

# 脂蛋白a在心血管疾病中的研究进展

阿依谢姆·库尔班\*, 刘志强#

新疆医科大学第一附属医院, 心脏中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月19日

## 摘要

脂蛋白a [Lp(a)]是由含载脂蛋白APOB-100的低密度脂蛋白胆固醇样颗粒和载脂蛋白a组成的一种循环脂蛋白。Lp(a)通过促动脉粥样硬化、促炎症及促血栓形成等机制参与心血管疾病(CVD)发生、发展的病理生理过程,并独立于低密度脂蛋白胆固醇增加CVD风险,是CVD遗传、独立、因果因素。近年来,Lp(a)作为重要残余心血管风险备受关注,有望成为CVD降脂治疗新靶点。本文对Lp(a)概述、致病机制、Lp(a)与冠心病、钙化性主动脉瓣狭窄等疾病相关性及其降脂治疗等方面的最新进展进行综述。

## 关键词

脂蛋白a, 心血管疾病, 进展

# Research Progress of Lipoprotein a in Cardiovascular Diseases

Ayixiemu·Kuerban\*, Zhiqiang Liu#

Heart Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Aug. 19<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 14<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 19<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Lipoprotein a [Lp(a)] is a circulating lipoprotein composed of low-density lipoprotein cholesterol-like particles containing APO B-100 and APO a. Lp(a) is involved in the pathophysiological process of the occurrence and development of cardiovascular disease (CVD) through pro-atherosclerosis, pro-inflammation, pro-thrombosis and other mechanisms, and increases the risk of CVD independently of low-density lipoprotein cholesterol, which is a genetic, independent and causal factor of CVD. In recent years, Lp(a) has attracted much attention as an important residual cardiovascular

\*第一作者。

#通讯作者。

risk and is expected to become a new target for lipid-lowering therapy of CVD. In this paper, the overview of Lp(a), the pathogenesis, the correlation between Lp(a) and coronary heart disease, calcified aortic stenosis and other diseases, and the latest progress of lipid-lowering therapy were reviewed.

## Keywords

Lipoprotein a, Cardiovascular Diseases, Progress

Copyright © 2023 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

2019 年全球疾病负担数据显示, 心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)是全球死亡主要原因, 目前仍在全球范围内不断增加[1]。据统计, 国内 CVD 现患人数达 3.3 亿, 每 5 例死亡中就有 2 例死于 CVD [2]。在过去的几十年中, 多种生物标志物被识别并用于 CVD 危险分层和预后评估, 其中脂蛋白 a [lipoprotein a, Lp(a)]极具研究前景。Lp(a)通过促动脉粥样硬化、促炎症及促血栓形成等机制参与心血管疾病(CVD)发生、发展的病理生理过程, 并独立于低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)增加 CVD 风险, 是 CVD 遗传、独立、因果因素。近年来研究表明, Lp(a)升高是多种 CVD 包括冠心病(coronary heart disease, CHD)和钙化性主动脉瓣狭窄(calcific aortic valve stenosis, CAVS)等疾病的独立危险因素[3]。目前全世界约有 14 亿人口 Lp(a)水平 > 50 mg/dL, 意味着人群中约 20%人终身存在 CVD 风险[4], 在临床上常规检测 Lp(a)以识别 CVD 高风险人群并采取有效干预措施将有助于降低 CVD 风险。

## 2. 脂蛋白 a 概述

### 2.1. 生物化学特性

1963 年遗传学家 Berg 首次提出 Lp(a), Lp(a)是一种由含载脂蛋白 APO B-100 (Apo B)的 LDL 样颗粒与载脂蛋白 a (Apo a)通过二硫键共价结合组成的一种循环脂蛋白。Apo(a)是 Lp(a)发挥作用的成分(参与动脉粥样硬化、血栓形成), 其包含 kringleIV (KIV)和 KV, 其中 KIV 有 10 种重复亚型, KIV、KIV3-10 各为一种重复亚型, 而 KIV2 是一种拷贝数为 2~40 不等并决定 Apo(a)分子大小的可重复亚型。Apo(B)携带 70%氧化磷脂(oxidized phospholipids, OxPLs), 具有促动脉硬化、促炎症、促斑块不稳定等特性[5]。

### 2.2. Lp(a)代谢及测量

Lp(a)在人体肝脏合成, 分解代谢途径尚不清楚, 有研究提出肝脏和肾脏共同参与分解代谢, 且 Lp(a)水平与合成代谢速度有关, 而与分解代谢无关。与呈正态分布的 LDL-C 水平不同, Lp(a)水平在人群中呈偏态分布, 约 70%人群 Lp(a)水平 < 30 mg/dL [3]。Lp(a)水平主要(>90%)由 6q2.6-2.7 (LPA)基因变异决定 [6], LPA 基因通过改变 KIV2 拷贝数, 影响 Apo(a)的分子大小, 进而决定血浆中 Lp(a)水平多态性[7]。孟德尔随机化研究表明, LPA 基因变异与 Lp(a)水平增加和 CHD 风险增加呈线性剂量反应关系。近期一项荟萃分析结果提示, LPA 基因中携带 rs10455872 或 rs3798220 等位基因与非携带者相比, 患 CHD 风险分别升高 21%和 59% [8]。除此之外, Lp(a)水平与种族、地域、个体、性别等差异有关, 但不受饮食习惯等生活方式影响。

由于 Lp(a)多态性, 目前 Lp(a)水平的标准化测量仍然面对挑战, 尚无标准化测量方法[9]。目前测量上采用超速离心法、凝胶电泳法和免疫法, 其中免疫法中的 Sandwich ELISA 方法检测抗 Apo(a)抗体, 由于不受 Apo(a)不均一性的影响, 被认为是现有“金标准”测量方法[3]。此外, 尽管已明确 Lp(a)与 CVD 相关, 但暂无统一的阈值可以解释其相关性, 这可能与全球范围内 Lp(a)无统一单位引起单位转换问题, 导致研究无法比较有关。鉴于上述问题, 我国最新专家科学建议指出由于不同种族 Lp(a)浓度存在差异, 导致不同种族的 Lp(a)风险阈值的差异性, 较多国家使用的是 50 mg/dL, 基于中国人群现有数据, 倾向于支持将 30 mg/dL (75~125 nmol/L)作为中国人群 Lp(a)的风险增高阈值, 即 Lp(a)超过 30 mg/dL 心血管疾病风险可能性增加, 并推荐使用摩尔单位报告研究结果[3]。

### 3. Lp(a)致病机制

#### 3.1. Lp(a)与动脉粥样硬化

LDL-C 和其余含 Apo(B)的脂蛋白停留在动脉粥样硬化病变处, 而 Lp(a)可在整个血管内膜上累积, 并对血管壁和内皮细胞表面的蛋白多糖和纤维连接蛋白具有比 LDL-C 更高的亲和力, 更易与之结合, 干扰正常内皮细胞功能, 刺激单核细胞和巨噬细胞趋化作用, 促进动脉粥样硬化过程[10]。Lp(a)通过高亲和力极低密度脂蛋白(VLDL)受体的内吞作用与巨噬细胞结合, 促进泡沫细胞形成和胆固醇沉积。此外, Lp(a)由 LDL 样颗粒和 Apo(B)组成, 致动脉粥样硬化作用较 LDL-C 更显著[4] [11]。

#### 3.2. Lp(a)与炎症

动脉粥样硬化是动脉管壁的一种慢性进行性炎症, 炎症在动脉粥样硬化的发生、发展中至关重要。如前所述, Apo(B)运输 70% 以上的 OxPLs, OxPLs 可被原始免疫细胞上的模式识别受体(如 Toll 样受体 2 和 CD36)识别, 启动原始免疫细胞分泌(IL)-1, IL-6 和 IL-8 等炎症因子, 进一步激发核因子(NF)- $\kappa$ B 信号以加速免疫过程。此外, OxPLs 被原始免疫细胞上的模式识别受体识别后促进巨噬细胞凋亡, 从而促进动脉粥样硬化斑块坏死并导致斑块不稳定, 不稳定斑块易于反复破溃、愈合, 导致动脉粥样硬化快速进展。因此, 高水平 Lp(a)患者的冠状动脉粥样硬化在临床上倾向于表现为急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI), 而不是稳定型心绞痛 [12]。除此之外, Lp(a)易受氧化修饰, 产生具有促炎和致动脉粥样硬化特性的氧化特异性表位。

#### 3.3. Lp(a)与血栓

Lp(a)可能通过抑制和干扰纤维蛋白溶解促进血栓形成。LpA 与人纤溶酶原基因同源性高达 70%, 使得 Apo(a)与纤溶酶原结构相似, 与纤溶酶原竞争性结合纤维蛋白, 活性纤溶酶的形成过程受抑制, 从而干扰纤溶酶介导的纤溶过程。Apo(a)通过抑制斑块破裂部位的纤维蛋白溶解, 可能导致急性心肌梗死[9], 但 Lp(A)促血栓形成和抗纤维蛋白溶解活性中的潜在作用尚未证实[6]。

### 4. Lp(a)与冠心病

Lp(a)是 CHD 独立危险因素。研究表明, 高 Lp(a)水平倾向于形成复杂形态的高危易损斑块(大量巨噬细胞浸润、大坏死脂核、薄纤维帽等), 易于破裂, 从而引起急性冠脉综合征和大面积 AMI, 而不是稳定型心绞痛[12] [13] [14]。在晚期稳定型心绞痛患者中, Lp(a)水平与冠状动脉低密度斑块(坏死核心)的加快进展相关[15], 这可能为已经确立二级预防的患者中高 Lp(a)与心肌梗死残余风险之间的关联性提供机制性解释。高 Lp(a)水平也意味着 AMI 患者主要心血管不良事件发生率。Sumarjaya [16]等人研究结果提示, 高 Lp(a) ( $\geq 50$  ng/mL)水平是 AMI 患者住院期间主要心血管不良事件发生独立危险因素, 校正风险值为

4.685 (95% CI: 1.668~13.158;  $P = 0.003$ )。Hoursalas [17]等人研究表明, Lp(a)水平  $> 40$  mg/dL 在接受直接经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI) AMI 患者随访 5 年内出现主要心血管不良事件发生率更高, 特别是心脏死亡、心肌梗死和(或)血运重建。高 Lp(a)水平也提示更高的 Gensini 评分( $P = 0.03$ )和高无复流风险[18]。此外, 年龄  $< 45$  岁且有早发动脉粥样硬化性心血管疾病相关事件的个体, 其 Lp(a)水平  $> 50$  mg/dL 的可能性更高, 与年龄  $> 60$  岁的个体相比, 急性冠状动脉综合征的发生率增加 3 倍[19]。因此, 与其他传统动脉硬化危险因素相比, Lp(a)在年轻( $< 45$  岁)人群中致动脉硬化风险更显著。

PCI 及他汀类药物的使用显著改善了 CHD 患者预后, 但仍有残余心血管事件发生, 这可能与 Lp(a)独立于 LDL-C 增加 PCI 术后患者主要心血管不良事件风险相关。研究表明, PCI 术后随访中出现支架再狭窄比其他心血管事件(包括全因死亡率、非致命性心肌梗死、非致命缺血性中风和短暂性脑缺血发作)相比最高, 并提出高水平 Lp(a)与支架内再狭窄显著相关, 风险值为 1.16 (95% CI: 1.04~1.25,  $P = 0.013$ ) [20]。此外, 随着 PCI 技术的进步以及术后优化的抗栓药物治疗, 目前 PCI 本身及支架相关的风险大大降低[21], 而非罪犯血管进展成为影响 PCI 术后患者预后的危险因素。但 PCI 术后患者非罪犯血管病变进展与 Lp(a)相关性尚缺乏大规模、多中心临床试验, 探讨其相关性有助于认识 PCI 术后进展危险分层及辨别高危患者, 从而改善 PCI 患者长期预后。

## 5. Lp(a)与钙化性主动脉瓣狭窄

CAVD 是一种主动脉瓣叶逐渐增厚钙化和主动脉开口逐渐狭窄的常见心脏瓣膜病。既往认为 CAVD 是一种瓣膜“退行性”病变, 但随着对 CAVD 的深入研究发现炎症在发生发展过程中起重要作用。Lp(a)及其相关的 OxPLs 是 CAVS 发生、发展的独立危险因素, OxPLs 可能通过促炎及多种钙调节途径促进瓣膜钙化、狭窄[22]。

CHD 是 CAVS 已知危险因素, 有关研究提出即使在 CHD 患者中, Lp(a)仍然是 CAVS 的危险因素, 影响 CAVS 的病理生理过程[23]。近期一项系统综述和荟萃分析结果提示, 当 Lp(a)水平  $\geq 50$  mg/dL 时 CVAD 风险增加 1.76 倍(RR, 1.76; 95% CI: 1.47~2.11), 提示高 Lp(a)水平( $> 50$  mg/dL)显著增加 CAVD 风险[24]。国内一项前瞻性队列研究纳入 652 例 CAVS 患者, 平均随访( $3.16 \pm 2.74$ )年, 研究结果提示, Lp(a)  $> 38.15$  mg/dL 患者严重动脉粥样硬化比例高(46.2%,  $P = 0.005$ ), 此外, Lp(a)  $> 38.15$  mg/dL 是严重动脉粥样硬化的独立预测因子(OR = 1.78, 95% CI: 1.18~2.66,  $P = 0.006$ ) [25]。然而, 为了得出 Lp(a)和 CAVD 之间因果关系的确切结论, 尚需进一步进行高质量和充分控制混杂因素的大规模前瞻性队列研究。

## 6. 降脂疗法

### 6.1. 传统疗法

#### 6.1.1. 生活方式干预

治疗性生活方式干预是 CVD 风险的一级和二级预防的有效治疗策略, 但对降低 Lp(a)水平无效[26]。考虑降低总体动脉粥样硬化性心血管疾病风险, 仍建议 Lp(a)升高人群加强生活方式干预[3]。

#### 6.1.2. 药物治疗

他汀类药物是在临床上应用最广泛的降脂药物, 但其对脂蛋白 a 降低作用仍有争议。研究发现他汀类药物引起 Lp(a)水平升高, 但其机制尚不清楚。一项荟萃分析结果提示, 与安慰剂对照相比, 他汀类药物使 Lp(a)水平增加了约 20% (95% CI: 1.07~1.14;  $P < 0.0001$ ) [27]。阿司匹林可降低 Lp(a), 但其机制亦不清楚, 可能与阿司匹林抗血小板聚集作用相关。多项研究提示烟酸可降低 Lp(a), 作用机制可能是通过降低脂蛋白脂质化所需的甘油三酯合成和降低刺激 Apo(a)转录所需的肝脏总 cAMP 水平。此外, Lincoff [28]



等人研究发现胆固醇酯转移酶蛋白抑制剂除降低 LDL-C 和升高高密度脂蛋白胆固醇外, 还可降低 Lp(a) 水平约 20%。

## 6.2. 新型疗法

### 6.2.1. 非特异性降低 Lp(a) 药物

前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9 型(PCSK9)抑制剂主要通过上调 LDL 受体的数量, 增加 Lp(a) 的清除来降低 Lp(a)。一项荟萃分析结果提示, PCSK9 抑制剂可以使 Lp(a)水平降低约 28%, 而未发现他汀类药物对 Lp(a)水平明显降低的作用[29]。2019 ESC/EAS 血脂异常管理指南建议对于服用最大耐受剂量他汀类药物和依折麦布降脂, 但 LDL-C 水平仍未达标的急性冠脉综合征患者, 建议在急性冠脉综合征事件发生早期添加 PCSK9 抑制剂[30]。Incisiran 是针对 PCSK9 的小干扰 RNA(siRNA), 通过阻断 PCSK9 信使核糖核酸的翻译和降解, 降低细胞内和细胞外的 PCSK9 水平, 间接增加 LDL 受体密度和肝细胞中的循环, 该药物暂未上市, 正处于 3 期临床实验阶段[31]。此外, 白细胞介素-6 受体拮抗剂如托珠单抗(Tocilizumab)、泽韦奇单抗(Ziltivekimab)可通过抑制肝细胞中 IL-6 诱导的 LPA 信使核糖核酸和蛋白质的表达来降低 Lp(a), 前者目前用于严重的类风湿性关节炎等炎症性疾病, 后者正处于临床试验阶段。

### 6.2.2. 特异性降低 Lp(a) 新型药物及技术

小干扰 RNA(siRNA)分子 AMG890 是一种新型靶向 LPA 基因的小干扰 RNA, 与 LPA 基因转录的 mRNA 结合, 阻止其转化为载脂蛋白(a), 从而降低 Lp(a)水平。AMG 890 可特异性降低 Lp(a), 目前暂未上市, 正处于 II 期临床实验(NCT04270760)。Mipomersen 是首个反义寡核苷酸(ASO)抑制剂, 与 Apo(B)mRNA 编码区互补, 可与之结合, 从而抑制 Apo(B)的翻译过程, 降低 Apo(B)合成。近期一项荟萃分析结果提示, Mipomersen 能降低血脂异常患者的 Lp(a)的水平[32]。Pelacarsen (TQJ230)是全新的 ASO 药物, 靶向抑制 Apo(a)在肝脏中的合成, 间接降低 Lp(a)水平。III 期临床实验研究(HORIZON)正在进行中, 以评估 pelacarsen 降低 Lp(a)对 ASCVD 患者 MACE 的影响。SLN360 是一种靶向 Apo(a)的 N-乙酰半乳糖胺 - 小干扰 RNA, 临床前试验已初步证实皮下注射 SLN360 后 Lp(a)下降率 > 95% [33], 目前已进入临床试验阶段。脂蛋白分离, 也称“脂蛋白净化”或“血脂净化”, 主要用于接受强化降脂药物治疗后 LDL-C 未达标者, 尤其是伴 Lp(a)升高的家族性高胆固醇血症患者。最近一项回顾性、横断面研究提示, 脂蛋白分离治疗前 LDL-C 和 Lp(a)水平分别为(5.20 ± 2.94) mmol/L 和[428.70 (177.00, 829.50)] mg/L, 脂蛋白分离治疗后即刻 LDL-C 和 Lp(a)水平均显著降低, 分别降至(1.83 ± 1.08) mmol/L 和 148.90 (75.90, 317.00) mg/L (P 值均 < 0.001), 降幅分别达 64.2%和 59.8%。虽然脂蛋白分离技术疗效显著, 但由于国内相关研究较少, 其疗效和安全性有待进一步评估, 暂未在国内开展[34]。

## 7. 总结与展望

自 1963 年发现 LP(a)以来, 对 LP(a)的探索和临床研究此起彼伏, 尽管对 Lp(a)的了解和认识已经取得了长足的进步, 但是 Lp(a)仍然是一种未被充分认识的脂蛋白。Lp(a)确切合成和代谢途径、病理生理学特征、测量方法、风险阈值、与 CVD 相关性机制、特异性降低 Lp(a)治疗等方面都有待逐步探索研究。

## 基金项目

国家杰出青年科学基金(2022D01E23)。

## 参考文献

- [1] Roth, G.A., Mensah, G.A., Johnson, C.O., *et al.* (2020) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors,

- 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(4): 20-36+40.
- [3] 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.
- [4] Tsimikas, S., Fazio, S., Ferdinand, K.C., et al. (2018) NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, 177-192. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.014>
- [5] Orsó, E. and Schmitz, G. (2017) Lipoprotein(a) and Its Role in Inflammation, Atherosclerosis and Malignancies. *Clinical Research in Cardiology Supplements*, **12**, 31-37. <https://doi.org/10.1007/s11789-017-0084-1>
- [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.
- [7] 石惠薇, 热娜提·肉孜, 刘硕霖, 吴娜琼. 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.
- [8] 林振南, 贾砚慧, 陈恕凤. 脂蛋白(a)基因多态性与冠心病相关性的 Meta 分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(2): 152-160.
- [9] Wilson, D.P., Jacobson, T.A., Jones, P.H., et al. (2022) Use of Lipoprotein(a) in Clinical Practice: A Biomarker Whose Time Has Come. A Scientific Statement from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology*, **13**, 374-392. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.04.010>
- [10] Liu, T., Yoon, W.-S. and Lee, S.-R. (2021) Recent Updates of Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Chonnam Medical Journal*, **57**, 36-43. <https://doi.org/10.4068/cmj.2021.57.1.36>
- [11] Tsimikas, S. (2017) A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 692-711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>
- [12] Enas, E.A., Varkey, B., Dharmarajan, T.S., Pare, G. and Bahl, V.K. (2019) Lipoprotein(a): AN Independent, Genetic, and Causal Factor for Cardiovascular Disease and Acute Myocardial Infarction. *Indian Heart Journal*, **71**, 99-112. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.03.004>
- [13] Niccoli, G., Cin, D., Scalone, G., et al. (2016) Lipoprotein(a) Is Related to Coronary Atherosclerotic Burden and a Vulnerable Plaque Phenotype in Angiographically Obstructive Coronary Artery Disease. *Atherosclerosis*, **246**, 214-220. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.020>
- [14] Niccoli, G., Chin, D., Scalone, G., et al. (2016) Data on the Lipoprotein(a), Coronary Atherosclerotic Burden and Vulnerable Plaque Phenotype in Angiographic Obstructive Coronary Artery Disease. *Data in Brief*, **7**, 1409-1412. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2016.04.017>
- [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] Sumarjaya, I., Nadha, I.K.B. and Lestari, A.A.W. (2020) High Lipoprotein(a) Levels as a Predictor of Major Adverse Cardiovascular Events in Hospitalized-Acute Myocardial Infarction Patients. *Vascular Health and Risk Management*, **16**, 125-132. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S233503>
- [17] Hoursalas, A., Tsarouhas, K., Tsitsimpikou, C., et al. (2022) Moderately Elevated Lipoprotein(a) Levels Are Associated with an Earlier Need for Percutaneous Coronary Intervention in Recurrent Cardiovascular Disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **24**, Article No. 444. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11371>
- [18] Xue, Y., Jian, S., Zhou, W., et al. (2021) Associations of Lipoprotein(a) with Coronary Atherosclerotic Burden and All-Cause Mortality in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article 638679. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.638679>
- [19] Rallidis, L.S., Pavlakis, G., Foscolou, A., et al. (2018) High Levels of Lipoprotein(a) and Premature Acute Coronary Syndrome. *Atherosclerosis*, **269**, 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.011>
- [20] Chen, Z., Jiang, C., Qu, H., et al. (2019) Association of Lipoprotein(a) and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Percutaneous Coronary Intervention. *Archives of Medical Science*, **15**, 1375-1380. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.79401>
- [21] 李新健, 徐昕晔, 王贵松. 血流储备分数用于指导急性 ST 段抬高型心肌梗死患者非梗死相关血管重建的研究进展[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2022, 30(5): 378-381.
- [22] 赵振燕, 宋光远, 吴永健. 脂蛋白(a)与钙化性主动脉瓣狭窄的关系[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(9): 920-923.

- [23] Zheng, K.H., Arsenault, B.J., Kaiser, Y., *et al.* (2019) ApoB/apoA-I Ratio and Lp(a) Associations with Aortic Valve Stenosis Incidence: Insights From the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *Journal of the American Heart Association*, **8**, e013020. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013020>
- [24] Liu, Q., Yu, Y., Xi, R., *et al.* (2022) Association between Lipoprotein(a) and Calcific Aortic Valve Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 877140. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.877140>
- [25] Liu, S.L., Rozi, R., Shi, H.-W., *et al.* (2020) Association of Serum Lipoprotein(a) Level with the Severity and Prognosis of Calcific Aortic Valve Stenosis: A Chinese Cohort Study. *Journal of Geriatric Cardiology*, **17**, 133-140.
- [26] Jang, A.Y., Han, S.H., Sohn, I.S., Oh, P.C. and Koh, K.K. (2020) Lipoprotein(a) and Cardiovascular Diseases—Revisited. *Circulation Journal*, **84**, 867-874. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0051>
- [27] Tsimikas, S., Gordts, P., Nora, C., Yeang, C. and Witztum, J.L. (2020) Statin Therapy Increases Lipoprotein(a) Levels. *European Heart Journal*, **41**, 2275-2284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz310>
- [28] Lincoff, A.M., Nicholls, S.J., Riesmeyer, J.S., *et al.* (2017) Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *New England Journal of Medicine*, **376**, 1933-1942. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609581>
- [29] Farmakis, I., Doundoulakis, I., Pagiantza, A., *et al.* (2021) Lipoprotein(a) Reduction with Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **77**, 397-407. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000963>
- [30] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., *et al.* (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *European Heart Journal*, **41**, 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- [31] Warden, B.A. and Duell, P.B. (2021) Inclisiran: A Novel Agent for Lowering Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **78**, e157-e174. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001053>
- [32] 杨冬梅, 潘彦, 白文伟. 载脂蛋白 B 合成抑制剂治疗血脂异常的有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 心肺血管病杂志, 2017, 36(10): 858-863.
- [33] Swerdlow, D.I., Rider, D.A., Yavari, A., *et al.* (2022) Treatment and Prevention of Lipoprotein(a)-Mediated Cardiovascular Disease: The Emerging Potential of RNA Interference Therapeutics. *Cardiovascular Research*, **118**, 1218-1231. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab100>
- [34] 赵量, 高莹, 刘庚, 等. 血脂净化治疗家族性高胆固醇血症的单中心研究[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(6): 585-590.