

# 脂蛋白a与缺血性脑卒中的研究进展

林 洁<sup>1</sup>, 王爱华<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>山东大学齐鲁医学院, 山东 济南

<sup>2</sup>山东省千佛山医院神经病学科, 山东 济南

收稿日期: 2023年5月5日; 录用日期: 2023年5月28日; 发布日期: 2023年6月7日

## 摘 要

脑卒中是目前导致人类死亡的第二大原因, 也是造成成年人残疾的主要原因, 超过半数幸存者遗留不同程度的残疾。积极预防及治疗脑卒中至关重要。血脂水平升高, 尤其低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度增加已被公认为脑动脉粥样硬化与缺血性脑卒中的危险因素, 但将LDL-C水平控制在指南目标值内仍存在脑卒中残余风险。脂蛋白a [Lp(a)]是一种脂质蛋白复合体, 结构与低密度脂蛋白(LDL)类似, 可以促进泡沫细胞形成、斑块中脂质的沉积以及血栓形成和炎症反应参与动脉粥样硬化的形成, 与缺血性脑卒中的风险及预后关系密切。本文就Lp(a)的结构与作用机制、影响因素、检测方法、与缺血性卒中的关系及治疗方法进行概述。

## 关键词

脂蛋白a, 缺血性脑卒中, 综述

# Advanced Research on Lp(a) and Ischemic Stroke

Jie Lin<sup>1</sup>, Aihua Wang<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan Shandong

<sup>2</sup>Department of Neurology, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan Shandong

Received: May 5<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 28<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 7<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Stroke is currently the second leading cause of human death and the major cause of disability in adults, with more than half of survivors left with varying degrees of disability. Positive prevention and treatment of stroke is essential. Elevated lipid levels, especially increased concentrations of

\*通讯作者。

文章引用: 林洁, 王爱华. 脂蛋白 a 与缺血性脑卒中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 8966-8972.

DOI: 10.12677/acm.2023.1361255

low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), are recognized as risk factor for cerebral atherosclerosis and ischemic stroke, but there is still a remaining risk of stroke when LDL-C levels are limited to the guideline target values. Lipoprotein (a) is a lipid protein complex with a structure similar to that of LDL that promotes foam cell formation, deposition of lipids in plaques, and thrombosis and inflammatory responses involved in atherosclerosis, and is closely related to the risk and prognosis of ischemic stroke. This article provides an overview of the structure and mechanism of the effects of Lp(a), factors of its impact, detection methods, relationship with ischemic stroke, and therapeutic approaches.

## Keywords

Lipoprotein (a), Ischemic Stroke, Review

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

脑卒中是世界范围内第二大死亡原因和主要残疾原因。在全球范围内,由于人口数量的增加、老龄化加剧以及可调控干预的卒中危险因素流行率增加,卒中负担在过去几十年里大幅增加,特别是在低收入和中等收入国家[1]。卒中主要分为两种类型:缺血性卒中和出血性卒中,其中缺血性脑卒中约占所有卒中的80%,根据TOAST分型可分为大动脉粥样硬化型、心源性栓塞、小动脉闭塞型、其他明确原因(如凝血障碍性疾病、血管畸形、血管炎等)及不明原因型[2]。积极治疗和预防脑卒中对减轻国家及人民的经济与健康负担具有重大意义。脂蛋白(a) [Lp(a)]作为一项血脂指标近几年越来越受到重视,它的结构与低密度脂蛋白(LDL)类似,其水平升高估计在20%的人群中普遍存在。研究表明来自致病机制、观察和遗传学研究的证据支持脂蛋白(a)在心血管疾病(包括冠心病、外周动脉疾病、主动脉瓣狭窄)发展中起重要作用,这也提示Lp(a)在脑血管疾病中可能有潜在影响[3]。但是目前对Lp(a)与脑卒中及脑动脉粥样硬化的研究较少,因此本文对脂蛋白a及脑血管疾病之间的关系进行进一步阐明。

## 2. 脂蛋白 a 的结构与作用机制

早在1963年,挪威遗传学家 Berg K 便从血浆中分离出一种脂质蛋白复合体颗粒,相对分子量为4600~5600 kD,结构与低密度脂蛋白(LDL)类似。其中低密度脂蛋白样颗粒包括富含胆固醇酯的内核及由游离胆固醇、磷脂和载脂蛋白 B100 构成的外壳。此外 Apo(a)通过一个二硫键与载脂蛋白 B100 连接在 LDL 样颗粒上[4]。Lp(a)可通过促进泡沫细胞形成、斑块中脂质的沉积以及血栓形成和炎症反应参与动脉粥样硬化的各个阶段:① 在 Ketelhuth 等人的一项研究中发现了一种被称为 Apo-B100 危险信号肽,该肽在斑块形成中具有强烈的促炎活性,它通过直接刺激细胞因子在动脉粥样硬化中发挥作用。Lp(a)具有与 ApoB100 组分相似的促动脉粥样硬化特性。② 氧化磷脂(OxPLs)被认为是 Lp(a)的促炎和促钙化作用的主要参与者。研究证明 Lp(a)与血浆中 OxPL 水平密切相关,携带多达 85%的脂蛋白结合 OxPL。Lp(a)含有的 Apo(a)和 ApoB-100 部分被确定为人血浆中氧化磷脂(OxPLs)的载体。OxPLs 参与上调炎症过程以及增加活性氧自由基的产生。除了促炎和氧化作用外, OxPLs 还可以促进钙化[5]。③ Lp(a)中的 Apo(a)与纤维蛋白溶酶原具有高度的结构同源及生物化学性质,但载脂蛋白(a)不具有纤溶酶原样活性,因此, Apo(a)可能与纤溶酶原竞争结合纤维蛋白,从而影响纤维蛋白溶解,促进内皮细胞破裂部位的血栓形成[6]。

### 3. Lp(a)的影响因素

脂蛋白(a) [Lp(a)]是一种明显由基因调控的致动脉粥样硬化性脂蛋白。人群中 Lp(a)血浆浓度主要受基因遗传因素的影响,年龄、体重、饮食、运动和传统降脂药物等对 Lp(a)的影响较小[7]。① 90%以上血浆 Lp(a)水平的变化被认为是由基因决定的[8], LPA 基因是决定 Lp(a)水平的主要基因。LPA 基因中最特别的是 kringle-IV (KIV)结构域, KIV 结构域含有 10 个亚型,而 KIV-2 型结构域存在多个拷贝数,不同个体之间的拷贝数从 3 个到 50 多个不等,从而形成不同大小的 Apo(a)蛋白。研究表明, KIV-2 结构域拷贝数的越少形成的 Apo(a)蛋白越小,从而血浆 Lp(a)水平越高[9]。但是除了 Apo(a)异构体大小之外,还存在其他基因变异调节 Lp(a)浓度。LPA 基因区单核苷酸多态性(SNPs) rs10455872 和 rs3798220 被认为是小型 Apo(a)异构体的代表。经过研究的超过 500 个基因变异中,有一些对 Lp(a)浓度有非常显著的影响,其中 kringle-IV2 (KIV-2)型剪接位点变异 4733G > A 和 4925G > A (分别由 38%和 22%的人群携带)能通过降低 Lp(a)浓度(约 14 和 30 mg/dL)减轻心血管疾病的风险[10]。② 随着年龄的增长,肾功能下降导致脂蛋白(a)水平的增加[11] [12]。在整个年龄段中,男性的脂蛋白(a)水平保持稳定增长,而 50 岁左右的女性中脂蛋白(a)水平有额外的适度增长,这导致女性的脂蛋白(a)浓度高于男性,这可能与绝经期妇女卵巢性激素分泌的减少、血浆雌二醇显著降低相关[13]。③ 种族也影响 Lp(a)的浓度,英国生物样本库数据发现,中国人、白人、南亚和黑人个体的 Lp(a)中位数依次增加(分别为 16, 19, 31 和 75 nmol/L) [7]。Guillaume Paré 等人研究显示中国和东南亚心肌梗死患者 Lp(a)浓度最低,异构体分子量最大,非洲和阿拉伯患者 Lp(a)浓度最高,异构体最小[14]。④ 关于饮食调节 Lp(a)水平的证据并不完全一致,但越来越多的证据表明,饮食中饱和和脂肪酸摄入量的减少会导致 Lp(a)水平的增加。用蛋白质、碳水化合物或不饱和脂肪替代膳食中的饱和脂肪能使 Lp(a)水平增加 10%~15%。目前尚缺乏身体活动对 Lp(a)水平产生影响的证据[15]。⑤ 甲状腺功能亢进或减退都会轻微影响 Lp(a)的水平。Milionis 等人发现轻度至中度慢性肾功能衰竭(CRF)患者和接受血液透析(HD)或持续动态腹膜透析(CAPD)治疗的患者 Lp(a)水平显著升高,这一发现不能用载脂蛋白(a)大小变异解释。Lp(a)水平随着肾功能受损而升高(肾小球滤过率  $GFR > 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  时  $Lp(a) = 11.0 \text{ mg/dL}$ ,  $GFR$  为 45~90 时  $Lp(a) = 18.4 \text{ mg/dL}$ ,  $GFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  时  $Lp(a) = 24.4 \text{ mg/dL}$ ), Lp(a)水平与肾功能呈负相关[16]。肝细胞损伤与 Lp(a)水平降低有关, Lp(a)水平的降低与肝脏疾病进展平行。肝硬化和肝炎患者的 Lp(a)水平较低[17]。

### 4. Lp(a)的测量方法

各种免疫化学方法被用于测量人血浆或血清中的 Lp(a),如 ELISA 法、比浊法、免疫比浊法和解离强化镧系荧光免疫分析法,其中免疫比浊法是临床中目前血浆 Lp(a)浓度测定的主流方法。在 Lp(a)大分子复合物中 Apo(a)与 ApoB 的共价结合以及 Apo(a)与纤溶酶原之间的高序列同源性对开发合适的免疫测定方法以准确测定 Lp(a)水平构成了重大挑战。由于 Lp(a)结构的特殊性导致检测结果不一致,目前国际上尚未形成统一标准。对 Lp(a)测量具有重要意义的/key问题包括: 1) Lp(a)的报告单位为质量浓度(单位为 mg/dL)或颗粒浓度(单位为 nmol/L),缺乏普遍接受的方法验证指南; 2) 测定校准器指定目标值所用方法不同; 3) 对于不同的危险群体、种族人群和疾病人群,缺乏 Lp(a)的最佳截断值的循证依据[18]。KIV-2 型结构域的重复性(3~50 个不等)是形成不同大小 Apo(a)蛋白的基础。Apo(a)多态性决定了 Lp(a)多态性,这是造成不同个体内或个体间 Lp(a)检测结果不一致的主要原因。各个 Lp(a)蛋白中 Apo(a)与 apo B 的质量比率存在差异,因此临床实验中使用颗粒浓度(单位为 nmol/L)比质量浓度(单位为 mg/dL)更能代表 Lp(a)的蛋白水平。因此,当使用 Lp(a)值进行临床风险评估和治疗决策时,不建议将 Lp(a)值从 mg/dL 转换为 nmol/L。Lp(a)临床检测应使用特异的单克隆抗体和不受 Apo(a)大小影响的特异抗体。现有用于 Lp(a)浓度检测的商业化检测分析系统中,Denka 试剂与金标准“a-40 ELISA 法”一致性最好[19] [20]。

## 5. Lp(a)与缺血性脑卒中的关系

Lp(a)作为卒中、特别是缺血性卒中的生物标志物而备受关注。大多数研究支持 Lp(a)与卒中的相关性但是在不同年龄、性别和种族之间相关性不一致。M. Rigal 等研究发现在 100 例 18~55 岁的急性缺血性脑卒中受试者中, 调整了缺血性卒中经典危险因素和脂质变量的多因素 logistic 回归分析结果表明 Lp(a)浓度的轻微升高与男性缺血性脑卒中有强烈且独立的相关性(OR 3.55, 95%CI 1.33~9.48,  $p = 0.012$ ), 但与女性无关(OR 0.42,  $p = 0.012$ ) [21]。Jie Zhang 研究表明在上海市 8500 名 40 岁以上人群的社区前瞻性队列研究中, 调整年龄、性别、BMI、吸烟和饮酒状况、受教育程度、体育活动和冠心病家族史后回归分析显示第三分位血清 Lp(a)浓度( $0 < \text{Lp(a)} < 11 \text{ mg/dL}$ )比第一分位( $26 \leq \text{Lp(a)} < 162 \text{ mg/dL}$ )的 HR 值和 95%置信区间为 1.31 (1.04~1.66) [22]。Anne Langsted 等人通过研究来自哥本哈根一般人群研究的 49,699 名个体和来自心脏研究中心的 10,813 名个体表明, 与脂蛋白(a)水平  $< 10 \text{ mg/dl}$  ( $< 18 \text{ nmol/l}$ : 第 1 至第 50 百分位)的个体相比, 脂蛋白(a)水平  $> 93 \text{ mg/dl}$  ( $> 199 \text{ nmol/l}$ : 第 96 至第 100 百分位)的个体经多变量调整后的缺血性卒中风险比为 1.60 (95%CI: 1.24~2.05)。较高脂蛋白(a)水平(50 mg/dl 或 105 nmol/l)的患者经年龄和性别调整后的缺血性卒中风险比为 1.20 (95%CI: 1.13~1.28); 与非 LPA 基因 rs1045572 携带者相比, LPA 基因 rs1045572 (与高水平血浆脂蛋白(a)水平相关)携带者缺血性卒中的风险比为 1.23 (95%CI: 1.09~1.39); 在遗传分析中, 与 KIV-2 结构域重复数  $< 23$  (与低血浆脂蛋白(a)水平有关)的个体相比, KIV-2 重复数为 23~29 的个体在调整年龄和性别后的缺血性卒中危险比为 1.24 (95%CI: 1.00~1.53)。从观察研究和基因遗传学的角度来看, 血浆脂蛋白(a)水平高与缺血性中风风险增加有关[23]。一项纳入 41 项研究涉及 7874 名缺血性卒中(IS)患者和 32,138 名对照组, 包括 13 项基于 TOAST 分类的 IS 亚型研究和 7 项共 871 例脑出血(ICH)病例研究的荟萃分析显示, Lp(a)水平的升高与亚洲和高加索人群的急性脑卒中风险显著相关。与对照组相比, Lp(a)水平的增加与大动脉粥样硬化型卒中 LAA 和 ICH 的风险显著相关[24]。通过上述研究可见 Lp(a)可作为缺血性卒中的独立危险因素, 但是目前关于 Lp(a)的危险水平临界值的建议各不相同。研究表明在家族性高胆固醇血症、难治性高胆固醇血症和对现有药物治疗严重不耐受的患者中, 将 Lp(a)水平控制在 50 mg/dL 以下(甚至是 30 mg/dL)是更安全有效的[20]。关于白种人患者 ASCVD 风险评估, 研究认为使用 Lp(a)测量值 50 mg/dL 或 100 nmol/L 作为提示风险增加的水平是合理的[18]。目前大多数关于 Lp(a)与心脑血管疾病的研究通常将 30 mg/dL 或 100 nmol/L 作为危险临界值。Kristin S. Lange 等人研究发现首发缺血性卒中患者 Lp(a)水平  $> 30 \text{ mg/dL}$  与血管事件(包括缺血性卒中、短暂性缺血性发作、心肌梗死)复发的风险显著相关(HR = 2.60; 95%可信区间, 1.19~5.67), 但 Lp(a)水平升高与单独卒中和 TIA 复发在单因素或多因素分析中均未发现显著相关[25]。在 Markus Arnold 等人研究中采用 Lp(a)  $\geq 100 \text{ nmol/l}$  为临界值发现 Lp(a)水平增高与 1 年内复发性脑血管事件没有显著相关性。然而, 在年龄  $< 60$  岁(校正 HR = 2.40, 95%CI 1.05~5.47)、有明显 LAA 卒中病因(校正 HR = 2.18, 95%CI 1.08~4.40)或无房颤病史(校正 HR = 1.6, 95%CI 1.03~2.48)的患者中, Lp(a)水平  $\geq 100 \text{ nmol/l}$  与复发事件的风险增加相关[26]。根据上述研究发现 Lp(a)升高可能增加血管时间复发风险, 尤其与 LAA 型卒中风险增加存在明显的统计学依据。为进一步明确 Lp(a)与大动脉粥样硬化性狭窄之间的关系, 有研究表明在近期( $< 3$  个月)有短暂性脑缺血发作(TIA)的颈动脉狭窄(30%~69%)患者中, 脂蛋白(a)水平的升高与狭窄程度、斑块内出血、脂质坏死核心和斑块易损性相关[27]。B. S. Kim 研究表明反复脑卒中或 TIA 患者血清 Lp(a)水平与颈动脉及颅内/外动脉狭窄负担相关。此外, 中度升高的血清 Lp(a)水平(28.9~47.1 mg/L)与单纯颅内或颅外颈动脉狭窄密切相关, 而显著升高的血清 Lp(a)水平( $> 47.1 \text{ mg/L}$ )能独立预测颅内/外动脉粥样硬化型狭窄[28]。综上所述脂蛋白 a 水平升高与缺血性脑卒中患病风险增加独立相关, 尤其与颅内/外动脉粥样硬化性狭窄及 LAA 型脑卒中复发显著相关。升高的 Lp(a)水平可能是广泛的动脉粥样硬化血栓形成的一个决定因素。

## 6. Lp(a)的治疗

Lp(a)是早期动脉粥样硬化的独立危险因素,包括冠状动脉粥样硬化性心脏病和脑卒中。目前尚无有力证据表明降低 Lp(a)水平可减少临床事件的发生,但是专家仍然建议对 Lp(a)水平升高的个体进行早期危险因素管理。他汀类药物、纤维酸衍生物(贝特类药物)是最广泛推荐和使用的治疗血脂异常的药物,然而它们却不是降低 Lp(a)的最佳选择。一项 meta 分析评估了他汀类药物对 Lp(a)水平的影响,结果显示与安慰剂相比,他汀类药物显著提高了血浆 Lp(a)水平[29]。贝特类药物单药治疗不能降低 Lp(a)浓度[30]。烟酸可使 Lp(a)水平降低约 23%,但是烟酸降低 Lp(a)的临床意义有待进一步探讨。激素替代疗法已被证明可以降低绝经后妇女血浆 Lp(a)水平。在治疗剂量下,雌激素可使绝经后妇女过高的血浆 Lp(a)水平降低高达 30%,并可能调节女性绝经相关的血脂异常[31]。第二代反义寡核苷酸(ASOs)如 mipomersen 和 AKCEA-APO(a)-LRx 已被证明可显著降低血浆 Lp(a)水平,可能的机制是 ASO 治疗通过结合 ApoB-100 信使 RNA (mRNA)发挥其作用,从而阻断 ApoB-100 蛋白的翻译,降低肝脏产生含 ApoB 的脂蛋白,如 LDL-C 和 Lp(a) [32]。在临床试验中, PCSK9 单克隆抗体降低低密度脂蛋白水平的同时在降低 Lp(a)方面也显示出显著疗效[33]。白介素(IL)-6 受体拮抗剂如托珠单抗、辅酶 Q-10 均可降低 Lp(a)水平,原因可能与降低 Lp(a)的炎症作用相关[34]。脂蛋白分离技术(LA)已经应用 30 年,是一种非常有效的方法,每次治疗可使 Lp(a)降低 60%~75%,它昂贵、侵入性强,而且不广泛应用[35]。因此,临床迫切需要其他降低 Lp(a)的治疗方法,但是需要通过纳入 Lp(a)升高患者的随机临床结果试验进行彻底评估。第二代反义寡核苷酸(ASOs)的治疗是目前最有希望的减少 Lp(a)的方法,其进一步的临床验证和最终可用性需要等待证实。

## 7. 总结

在脑血管病一级预防的背景下, Lp(a)的摩尔浓度相当稳定,不需要对 Lp(a)进行纵向测量,国际指南建议人一生中至少测量一次 Lp(a)水平[36]。脂蛋白 a 是最具致动脉粥样硬化性的脂蛋白之一,也是血管疾病最强的遗传危险因素之一,可以细化中高危患者的风险评估。但没有特异的药物干预及治疗措施,有希望的新药物和治疗概念目前正在测试中。Lp(a)的测量单位及方法准确性亟需进一步解决。未来需要更多临床研究去探索 Lp(a)水平降低达到脑血管病获益的治疗方法,从而减轻全球缺血性卒中负担。

## 参考文献

- [1] Katan, M. and Luft, A. (2018) Global Burden of Stroke. *Seminars in Neurology*, **38**, 208-211. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>
- [2] 贾建平. 神经病学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 190-191.
- [3] Kamstrup, P.R. (2021) Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*, **67**, 154-166. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa247>
- [4] 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.
- [5] Afshar, M. and Thanassoulis, G. (2017) Lipoprotein(a): New Insights from Modern Genomics. *Current Opinion in Lipidology*, **28**, 170-176. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000392>
- [6] Reyes-Soffer, G. and Westerterp, M. (2021) Beyond Lipoprotein(a) Plasma Measurements: Lipoprotein(a) and Inflammation. *Pharmacological Research*, **169**, Article ID: 105689. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105689>
- [7] 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>
- [8] Kronenberg, F. (2014) Lipoprotein(a) in Various Conditions: To Keep a Sense of Proportions. *Atherosclerosis*, **234**, 249-251. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.054>
- [9] Kronenberg, F. (2022) Lipoprotein(a). In: von Eckardstein, A. and Binder, C.J., Eds., *Prevention and Treatment of Atherosclerosis, Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 270, Springer, Cham, 201-232. [https://doi.org/10.1007/164\\_2021\\_504](https://doi.org/10.1007/164_2021_504)

- [10] Coassin, S., Erhart, G., Weissensteiner, H., *et al.* (2017) A Novel but Frequent Variant in LPA KIV-2 Is Associated with a Pronounced Lp(a) and Cardiovascular Risk Reduction. *European Heart Journal*, **38**, 1823-1831. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx174>
- [11] Hopewell, J.C., Haynes, R. and Baigent, C. (2018) The Role of Lipoprotein (a) in Chronic Kidney Disease. *Journal of Lipid Research*, **59**, 577-585. <https://doi.org/10.1194/jlr.R083626>
- [12] Kronenberg, F. (2014) Causes and Consequences of Lipoprotein(a) Abnormalities in Kidney Disease. *Clinical and Experimental Nephrology*, **18**, 234-237. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0875-8>
- [13] Simony, S.B., Mortensen, M.B., Langsted, A., Afzal, S., Kamstrup, P.R. and Nordestgaard, B.G. (2022) Sex Differences of Lipoprotein(a) Levels and Associated Risk of Morbidity and Mortality by Age: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis*, **355**, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023>
- [14] Paré, G., Çak, A., McQueen, M., *et al.* (2019) Lipoprotein(a) Levels and the Risk of Myocardial Infarction Among 7 Ethnic Groups. *Circulation*, **139**, 1472-1482. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034311>
- [15] Enkhmaa, B. and Berglund, L. (2022) Non-Genetic Influences on Lipoprotein(a) Concentrations. *Atherosclerosis*, **349**, 53-62. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.006>
- [16] Milionis, H.J., Elisaf, M.S., Tselepis, A., Bairaktari, E., Karabina, S.A. and Siamopoulos, K.C. (1999) Apolipoprotein(a) Phenotypes and Lipoprotein(a) Concentrations in Patients with Renal Failure. *American Journal of Kidney Diseases*, **33**, 1100-1106. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70147-2](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70147-2)
- [17] Gregory, W.L., Game, F.L., Farrer, M., Idle, J.R., Laker, M.F. and James, O.F. (1994) Reduced Serum Lipoprotein(a) Levels in Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Atherosclerosis*, **105**, 43-50. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(94\)90006-X](https://doi.org/10.1016/0021-9150(94)90006-X)
- [18] 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*, **16**, e77-e95. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.08.007>
- [19] 冯仁丰. 脂蛋白(a)检测的标准化[J]. 检验医学, 2017, 32(7): 555-560.
- [20] Marcovina, S.M. and Albers, J.J. (2016) Lipoprotein (a) Measurements for Clinical Application. *Journal of Lipid Research*, **57**, 526-537. <https://doi.org/10.1194/jlr.R061648>
- [21] Rigal, M., Ruidavets, J. B., Viguier, A., Petit, R., Perret, B., Ferrieres, J. and Larrue, V. (2007) Lipoprotein (a) and Risk of Ischemic Stroke in Young Adults. *Journal of the Neurological Sciences*, **252**, 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.10.004>
- [22] Zhang, J., Du, R., Peng, K., *et al.* (2019) Serum Lipoprotein (a) Is Associated with Increased Risk of Stroke in Chinese Adults: A Prospective Study. *Atherosclerosis*, **289**, 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.025>
- [23] Langsted, A., Nordestgaard, B.G. and Kamstrup, P.R. (2019) Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *Journal of the American College of Cardiology*, **74**, 54-66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.524>
- [24] Kumar, P., Swarnkar, P., Misra, S. and Nath, M. (2021) Lipoprotein (a) Level as a Risk Factor for Stroke and Its Subtype: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 15660. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95141-0>
- [25] Lange, K.S., Nave, A.H., Liman, T.G., Grittner, U., Endres, M. and Ebinger, M. (2017) Lipoprotein(a) Levels and Recurrent Vascular Events After First Ischemic Stroke. *Stroke*, **48**, 36-42. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014436>
- [26] Arnold, M., Schweizer, J., Nakas, C.T., *et al.* (2021) Lipoprotein(a) Is Associated with Large Artery Atherosclerosis Stroke Aetiology and Stroke Recurrence among Patients Below the Age of 60 Years: Results from the Biosignal Study. *European Heart Journal*, **42**, 2186-2196. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab081>
- [27] van Dam-Nolen, D.H.K., van Dijk, A.C., Crombag, G.A.J.C., *et al.* (2021) Lipoprotein(a) Levels and Atherosclerotic Plaque Characteristics in the Carotid Artery: The Plaque at RISK (PARISK) Study. *Atherosclerosis*, **329**, 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.004>
- [28] Kim, B.S., Jung, H.S., Bang, O.Y., Chung, C.S., Lee, K.H. and Kim, G.M. (2010) Elevated Serum Lipoprotein(a) as a Potential Predictor for Combined Intracranial and Extracranial Artery Stenosis in Patients with Ischemic Stroke. *Atherosclerosis*, **212**, 682-688. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.007>
- [29] Tsimikas, S., Gordts, P.L.S.M., 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>
- [30] Sahebkar, A., Simental-Mendía L.E., Watts, G.F., *et al.* (2017) 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. *BMC Medicine*, **15**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0787-7>
- [31] Gaeta, G., Lanero, S., Barra, S., Silvestri, N., Cuomo, V., Materazzi, C. and Vitagliano, G. (2011) Sex Hormones and

- Lipoprotein(a) Concentration. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **20**, 221-238. <https://doi.org/10.1517/13543784.2011.548804>
- [32] Langsted, A. and Nordestgaard, B.G. (2019) Antisense Oligonucleotides Targeting Lipoprotein(a). *Current Atherosclerosis Reports*, **21**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1007/s11883-019-0792-8>
- [33] Cao, Y.X., Liu, H.H., Li, S., *et al.* (2019) A Meta-Analysis of the Effect of PCSK9-Monoclonal Antibodies on Circulating Lipoprotein (a) Levels. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, **19**, 87-97. <https://doi.org/10.1007/s40256-018-0303-2>
- [34] Sahebkar, A., Simental-Mendía, L.E., Stefanutti, C., *et al.* (2016) Supplementation with Coenzyme Q10 Reduces Plasma Lipoprotein(a) Concentrations but Not other Lipid Indices: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacological Research*, **105**, 198-209. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.030>
- [35] Schettler, V.J.J., Neumann, C.L., Peter, C., Zimmermann, T., Julius, U., Hohenstein, B., *et al.* (2019) Lipoprotein Apheresis Is an Optimal Therapeutic Option to Reduce Increased Lp(a) Levels. *Clinical Research in Cardiology Supplements*, **14**, 33-38. <https://doi.org/10.1007/s11789-019-00094-4>
- [36] Marcovina, S.M. and Shapiro, M.D. (2022) Measurement of Lipoprotein(a): A Once in a Lifetime Opportunity. *Journal of the American College of Cardiology*, **79**, 629-631. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.053>