

脂蛋白 a 在心血管疾病中的研究新进展

李婕^{ID}, 丁虎^{*ID}

430030 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科

*通信作者: 丁虎, 教授/博士生导师; E-mail: dingo8369@163.com



扫描二维码
查看原文

【摘要】 脂蛋白 a [Lp (a)] 升高与动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 显著相关, 但降低 Lp (a) 的临床药物能否降低 ASCVD 发生风险尚不明确。本文系统综述了 Lp (a) 的结构、功能、遗传学特性以及检测现状, 探讨了 Lp (a) 与 ASCVD、主动脉瓣狭窄以及其他心血管疾病之间的关联性, 并总结了降 Lp (a) 的治疗新进展。Lp (a) 的结构组成表明, Lp (a) 可能具有促进动脉粥样硬化、抑制纤溶反应和促进炎症的作用。遗传学和流行病学研究的多种证据支持, Lp (a) 与 ASCVD 以及主要不良心血管事件风险增加显著相关。此外, Lp (a) 还与主动脉瓣狭窄等其他心血管疾病相关。目前, 一些新兴的降 Lp (a) 药物正在临床试验阶段, 可能进一步降低心血管残余风险。本文希望能够为 Lp (a) 的研究提供新思路, 并为血脂监测与管理提供依据。

【关键词】 心血管疾病; 动脉粥样硬化; 脂蛋白 a; 遗传学; 主要不良心血管事件; 降脂蛋白 a 药物

【中图分类号】 R 54 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0171

Latest Progress of Lipoprotein (a) in Cardiovascular Diseases

LI Jie, DING Hu*

Department of Cardiovascular Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

*Corresponding author: DING Hu, Professor/Doctoral supervisor; E-mail: dingo8369@163.com

【Abstract】 Lipoprotein (a) [Lp (a)] is significantly related to atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), but it is unclear whether clinical agents that lower Lp (a) can reduce the risk of ASCVD. Here, we systematically reviewed the structure, function, genetic characteristics and detection status of Lp (a), discussed the relationship of Lp (a) with ASCVD, aortic valve stenosis and other cardiovascular diseases, and summarized new advance of Lp (a)-lowering therapies. The structural composition of Lp (a) indicates that Lp (a) may promote atherosclerosis, inhibit fibrinolytic reaction and promote inflammation. Multiple evidence from genetic studies and epidemiological studies supports that Lp (a) is significantly associated with an increased risk of ASCVD and major adverse cardiovascular events. In addition, Lp (a) is also associated with other cardiovascular diseases such as aortic valve stenosis. At present, several emerging drugs that lower Lp (a) are in clinical trials and may further reduce residual cardiovascular risk. This paper hopes to offer new thought for the study of Lp (a), and provide a basis for the monitoring and management of blood lipids.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Atherosclerosis; Lipoprotein (a); Genetics; Major adverse cardiovascular events; Lipoprotein (a)-lowering drugs

由于我国人口结构趋向高龄化以及居民生活习惯不断改变, 动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的发病率和死亡人数持续上升, 严重威胁国民生命健康^[1]。血脂异常是 ASCVD 的重要危险因素, 近年来, 我国国

民血脂异常患病率不断增加, 血脂管理亟待改善^[2]。即使是在他汀类等降脂药物广泛使用的情况下, 以 ASCVD 为代表的心血管疾病风险仍居高不下, 这部分残余心血管疾病风险主要来源于残余胆固醇和脂蛋白 a

基金项目: “十四五”国家重点研发计划项目 (2021YFC2500604)

引用本文: 李婕, 丁虎. 脂蛋白 a 在心血管疾病中的研究新进展 [J]. 中国全科医学, 2024, 27 (36): 4505-4514, 4521. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0171. [www.chinagp.net]

LI J, DING H. Latest progress of lipoprotein (a) in cardiovascular diseases [J]. Chinese General Practice, 2024, 27 (36): 4505-4514, 4521.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

[Lp(a)]^[3]。Lp(a)包括1分子低密度脂蛋白(LDL)样颗粒和1分子大小各异的载脂蛋白a[Apo(a)],并连接有氧化磷脂(OxPL),其结构组分提示,Lp(a)可能在促进动脉粥样硬化、促进血栓形成以及促进炎症反应中发挥重要作用^[4]。血浆Lp(a)水平主要由遗传因素决定,LPA基因编码Apo(a),通过影响Apo(a)异构体的大小,进而影响血浆Lp(a)水平^[5]。大量研究表明,Lp(a)是ASCVD的独立危险因素^[6-7],且与冠心病的发病、严重程度以及不良预后均显著相关^[8]。Lp(a)测量对于评估心血管疾病风险至关重要,然而Lp(a)水平检测受到Apo(a)大小异质性的影响,并且临床上Lp(a)水平的检测率不高^[9]。此外,目前尚无有效的特异性降低Lp(a)水平的药物应用于临床^[10]。基于上述理论,Lp(a)引起了学者的广泛关注,本文就Lp(a)的结构、功能、遗传学特性、检测现状、与心血管疾病的关系以及降Lp(a)治疗新进展进行系统的总结与阐述。

1 本文文献检索策略

本文以“脂蛋白a”“血脂”“心血管疾病”为关键词,检索万方数据知识服务平台,以“Lipoprotein(a)”或“Lp(a)”为关键词检索PubMed数据库,检索时间设定为2019年1月—2024年2月。纳入标准:符合本文阐述主题的高质量文献,以及所选文献中涉及的其他重要文献;排除标准:与本文主题不相关以及文章内容不严谨的文献。最终纳入104篇文献进行综述。

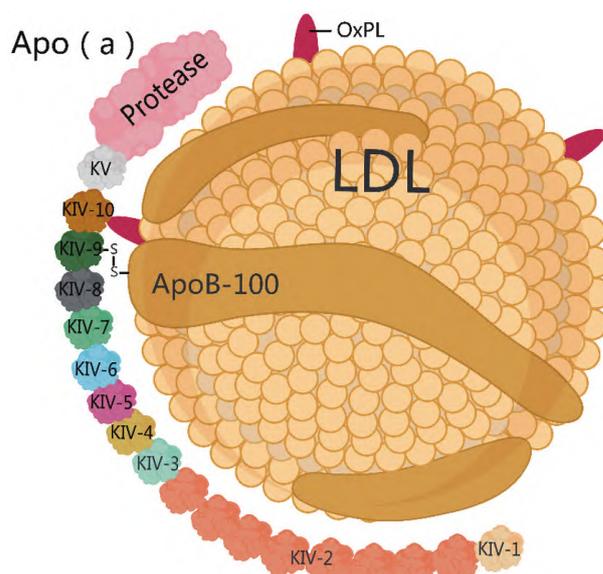
2 Lp(a)概述

2.1 Lp(a)结构

Lp(a)是一种特殊的血浆脂质,由挪威医生BERG^[11]于1963年首次描述。Lp(a)由Apo(a)和包含载脂蛋白B-100(ApoB-100)的LDL类似颗粒按1:1的比例组合而成,两者之间通过二硫键连接,详见图1。Apo(a)由肝细胞合成并分泌,是一种高度多态性的亲水性糖蛋白,大小与Lp(a)水平显著相关^[4]。Apo(a)包含被称为Kringle的环状蛋白质结构,与纤溶酶原(PLG)氨基酸序列具有较高的同源性,但Apo(a)只有Kringle 4型和Kringle 5型两种结构域,而PLG有5种结构域(KI~KV)。KIV具有10种类型,其中KIV-2存在由遗传决定的重复数目变异,导致Apo(a)大小的多样性。Apo(a)还连接有一段无功能的蛋白酶结构域,因而无蛋白水解活性^[10]。此外,Lp(a)与OxPL结合,赋予其促炎活性^[12]。

2.2 Lp(a)功能

目前,Lp(a)的病理生理机制仍不十分清楚。Lp(a)颗粒的结构组分表明,Lp(a)可能连接脂质代谢



注: Apo(a)=载脂蛋白a, LDL=低密度脂蛋白, ApoB-100=载脂蛋白B-100, OxPL=氧化磷脂;此图使用 MedPeer 工作台绘制。

图1 脂蛋白a结构

Figure 1 Structure of lipoprotein (a)

和纤溶系统。Lp(a)可沉积在动脉壁,激活血管单核巨噬细胞和内皮细胞,促进炎性细胞因子释放和黏附因子表达,募集炎症细胞;也可促进血管平滑肌细胞增生,增加泡沫细胞形成;并能与成纤维细胞和细胞外基质成分相互作用,共同促进动脉粥样硬化的发生、发展^[5, 13-15]。Lp(a)还可与多种血小板受体相互作用发挥效应。Lp(a)水平较高的患者,更容易从抗血小板治疗中获益^[16-17]。此外,一项基于载脂蛋白B(ApoB)的遗传学分析显示,Lp(a)的动脉粥样硬化性明显大于LDL^[18]。另有研究表明,Lp(a)是OxPL的优先载体,Lp(a)的OxPL的促炎作用具有致动脉粥样硬化潜能^[12]。OxPL与Lp(a)在动脉和主动脉瓣病变中共定位,并可通过促进内皮功能障碍、脂质沉积、炎症和成骨分化,参与动脉粥样硬化性血栓形成和主动脉瓣钙化^[15]。机制研究表明,Lp(a)水平升高能够使纤维蛋白凝块渗透性降低、结构改变、溶解时间延长,从而抑制纤溶反应^[19-21]。然而,大型遗传学研究表明,Lp(a)与静脉血栓栓塞或血栓形成风险无关^[22-23]。

2.3 Lp(a)遗传特性

Lp(a)水平在不同种族、不同地区以及不同个体之间存在巨大差异^[24-26]。与其他脂蛋白不同,血浆Lp(a)水平受生活方式改变或降脂药物的影响最小,主要由编码Apo(a)的LPA基因决定。LPA基因坐落在人类第6号染色体上,能解释>90%Lp(a)水平的变化^[5]。LPA基因KIV-2段拷贝数目的可变性,是导致血浆中Lp(a)水平变异的重要原因,KIV-2拷贝数越多,Apo(a)蛋白异构体越大,合成效率越低,因而血浆Lp(a)

水平越低^[27]。LPA 基因 K IV -2 拷贝数与 Lp (a) 水平的负性相关关系已被多项研究证实^[28-30]。除 K IV -2 拷贝数外,多种功能性单核苷酸多态性 (SNPs) 变异与 Lp (a) 水平和心血管风险相关,SNPs 和 K IV -2 拷贝数之间以及不同 SNPs 之间存在复杂的相互作用^[27]。一项横断面研究结果表明,对高 Lp (a) 水平个体的一级亲属进行级联筛选,可识别其他 ASCVD 风险个体,这进一步支持 Lp (a) 水平受遗传因素控制^[31]。

2.4 Lp (a) 检测

血浆 Lp (a) 水平主要通过 Apo (a) 特异性免疫检测法进行检测。然而,由于 Apo (a) 的大小特异性,可能导致 Lp (a) 水平被低估或高估。为了实现 Lp (a) 测量的准确性和标准化,使用标准的国际参考试剂和 5 个独立的 Lp (a) 范围较大的标准品,可以减少 Apo (a) 大小对水平测定的影响^[32]。Lp(a)检测有两种报告单位,mg/dL 和 nmol/L,鉴于单个 Lp (a) 组分的质量差异,以 nmol/L 为单位的检测方法被推荐^[9]。此外,一种可绝对定量 Apo (a) 的靶向液相色谱串联质谱 (LC-MS/MS) 检测方法,可作为 Lp (a) 标准化测定的候选参考方法^[33]。

目前,临床上很多医院并未常规检测血浆 Lp (a) 水平。有指南建议,应在特定人群中测量 Lp (a) 水平^[34]。而欧洲动脉粥样硬化学会共识声明建议,成年人应至少测量 1 次 Lp (a) 水平^[35]。芬兰一项青年心血管风险研究表明,青少年时期 Lp (a) 水平升高是中年发生 ASCVD 的危险因素,表明在年轻人中测量 Lp (a) 有助于识别未来 ASCVD 风险较高的个体并提前干预^[36]。综合多项研究和指南,早期测量 Lp (a) 水平,可有助于心血管疾病的预防、风险分层和治疗药物选择。

3 Lp (a) 与心血管疾病的关联

3.1 Lp (a) 与冠心病

多项大型遗传学研究以及观察性队列研究结果表明,血液中 Lp (a) 水平与包括冠心病在内的 ASCVD 风险显著相关^[6-7, 37-38]。且涉及多个种族的大型队列研究显示,无论基线是否存在 ASCVD, Lp (a) 均与 ASCVD 事件风险增加相关^[39]。另有多项研究表明,Lp (a) 与冠状动脉粥样硬化体积、冠状动脉 SYNTAX- I 评分和 Gensini 评分以及多支血管病变冠心病均有关,表明 Lp (a) 水平升高与冠状动脉严重程度密切相关^[8, 40-41]。一项涉及 7 个种族的研究表明,较高的 Lp (a) 水平也与心肌梗死风险增加相关^[25]。此外, Lp (a) 水平对冠心病的预后具有重要影响。在稳定型冠心病患者中,高 Lp (a) 水平可加速冠状动脉斑块的进展,从而影响患者的预后^[42-43]。在心肌梗死患者中,高 Lp (a) 水平也可提高主要不良心血管事件 (MACE) 发生率^[44]。

同时,多项流行病学研究表明,无论基线时是否存在 ASCVD, Lp (a) 水平升高均与 MACE 和冠状动脉血运重建风险增加有关^[45-47]。关于患者糖代谢状态对 Lp (a) 与冠心病预后之间相关性的影响,一项前瞻性研究表明,只有在同时患有糖尿病的心肌梗死患者中, Lp (a) 才与 MACE 风险相关^[44]。而一项多中心研究表明, Lp (a) 水平升高也会影响伴有轻度糖代谢受损的稳定型冠状动脉疾病患者的预后^[43]。两项研究之间研究人群选择不同以及糖代谢状态分类不同,可能是造成两项研究结论稍有差异的主要原因,有待后续研究进一步验证。

虽然有回顾性队列研究未观察到 Lp (a) 与死亡率增加的相关性^[37],但是来自中国的一项前瞻性队列研究发现, Lp (a) 与全因死亡风险和心血管疾病相关死亡风险相关^[48]。一项荟萃分析进一步证明,在普通人群和心血管疾病患者中,较高的 Lp (a) 水平均与较高的全因死亡率和心血管死亡风险相关^[49]。此外,有研究表明,高水平和低水平的 Lp (a) 均与心肌梗死后总死亡率和心血管事件复发的风险增加有关^[50]。

综上所述, Lp (a) 与 ASCVD、冠心病和心肌梗死的发病、冠状动脉狭窄严重程度、不良心血管预后以及全因死亡和心血管死亡风险均显著相关。

另外,也有研究关注 Lp (a) 与超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 的交互作用。先前研究表明, Lp (a) 相关的 ASCVD 风险仅在伴随 hs-CRP 升高时被观察到^[51]。并且,在 hs-CRP 水平升高的冠心病患者中,高 Lp (a) 水平与较差预后的相关性更强^[52]。而欧洲一项基线无相应疾病的前瞻性队列研究结果表明,无论 C 反应蛋白 (CRP) 水平如何,高水平 Lp (a) 均是 ASCVD 和心肌梗死的主要危险因素^[53]。最新研究表明,在无冠心病个体中,无论 hs-CRP 水平如何, Lp (a) 均与冠心病事件显著相关,而在基线时患有冠心病的个体中, Lp (a) 仅在 hs-CRP 水平较高时与冠心病事件复发相关^[54]。由此可见, hs-CRP 是否影响 Lp (a) 与冠心病发病及预后之间的相关性,取决于基线时个体是否患有冠心病。

3.2 Lp (a) 与缺血性卒中

来自中国的一项前瞻性社区队列研究表示, Lp (a) 水平升高加速颈动脉斑块进展,并且导致斑块易损,提示 Lp (a) 可能与缺血性卒中相关^[55]。虽然有回顾性队列研究未发现 Lp (a) 水平与缺血性卒中的关联^[37],但有多项前瞻性队列研究证实 Lp (a) 是缺血性卒中的危险因素^[56-58]。此外,多中心队列研究显示,在有明显动脉硬化疾病的高加索人群中, Lp (a) 升高与脑血管事件复发风险独立相关^[59]。综上所述,多项研究证实 Lp (a) 水平升高与缺血性卒中风险及预后显著相关。

3.3 Lp (a) 与外周动脉疾病 (PAD)

有回顾性队列研究未观察到 Lp (a) 与 PAD 之间的

关联^[37]。而在哥本哈根普通人群研究中,高 Lp(a) 水平增加 PAD 和主要不良肢体事件(MALE)的风险^[60]。另一队列研究也表明,无论基线 hs-CRP 水平如何,较高水平的 Lp(a) 与 PAD 相关^[47]。此外,在接受血运重建术治疗的 PAD 患者中,Lp(a) 水平升高与 MACE 和 MALE 独立相关,独立于低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 水平和他汀类药物的使用^[61]。由此可见,Lp(a) 水平升高显著增加 PAD 的发病风险以及 PAD 患者的不良事件风险。

综上所述,Lp(a) 与 ASCVD(包括冠心病、心肌梗死、缺血性卒中、PAD 等) 发病及预后显著相关,详见表 1。

3.4 Lp(a) 与主动脉瓣狭窄

多项研究证实,Lp(a) 与主动脉瓣狭窄显著相关^[38,53]。关于主动脉瓣狭窄患者的钙化风险,有研究发现,Lp(a) 对轻至中度主动脉瓣狭窄患者的钙化活动无重大影响^[62],也有研究表明,在主动脉瓣狭窄患者中,Lp(a) 和 OxPL 驱动瓣膜钙化和疾病进展^[63]。先前有研究表明,Lp(a) 与主动脉瓣钙化的发生有关,但与进展无关^[64]。而一项荟萃分析结果表明,Lp(a) 水平与主动脉瓣钙化和狭窄发病、进展以及不良预后相关^[65]。综上所述,Lp(a) 与主动脉瓣狭窄显著相关,详见表 2;而 Lp(a) 是否影响主动脉瓣狭窄患者的钙化风险以及主动脉瓣钙化的进展,目前尚有争议,需要进一步研究予以明确。

3.5 Lp(a) 与其他心血管疾病

关于 Lp(a) 与心房颤动的关联,目前研究中存在相反的结论。有研究表明,较高水平的 Lp(a) 与较低的心房颤动发病率相关^[66-67]。而一项大型孟德尔随机化研究表明,Lp(a) 在心房颤动的发展中是一个潜在的因果递质,并且这种效应部分独立于其通过对 ASCVD 的已知影响而影响心房颤动,这表示 Lp(a) 的作用延伸到整个心肌组织^[68]。同时,Lp(a) 水平升高可增加心肌纤维化、心肌瘢痕和左房重构发生率,同样暗示 Lp(a) 可能影响心肌组织^[69]。Lp(a) 与心房颤动的关联以及 Lp(a) 对心肌组织的影响,值得深入探索。

目前没有发现低 Lp(a) 水平是有害的^[70]。但有研究表明,极低 Lp(a) 水平增加 2 型糖尿病的发病风险,而将 Lp(a) 水平最高的 20% 个体的 Lp(a) 水平降至人群中位数,不增加 2 型糖尿病的发病风险^[29]。

4 降 Lp(a) 治疗进展

孟德尔随机化分析显示,降低 Lp(a) 水平可以降低冠心病风险^[71]。一项基于人群的研究显示,在二级预防中,短期内将 Lp(a) 水平降低 50 mg/dL,可使心血管疾病风险降低 20%^[72]。常规用于降脂治疗的他汀

类药物明显升高血浆 Lp(a) 水平^[73]。一项荟萃分析显示,在冠心病高危患者中,与安慰剂相比,他汀类药物对 Lp(a) 相关的心血管事件风险没有影响^[74]。因而,在 Lp(a) 较高的患者中,可使用他汀类药物进一步降低 LDL-C 相关的心血管风险^[75]。然而,目前还没有直接针对 Lp(a) 的药物治疗可用于临床,下面将详细介绍可降低 Lp(a) 水平的药物和治疗方法,以及其治疗地位。

4.1 一般不用于临床的可降低 Lp(a) 的药物

一项临床随机对照试验的荟萃分析显示,缓释烟酸治疗可使受试者 Lp(a) 水平平均降低 23%^[76]。此外,雌激素替代治疗和雌激素受体调节剂他莫昔芬也可降低 Lp(a) 水平^[77-78]。然而,由于以上疗法有一定的不良反应,且对心血管风险的影响不明确,一般不用于临床降低 Lp(a) 水平^[75]。

4.2 临床上可轻中度降低 Lp(a) 的药物

4.2.1 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 Kexin-9(PCSK9) 抑制剂:已被用于降脂治疗的 PCSK9 抑制剂可降低 LDL-C 和 Lp(a) 水平^[79-80]。

在他汀类药物治疗的患者中,PCSK9 抑制剂 Alirocumab 通过加速 Lp(a) 颗粒分解代谢来降低血浆 Lp(a) 水平^[81]。而在他汀类药物治疗的 Apo(a) 水平非常高的患者中,Alirocumab 通过增加清除率和降低产率双重作用来降低血浆 Lp(a) 水平^[80]。此外,Apo(a) 水平与 PCSK9 抑制剂诱导的 Lp(a) 的相对降低呈正相关^[82]。一项 3 期临床研究结果显示,Alirocumab 可通过降低 Lp(a) 水平,从而降低急性冠脉综合征(ACS) 后 MACE 风险,并且不依赖于降低 LDL-C^[79,83]。在基线时 Lp(a) 升高的患者中,从 Alirocumab 治疗降低风险中获益更大^[84]。并且,基线高水平 Lp(a) 患者相较于安慰剂组,Alirocumab 增加 2 型糖尿病发病风险^[85]。Alirocumab 还可降低 PAD 事件风险,尤其是在高 Lp(a) 患者中^[86]。

一项随机临床试验表明,另一种 PCSK9 抑制剂 Evolocumab 可显著降低 Lp(a) 水平,并降低心血管事件风险,并且基线 Lp(a) 水平较高的患者从中获益更大^[87]。此外,抑制 PCSK9 可通过降低 Lp(a) 水平显著降低静脉血栓栓塞(VTE) 的发生风险^[88]。

4.2.2 依折麦布:荟萃分析结果表明,与安慰剂相比,依折麦布可降低原发性高胆固醇血症患者的 Lp(a) 水平,但降低幅度较小,需要进一步探索依折麦布与其他药物联用的效果^[89]。

4.2.3 胆固醇酯转运蛋白(CETP) 抑制剂:CETP 抑制剂能够升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) 水平、降低 LDL-C 水平,进一步降低 ASCVD 患者的不良事件风险^[90]。临床试验证实,在轻度高胆固醇血症患者中,

表 1 Lp(a) 与 ASCVD 的关联性研究汇总
Table 1 Summary of the association study between Lp(a) and ASCVD

疾病类型	研究类型	研究人群	暴露因素	研究结局	研究结论	参考文献
ASCVD	前瞻性研究	UK Biobank 中年人群 (n=374 099)	Lp(a) 和 LPA GRS	ASCVD 事件 (PAD、CAD、MI、缺血性卒中、心血管死亡)	Lp(a) 和 LPA GRS 均与 ASCVD 事件相关	[7]
ASCVD	回顾性队列	欧洲人群 (n=23 398)	Lp(a)	CAD、ASCVD、MACE、死亡率、PAD、缺血性卒中	Lp(a) 与 CAD、ASCVD 和 MACE 相关, 未观察到 Lp(a) 与死亡率、PAD 和缺血性卒中的关联	[37]
ASCVD	前瞻性研究	UK Biobank 人群 (n=413 734)	Lp(a)	致命性/非致命性 CVD、致命性 CVD、CHD、PVD	Lp(a) 与 ASCVD 显著相关	[38]
ASCVD	前瞻性研究	UK Biobank 中年人群 (n=460 506)	Lp(a)	ASCVD 事件	无论基线是否存在 ASCVD, Lp(a) 均与 ASCVD 事件风险相关	[39]
ASCVD	前瞻性研究	UK Biobank 中 ASCVD 患者 (n=32 537)	Lp(a)	MACE	Lp(a) 增加 ASCVD 患者的 MACE 风险	[45]
ASCVD	回顾性队列	美国人群 (n=16 419)	Lp(a)	MACE	无论基线是否存在 ASCVD, Lp(a) 均与 MACE 风险相关	[46]
ASCVD	前瞻性研究	无基线 ASCVD 的 UK Biobank 人群 (n=357 220)	Lp(a)	MACE、MI、缺血性卒中、PAD	无论基线 hs-CRP 水平如何, Lp(a) 均与 MACE、MI、缺血性卒中和 PAD 相关	[47]
ASCVD	前瞻性研究	中国人群 (n=8 525)	Lp(a)	全因死亡率、心血管死亡率	Lp(a) 与全因死亡率和心血管死亡率均相关	[48]
ASCVD	前瞻性研究	基线无相应疾病的哥本哈根一般人群 (n=68 090)	Lp(a)	ASCVD、MI	无论基线 hs-CRP 水平如何, Lp(a) 均与 ASCVD 和 MI 相关	[53]
CAD	前瞻性研究	无 CAD UK Biobank 人群 (n=372 385)	Lp(a)	冠心病事件 (MI、冠状动脉搭桥术或冠状动脉成形术)	Lp(a) 与冠心病事件相关	[6]
CAD	前瞻性研究	接受冠状动脉造影的患者 (n=1 098)	Lp(a)、OxPL-ApoB、OxPL-Apo(a)	多血管 CAD、MACE	Lp(a) 和 OxPL-apoB 与多血管 CAD 相关, 3 种生物标志物均与 MACE 相关	[8]
CAD	随机试验事后分析	有 Lp(a) 和血管内超声结果的个体 (n=3 943)	Lp(a)	冠状动脉粥样硬化体积百分比	Lp(a) 与冠状动脉粥样硬化体积相关	[40]
CAD	横断面研究	接受冠状动脉造影的患者 (n=975)	Lp(a)	SYNTAX-I 评分、Gensini 评分	Lp(a) 与冠脉严重程度相关	[41]
CAD	前瞻性研究	稳定 CAD 患者 (n=191)	Lp(a)	冠状动脉斑块进展	Lp(a) 与冠状动脉低衰减斑块的加速进展有关	[42]
MI	病例对照研究	INTERHEART (心肌梗死组 n=6 086、对照组 n=6 857)	Lp(a)	MI	较高的 Lp(a) 与 MI 风险增加相关	[25]
MI	前瞻性研究	中国接受急诊 PCI 的 STEMI 患者 (n=1 543)	Lp(a)	MACE	在 MI 患者中, Lp(a) 与 MACE 相关	[44]
MI	前瞻性研究	急性 MI 入院患者 (n=851)	Lp(a)	总死亡率、再发心血管事件 (包括再发 ACS 和心血管死亡)	低和高 Lp(a) 均与 MI 后总死亡率和再发心血管事件相关	[50]
缺血性卒中	前瞻性研究	哥本哈根一般人群 (n=49 699)	Lp(a)、LPA K IV -2 拷贝数、LPA rs10455872	缺血性卒中	观察性证据和遗传学证据均表明, 高 Lp(a) 与缺血性卒中相关	[56]
缺血性卒中	前瞻性研究	中国中老年社区队列 (n=8 500)	Lp(a)	卒中	在中国成年人, Lp(a) 与卒中事件相关	[57]
缺血性卒中	前瞻性研究	多中心 BIOSIGNAL 队列, 高加索人群 (n=1 733)	Lp(a)	LAA 导致的卒中、再发脑血管事件 (缺血性卒中或短暂性缺血性发作)	Lp(a) 与 LAA 导致的卒中相关, 在特定亚组中与再发脑血管事件相关	[59]
PAD	前瞻性研究	哥本哈根一般人群 (n=108 146)	Lp(a)	PAD、MALE	Lp(a) 增加 PAD 发病以及 PAD 患者的 MALE 风险	[60]
PAD	前瞻性研究	接受 EVT 治疗的症状性 PAD 患者 (n=1 169)	Lp(a)	MACE、MALE	升高的 Lp(a) 与 MACE 和 MALE 事件独立相关	[61]

注: ASCVD= 动脉粥样硬化性心血管疾病, UK Biobank= 英国生物银行, Lp(a) = 脂蛋白 a, LPA GRS=LPA 基因风险评分, PAD= 外周动脉疾病, CAD= 冠状动脉疾病, MI= 心肌梗死, MACE= 主要不良心血管事件 (包括冠状动脉血运重建术、非致死性心肌梗死、非致死性卒中和心血管死亡), CVD= 心血管疾病, CHD= 冠心病, PVD= 外周血管疾病, hs-CRP= 超敏 C 反应蛋白, OxPL-ApoB= 载脂蛋白 B 相关的氧化磷脂, OxPL-Apo(a) = 载脂蛋白 a 相关的氧化磷脂, PCI= 经皮冠状动脉介入治疗, STEMI=ST 段抬高型心肌梗死, ACS= 急性冠脉综合征, LAA= 大动脉粥样硬化, MALE= 主要不良肢体事件 (包括靶肢体重复血运重建术、截肢), EVT= 血管内治疗。

表 2 Lp(a) 与主动脉瓣狭窄的关联性研究汇总
Table 2 Summary of the association study between Lp(a) and aortic valve stenosis

疾病类型	研究类型	研究人群	暴露因素	研究结局	研究结论	参考文献
主动脉瓣狭窄	前瞻性研究	UK Biobank 人群 (n=413 734)	Lp(a)	主动脉瓣狭窄	Lp(a) 与主动脉瓣狭窄显著相关	[38]
主动脉瓣狭窄	前瞻性研究	基线主动脉瓣狭窄的哥本哈根一般人群 (n=68 090)	Lp(a)	主动脉瓣狭窄	无论基线 hs-CRP 水平如何, Lp(a) 均与主动脉瓣狭窄相关	[53]
主动脉瓣狭窄	前瞻性研究	基线主动脉瓣狭窄患者 (n=145)	Lp(a)、OxPL-ApoB	瓣膜钙化评分进展、血流动力学进展、主动脉瓣置换、死亡	Lp(a) 和 OxPL 驱动瓣膜钙化和疾病进展	[63]
AVC	前瞻性研究	鹿特丹研究 (n=922)	Lp(a)	AVC 评分、AVC 评分绝对变化	Lp(a) 与基线和新发 AVC 强相关, 与 AVC 进展无关	[64]

注: OxPL= 氧化磷脂, AVC= 主动脉瓣钙化。

CETP 抑制剂 Anacetrapib 也可通过减少 Lp(a) 生成来降低 Lp(a) 水平^[91]。此外, CETP 抑制剂 Evacetrapib 单独或联用他汀类药物均可降低 Lp(a) 水平, 对心血管风险的影响需要进一步研究证实^[92]。

4.3 新兴药物

目前有多种小核酸药物和小分子药物正在临床试验过程中, 有望成为降低 Lp(a) 的新兴药物。

4.3.1 小干扰核糖核酸 (siRNA): Olpasiran 是一种合成的双链的 N-乙酰半乳糖胺偶联的 siRNA, 可直接抑制肝细胞中 LPA 信使核糖核酸 (mRNA) 的翻译。1 期剂量递增临床试验验证了 Olpasiran 的安全性和耐受性, 并证实了肝细胞靶向 siRNA 可以在 Lp(a) 水平升高的个体中有效降低 Lp(a) 水平^[93]。随机、双盲、安慰剂对照试验证明, Olpasiran 治疗可显著降低 ASCVD 患者的 Lp(a) 水平, 目前 Olpasiran 正在进行 3 期临床试验^[94]。

SLN360 是一种靶向肝脏 Apo(a) 合成的 siRNA, 可诱导食蟹猴血清 Lp(a) 水平持续降低^[95]。在 1 期临床试验中, SLN360 耐受性良好, 并且在 Lp(a) 水平升高且无已知心血管疾病的参与者中, 可剂量依赖性降低 Lp(a) 水平^[96]。Lepodisiran 也是一种 siRNA, 抑制 Apo(a) 的肝脏合成, 随机单次递增剂量试验表明, Lepodisiran 耐受性良好, 并可剂量依赖性降低血清 Lp(a) 水平^[97]。

4.3.2 反义寡核苷酸 (ASO): Pelacarsen 是一种 N-乙酰半乳糖胺偶联的 ASO 药物, 可抑制 Apo(a) 的 mRNA 合成^[10]。1 期和 2 期随机、双盲、安慰剂对照、剂量范围临床试验表明, Pelacarsen 未偶联的前体能以剂量依赖的方式降低 Lp(a) 水平, 并且无明显不良反应^[98-100]。Pelacarsen 可显著降低直接 Lp(a) 胆固醇 [Lp(a)-C], 并具有轻至中度降低经校正的 LDL-C 的作用^[101]。目前, 一项 3 期临床试验正在测试 Pelacarsen 对心血管疾病患者 MACE 的影响^[10]。

一项荟萃分析显示, 尽管 Mipomersen 对血脂有良

好的影响, 但由于停药风险增加、注射部位反应、脂肪肝变性、肝酶升高和流感样症状风险增加等不良反应, 研究被中断^[102]。

4.3.3 小分子药物: Muvalaplin 是一种口服小分子药物, 通过阻断 Apo(a) 和 ApoB-100 相互作用来抑制 Lp(a) 的形成, 同时避免与同源蛋白纤溶酶原相互作用。1 期随机双盲临床试验证明, Muvalaplin 耐受性良好, 并可明显降低 Lp(a) 水平^[103]。

4.4 脂蛋白单采术

脂蛋白单采术可安全有效地降低血浆 Lp(a) 水平, 并可显著降低 ASCVD 风险。然而, 由于脂蛋白单采术操作难度大、对设备和人员要求高且为有创操作, 需要医患双方共同评估风险收益并决策^[104]。

5 总结与展望

多项流行病学研究和遗传学研究证据证实, Lp(a) 与 ASCVD 发病和 MACE 风险增加显著相关。然而, 临床上广泛用于降脂的他汀类药物, 不仅不会降低 Lp(a) 水平, 反而会升高血浆 Lp(a) 水平。作为新兴降脂药物, PCSK9 抑制剂也可降低 Lp(a) 水平, 从而进一步降低心血管事件风险。同时, 有几种 siRNA 和 ASO 药物正处在临床试验阶段, 试验证明可降低 Lp(a) 水平和心血管事件风险。但是目前的药物临床试验主要针对已患有心血管疾病的患者, 未涉及一般人群, 因而有必要在未患有心血管疾病的普通人群中, 通过随机对照试验, 进一步验证药物降低 Lp(a) 水平是否有助于 ASCVD 的一级预防。此外, 目前关于 Lp(a) 的系列研究主要在欧美人群中进行, 鉴于 Lp(a) 水平的种族特异性, 在其他人群中进行 Lp(a) 相关研究很有必要。在我国汉族人群中系统进行 Lp(a) 的遗传学研究和疾病关联研究, 将有助于指导国人的血脂管理。

作者贡献: 李婕负责文章构思设计、文献检索、论文撰写以及表格整理; 丁虎负责文章构思设计、论文修订、质量控制及审核。

本文无利益冲突。

李婕 : <https://orcid.org/0009-0005-4944-0984>

丁虎 : <https://orcid.org/0000-0002-1814-1552>

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 2021 概要 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37 (6): 553-578. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.06.001.
- [2] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南 (2023 年) [J]. 中国循环杂志, 2023, 38 (3): 237-271. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.03.001.
- [3] CREA F. High-density lipoproteins, lipoprotein (a), and remnant cholesterol: new opportunities for reducing residual cardiovascular risk [J]. Eur Heart J, 2023, 44 (16): 1379-1382. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad224.
- [4] GENCER B, KRONENBERG F, STROES E S, et al. Lipoprotein (a): the revenant [J]. Eur Heart J, 2017, 38 (20): 1553-1560. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx033.
- [5] SCHMIDT K, NOUREEN A, KRONENBERG F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a) [J]. J Lipid Res, 2016, 57 (8): 1339-1359. DOI: 10.1194/jlr.R067314.
- [6] MANIKPURAGE H D, PAULIN A, GIRARD A, et al. Contribution of lipoprotein (a) to polygenic risk prediction of coronary artery disease: a prospective UK biobank analysis [J]. Circ Genom Precis Med, 2023, 16 (5): 470-477. DOI: 10.1161/CIRCGEN.123.004137.
- [7] TRINDER M, UDDIN M M, FINNERAN P, et al. Clinical utility of lipoprotein (a) and LPA genetic risk score in risk prediction of incident atherosclerotic cardiovascular disease [J]. JAMA Cardiol, 2020, 6 (3): 1-9. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.5398.
- [8] GILLILAND T C, LIU Y X, MOHEBI R, et al. Lipoprotein (a), oxidized phospholipids, and coronary artery disease severity and outcomes [J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81 (18): 1780-1792. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.02.050.
- [9] CEGLA J, FRANCE M, MARCOVINA S M, et al. Lp (a): when and how to measure it [J]. Ann Clin Biochem, 2021, 58 (1): 16-21. DOI: 10.1177/0004563220968473.
- [10] TASDIGHI E, ADHIKARI R, ALMAADAWY O, et al. LP (a): structure, genetics, associated cardiovascular risk, and emerging therapeutics [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2024, 64: 135-157. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-031023-100609.
- [11] BERG K. A new serum type system in man—the lp system [J]. Acta Pathol Microbiol Scand, 1963, 59: 369-382. DOI: 10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x.
- [12] REYES-SOFFER G, WESTERTERP M. Beyond Lipoprotein (a) plasma measurements: lipoprotein (a) and inflammation [J]. Pharmacol Res, 2021, 169: 105689. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105689.
- [13] PIRRO M, BIANCONI V, PACIULLO F, et al. Lipoprotein (a) and inflammation: a dangerous duet leading to endothelial loss of integrity [J]. Pharmacol Res, 2017, 119: 178-187. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.02.001.
- [14] SCHNITZLER J G, HOOGEVEEN R M, ALI L, et al. Atherogenic lipoprotein (a) increases vascular glycolysis, thereby facilitating inflammation and leukocyte extravasation [J]. Circ Res, 2020, 126 (10): 1346-1359. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316206.
- [15] BOFFA M B, KOSCHINSKY M L. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein (a) and cardiovascular disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16 (5): 305-318. DOI: 10.1038/s41569-018-0153-2.
- [16] BHATIA H S, BECKER R C, LEIBUNDGUT G, et al. Lipoprotein (a), platelet function and cardiovascular disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2024, 21 (5): 299-311. DOI: 10.1038/s41569-023-00947-2.
- [17] LACAZE P, BAKSHI A, RIAZ M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in relation to lipoprotein (a) genotypes [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80 (14): 1287-1298. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.07.027.
- [18] BJÖRNSON E, ADIELS M, TASKINEN M R, et al. Lipoprotein (a) is markedly more atherogenic than LDL: an apolipoprotein B-based genetic analysis [J]. J Am Coll Cardiol, 2024, 83 (3): 385-395. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.10.039.
- [19] FERIC N T, BOFFA M B, JOHNSTON S M, et al. Apolipoprotein (a) inhibits the conversion of Glu-plasminogen to Lys-plasminogen: a novel mechanism for lipoprotein (a)-mediated inhibition of plasminogen activation [J]. J Thromb Haemost, 2008, 6 (12): 2113-2120. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03183.x.
- [20] UNDAS A, PLICNER D, STEPIEN E, et al. Altered fibrin clot structure in patients with advanced coronary artery disease: a role of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine [J]. J Thromb Haemost, 2007, 5 (9): 1988-1990. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02637.x.
- [21] UNDAS A, STEPIEN E, TRACZ W, et al. Lipoprotein (a) as a modifier of fibrin clot permeability and susceptibility to lysis [J]. J Thromb Haemost, 2006, 4 (5): 973-975. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01903.x.
- [22] KAMSTRUP P R, TYBJÆRG-HANSEN A, NORDESTGAARD B G. Genetic evidence that lipoprotein (a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32 (7): 1732-1741. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248765.
- [23] HELGADOTTIR A, GRETARSDOTTIR S, THORLEIFSSON G, et al. Apolipoprotein (a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60 (8): 722-729. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.078.
- [24] JOSHI P H, MARCOVINA S, ORROTH K, et al. Heterogeneity of lipoprotein (a) levels among hispanic or Latino individuals residing in the US [J]. JAMA Cardiol, 2023, 8 (7): 691-696. DOI: 10.1001/jamacardio.2023.1134.
- [25] PARÉ G, ÇAKU A, MCQUEEN M, et al. Lipoprotein (a) levels and the risk of myocardial infarction among 7 ethnic groups [J]. Circulation, 2019, 139 (12): 1472-1482. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034311.

- [26] ENKHAMAA B, ANUURAD E, ZHANG W, et al. Heritability of apolipoprotein (a) traits in two-generational African-American and Caucasian families [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60 (9): 1603-1609. DOI: 10.1194/jlr.P091249.
- [27] COASSIN S, KRONENBERG F. Lipoprotein (a) beyond the Kringle IV repeat polymorphism: the complexity of genetic variation in the LPA gene [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 349: 17-35. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.003.
- [28] KAMSTRUP P R, TYBJÆRG-HANSEN A, NORDESTGAARD B G. Extreme lipoprotein (a) levels and improved cardiovascular risk prediction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61 (11): 1146-1156. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.023.
- [29] GUDBJARTSSON D F, THORGEIRSSON G, SULEM P, et al. Lipoprotein (a) concentration and risks of cardiovascular disease and diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74 (24): 2982-2994. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.019.
- [30] KAMSTRUP P R, TYBJÆRG-HANSEN A, STEFFENSEN R, et al. Genetically elevated lipoprotein (a) and increased risk of myocardial infarction [J]. *JAMA*, 2009, 301 (22): 2331-2339. DOI: 10.1001/jama.2009.801.
- [31] REESKAMP L F, TROMP T R, PATEL A P, et al. Concordance of a high lipoprotein (a) concentration among relatives [J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8 (12): 1111-1118. DOI: 10.1001/jamacardio.2023.3548.
- [32] MARCOVINA S M, ALBERS J J. Lipoprotein (a) measurements for clinical application [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57 (4): 526-537. DOI: 10.1194/jlr.R061648.
- [33] MARCOVINA S M, CLOUET-FORAISON N, KOSCHINSKY M L, et al. Development of an LC-MS/MS proposed candidate reference method for the standardization of analytical methods to measure lipoprotein (a) [J]. *Clin Chem*, 2021, 67 (3): 490-499. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa324.
- [34] GRUNDY S M, STONE N J, BAILEY A L, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (24): e285-350. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.
- [35] KRONENBERG F, MORA S, STROES E S G, et al. Lipoprotein (a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (39): 3925-3946. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361.
- [36] RAITAKARI O, KARTIOSUO N, PAHKALA K, et al. Lipoprotein (a) in youth and prediction of major cardiovascular outcomes in adulthood [J]. *Circulation*, 2023, 147 (1): 23-31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060667.
- [37] LITTMANN K, HAGSTRÖM E, HÄBEL H, et al. Plasma lipoprotein (a) measured in the routine clinical care is associated to atherosclerotic cardiovascular disease during a 14-year follow-up [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 28 (18): 2038-2047. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab016.
- [38] WELSH P, WELSH C, CELIS-MORALES C A, et al. Lipoprotein (a) and cardiovascular disease: prediction, attributable risk fraction, and estimating benefits from novel interventions [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 28 (18): 1991-2000. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa063.
- [39] PATEL A P, WANG M X, PIRRUCCELLO J P, et al. Lp (a) (lipoprotein [a]) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large national biobank [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41 (1): 465-474. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315291.
- [40] HUDED C P, SHAH N P, PURI, et al. Association of serum lipoprotein (a) levels and coronary atheroma volume by intravascular ultrasound [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9 (23): e018023. DOI: 10.1161/JAHA.120.018023.
- [41] LEISTNER D M, LAGUNA-FERNANDEZ A, HAGHIKIA A, et al. Impact of elevated lipoprotein (a) on coronary artery disease phenotype and severity [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2024, 31 (7): 856-865. DOI: 10.1093/eurjpc/zwae007.
- [42] KAISER Y, DAGHEM M, TZOLOS E, et al. Association of lipoprotein (a) with atherosclerotic plaque progression [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79 (3): 223-233. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.10.044.
- [43] JIN J L, CAO Y X, ZHANG H W, et al. Lipoprotein (a) and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and prediabetes or diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (7): 1312-1318. DOI: 10.2337/dc19-0274.
- [44] LIN, ZHOU J Y, CHEN R Z, et al. Prognostic impacts of diabetes status and lipoprotein (a) levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective cohort study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22 (1): 151. DOI: 10.1186/s12933-023-01881-w.
- [45] WELSH P, AL ZABIBY A, BYRNE H, et al. Elevated lipoprotein (a) increases risk of subsequent major adverse cardiovascular events (MACE) and coronary revascularisation in incident ASCVD patients: a cohort study from the UK Biobank [J]. *Atherosclerosis*, 2024, 389: 117437. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117437.
- [46] BERMAN A N, BIERY D W, BESSER S A, et al. Lipoprotein (a) and major adverse cardiovascular events in patients with or without baseline atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83 (9): 873-886. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.12.031.
- [47] SMALL A M, POURNAMDARI A, MELLONI G E M, et al. Lipoprotein (a), C-reactive protein, and cardiovascular risk in primary and secondary prevention populations [J]. *JAMA Cardiol*, 2024, 9 (4): 385-391. DOI: 10.1001/jamacardio.2023.5605.
- [48] WANG Z W, LI M, LI J J, et al. Association of lipoprotein (a) with all-cause and cause-specific mortality: a prospective cohort study [J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 106: 63-70. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.09.010.
- [49] AMIRI M, RAEISI-DEHKORDI H, VERKAAR A J C F, et al. Circulating lipoprotein (a) and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Eur J Epidemiol*, 2023, 38 (5): 485-499.

- DOI: 10.1007/s10654-022-00956-4.
- [50] WOHLFAHRT P, JENČA D, MELENOVSKÝ V, et al. Very low lipoprotein (a) and increased mortality risk after myocardial infarction [J]. *Eur J Intern Med*, 2021, 91: 33-39. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.04.012.
- [51] ZHANG W, SPEISER J L, YE F, et al. High-sensitivity C-reactive protein modifies the cardiovascular risk of lipoprotein (a): multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78 (11): 1083-1094. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.016.
- [52] YUAN D S, WANG P Z, JIA S D, et al. Lipoprotein (a), high-sensitivity C-reactive protein, and cardiovascular risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 363: 109-116. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.10.013.
- [53] THOMAS P E, VEDEL-KROGH S, KAMSTRUP P R, et al. Lipoprotein (a) is linked to atherothrombosis and aortic valve stenosis independent of C-reactive protein [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44 (16): 1449-1460. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad055.
- [54] ARNOLD N, BLAUM C, GOßLING A, et al. C-reactive protein modifies lipoprotein (a)-related risk for coronary heart disease: the Biomar CaRE project [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45 (12): 1043-1054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad867.
- [55] DUAN Y L, ZHAO D, SUN J Y, et al. Lipoprotein (a) is associated with the progression and vulnerability of new-onset carotid atherosclerotic plaque [J]. *Stroke*, 2023, 54 (5): 1312-1319. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.042323.
- [56] LANGSTED A, NORDESTGAARD B G, KAMSTRUP P R. Elevated lipoprotein (a) and risk of ischemic stroke [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(1): 54-66. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.524.
- [57] ZHANG J, DU R, PENG K, et al. Serum lipoprotein (a) is associated with increased risk of stroke in Chinese adults: a prospective study [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 289: 8-13. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.025.
- [58] ARORA P, KALRA R, CALLAS P W, et al. Lipoprotein (a) and risk of ischemic stroke in the REGARDS study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (4): 810-818. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311857.
- [59] ARNOLD M, SCHWEIZER J, NAKAS C T, et al. 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 [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (22): 2186-2196. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab081.
- [60] THOMAS P E, VEDEL-KROGH S, NIELSEN S F, et al. Lipoprotein (a) and risks of peripheral artery disease, abdominal aortic aneurysm, and major adverse limb events [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82 (24): 2265-2276. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.10.009.
- [61] TOMOI Y, TAKAHARA M, SOGA Y, et al. Impact of high lipoprotein (a) levels on clinical outcomes following peripheral endovascular therapy [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2022, 15 (14): 1466-1476. DOI: 10.1016/j.jcin.2022.05.050.
- [62] KAISER Y, NURMOHAMED N S, KROON J, et al. Lipoprotein (a) has no major impact on calcification activity in patients with mild to moderate aortic valve stenosis [J]. *Heart*, 2022, 108 (1): 61-66. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-319804.
- [63] ZHENG K H, TSIMIKAS S, PAWADE T, et al. Lipoprotein (a) and oxidized phospholipids promote valve calcification in patients with aortic stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (17): 2150-2162. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.070.
- [64] KAISER Y, VAN DER TOORN J E, SINGH S S, et al. Lipoprotein (a) is associated with the onset but not the progression of aortic valve calcification [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (39): 3960-3967. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac377.
- [65] PANTELIDIS P, OIKONOMOU E, LAMPASAS S, et al. Lipoprotein (a) and calcific aortic valve disease initiation and progression: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119 (8): 1641-1655. DOI: 10.1093/cvr/evad062.
- [66] TAO J J, YANG X L, QIU Q K, et al. Low lipoprotein (a) concentration is associated with atrial fibrillation: a large retrospective cohort study [J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21 (1): 119. DOI: 10.1186/s12944-022-01728-5.
- [67] GARG P K, GUAN W H, KARGER A B, et al. Lp (a) (lipoprotein [a]) and risk for incident atrial fibrillation: multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13 (5): e008401. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008401.
- [68] MOHAMMADI-SHEMIRANI P, CHONG M, NARULA S, et al. Elevated lipoprotein (a) and risk of atrial fibrillation: an observational and Mendelian randomization study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79 (16): 1579-1590. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.018.
- [69] CHEHAB O, ABDOLLAHI A, WHELTON S P, et al. Association of lipoprotein (a) levels with myocardial fibrosis in the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82 (24): 2280-2291. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.10.016.
- [70] LANGSTED A, NORDESTGAARD B G, KAMSTRUP P R. Low lipoprotein (a) levels and risk of disease in a large, contemporary, general population study [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (12): 1147-1156. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1085.
- [71] 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. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.1041.
- [72] MADSEN C M, KAMSTRUP P R, LANGSTED A, et al. Lipoprotein (a)-lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) may be needed to reduce cardiovascular disease 20% in secondary prevention: a population-based study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40 (1): 255-266. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312951.
- [73] TSIMIKAS S, GORDTS P L S M, NORA C, et al. Statin therapy increases lipoprotein (a) levels [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (24): 2275-2284. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz310.
- [74] DE BOER L M, OORTHUYNS A O J, WIEGMAN A, et al. Statin therapy and lipoprotein (a) levels: a systematic review and meta-

analysis [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29 (5): 779–792. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab171.

[75] DUARTE LAU F, GIUGLIANO R P. Lipoprotein (a) and its significance in cardiovascular disease: a review [J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7 (7): 760–769. DOI: 10.1001/jamacardio.2022.0987.

[76] SAHEBKAR A, REINER Ž, SIMENTAL-MENDÍALE, et al. Effect of extended-release niacin on plasma lipoprotein (a) levels: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials [J]. *Metabolism*, 2016, 65 (11): 1664–1678. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.08.007.

[77] SAHEBKAR A, SERBAN M C, PENSON P, et al. The effects of tamoxifen on plasma lipoprotein (a) concentrations: systematic review and meta-analysis [J]. *Drugs*, 2017, 77 (11): 1187–1197. DOI: 10.1007/s40265-017-0767-4.

[78] SHLIPAK M G, SIMON J A, VITTINGHOFF E, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein (a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause [J]. *JAMA*, 2000, 283 (14): 1845–1852. DOI: 10.1001/jama.283.14.1845.

[79] BITTNER V A, SZAREK M, AYLWARD P E, et al. Effect of alirocumab on lipoprotein (a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (2): 133–144. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.057.

[80] YING Q D, CHAN D C, PANG J, et al. PCSK9 inhibition with alirocumab decreases plasma lipoprotein (a) concentration by a dual mechanism of action in statin-treated patients with very high apolipoprotein (a) concentration [J]. *J Intern Med*, 2022, 291 (6): 870–876. DOI: 10.1111/joim.13457.

[81] WATTS G F, CHAN D C, PANG J, et al. PCSK9 inhibition with alirocumab increases the catabolism of lipoprotein (a) particles in statin-treated patients with elevated lipoprotein (a) [J]. *Metabolism*, 2020, 107: 154221. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154221.

[82] BLANCHARD V, CHEMELLO K, HOLLSTEIN T, et al. The size of apolipoprotein (a) is an independent determinant of the reduction in lipoprotein (a) induced by PCSK9 inhibitors [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118 (9): 2103–2111. DOI: 10.1093/cvr/cvab247.

[83] SZAREK M, BITTNER V A, AYLWARD P, et al. Lipoprotein (a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (44): 4245–4255. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa649.

[84] STEG P G, SZAREK M, VALGIMIGLI M, et al. Lipoprotein (a) and the effect of alirocumab on revascularization after acute coronary syndrome [J]. *Can J Cardiol*, 2023, 39 (10): 1315–1324. DOI: 10.1016/j.cjca.2023.04.018.

[85] SCHWARTZ G G, SZAREK M, BITTNER V A, et al. Relation of lipoprotein (a) levels to incident type 2 diabetes and modification by alirocumab treatment [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44 (5): 1219–1227. DOI: 10.2337/dc20-2842.

[86] SCHWARTZ G G, STEG P G, SZAREK M, et al. Peripheral artery disease and venous thromboembolic events after acute coronary syndrome: role of lipoprotein (a) and modification by alirocumab: prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial [J]. *Circulation*, 2020, 141 (20): 1608–1617. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046524.

[87] O'DONOGHUE M L, FAZIO S, GIUGLIANO R P, et al. Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk [J]. *Circulation*, 2019, 139 (12): 1483–1492. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.

[88] MARSTON N A, GURMU Y, MELLONI G E M, et al. The effect of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibition on the risk of venous thromboembolism [J]. *Circulation*, 2020, 141 (20): 1600–1607. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046397.

[89] AWAD K, MIKHAILIDIS D P, 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. DOI: 10.1007/s40265-018-0870-1.

[90] HPS/TIMI-Reveal Collaborative Group, BOWMAN L, HOPEWELL J C, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (13): 1217–1227. DOI: 10.1056/NEJMoa1706444.

[91] THOMAS T, ZHOU H H, KARMALLY W, et al. CETP(cholesteryl ester transfer protein) inhibition with anacetrapib decreases production of lipoprotein (a) in mildly hypercholesterolemic subjects [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37 (9): 1770–1775. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309549.

[92] NICHOLLS S J, RUOTOLO G, BREWER H B, et al. Evacetrapib alone or in combination with statins lowers lipoprotein (a) and total and small LDL particle concentrations in mildly hypercholesterolemic patients [J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10 (3): 519–527.e4. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.11.014.

[93] KOREN M J, MORIARTY P M, BAUM S J, et al. Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein (a) [J]. *Nat Med*, 2022, 28 (1): 96–103. DOI: 10.1038/s41591-021-01634-w.

[94] O'DONOGHUE M L, ROSENSEN R S, GENCER B, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein (a) in cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387 (20): 1855–1864. DOI: 10.1056/NEJMoa2211023.

[95] RIDER D A, EISERMANN M, LÖFFLER K, et al. Pre-clinical assessment of SLN360, a novel siRNA targeting LPA, developed to address elevated lipoprotein (a) in cardiovascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 349: 240–247. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.029.

[96] NISSEN S E, 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. DOI: 10.1001/jama.2022.5050.

- Atherosclerosis Society [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (45): 3478–390a. DOI: 10.1093/eurheartj/eh273.
- [10] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化及冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46 (2): 99–103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253–3758.2018.02.006.
- [11] MORRIS J K, WALD D S, WALD N J. The evaluation of cascade testing for familial hypercholesterolemia [J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A (1): 78–84. DOI: 10.1002/ajmg.a.34368.
- [12] FUTEMA M, COOPER J A, CHARAKIDA M, et al. Screening for familial hypercholesterolaemia in childhood: Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 260: 47–55. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.007.
- [13] LOKKESMOE R, HAMILTON L. The role of reverse cascade screening in children with familial hypercholesterolemia: a literature review and analysis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2024, 26 (8): 427–433. DOI: 10.1007/s11883–024–01211–9.
- [14] FORCE U P S T, BARRY M J, NICHOLSON W K, et al. Screening for lipid disorders in children and adolescents: us preventive services task force recommendation statement [J]. *JAMA*, 2023, 330 (3): 253–260. DOI: 10.1001/jama.2023.11330.
- [15] BENN M, WATTS G F, TYBJAERG–HANSEN A, et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (11): 3956–3964. DOI: 10.1210/jc.2012–1563.
- [16] HOPKINS P N, TOTH P P, BALLANTYNE C M, et al. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia [J]. *J Clin Lipidol*, 2011, 5 (3 Suppl): S9–17. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.03.452.
- [17] HENDY L E, SPEES L P, TAK C, et al. An evaluation of the cost-effectiveness of population genetic screening for familial hypercholesterolemia in US patients [J]. *Atherosclerosis*, 2024, 393: 117541. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.117541.
- [18] STURM A C, KNOWLES J W, GIDDING S S, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (6): 662–680. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.044.
- [19] TALMUD P J, SHAH S, WHITTALL R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9874): 1293–1301. DOI: 10.1016/S0140–6736(12)62127–8.
- (收稿日期: 2024–03–26; 修回日期: 2024–07–26)
(本文编辑: 邹琳)

(上接第 4514 页)

- [97] NISSEN S E, LINNEBJERG H, SHEN X, et al. Lepodisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein (a): a randomized dose-ascending clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330 (21): 2075–2083. DOI: 10.1001/jama.2023.21835.
- [98] TSIMIKAS S, KARWATOWSKA–PROKOPCZUK E, GOUNI–BERTHOLD I, et al. Lipoprotein (a) reduction in persons with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (3): 244–255. DOI: 10.1056/NEJMoa1905239.
- [99] TSIMIKAS S, VINEY N J, HUGHES S G, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein (a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase I study [J]. *Lancet*, 2015, 386 (10002): 1472–1483. DOI: 10.1016/S0140–6736(15)61252–1.
- [100] VINEY N J, VAN CAPELLEVEEN J C, GEARY R S, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein (a) in people with raised lipoprotein (a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10057): 2239–2253. DOI: 10.1016/S0140–6736(16)31009–1.
- [101] YEANG C, KARWATOWSKA–PROKOPCZUK E, SU F, et al. Effect of pelacarsen on lipoprotein (a) cholesterol and corrected low-density lipoprotein cholesterol [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79 (11): 1035–1046. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.032.
- [102] FOGACCI F, FERRI N, TOTH P P, et al. Efficacy and safety of mipomersen: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Drugs*, 2019, 79 (7): 751–766. DOI: 10.1007/s40265–019–01114–z.
- [103] NICHOLLS S J, NISSEN S E, FLEMING C, et al. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein (a) formation: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330 (11): 1042–1053. DOI: 10.1001/jama.2023.16503.
- [104] SAFAROVA M S, MORIARTY P M. Lipoprotein apheresis: current recommendations for treating familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein (a) [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25 (7): 391–404. DOI: 10.1007/s11883–023–01113–2.
- (收稿日期: 2024–05–25; 修回日期: 2024–06–29)
(本文编辑: 康艳辉)