

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.23.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230926.1019.002\(2023-09-26\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230926.1019.002(2023-09-26))

脂蛋白 a 在心血管疾病中的研究进展*

杨国立,毛敏,杨宝,罗悦综述,吴凡,马康华[△]审校
(重庆医科大学附属第一医院心血管内科,重庆 400016)

[摘要] 脂蛋白 a[Lp(a)]是心血管疾病的危险因素。该文总结了 Lp(a)的结构、合成代谢及作用机制,Lp(a)与心血管疾病和肝肾疾病、糖尿病等其他疾病的关系,重点概述了降低血浆 Lp(a)水平的传统降脂方案和目前热门的新型疗法,如米泊美生、Pelacarsen、Olpasiran 等,以及相关药物对 Lp(a)水平的干扰效果和对心血管事件的获益程度。如何降低血浆 Lp(a)水平,改善患者预后,将是未来 Lp(a)相关研究的关键。

[关键词] 脂蛋白 a;心血管疾病;糖尿病;前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂;反义寡核苷酸;综述

[中图分类号] R54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)23-3648-05

Research progress of lipoprotein a in cardiovascular diseases*

YANG Guoli, MAO Min, YANG Bao, LUO Yue, WU Fan, MA Kanghua[△]

(Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Lipoprotein a [Lp(a)] is a risk factor for cardiovascular disease. This paper summarizes the structure, anabolism and mechanism of action of Lp(a), and the relationship between Lp(a) and cardiovascular diseases, liver and kidney diseases, diabetes mellitus and other diseases. It focuses on the traditional lipid-lowering regimen to reduce plasma Lp(a) level and the current popular novel therapies, such as mipomersen, pelacarsen, olpasiran, and the interfering effect of related drugs on Lp(a) level and the degree of benefit on cardiovascular events. How to reduce plasma Lp(a) level and improve patient prognosis will be the key to future Lp(a) related research.

[Key words] lipoprotein a; cardiovascular diseases; diabetes mellitus; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; antisense oligonucleotides; review

我国的心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 发病率较高,约有 2.9 亿成年人患有 CVD, CVD 占死亡原因的 40% 以上^[1]。孟德尔随机化研究提示脂蛋白 a [lipoprotein(a), Lp(a)] 与冠心病、急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 及主动脉瓣疾病等疾病具有相关性^[2]。此外,流行病学研究也发现患有肝、肾疾病,糖尿病及其并发症的患者 Lp(a) 水平异常^[3-4]。因此,本综述以 Lp(a) 与 CVD、糖尿病及其并发症之间的联系,高水平 Lp(a) 治疗药物为重点,回顾 Lp(a) 的结构、合成代谢和致病机制,以期为血脂管理的必要性提供重要的理论依据。

1 Lp(a) 的结构与致病机制

Lp(a) 是一种临床常见但未引起足够重视的 CVD 风险指标,其主要由以载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) B-100 为主的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 样核心颗粒和 Apo(a) 通过二硫键共价结合。其中 Apo(a) 是 Lp(a) 的特异度抗原,与纤溶酶

原 (plasminogen, Plg) 具有密切的同源性,且两者均存在蛋白酶结构域和 Kringle 结构域^[2]。Lp(a) 由染色体 6q26-q27 上的 Lp(a) 基因编码、合成及调控,而合成及分解代谢场所主要为肝脏^[4]。此外,肾脏也参与 Lp(a) 代谢,肾病患者可能因分解代谢减少或合成增加而导致血清 Lp(a) 水平异常,但具体机制仍不清晰^[3]。

而 Lp(a) 的致病机制可能与致炎性、促血栓形成及促动脉粥样硬化等相关。Lp(a) 的致炎性主要包括增强氧化应激、介导单核细胞活化和炎症细胞因子释放等,与 Lp(a)-氨基葡聚多糖复合物、氧化磷脂有关,最终导致动脉内皮细胞障碍,加重动脉粥样硬化的发生、发展^[5]。其次,Lp(a) 对凝血和纤溶系统有干扰作用。因与纤溶酶原 (Plg) 存在高度同源性,Lp(a) 参与血小板聚集及 Plg 激活的竞争性抑制过程成为可能,是动脉粥样硬化血栓的潜在风险^[6]。

2 Lp(a) 与冠心病

包括缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD)

* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目 (cstc2021jcyj-msxmX0077)。 作者简介:杨国立(1997—),住院医师,硕士,主要从事冠心病相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: markcq112@163.com。

和缺血性中风(ischemic stroke, IS)在内的动脉粥样硬化性冠状动脉疾病(atherosclerotic coronary artery disease, ASCVD)均与 Lp(a)具有相关性^[2]。在一项研究中^[7],共 2 527 例有 ASCVD 病史和 Lp(a)水平升高的受试者接受了约 5 年的随访。结果显示,心血管事件发生的风险会随着 Lp(a)水平的升高而增加。而另一项纳入 12 943 例受试者的研究结果显示,Lp(a)水平和亚型大小在种族间差异明显,且较高水平的 Lp(a)与 AMI 有关。其中,高水平 Lp(a)患者 [Lp(a)>50 mg/dL]相较于低水平者发生 AMI 的风险增加 1.48 倍^[8]。此外,Lp(a)也以剂量依赖的方式增加了 ASCVD 复发的风险^[9]。也有研究报道,当 Lp(a)水平为 30~50 mg/dL 时,患者发生 AMI(或卒中)、ASCVD 的风险较 Lp(a)水平正常者分别增高 5.00 倍和 1.75 倍,而 Lp(a)>50 mg/dL 患者发生 AMI(或卒中)、ASCVD 风险较 Lp(a)水平正常者则分别增加 10.00 倍以上和 2.30 倍^[10]。而最近的一项研究纳入了超过 10 万例存在 AMI 风险的患者,结果表明 LDL 导致的 AMI、CVD 致死率及全因致死率的风险比分别为 1.30、1.05 及 1.01,Lp(a)导致的风险比则分别是 1.60、1.18 及 1.07。在相应遗传分析中,LDL 与 AMI 的因果风险比为 2.1,而 Lp(a)的因果风险比则为 2.0^[11]。此外,Lp(a)不仅可干扰凝血因子及 Plg,而且与 LDL 比较,更易与动脉内膜中糖胺聚糖结合,并大量结合氧化磷脂,最终诱发强烈的脂质氧化应激反应,更易触发动脉斑块形成,是 ASCVD 的最危险因素之一^[12]。因此,如何管理和治疗 Lp(a)以降低心血管事件风险是以后 CVD 防治的工作重点。

3 Lp(a)与外周动脉粥样硬化

遗传学及流行病学研究证明,高水平 Lp(a)与外周动脉疾病(peripheral artery disease, PAD)存在相关性^[2],例如 Apo(a)亚型和 LPA rs10455872 与 PAD 风险增加相关,考虑存在因果关系。YANAKA 等^[13]通过测量 108 例新发股腘病变患者治疗前的 Lp(a)水平,发现高水平 Lp(a)与股、腘动脉钙化病变患病率相关。

4 Lp(a)与主动脉瓣疾病

钙化性主动脉瓣疾病(calcified aortic valve disease,CAVD)是常见的主动脉瓣疾病,患者常出现呼吸困难、心绞痛、心源性晕厥、心力衰竭等症状和并发症,最终死亡。一项随机化研究已证实,Lp(a)与 CAVD 具有因果联系^[14]。ZHENG 等^[15]报道 Lp(a)可导致主动脉瓣膜钙化进展,引起瓣膜间质细胞成骨分化,并增加主动脉瓣膜置换术和死亡的风险。此外,Lp(a)可携带大量促炎因子、促钙化的氧化磷脂-Apo(a)及氧化磷脂-ApoB,最终导致 CAVD 的发生^[2]。有研究通过纳入 922 例患者,发现 Lp(a)与新发主动脉瓣钙化密切相关,但与其进展无关^[16]。因此,在主动脉瓣疾病的钙化前阶段进行 Lp(a)干预可能最有效。

5 Lp(a)在糖尿病中的研究现状

Lp(a)和糖尿病均是 ASCVD 的独立危险因素,

然而两者间的关系复杂,流行病学和孟德尔随机化研究结果得出与常识不符的结论。

5.1 Lp(a)与 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)

目前尚缺乏 Lp(a)与 T1DM 相关性的广泛研究,有报道提出两者无明显关系^[12]。同时患有 T1DM 和肾脏疾病的患者 Lp(a)水平升高,而肾功能正常者 Lp(a)水平则不会出现这种情况^[17]。

5.2 Lp(a)与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)

T2DM 患者具有较低的 Lp(a)水平,而 CVD 风险仍处于增加状态^[18]。一项前瞻性研究报道,Lp(a)水平每降低一个标准差,T2DM 风险增加 12%^[19]。此外,ZHANG 等^[20]招募 2 284 例既往有复发性心血管事件的 T2DM 患者,证明 Lp(a)是 T2DM 患者复发性心血管事件的独立危险因素。然而,Lp(a)与 T2DM 之间相关性存在争议。WANG 等^[21]进行了一项孟德尔随机化研究,纳入了约 80 000 例患者的血浆 Lp(a)水平,同时测量了 kringle IV 标准型(KIV-2)重复序列的数量和 rs10455872 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。最终指出 T2DM 风险增加的原因可能与低水平 Lp(a)无关,但不能排除其与 Apo(a)异构体大小(KIV-2 重复序列的数量)的因果关系。一项研究纳入 109 440 例受试者^[22],测量了 KIV-2 重复序列[Apo(a)亚型大小]及导致 Lp(a)水平增加的 SNP(rs10455872 和 rs3798220)组合,分析 Lp(a)与 T2DM 的因果关系。结果表明,2 个 SNP 的非携带者和 KIV-2 重复序列的最高 4 分位数与糖尿病风险均无明显关系。因此,糖尿病与 Lp(a)的因果关系仍是未知。考虑患者经治疗降低 Lp(a)水平后,极低水平的 Lp(a)可能增加额外的 T2DM 发生风险^[2],故明确 Lp(a)和糖尿病的因果关系,对未来指导 Lp(a)的治疗至关重要,需要更多 Lp(a)与 T2DM 的相关研究来解释现有的疑问。

5.3 Lp(a)与糖尿病并发症

糖尿病并发症主要为糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)、糖尿病神经病变和糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR),Lp(a)可能通过影响大血管和微血管而与糖尿病并发症的发生、发展有关^[23-25]。在纳入 1 057 例 T2DM 患者的病例对照研究中,发现血清 Lp(a)水平与 DR、糖尿病神经病变和 DN 发病率呈正相关($P < 0.05$)^[24-25]。XUAN 等^[26]纳入我国年龄 ≤ 40 岁且无肾功能受损的受试者 6 257 例,平均随访 4.4 年,结果显示 Lp(a)水平每增加一个单位,肾功能降低风险增加 1.99 倍,合并糖尿病的受试者肾功能下降风险最大。糖尿病患者 Lp(a)水平异常与各种糖尿病并发症的发生、发展密不可分,其水平异常不应被忽视。

6 Lp(a)在其他疾病中的研究现状

其他疾病如家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)、肝脏疾病及慢性肾病等的患者

中也发现血浆 Lp(a) 水平异常^[3]。FH 是一种以出生即发现 LDL 明显升高为主要特征, 最终因 ASCVD 而过早死亡的常见遗传性疾病。30%~50% 的 FH 杂合子型患者因出现 LDL 受体基因突变, 从而导致 Lp(a) 水平升高。此外, LDL 和 Lp(a) 的累积负担也是 FH 杂合子型患者发生 ASCVD 的有力驱动因素^[27]。而在原发性胆汁性肝硬化、肝癌及慢性乙醇滥用等导致肝衰竭的情况下, 血浆 Lp(a) 水平可降低, 但其水平可随着肝功能的改善而恢复至初始值^[3]。肾病综合征及慢性肾功能不全患者的 Lp(a) 水平与健康人群比较, 可提高 2~3 倍, 并受肾小球滤过率受损程度、机体炎症反应及尿蛋白水平影响^[23]。

7 Lp(a) 治疗相关研究进展

Lp(a) 水平主要受遗传控制, 存在民族及人种差异性, 而因测量方法缺乏全球统一标准, 各国对于 Lp(a) 的危险水平划分存在争议^[28]。例如, 因极高水平 Lp(a) 患者 (>180 mg/dL 或 ≥ 430 nmol/L) 的 CVD 风险与 FH 杂合子型患者类似, 故欧洲动脉粥样硬化协会建议将 500 mg/L 作为理想 Lp(a) 阈值水平, 并建议成年人都应测量 1 次 Lp(a) 水平^[29]。而加拿大心血管学会则推荐将 300 mg/L 作为危险临界值, 并建议 Lp(a) ≥ 50 mg/dL (或 ≥ 100 nmol/L) 处于一级预防环境中的患者, 进行更早期、更积极的 ASCVD 风险管理^[30]。

根据最新的一项孟德尔随机化分析评估, Lp(a) 水平降低 65.7 mg/dL 所带来的临床获益与将 LDL 降低 38.67 mg/dL 类似, 相当于短期内降低 22% 的冠心病风险, 在整个生命周期内降低 45% 的冠心病风险^[31]。而从遗传学角度预测, Lp(a) 水平降低 10 mg/dL 与冠心病风险降低 5.8% 相关^[32]。在不影响其他脂质水平前提下, 只单独治疗性降低 Lp(a) 水平就可降低 CVD 风险, 这将成为未来高水平 Lp(a) 治疗的关键。

7.1 高水平 Lp(a) 的传统治疗方法

不同于其他脂质成分, Lp(a) 不能通过饮食、减重和运动等生活方式进行调整, 也不能通过他汀、贝特等传统降脂药物降低^[33]。他汀类药物是高脂血症治疗的基础药物, 但在 Lp(a) 代谢中的作用轻微, 甚至可能出现 8.8%~20.0% 的 Lp(a) 水平升高情况^[34]。然而, 导致这一现象的原因仍未知, 有研究表明其可能与 LPA mRNA 和 Apo(a) 的表达增加相关^[35]。雌激素替代治疗可降低约 30% 的血浆 Lp(a) 水平^[3]。此外, 包括睾酮在内的雄激素、甲状腺激素也对血浆 Lp(a) 水平有调节作用, 然而具体机制尚不清楚。因此, 激素及激素类似药物还需进一步研究, 评估其安全性及有效性^[3]。

烟酸可能参与 ApoB-100 及 Apo(a) 合成抑制过程, 明显降低 25%~40% 的血浆 Lp(a) 水平^[34, 36]。但因其并未降低主要心血管事件发生风险, 反而可能导致糖尿病控制不佳、胃肠反应、感染及出血等严重不良反应, 已从多个国家退市^[34]。

7.2 高水平 Lp(a) 的新型治疗方法

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9) 抑制剂作为新型降 Lp(a) 药物, 可有效降低约 26.9% 的血浆 Lp(a) 水平^[9]。然而, 其确切机制目前仍未知, 可能与抑制合成或增强 LDL 受体活性有关^[37]。依洛尤单抗是一种新型的 PCSK9 抑制剂, 在纳入 25 096 例受试者的 FOURIER 研究中^[9], 经随访发现其不仅可降低血浆 Lp(a) 水平, 还可同时减少心血管不良事件的发生。Lp(a) 基线水平越高, 心血管不良事件发生率下降得越明显。PCSK9 抑制剂不仅可有效降低血浆 Lp(a) 水平, 且可改善 CVD 预后, 同时不会增加糖尿病的风险。然而, PCSK9 抑制剂可同时降低 Lp(a) 与其他脂质成分, 因此改善的 CVD 预后是否因单独降低 Lp(a) 实现仍未知, 这将是未来 PCSK9 抑制剂治疗 Lp(a) 的研究重点^[38]。

目前已进入临床前期试验阶段的第二代反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO) 药物 Pelacarsen, 是目前最有前景的降 Lp(a) 新型药物之一。ASO 通过结合并诱导核糖核酸酶内切酶降解编码 Apo(a) 的 mRNA, 最终达到降低 Lp(a) 水平的目的^[39]。最新的 2 期临床试验表明, Pelacarsen 可将 Lp(a) 水平降低 80%, 使 98% 的受试者 Lp(a) 水平低于 125 nmol/L (50 mg/dL), 而下一阶段临床试验结果将着重研究单独/明显降低 Lp(a) 水平是否可以降低 ASCVD 风险^[39]。

米泊美生是 ApoB 的靶向药物, 可以在不影响 Apo(a) 的情况下, 靶向抑制 ApoB-100 的脂蛋白合成, 进而减少 Lp(a) 和 OxPI-ApoB 的合成^[34]。已有研究报道米泊美生可使 Lp(a) 水平有效降低 20%~50%, 然而因其存在肝毒性, 对心血管益处不明确, 暂未获得临床大规模使用^[36]。

Olpasiran 是正处于开发中的合成双链 N-乙酰半乳糖胺耦联小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA), 直接抑制肝细胞中的 LPA mRNA 翻译, 可有效降低 71%~97% 的 Lp(a) 水平^[40]。Olpasiran 即将进入 3 期临床试验, 一旦研究结果能证明可通过降低 Lp(a) 水平来减少 ASCVD 风险, 则 Lp(a) 将成为 ASCVD 风险管理的下一个靶向途径。

脂蛋白血浆置换 (lipoprotein apheresis, LA) 是一种能够特异、高效、安全地从血液或血浆中选择去除 60%~80% 的 Lp(a), 同时降低心血管事件风险的治疗方法, 用于治疗高水平 Lp(a) 血症或家族性高胆固醇血症^[3]。然而, 受限于有创性和昂贵等特点, LA 未能在大多数国家中广泛应用。

8 小结与展望

Lp(a) 可能介导炎症、代谢和血流动力学等过程, 是 CVD、PAD 及 CAVD 的独立危险因素。Lp(a) 水平虽然在 T2DM 患者中降低, 但仍然是糖尿病患者 CVD 及糖尿病并发症的危险因素, 且极低水平 Lp(a) 还可增加 T2DM 风险。常见的高脂血症的自然疗法

(饮食、减重和体育锻炼等)及传统降脂治疗(他汀类药物)已被证实无法降低 Lp(a)水平,ASO、siRNA 及 PCSK9 抑制剂等是较热门的新型降 Lp(a)药物。其中,PCSK9 抑制剂不仅能有效降低 Lp(a)和 LDL 水平,还可减少心血管事件和糖尿病的发病风险;siRNA 在靶向降低 Lp(a)水平的同时不影响其他脂质,是最有潜力的 Lp(a)治疗药物。

参考文献

- [1] LU Y, ZHANG H, LU J, et al. Prevalence of dyslipidemia and availability of lipid-lowering medications among primary health care settings in China [J]. *JAMA Network Open*, 2021, 4(9):e2127573.
- [2] KAMSTRUP P R. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease [J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1): 154-166.
- [3] KOSTAKOU P M, HATZIGEORGIOU G, KO-LOVOU V, et al. Lipoprotein(a) evolution; possible benefits and harm. Genetic and non-genetic factors influencing its plasma levels [J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(10): 969-978.
- [4] RUSCICA M, SIRTORI C R, CORSINI A, et al. Lipoprotein(a): knowns, unknowns and uncertainties [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173:105812.
- [5] KOSCHINSKY M L, BOFFA M B. Oxidized phospholipid modification of lipoprotein(a): epidemiology, biochemistry and pathophysiology [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 349:92-100.
- [6] BOFFA M B, KOSCHINSKY M L. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease [J]. *Nature Rev Cardiol*, 2019, 16(5):305-318.
- [7] 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.
- [8] PARE G, CAKU 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.
- [9] 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.
- [10] SANCHEZ M J F, RICO-MARTIN S, ALVAREZ L R, et al. Lipoprotein(a) levels and out-comes in stable outpatients with symptomatic artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 276: 10-14.
- [11] LANGSTED A, NORDESTGAARD B G. Lipoprotein(a): is it more, less or equal to LDL as a causal factor for cardiovascular disease and mortality? [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2020, 31(3):125-131.
- [12] KOSTNER K M, KOSTNER G M. Lp(a) and the risk for cardiovascular disease; focus on the Lp(a) paradox in diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3584.
- [13] YANAKA K, AKAHORI H, IMANAKA T, et al. Relationship between lipoprotein(a) and angiographic severity of femoropopliteal lesions [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(5): 555-561.
- [14] PERROT N, THÉRIAULT S, DINA C, et al. Genetic variation in LPA, calcific aortic valve stenosis in patients undergoing cardiac surgery, and familial risk of aortic valve microcalcification [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(7):620-627.
- [15] 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.
- [16] KAISER Y, 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] WARD N C, VICKNESWARAN S, WATTS G F. Lipoprotein(a) and diabetes mellitus: causes and consequences [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2021, 28(2):181-187.
- [20] ZHANG Y, JIN J L, CAO Y X, et al. Lipoprotein(a) predicts recurrent worse outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with prior cardiovascular events: a prospective, observational cohort study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):111.

- [21] WANG H, ZHAO J, GUI Y, et al. Elevated lipoprotein(a) and risk of poor functional outcome in Chinese patients with ischemic stroke and type 2 diabetes[J]. *Neurotox Res*, 2018, 33(4): 868-875.
- [22] 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.
- [23] HOPEWELL J C, HAYNES R, BAIGENT C. The role of lipoprotein(a) in chronic kidney disease[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(4): 577-585.
- [24] MOOSAIE F, FIROUZABADI F D, ABUHAMZEH K, et al. Lp(a) and Apo-lipoproteins as predictors for micro-and macrovascular complications of diabetes: a case-cohort study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(10): 1723-1731.
- [25] MOOSAIE F, DAVATGARI R M, FIROUZABADI F D, et al. Lipoprotein(a) and apolipoproteins as predictors for diabetic retinopathy and its severity in adults with type 2 diabetes: a case-cohort study[J]. *Can J Diabetes*, 2020, 44(5): 414-421.
- [26] XUAN L, WANG T, DAI H, et al. Serum lipoprotein(a) associates with a higher risk of reduced renal function: a prospective investigation[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(10): 1320-1327.
- [27] VUORIO A, WATTS G F, SCHNEIDER W J, et al. Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a): double heritable risk and new therapeutic opportunities[J]. *J Int Med*, 2020, 287(1): 2-18.
- [28] TSIMIKAS S, FAZIO S, FERDINAND K C, et al. NHLBI working group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(2): 177-192.
- [29] CYBULSKA B, KŁOSIEWICZ-LATOSZEK L, PENNISON P E, et al. What do we know about the role of lipoprotein(a) in atherogenesis 57 years after its discovery? [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(3): 219-227.
- [30] PEARSON G J, THANASSOULIS G, ANDERSON T J, et al. 2021 canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults[J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37(8): 1129-1150.
- [31] LAMINA C, KRONENBERG F. 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.
- [32] BURGESS S, FERENCZ B A, STALEY J R, et al. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a mendelian randomization analysis[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(7): 619-627.
- [33] WU M F, XU K Z, GUO Y G, et al. Lipoprotein(a) and atherosclerotic cardiovascular disease: current understanding and future perspectives[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(6): 739-748.
- [34] DUARTE L F, GIUGLIANO R P. Lipoprotein(a) and its significance in cardiovascular disease: a review[J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(7): 760-769.
- [35] WILLEIT P, RIDKER P M, NESTEL P J, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials[J]. *Lancet*, 2018, 392(10155): 1311-1320.
- [36] GENCER B, MACH F. Potential of lipoprotein(a)-lowering strategies in treating coronary artery disease[J]. *Drugs*, 2020, 80(3): 229-239.
- [37] GAUDET D, WATTS G F, ROBINSON J G, et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) over ≥ 1.5 years (from the phase 3 ODYSSEY program) [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(1): 40-46.
- [38] LAMINA C, WARD N C. Lipoprotein(a) and diabetes mellitus[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 349: 63-71.
- [39] TSIMIKAS S, MORIARTY P M, STROES E S. Emerging RNA therapeutics to lower blood levels of lp(a): JACC focus seminar 2/4[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(12): 1576-1589.
- [40] 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.