

脂蛋白a与中青年冠心病的研究进展

郭明燕, 刘东*

西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月23日; 发布日期: 2024年5月30日

摘要

近年来, 尽管我国医疗水平得到高速发展, 在冠状动脉粥样硬化的预防和治疗方面取得显著进展, 冠心病的死亡率呈现降低趋势。然而中青年的冠心病死亡率并未得到明显实质性改善。作为CAD独立危险因素的Lp(a), 不同于其他血脂, 因其水平不能通过传统的生活方式干预和他汀类药物治疗来改变, 因此被认为是比LDL更危险的胆固醇。目前能够远期且显著使Lp(a)水平保持较低水准的治疗方案相对缺乏, 因此将Lp(a)作为新的治疗靶点, 以此降低心血管事件风险具有重要临床意义及研究价值。

关键词

中青年冠心病, 脂蛋白a, 治疗

Study on the Correlation between Lipoprotein a and Coronary Heart Disease in Young- and Middle-Aged People

Mingyan Guo, Dong Liu*

Graduate Studies Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 23rd, 2024; published: May 30th, 2024

Abstract

In recent years, despite the rapid development of China's medical level, remarkable progress has been made in the prevention and treatment of coronary atherosclerosis, and the mortality rate of coronary heart disease has shown a decreasing trend. However, coronary heart disease mortality in young- and middle-aged people has not been significantly improved. Lp(a), as an independent

*通讯作者。

risk factor for CAD, differs from other lipids in which its levels cannot be altered by traditional lifestyle interventions and statin therapy, and is therefore considered a more dangerous cholesterol than LDL. At present, there is a relative lack of long-term treatment options that can significantly keep Lp(a) level low, so it is of great clinical significance and research value to use Lp(a) as a new therapeutic target to reduce the risk of cardiovascular events.

Keywords

Young- and Middle-Aged Coronary Heart Disease, Lipoprotein a, Treatment

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

据《中国心血管健康与疾病报告》(2022 概要)报道, 尽管在预防与治疗心血管疾病方面我国已处于相对领先或接近领先的水平, 但由于人群基数较多, 在治疗心血管疾病上我国目前仍然存在很重的负担。冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)作为心血管疾病中的重要部分, 患病风险与死亡风险仍处于持续升高阶段[1]。当冠状动脉发生粥样硬化后, 造成管腔的狭窄或者闭塞, 心肌细胞继而发生缺血、缺氧及坏死的现象, 这种损害人类健康安全的重要疾病被称为 CHD。且伴随生活水平的改善与提升、饮食结构的不合理、工作模式的改变、心理压力的增加以及体育锻炼时间的减少, CHD 的发病年龄逐渐趋于年轻化, 美国的一项社区动脉粥样硬化风险监测研究中表明, 患有心梗的年轻患者越来越多[2], CHD 已不再是当初人们固有认知当中的老年疾病。关于冠心病的“年轻”的定义存在差异, 目前没有普遍接受的年龄界限。“年轻”一词的范围从 ≤ 40 岁到 ≤ 55 岁。在心血管病学的所有流行病学研究中, 最受到认可的是《弗雷明汉心脏研究》, 该研究报告认为: “年轻”型冠心病和心梗定义为 < 55 岁。往年文献报道中, 年龄划分多数以 WHO 中的标准来定义青年与中年, 即青年(< 44 岁), 中年($45\sim 59$ 岁), 老年($60\sim 89$ 岁)和高龄(> 90 岁) [3]。目前中青年人群是社会及家庭的中流砥柱, 一旦患病将给社会和家庭带来巨大的负担。然而现有的筛查工具常忽略最有可能发展为 CHD 的年轻患者, 从而低估了中青年冠心病的患病率, 错过了早期干预的机会[4]。最近的一项回顾性研究表明, 与过去相比, 中国年轻冠心病患者的主要心血管不良事件(Major adverse cardiovascular events, MACEs)和心源性死亡的发生率总体呈增长趋势[5]。因此, 对于中青年冠心病患者的相关研究尤为重要。

2. 脂蛋白 a 与中青年冠心病

影响冠心病发展的众多脂质包括低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、脂蛋白(a) [Lp(a)]、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、甘油三酯(Triglyceride, TG), 其中, 高水平的 Lp(a)已被证实可作为 CHD 的独立危险因素, 可以预测冠心病患者的心血管事件及严重程度, 它也被认为是受控 LDL-C 的残留风险, 即使在降脂治疗达到 LDL-C 目标值的患者中, Lp(a)也是独立于 LDL-C 的危险因素[6], 同时其浓度与早发冠心病患者的病变严重程度也显著相关[7]。

在一项孟德尔随机化分析中遗传预测 Lp(a)质量浓度的变化与冠心病风险关系呈线性相关, 研究表明 Lp(a)浓度每降低 10 mg/dL, 所患有冠心病的概率降低 5.8% [8]。一项基于哥本哈根城市心脏研究和该市一般人口研究分析证实, Lp(a)水平 > 30 mg/dL 时心肌梗死风险升高。Lp(a)水平 > 100 mg/dL 的受试者发

生心肌梗死的风险相比 <5 mg/dL 的受试者增加 2.4 倍[9]。根据其于动脉粥样硬化和心血管事件的独立关联, 在冠心病人群研究中已被建议作为潜在的治疗靶点, 而其水平在很大程度上取决于编码 apo(a)的 Lp(a) 基因(LPA)位点的变异[10]。

CHD 发病机制中以冠状动脉粥样硬化斑块为特征的动脉粥样硬化是常见病因。我国一项探究 CHD 患者冠脉影像学特征与血清 Lp(a)的相关性的研究显示, 血清中 Lp(a)水平随着冠状动脉狭窄程度越严重、斑块稳定性越低, 其水平趋势也越高, 表明在冠状动脉狭窄及斑块发生发展过程中 Lp(a)发挥了明显作用[11], Lp(a)不仅与斑块易损性相关, 可以评估斑块性质与稳定性[12], 还与低衰减斑块(作为坏死核心的标志)的快速进展独立相关, 在稳定的冠状动脉疾病患者中, Lp(a)通过促进易损斑块表型的进展来增加动脉粥样硬化心血管疾病(Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD)风险[13]。急性冠脉综合征(Acute Coronary Syndrome, ACS)是冠状动脉粥样硬化不稳定斑块破裂或糜烂所导致冠状动脉内急性血栓形成而引起的心脏急性缺血临床综合征[14]。中青年 CHD 患者的冠脉斑块多为含有大量泡沫细胞的软斑块, 其纤维帽较薄、含有大量的脂质核心与炎症细胞的浸润, 且斑块内新生血管丰富、病变累及的范围局限, 加之其冠脉侧支循环多未建立、机体的代偿机制的完善, 均可引起冠脉缺血, 甚至发生斑块破裂, 导致血管闭塞, 易造成心肌细胞缺血、缺氧、坏死, 从而预后及发生 MACEs 的相比于传统的老年人群要差得多[15][16][17]。即使在 LDL-C 控制良好($LDL-C \leq 1.4$ mmol/L)的患者中, Lp(a)水平与 MACE 和心肌梗死复发独立相关。一项涉及 3000 多例病例对照研究中指出[18], Lp(a)每增加 10 mg/dL, <45 岁的年轻人发生 ACS 的可能性增加 4%, 45~60 岁的中年人发生 ACS 的概率增加 2%。即使调整常见危险因素后, Lp(a)升高仍与年轻人和中年人发生 ACS 的可能性增加相关, 表明 Lp(a)是 45 岁以下人群发生 ACS 的独立危险因素, Lp(a)增高可使 ACS 的发病风险增加 3 倍。

3. 脂蛋白 a 概述

Lp(a)是一种由低密度脂蛋白(LDL)颗粒的载脂蛋白 B 和糖蛋白载脂蛋白(a) [apo(a)]组成的脂蛋白, 两者之间以二硫键共价结合。apo(a)是一种高度糖化的亲水蛋白质, 主要的合成部位在肝脏细胞表面, 占 Lp(a)总量的 25%~40%, 但其组装地点尚无明确定论, 肝细胞内或血液循环内完成都有可能。apo(a)肽链不同长度决定了 LPA 的多态性。存在于 6 号染色体上的载脂蛋白(a)基因, 横跨超过 130 kb 区域, 带有多个编码序列的 Kringles 结构域[kringle I-V (KI-KV)], 每个 KIV 单元由两个外显子组成, 外显子由一个长内含子隔开, 其长度取决于其所在的 KIV 类型。apo(a)有 2 个 K 结构域(KIV/KV), 包括 kringle V 结构域和同源的 10 个 kringle IV (K IV)结构域。其中包括一个极多态相似环饼的 KIV-2 拷贝数(KIV2-CN)中每条染色体重复多次, 其增加直接引起 apo(a)大小增加, 造成载脂蛋白(a)蛋白中的载脂蛋白(a)基因具有广泛的异质性[19]。由于蛋白质改变了其折叠、运输和分泌, 因此在不同个体间 Lp(a)相对分子质量的大小和 Lp(a)的高低水平存在较大的不同, 这是由血浆 Lp(a)水平与 apo(a)的大小呈反向相关影响并决定的[20][21]。不同种群之间 Lp(a)浓度的分布是不对称的, 个体间的差异显著, 白种人的水平一般较非裔美国人的水平低[22]。血清 Lp(a)浓度主要通过载脂蛋白(a)的合成速率来测定, 而不是载脂蛋白(a)的降解速率。Lp(a)分解代谢途径尚不清楚。现在, 在一些接受肝移植治疗的患者身上证明, 肝脏被认为是清除血液循环中 Lp(a)的主要器官, 有研究已经确定了清道夫受体 B-1 (SR-B1)与纤溶酶原受体 PlgRKT 在 Lp(a)的脂质摄取与代谢中发挥一定作用, 但整个 Lp(a)颗粒中涉及的多种受体仍然难以研究透彻, 负责 Lp(a)清除的受体和机制仍未明确[23]。还有一些用小鼠模型进行的研究表明肾脏同样参与其中。此外, 人体动力学研究表明, Lp(a)的分解代谢相比 LDL 的速度慢, 与 Lp(a)浓度无关[7]。由于 Lp(a)颗粒大小的异质与不均匀性, Lp(a)浓度的测定具有一定局限性, 目前尚没有标准化的通用方法测定血清或血浆 Lp(a)水平, 测量脂蛋白(a)的标准免疫测定法缺乏严格验证, 对载脂蛋白(a)异构体的敏感性不高, 从而使许多研究结果

无法得到统一,并导致缺乏识别存在冠状动脉疾病高风险的个体或旨在降低 Lp(a)水平的干预措施的共同切入点。华盛顿大学医学部通提出了一种免疫测定的优化方法,即 Denka 试剂盒,该试剂盒使用 5 各独立的标准用于校准不同仪器所带来的误差,最后测定的值与 ELISA 法获得的 Lp(a)值偏差较小,表明获得的结果具有良好的一致性[24]。有研究指出,Lp(a)在被控制在<30 mg/dl 的水平时,其介导的致病风险可以忽略不计[25]。为了更好识别心血管高危人群,2010 年欧洲动脉粥样硬化学会共识声明中指出,成人应至少测量一次 Lp(a),对于有缺血性卒中史或有早发 ASCVD 家族史或高 Lp(a)家族史且无其他可识别危险因素的青年,也建议进行筛查[26]。

4. Lp(a)的致病机制

LDL 与 Lp(a)拥有相同的结构,即 apoB,在每颗粒 LDL 或 Lp(a)中仅以一个单位存在。在 LDL 中,apoB 是唯一的蛋白质成分;而在 Lp(a)中,apoB 与 apo(a)共价结合。为避免不同测量方法带来的校准问题,最近瑞典哥德堡大学的 Iias Björnsön 团队基于 apoB 水平与冠心病之间的关系进行描述[27],通过遗传分析的方法评估 Lp(a)-apoB 和 LDL-apoB 水平,提示 Lp(a)-apoB 的动脉粥样硬化性比 LDL-apoB 高 6.6 倍,即当每个颗粒中 apoB 的含量相同时,Lp(a)可增加 ASCVD 风险 6.6 倍,Lp(a)很大比例代表了的高危人群中进行药物干预的关键目标。同期的另一项美国哈佛大学的队列分析中,它们从总 apoB 数量中减去 Lp(a)的颗粒量数,以作为非 Lp(a)血脂的颗粒数,从而得出结论[28]:非 Lp(a)-apoB 每升高 100 nmol/L,风险增加 5%,而 Lp(a)每升高 100 nmol/L,主要心血管事件风险增加 24%。Lp(a)颗粒对患病风险的贡献比不含 Lp(a)载脂蛋白的颗粒高出近五倍,表明 Lp(a)升高是高危人群的重要风险驱动因素[29]。这两项研究提供了证据证明 Lp(a)颗粒比 LDL 颗粒更易导致动脉粥样硬化,也为降低 Lp(a)的靶向治疗提供了坚实的理论依据。

Lp(a)促进冠心病形成和发展的机制包括以下几点:1) Lp(a)由纤溶酶原基因进化而来,与纤溶酶原具有相似的结构,但纤溶酶原包括 5 个 kringle (KI-KV)和一个蛋白酶结构域,而 Lp(a)不含有 KI、KII 或 KIII。其通过损伤的动脉内皮进入动脉壁后,可以竞争性的抑制纤溶酶原的激活,从而干扰其作为纤溶酶可以溶解纤维蛋白的作用,间接促进了血栓栓塞的形成[25]。2) Lp(a)与 LDL-C 同为脂质蛋白分子,与氧化型低密度脂蛋白胆固醇(ox-LDL)相同,其可以运载大量的胆固醇,与清道夫受体相结合,借助血管内皮细胞的胞饮作用运输至内膜下,引起平滑肌细胞增生,向巨噬细胞分化后积累胆固醇,形成泡沫细胞,引起结缔组织增生,促进动脉粥样硬化的发生;此外,其可以与 LDL-C 相似的速度进入内膜,但与 LDL-C 相比,Lp(a)对动脉表面的蛋白聚糖与纤维连接蛋白的相互作用与亲和力更强,使其在血管壁上停留时间延长后,损伤能力大大增加,更有效的诱导动脉粥样硬化[30]。3) Lp(a)同时也是一种促炎因子[22],其风险主要由含有 OxPL (氧化磷脂)的含量决定,血浆中 50%的 OxPL 与 Lp(a)有关,其可以共价结合与 Lp(a)上的 K5 片段的赖氨酸残端,启动血管内皮细胞表达和合成多种促炎趋化因子,进而使促炎症反应基因激活;Lp(a)可以诱导巨噬细胞中的各种炎症因子的表达,促进如肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-8 (IL-8)与单核细胞的募集[31] [32],从而引发相关炎症级联反应在血管壁的发生[33],相比于与大同种异构体结合,与小同种异构体结合与的心血管疾病风险关联更高[34]。不但如此,OxPL 还能引起巨噬细胞的凋亡,引起斑块的不稳定与脆性增加。国外一项队列研究对患有不同严重程度 CAD 的患者进行详细的表型分析和随访,进一步深入证明与解释 Lp(a)在心血管发病机制中的作用,并证实了在接受冠状动脉造影的高危队列患者中筛查 Lp(a)的意义[35]。

5. Lp(a)基因单核苷酸多态性与冠心病

Lp(a)浓度主要由单个基因(LPA)控制,LPA 是人类基因中多态性最高的基因之一,上文中已提出 apo(a)大小多态性即 KIV 型 2 拷贝数变异(KIV-2 CNV)是 Lp(a)水平的主要决定因素,KIV-2 具有大约 40 种不

同的等位基因, 可以形成约 1600 种可能的基因型。在整体趋势上, KIV-2 的拷贝数与 Lp(a)浓度负相关, KIV-2 拷贝数越多, Lp(a)浓度越低, >22 个 KIV-2 拷贝的异构体的 Lp(a)浓度是<22 个的 1/5, 可能的生物学机制是由于高分子量异构体 Apo(a)无法在内质网中正常成熟, 并在分泌之前被降解导致[36]。KIV-2 CNV 可以单独解释 Lp(a)浓度变化的一部分(19%~77%), KIV-2 重复数与 Lp(a)水平之间存在因果关系, 而 Lp(a)水平的高浓度是冠心病的危险因素。在一些人群中, 短 KIV-2 CNV 等位基因已被证明与冠心病风险增加有关[37]。人群中 Lp(a)水平的差异在个体之间可以达到上千倍, 40%~70%的 Lp(a)水平差异可以归因于 KIV-2 CNV, 此外, 还有很多 SNP 发挥着作用。但是, 由于 LPA 复杂的基因组结构, 一些功能性单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)往往被 KIV-2 CNV 的作用所掩盖, 这给研究造成了很大的困扰[38]。

此外, 除了 KIV2-CNV 之外, 在更宽的 LPA 区域(LPA SNPs)中存在的几种 SNP 与小的 Lp(a)亚型和 Lp(a)浓度也有明显关联。全基因组关联研究(GWAS)已经确定了 200 多种 SNP, 其患病率和对 Lp(a)水平的影响也各有不同。由特定遗传变异组成的 LPA 遗传风险评分也与 CAD 和未来心血管疾病事件相关, 其中两个 Lp(a) SNP (例如 rs10455872 和 rs3798220)占所得 Lp(a)水平的 36% [10]。我国一项关于 Lp(a)基因多态性与冠心病相关性的 Meta 分析中, 证明 Lp(a)基因 rs10455872 和 rs3798220 多态性与冠心病的高风险显著关联[20], 这两种 snp 都与较少的 KIV2 重复、较小的 apo(a)异构体和 Lp(a)高浓度有关。英国利用等位基因频谱上的遗传变异和 3 个大型数据源来评估遗传降低 Lp(a)平的表型后果, 得出 1 个标准差基因降低 Lp(a)水平(28 mg/dL)可降低 29%的冠心病风险的结论[39]。

冠状动脉钙化是 CAD 的重要预测因子, 在调整了各种危险因素(包括年龄、性别、血压、体重指数、吸烟、糖尿病、血脂以及抗高血压药物和降脂药物)之后, rs10455872 与冠状动脉钙化之间的关联仍然显著[40]。国外一项针对急性冠脉综合征患者的研究中, Lp(a)升高在大部分人群中很明显, 并且与低年龄、过早的冠状动脉疾病和既往血运重建提示进行性冠状动脉疾病有关[41]。国外相关文献指出, 与没有 SNP 的患者相比, 患有冠心病且携带与 Lp(a)浓度增加相关的 SNP 的患者更有可能更早发病, 并且更容易在冠状动脉树外出现动脉粥样硬化表现[42]。一项针对载脂蛋白(A)亚型调整后的 Lp(a)浓度的全基因组关联荟萃分析不仅指出两种常见的次要等位基因 rs10455872 和 rs3798220snp 的携带者有更高的 Lp(a)水平, 从而有更高的患冠心病的风险, 还提出了以前从未被发现的一种 SNP, rs186696265 对 Lp(a)的效应大小最高, 在 CAD 风险方面, 其似乎至少相当于甚至优于众所周知的 SNP [43]。国外利用主题建模确定 Lp(a)遗传变异和疾病表型之间的关系中也表明 LPA 中 rs10455872 与未来心血管疾病和高脂血症相关的主题呈正相关, 还可以预测降脂治疗时残留的未来心血管疾病风险[44]。

Raimund Erbel 与 Matthew Budoff 指出[45], 冠状动脉钙化(CAC)是 CAD 早期筛查的重要指标, 其严重程度与动脉粥样硬化斑块负荷密切相关; 美国的一项多中心研究和登记表明, 随访期间心肌梗死的风险随着 CAC 的增加而增加, 表明 CAC 的程度可以更好地对未来心血管疾病事件发生风险进行有效预测。主动脉瓣钙化(AVC)与心肌梗死和心血管死亡风险增加相关, 是冠状动脉粥样硬化的早期标志。一项在墨西哥混血人群体中进行的研究表明[46], LPA 基因的 rs10455872-G 等位基因与高 Lp(a)水平与 AVC 有显著且独立的关联。两项采用孟德尔随机化设计的研究报道了 LPA 基因变异(rs10455872)与主动脉瓣钙化疾病之间的显著关联, 这些研究表明 Lp(a)与主动脉瓣钙化风险之间存在因果关系[41] [47]。此外, 有研究表明 rs10455872 与 CAC 的相关性即使在调整危险因素后仍显著相关, 提示 rs10455872 SNP 可能通过升高的 Lp(a)水平, 在促进动脉粥样硬化的发展导致脑血管疾病中发挥作用[48]。

6. Lp(a)的治疗

多年来, 关于 Lp(a)的治疗进展主要包括生活方式的改变、烟酸、载脂蛋白(B)、反义寡核苷酸和前

蛋白转化酶枯草溶菌(Proprotein convertase subtilisin/kexin type-9, PCSK9)抑制剂, 但显著成效均未得到有效证明。尽管目前降低 Lp(a)的治疗方法只有少数, 但直接针对 Lp(a)的治疗方法仍在评估, 这为 Lp(a)成为可改变的危险因素提供了可能性, 同时鼓励了降低 Lp(a)的治疗干预措施的使用以及许多药物的开发[49]。

一项使用孟德尔随机化方法评估了所需的 Lp(a)降低与冠心病风险降低的相关性[50], 提出 Lp(a)降低 65.7 mg/dL 与治疗性 LDL-C 水平减少约 40 mg/dL 有着相同的临床获益, 此外遗传估计 Lp(a)的水平每降低 10 mg/dL, 冠心病短期风险降低 3.7%, 终生风险可降低 8.8%, 这相当于冠心病风险短期内降低 22%, 在整个生命周期内冠心病风险降低 45%。目前临床上最有效的降低 Lp(a)的干预措施是脂蛋白分离。除了降低 Lp(a)外, 脂蛋白分离可将 LDL 的水平减少 50%以上[51]。一项针对上万例患者的 43 项随机对照试验针对 PCSK9 的单克隆抗体的试验数据显示 PCSK9 单克隆抗体可使 Lp(a)水平适度降低 25%至 30% [52] [53]。烟酸作为最广泛使用的显著降低 Lp(a)的治疗方法, 不仅可以降低 Lp(a)水平降低 25%~40%, 还可降低 LDL, 提高 HDL。为了更大程度地降低心血管风险, 美国已被广泛用于他汀类药物治疗的辅助药物。但目前现有的试验证明两者联合用药多带来的临床获益微乎其微。烟酸同时可导致 HDL-C 升高、ApoB 相关的脂颗粒的降低, 故烟酸是否可以降低 Lp(a), 其临床作用仍未能体现。我国目前临床对烟酸降 Lp(a)的案例报道相对较少[54]。关于当前降低 Lp(a)水平的治疗手段, 缺乏明确的临床数据与机制依据作支撑, 当前降低 LDL 与 apoB 水平的方法, 并不能有效降低高水平 Lp(a)带来的相关心血管风险。

目前研究提出了一种降低 Lp(a)的新型方案, 即短干扰 RNA siRNA, SLN360, 通过与 LPA mRNA 结合, 减少肝脏中由 LPA 基因编码载脂蛋白(a)的产生, 从而降低血浆 Lp(a)生成, 可使 Lp(a)水平降低程度高达 90%以上, 但国际上关于其的研究仍处于早期开发与临床试验的初级阶段, 还需在临床治疗上进行更长周期的观察来判断其安全性和可行性[55]。另外研究的一项载脂蛋白(a)特异性的反义寡核苷酸, 即 Pelacarsen, 一项 II 期试验发现, 其治疗可降低血浆 Lp(a)水平高达 80%。其作用机制与 SLN360 相类似。它的 III 期试验正在进行中, 将有助于阐明其在改善已确诊心血管疾病患者心血管预后方面的潜在作用[56]。

7. 小结

随着冠心病发病年龄的年轻化, 我们认为 Lp(a)在中青年冠心病患者中可成为研究的新领域。因此, 本综述旨在讨论 Lp(a)与中青年冠心病的相关性, 为中青年冠心病患者的预防提供相关依据, 为干预治疗靶点提供新的方向。

参考文献

- [1] 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 2022 概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
- [2] Arora, S., Stouffer, G.A., Kucharska-Newton, A., *et al.* (2019) Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized with Acute Myocardial Infarction: The ARIC Community Surveillance Study. *Circulation*, **138**, 1047-1056. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137>
- [3] Ahmad, O., Boschipinto, C., Lopez, A., *et al.* (2001) Age Standardization of Rates: A New WHO Standard. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper Series: No. 31. <https://doi.org/10.17016/IFDP.2001.712>
- [4] Smith, C.L., Seigerman, M., Adusumalli, S., *et al.* (2021) Evolution and Outcomes of Premature Coronary Artery Disease. *Current Cardiology Reports*, **23**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01457-8>
- [5] Wang, X., Gao, M., Zhou, S., *et al.* (2017) Trend in Young Coronary Artery Disease in China from 2010 to 2014: A Retrospective Study of Young Patients ≤ 45 . *BMC Cardiovascular Disorders*, **17**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0458-1>
- [6] Hoogeveen, R.C. and Ballantyne, C.M. (2021) Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a),

- and Inflammation. *Clinical Chemistry*, **67**, 143-153. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa252>
- [7] Tada, H., Takamura, M. and Kawashiri, M.A. (2019) Lipoprotein(a) as an Old and New Causal Risk Factor of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **26**, 583-591. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17034>
- [8] Burgess, S., Ference, B.A., *et al.* (2018) Association of LPA Variants with Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiology*, **3**, 619-627. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1470>
- [9] Nordestgaard, B.G. and Langsted, A. (2016) Thematic Review Series: Lipoprotein (a): Coming of Age at Last: Lipoprotein (a) as a Cause of Cardiovascular Disease: Insights from Epidemiology, Genetics, and Biology. *Journal of Lipid Research*, **57**, 1953-1975. <https://doi.org/10.1194/jlr.R071233>
- [10] 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>
- [11] 周鹏, 王烁, 任艳玲. 冠心病患者冠状动脉 CT 特征与血清脂蛋白(a)、脂联素、PTX3 的相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(2): 244-248.
- [12] 桑国耀, 王丽娟, 张裕祥. 血清 sCD14、Lp(a)、Gal-3 与冠状动脉粥样硬化血管内皮功能及斑块易损性的关系分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(18): 1929-1934.
- [13] 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>
- [14] Chua, S.K., Hung, H.F., Shyu, K.G., *et al.* (2010) Acute ST-Elevation Myocardial Infarction in Young Patients: 15 Years of Experience in a Single Center. *Clinical Cardiology*, **33**, 140-148. <https://doi.org/10.1002/clc.20718>
- [15] Zeitouni, M., Clare, R.M., Chiswell, K., *et al.* (2020) Risk Factor Burden and Long-Term Prognosis of Patients with Premature Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e017712. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017712>
- [16] 郑刚. 冠状动脉粥样硬化斑块特征与临床预后相关性研究的进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(3): 317-320.
- [17] 申华, 张黛, 杜侯, 等. 光学相干断层成像下青年女性急性冠状动脉综合征患者的斑块特征分析[J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38(4): 365-369.
- [18] 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>
- [19] 付琳, 李瑾. 载脂蛋白基因多态性与冠心病发病风险关系的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(4): 667-672.
- [20] 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.
- [21] Zekavat, S.M., Ruotsalainen, S., Handsaker, R.E., *et al.* (2020) Publisher Correction: Deep Coverage Whole Genome Sequences and Plasma Lipoprotein(a) in Individuals of European and African Ancestries. *Nature Communications*, **11**, Article No. 1715. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15236-6>
- [22] Cybulska, B., Kosiewicz-Latoszek, L., Penson, P.E., *et al.* (2020) What Do We Know About The Role of Lipoprotein(a) in Atherogenesis 57 Years after Its Discovery? *Progress in Cardiovascular Diseases*, **63**, 219-227. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.004>
- [23] Sharma, M., Redpath, G.M., Williams, M.J.A., *et al.* (2017) Recycling of Apolipoprotein(a) after PlgRKT-Mediated Endocytosis Lipoprotein(a). *Circulation Research*, **120**, 1091-1102. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.310272>
- [24] 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>
- [25] 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>
- [26] 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>
- [27] Björnson, E., Adiels, M., Taskinen, M.R., *et al.* (2024) Lipoprotein(a) Is Markedly More Atherogenic than LDL: An Apolipoprotein B-Based Genetic Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, **83**, 385-395. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.039>

- [28] Marston, N.A., Melloni, G.E.M., Murphy, S.A., *et al.* (2024) Per-Particle Cardiovascular Risk of Lipoprotein(a) vs Non-Lp(a) Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins. *Journal of the American College of Cardiology*, **83**, 470-472. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.836>
- [29] Tsimikas, S. and Bittner, V. (2024) Particle Number and Characteristics of Lipoprotein(a), LDL, and apoB: Perspectives on Contributions to ASCVD. *Journal of the American College of Cardiology*, **83**, 396-400. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.008>
- [30] Kiechl, S. and Willeit, J. (2010) The Mysteries of Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease Revisited. *Journal of the American College of Cardiology*, **55**, 2168-2170. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.048>
- [31] Labudovic, D., Kostovska, I., Trajkovska, K.T., *et al.* (2019) Lipoprotein(a)—Link between Atherogenesis and Thrombosis. *Prague Medical Report*, **120**, 39-51. <https://doi.org/10.14712/23362936.2019.9>
- [32] Sabbah, N., Jaisson, S., Garnotel, R., *et al.* (2019) Small Size Apolipoprotein(a) Isoforms Enhance Inflammatory and Proteolytic Potential of Collagen-Primed Monocytes. *Lipids in Health and Disease*, **18**, Article No. 166. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1106-4>
- [33] Jang, A.Y., Han, S.H., Sohn, I.S., *et al.* (2020) Lipoprotein(a) and Cardiovascular Diseases—Revisited. *Circulation Journal*, **84**, 867-874. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0051>
- [34] Van Der Valk, F.M., Bekkering, S., Kroon, J., *et al.* (2016) Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation*, **134**, 611-624. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838>
- [35] Knig, M., Joshi, S., Leistner, D.M., *et al.* (2019) Cohort Profile: Role of Lipoproteins in Cardiovascular Disease—The LipidCardio Study. *BMJ Open*, **9**, e030097. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030097>
- [36] Coassin, S. and Kronenberg, F. (2022) Lipoprotein(a) beyond the Kringle IV Repeat Polymorphism: The Complexity of Genetic Variation in the LPA Gene. *Atherosclerosis*, **349**, 17-35. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.003>
- [37] Schmidt, K., Noureen, A., Kronenberg, F. and Utermann, G. (2016) Structure, Function, and Genetics of Lipoprotein(a). *Journal of Lipid Research*, **57**, 1339-1359. <https://doi.org/10.1194/jlr.R067314>
- [38] Ruscica, M., Sirtori, C., Corsini, A., *et al.* (2021) Lipoprotein(a): Knowns, Unknowns and Uncertainties. *Pharmacological Research*, **173**, Article ID: 105812. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105812>
- [39] Emdin, C.A., Khera, A.V., Natarajan, P., *et al.* (2016) Phenotypic Characterization of Genetically Lowered Human Lipoprotein(a) Levels. *Journal of the American College of Cardiology*, **68**, 2761-2772. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.033>
- [40] Thanassoulis, G., Campbell, C.Y., Owens, D.S., *et al.* (2013) Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 503-512. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109034>
- [41] Jubran, A., Zetser, A. and Zafrir, B. (2019) Lipoprotein(a) Screening in Young and Middle-Aged Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome. *Cardiology Journal*, **26**, 511-518. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2018.0106>
- [42] Zewinger, S., Kleber, M.E., Tragante, V., *et al.* (2017) Relations between Lipoprotein(a) Concentrations, LPA Genetic Variants, and the Risk of Mortality in Patients with Established Coronary Heart Disease: A Molecular and Genetic Association Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **5**, 534-543. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30096-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30096-7)
- [43] Mack, S., Coassin, S., Rueedi, R., *et al.* (2017) A Genome-Wide Association Meta-Analysis on Lipoprotein(a) Concentrations Adjusted for Apolipoprotein(a) Isoforms. *Journal of Lipid Research*, **58**, 1834-1844. <https://doi.org/10.1194/jlr.M076232>
- [44] Zhao, J., Feng, Q.P., Wu, P., *et al.* (2018) Using Topic Modeling via Non-Negative Matrix Factorization to Identify Relationships between Genetic Variants and Disease Phenotypes: A Case Study of Lipoprotein(a) (LPA). *Cold Spring Harbor Laboratory*, **14**, e0212112. <https://doi.org/10.1101/335745>
- [45] Erbel, R. and Budoff, M. (2012) Improvement of Cardiovascular Risk Prediction Using Coronary Imaging: Subclinical Atherosclerosis: The Memory of Lifetime Risk Factor Exposure. *European Heart Journal*, **33**, 1201-1213. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs076>
- [46] Cardoso-Salada, G., Fragoso, J.M., Lale-Farjat, S., *et al.* (2019) The Rs10455872-G Allele of the LPA Gene Is Associated with High Lipoprotein(a) Levels and Increased Aortic Valve Calcium in a Mexican Adult Population. *Genetics and Molecular Biology*, **42**, 519-525. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2017-0371>
- [47] Arsenault, B.J., Boekholdt, S.M., Dubé, M.P., *et al.* (2014) Lipoprotein(a) Levels, Genotype, and Incident Aortic Valve Stenosis a Prospective Mendelian Randomization Study and Replication in a Case-Control Cohort. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, **7**, 304-310. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000400>
- [48] Pechlivanis, S., Mahabadi, A.A., Hoffmann, P., *et al.* (2020) Association between Lipoprotein(a) (Lp(a)) Levels and

- Lp(a) Genetic Variants with Coronary Artery Calcification. *BMC Medical Genetics*, **21**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01003-3>
- [49] Gencer, B., Kronenberg, F., Stroes, E.S., *et al.* (2017) Lipoprotein(a): The Revenant. *European Heart Journal*, **38**, 1553-1560. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx033>
- [50] Claudia, L., Kronenberg, F., *et al.* (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>
- [51] Reyes-Soffer, G., Ginsberg, H.N., Berglund, L., *et al.* (2022) Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **42**, e48-e60. <https://doi.org/10.1161/ATV.000000000000147>
- [52] 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>
- [53] Ruscica, M., Tokgozoglul, L., Corsini, A., *et al.* (2019) PCSK9 Inhibition and Inflammation: A Narrative Review. *Atherosclerosis*, **288**, 146-155. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.015>
- [54] 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>
- [55] Nissen, S., Wolski, K., Balog, C., *et al.* (2022) Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals with Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels. *JAMA*, **327**, 1679-1687. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5050>
- [56] Mehta, A. and Shapiro, M.D. (2022) Apolipoproteins in Vascular Biology and Atherosclerotic Disease. *Nature Reviews Cardiology*, **19**, 168-179. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00613-5>