Oxidized Phospholipids, and Coronary Artery Disease Severity and Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*, **81**, 1780-1792. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.050>
- [14] Ong, K.L., McClelland, R.L., Allison, M.A., et al. (2021) Lipoprotein(A) and Coronary Artery Calcification: Prospective Study Assessing Interactions with Other Risk Factors. *Metabolism*, **116**, Article ID: 154706. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154706>
- [15] Kaiser, Y., Daghem, M., Tzolos, E., et al. (2022) Association of Lipoprotein(A) with Atherosclerotic Plaque Progression. *Journal of the American College of Cardiology*, **79**, 223-233. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.044>
- [16] Yu, Q., Xue, Q., Liu, H., et al. (2023) Impact of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein(A) on Mid-Term Clinical Outcomes Following Coronary Artery Bypass Grafting: A Secondary Analysis of the DACAB Trial. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **10**, Article ID: 1103681. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1103681>
- [17] Jin, J.L., Zhang, H.W., Liu, H.H., et al. (2022) Lipoprotein(A) and Cardiovascular Outcomes in Patients with Coronary

- Artery Disease and Different Metabolic Phenotypes. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article ID: 870341. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.870341>
- [18] (2023) Chinese Guidelines on Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. *Chinese Journal of Cardiology*, **51**, 572-618.
- [19] Singh, S., Baars, D.P., Desai, R., *et al.* (2023) Association between Lipoprotein (A) and Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Mendelian Randomization Studies. *Current Problems in Cardiology*, **49**, Article ID: 102024. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102024>
- [20] Mohammadi-Shemirani, P., Chong, M., Narula, S., *et al.* (2022) Elevated Lipoprotein(A) and Risk of Atrial Fibrillation: An Observational and Mendelian Randomization Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **79**, 1579-1590. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.018>
- [21] Ding, W.Y., Proffy, M.B., Davies, I.G., *et al.* (2022) Relationship between Lipoproteins, Thrombosis, and Atrial Fibrillation. *Cardiovascular Research*, **118**, 716-731. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab017>
- [22] Zheng, K.H., Tsimikas, S., Pawade, T., *et al.* (2019) Lipoprotein(A) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients with Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 2150-2162. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.070>
- [23] Tao, J., Yang, X., Qiu, Q., *et al.* (2022) Low Lipoprotein(A) Concentration Is Associated with Atrial Fibrillation: A Large Retrospective Cohort Study. *Lipids in Health and Disease*, **21**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01728-5>
- [24] Garg, P.K., Guan, W., Karger, A.B., *et al.* (2020) Lp(a) (Lipoprotein [A]) and Risk for Incident Atrial Fibrillation: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, **13**, e008401. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008401>
- [25] Moncla, L.M., Briend, M., Bossé, Y., *et al.* (2020) Calcific Aortic Valve Disease: Mechanisms, Prevention and Treatment. *Nature Reviews Cardiology*, **20**, 546-559. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00845-7>
- [26] Thomas, P.E., Vedel-Krogh, S., Kamstrup, P.R., *et al.* (2023) Lipoprotein(A) Is Linked to Atherothrombosis and Aortic Valve Stenosis Independent of C-Reactive Protein. *European Heart Journal*, **44**, 1449-1460. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad055>
- [27] Lamina, C. and Kronenberg, F. (2019) Estimation of the Required Lipoprotein(A)-Lowering Therapeutic Effect Size for Reduction in Coronary Heart Disease Outcomes: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiology*, **4**, 575-579. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1041>
- [28] Enkhmaa, B., Petersen, K.S., Kris-Etherton, P.M., *et al.* (2020) Diet and Lp(a): Does Dietary Change Modify Residual Cardiovascular Risk Conferred By Lp(a)? *Nutrients*, **12**, Article No. 2024. <https://doi.org/10.3390/nu12072024>
- [29] Feng, T., Li, Y., Xue, X., *et al.* (2023) Association of Statin Use and Increase in Lipoprotein(A): A Real-World Database Research. *European Journal of Medical Research*, **28**, Article No. 212. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01155-x>
- [30] Awad, K., Mikhailidis, D.P., Katsiki, N., *et al.* (2018) Effect of Ezetimibe Monotherapy on Plasma Lipoprotein(A) Concentrations in Patients with Primary Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drugs*, **78**, 453-462. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0870-1>
- [31] Boffa, M.B. and Koschinsky, M.L. (2018) Therapeutic Lowering of Lipoprotein(A): A Role for Pharmacogenetics? *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, **11**, e002052. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002052>
- [32] Sahebkar, A., Reiner, Ž., Simental-Mendía, L.E., *et al.* (2016) Effect of Extended-Release Niacin on Plasma Lipoprotein(A) Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Metabolism*, **65**, 1664-1678. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.08.007>
- [33] Parish, S., Hopewell, J.C., Hill, M.R., *et al.* (2018) Impact of Apolipoprotein(A) Isoform Size on Lipoprotein(A) Lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, **11**, e001696. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.117.001696>
- [34] Raschi, E., Casula, M., Cicero, A.F.G., *et al.* (2023) Beyond Statins: New Pharmacological Targets to Decrease LDL-Cholesterol and Cardiovascular Events. *Pharmacology & Therapeutics*, **250**, Article ID: 108507. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108507>
- [35] Dawson, L.P., Lum, M., Nerleker, N., *et al.* (2022) Coronary Atherosclerotic Plaque Regression: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, **79**, 66-82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.035>
- [36] Ruscica, M., Greco, M.F., Ferri, N., *et al.* (2020) Lipoprotein(A) and PCSK9 Inhibition: Clinical Evidence. *European Heart Journal*, **22**, L53-L56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/uaaa135>
- [37] Ostadal, P., Steg, P.G., Poulouin, Y., *et al.* (2022) Metabolic Risk Factors and Effect of Alirocumab on Cardiovascular Events after Acute Coronary Syndrome: A Post-Hoc Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomised Controlled

-
- Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **10**, 330-340. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00043-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00043-2)
- [38] Kosmas, C.E., Bousvarou, M.D., Papakonstantinou, E.J., *et al.* (2023) Novel Pharmacological Therapies for the Management of Hyperlipoproteinemia(A). *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 13622. <https://doi.org/10.3390/ijms241713622>
- [39] Tsimikas, S., Karwatowska-Prokopczuk, E., Gouni-Berthold, I., *et al.* (2020) Lipoprotein(A) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 244-255. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239>
- [40] Brandts, J. and Ray, K.K. (2023) Novel and Future Lipid-Modulating Therapies for the Prevention of Cardiovascular Disease. *Nature Reviews Cardiology*, **20**, 600-616. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00860-8>
- [41] O'donoghue, M.L., Rosenson, R.S., Gencer, B., *et al.* (2022) Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(A) in Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, **387**, 1855-1864. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211023>
- [42] Wright, R.S., Ray, K.K., Raal, F.J., *et al.* (2021) Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients with Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **77**, 1182-1193. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.058>
- [43] Ray, K.K., Raal, F.J., Kallend, D.G., *et al.* (2023) Inclisiran and Cardiovascular Events: A Patient-Level Analysis of Phase III Trials. *European Heart Journal*, **44**, 129-138. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac594>