• 综 述 •

脂蛋白(a)与心血管疾病风险的研究进展

叶青¹, 史微^{2△}, 杨明², 李军², 李琼芬²

[云南省滇南中心医院(红河州第一人民医院):1. 心血管内科;2. 医学检验科, 云南红河 661000]

[摘要] 脂蛋白(a)[Lp(a)]水平的升高与心血管疾病(CVD)的发生存在显著相关性,这一认识已经逐渐得到了人们的重视。然而,降低Lp(a)的有效方法和降低Lp(a)水平是否能够改善CVD风险的证据仍然不足,导致Lp(a)的重要性还未得到充分肯定。最新的临床和遗传学研究进展揭示了Lp(a)在CVD发病机制中的关键作用。因此,新兴的治疗策略,如前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶-kexin 9型抑制剂或反义寡核苷酸技术,显示出在降低Lp(a)方面具有一定的潜力。该文对Lp(a)与CVD风险的研究进展作一综述。

[关键词] 脂蛋白(a); 心血管疾病; 药物代谢; 载脂蛋白A

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.24.025 **中图法分类号:**R54

文章编号:1009-5519(2023)24-4261-05

文献标识码:A

Research progress of lipoprotein(a) with cardiovascular riskYE Qing¹, SHI Wei^{2△}, YANG Ming², LI Jun², LI Qiongfeng²

(1. Department of Cardiovascular Medicine; 2. Department of Medical Laboratory Medicine, Southern Central Hospital of Yunnan Province/the First People's Hospital of Honghe State, Honghe, Yunnan 661000, China)

[Abstract] There is a significant correlation that the elevation of lipoprotein(a)[Lp(a)] levels is associated with the occurrence of cardiovascular disease(CVD), and this recognition has gradually gained attention. However, evidence on effective ways to lower Lp(a) and whether lowering Lp(a) levels improves cardiovascular disease risk remains insufficient, resulting in the importance of Lp(a) not being fully recognized yet. The latest clinical and genetic research progress reveal the key role of Lp(a) in the pathogenesis of CVD. Therefore, emerging therapeutic strategies, such as proprotein convertase bacillus subtilis protease-kexin type 9 inhibitors or antisense oligonucleotide technology, show some potential in lowering Lp(a). This article reviewed the research progress of Lp(a) and cardiovascular risk.

[Key words] Lipoprotein(a); Cardiovascular disease; Drug metabolism; Apolipoprotein A

心血管疾病(CVD)是全球最主要的死因之一^[1]。虽然他汀类药物能够有效降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,从而改善CVD预后,但仍有很多患者面临着CVD事件的高风险。为了降低这些具有残余CVD风险患者的心血管事件发生率,全球范围内的研究者开始关注非LDL-C的调节因素,如富含甘油三酯的脂蛋白胆固醇或脂蛋白(a)[Lp(a)]^[2]。Lp(a)是一种与LDL类似的颗粒,在肝脏由载脂蛋白(apo)B100与apoA共价结合而成。Lp(a)具有独特的双重特性,既具有apoB和apoA所赋予的动脉粥样硬化作用,又具有apoA所赋予的促凝血和促炎作用。这些特性使得Lp(a)成为CVD的重要危险因素,而不仅仅是一种含有apoB的脂蛋白颗粒^[1]。

基于这些致动脉粥样硬化、促凝血和促炎的特

性,提出了“Lp(a)假说”,即降低Lp(a)水平可以降低心血管结局的风险^[3]。尽管过去20年里有许多努力试图验证Lp(a)假说,但直到最近才出现了能够降低Lp(a)水平的治疗方法,并进入了随机试验阶段。新技术如反义寡核苷酸(ASO)为探索Lp(a)是否是残余CVD风险的关键因素提供了可能性。作者回顾Lp(a)导致CVD易感性的机制,并讨论最新治疗方法的发展及其临床试验结果。

1 Lp(a)的结构与功能

Lp(a)是一种血浆中的大分子复合物,其一直是基础研究和临床实践的热点,因其生理功能尚不清楚,且与动脉粥样硬化性疾病,特别是与冠心病(CHD)有着密切关联^[4]。Lp(a)由一分子含有apoB-100的LDL颗粒和一分子高度多态性的大型糖蛋白

[称为 apo(a)]组成。载脂蛋白(a)的一个显著特征是含有若干个环状结构域,称为 kringle。kringle 是由 3 个内部二硫键稳定的三环结构,也存在于其他凝血因子[如纤溶酶原(PLG)、凝血酶原、尿激酶和组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)]中。不同于 PLG, apo(a)的 kringle 之间有糖基化的连接区域。Lp(a)的 LDL 部分和 apo(a)部分通过 apoB-100 和一个 kringle 结构域之间的二硫键形成共价连接^[5-6]。

2 人类 LPA 基因的结构和进化

LPA 基因是由 PLG 基因经过复制、缺失、基因转换和点突变而演化而来的,与 PLG 基因有很高的相似性。PLG 基因的特点是含有 5 个不同类型的 kringle 结构域(从 kringle I~V, KI~V),每种类型只有一个拷贝。这 2 个基因在大约 4 000 万年前的灵长类进化过程中出现了分歧。人类 LPA 基因在非编码区和编码区与人类 PLG 基因有 78%~100%的序列同源性。在人类 LPA 基因中,KIV 结构域发生了扩增和分化,形成了 10 种不同类型的 KIV 结构域,每种类型都有自己独特的氨基酸序列,而 KI~III 结构域则缺失了^[4]。在猕猴和狒狒中,KV 结构域也缺失了。其中一种 KIV 结构域 KV 型 2(KIV-2)进一步扩增,形成了一个多拷贝的等位基因(KIV-2 CNV),其拷贝数从 1~<40 个不等,这是一种基因内拷贝数变异(CNV)。其他 KIV 结构域(KIV-1、KIV-3~10)也只有 1 个拷贝。所有的 kringle 拷贝都能够转录和翻译,所以 KIV-2 CNV 导致了 apo(a)的大小多态性。apo(a)的大小通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)测定,范围在 $300 \times 10^3 \sim 800 \times 10^3$,但这些值并不准确,因为糖基化蛋白在 SDS-PAGE 中会有异常的迁移率。每个 KIV 结构域由 2 个外显子组成,中间有一个长内含子,其长度随着 KIV 类型的不同而变化。相邻的 2 个 KIV 拷贝之间有一个短内含子,其长度比较保守。KV 和蛋白酶结构域(PD)分别由 2 个和 6 个外显子组成。6 号染色体上的 PLG 和 LPA 基因簇还包含了一个 LPA 样基因 LPAL2 (叫作 APOARGCEnsembl; ENSG00000213071),其在肝脏中只能部分转录,并受到无义介导的衰变作用^[6]。

3 Lp(a)的功能

Lp(a)的生理功能至今仍不清楚,特别是个体间 Lp(a)水平的巨大差异和该性状的高度遗传性。由于 Lp(a)颗粒的结构成分,人们认为其可能在胆固醇转运和纤维蛋白溶解系统之间起到桥梁作用,并可能影响血液凝固和纤维蛋白溶解过程。一些体外实验表明,Lp(a)和 apo(a)确实能够干扰凝血和纤维蛋白溶

解级联反应的多个步骤。虽然 apo(a)本身没有纤维蛋白溶解活性,但据报道,其可以通过抑制激活剂,如链激酶、尿激酶和 t-PA,来阻止 PLG 转化为纤溶酶^[7]。然而,在数万名个体中进行的遗传学研究发现,无论是 Lp(a)水平还是与 Lp(a)水平相关的遗传变异,均与静脉血栓形成或静脉血栓栓塞的风险无关。另一个可能的生理功能是 Lp(a)参与伤口愈合和组织修复。Lp(a)可以通过 apo(a)与巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞和血小板表面的不同分子和受体相互作用。中性粒细胞释放的防御素蛋白可以增强 Lp(a)与内皮细胞和平滑肌细胞的结合。体外研究显示了 Lp(a)与血管壁和细胞外基质成分之间的相互作用,其中包括纤维蛋白、纤连蛋白、糖胺聚糖和蛋白聚糖。这些相互作用部分是由 apo(a)的 KIV-6~10 结构域中存在的赖氨酸结合位点介导的。基于免疫化学研究,人们推测 Lp(a)可能通过与纤维蛋白结合,将胆固醇运送到受损部位和伤口愈合处。从其结构域的结构同源性来看,apo(a)可能具有不同生长因子的特性,例如肝细胞生长因子,其是由含有丝氨酸蛋白酶的祖先 kringle 演化而来^[8]。

4 Lp(a)代谢

Lp(a)是由 apo(a)和 LDL(类)颗粒组装而成的,但组装的位置和机制仍有争议。在人 LPA 构建体转染的 HepG₂ 细胞中,在内质网或高尔基体中检测到 apo(a)/apoB 复合物,即使在高尔基体的出口被阻断时也是如此,但在细胞培养基中却能检测到这种复合物,这表明组装可能发生在细胞外或肝细胞表面。相反地,根据动力学转换数据,也有人认为组装发生在细胞内,这些矛盾的发现还未得到解释。Lp(a)的分解代谢的途径和位置也不清楚,仍是一个未解之谜。低密度脂蛋白受体(LDLR)是否参与 Lp(a)的血浆清除也不确定,尽管 Lp(a)能够与 LDLR 和 LDL 受体家族的其他成员结合。体外实验还表明 Lp(a)-LDL 复合物可以被 LDLR 识别。有研究表明 Lp(a)和 LDL 的生物半衰期相似,但有一项研究显示 Lp(a)的分解代谢率(FCR)比 LDL 低 30%。3 项独立的研究表明,个体间 Lp(a)水平的差异不是由于 FCR 的差异,而是由于合成速率的差异。Lp(a)的短亚型和长亚型的 FCR 无显著差异^[9]。

对小鼠的研究表明,Lp(a)的清除主要是由 apo(a)介导的,而与 Lp(a)的 LDL 部分无关。然而,由于小鼠无 apo(a)基因,也无产生 Lp(a),所以可能缺乏共同进化的清除系统,这些研究的结果需要谨慎对待。另一个问题是,在家族性高胆固醇血症(FH)患者中,由于 LDLR 缺陷或前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白

酶/kexin 9 型(PCSK9)功能突变导致的 Lp(a)水平升高尚不清楚^[10]。虽然一些研究无证实早期观察到的现象,但大量近期研究支持了这一现象,并证实了 Lp(a)是 FH 患者 CVD 的独立危险因素。有人提出可能存在不同类型的 LDLR 突变或其他机制导致 FH 家族中 Lp(a)水平的差异。另一个难点是,通过抑制 LDLR 途径的 PCSK9 抑制剂可以降低 Lp(a)水平 20%~30%,而 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA)抑制剂则无效^[11]。

5 Lp(a)水平与冠状动脉疾病(CAD)风险的关系

Lp(a)水平的升高与 CAD 风险的升高存在显著相关性。在 126 634 例患者的联合队列研究中发现,Lp(a)水平每增加 1 个标准差(SD),CAD 风险就增加 16%^[12]。哥本哈根市心脏研究显示,Lp(a)水平处于第 95 百分位组的患者,其 CAD 风险比第 22 百分位组的患者高出 2.6 倍。经过调整后,Lp(a)水平和 KIV2 结构域的数量仍然是 CAD 风险的独立预测因子。高 Lp(a)水平还与心力衰竭风险增加 1.54 倍有关。高 Lp(a)水平还与冠状动脉粥样硬化的进展和急性心肌梗死的风险增加有关,这在南亚和拉丁美洲等地区尤为明显^[13]。最新的脂质指南强调了分层评估 Lp(a)水平的重要性,因为高 Lp(a)水平与更高的 CVD 风险相关。与其他脂蛋白不同,Lp(a)水平主要受遗传因素的影响,而不是个人生活方式因素^[14]。一项采用孟德尔随机化方法在多个族群中进行的遗传学研究证实了 Lp(a)水平与 CVD 风险之间的因果关系。在不同种族群体中,具有较小 apoA 但较高 Lp(a)水平的多态性患者都与较高的 CVD 风险相关。这种遗传特征的一个原因是 LPA 基因中存在影响 Lp(a)水平的单核苷酸多态性(SNPs)^[15]。这些 SNPs 并不直接调节 Lp(a)水平,而是与小异构体相关,而小异构体导致了高水平的 Lp(a)。某些 SNPs,如 rs3798220 和 rs10455872,与较少的 KIV2 结构域数量相关,从而与较小的 apoA 亚型相关,并且与 Lp(a)水平呈负相关。这些 SNPs 也与 CAD 的发生率增加相关。但值得注意的是,当一个人同时携带这 2 个 SNPs 时,其患 CAD 的风险增加了 4 倍,这超过了其他任何已知的传统 CAD 风险因素^[16]。

由于含有 apoB 和 apoA 2 种结构成分,Lp(a)比仅含有 apoB 的 LDL-C 具有更强的动脉粥样硬化和血栓形成能力。这是因为 Lp(a)中的 apoA 分子含有赖氨酸结合位点,使其容易与内皮细胞表面的受体结合,从而促进动脉粥样硬化斑块的形成。此外,由于 apoA 与 PLG 分子结构相似,还增加了 Lp(a)的血栓形成倾向。因此,过多的 Lp(a)会抑制纤溶酶的活

性,降低纤溶酶水平,最终导致血液中纤维蛋白的溶解能力下降^[17]。

6 生活方式改变对 Lp(a)水平的影响

治疗性生活方式改变已被证明是 CVD 风险一级和二级预防的有效治疗策略。但是,饮食干预对 Lp(a)水平的影响并不明显。由于健康的生活方式可以降低 CVD 的风险,所以有许多饮食随机试验试图证明健康的饮食干预,如低脂肪饮食,可以降低 Lp(a)水平^[18]。另外,在其他研究中,摄入更多不饱和和脂肪的实验组的 Lp(a)水平较摄入更多蛋白质或碳水化合物的实验组更高。一个综合评价 CV 患者健康饮食的指标,包括体重指数、健康饮食评分、每日鱼类消耗量、全谷物消耗量、低钠摄入量和低甜饮料消耗量,显示了对 Lp(a)水平的轻微影响^[19]。

7 Lp(a)代谢与药物干预的关系

Lp(a)的代谢途径尚未完全阐明,Lp(a)水平受到 Lp(a)的合成和清除的平衡影响,其中 LPA 基因的表达和清除对 Lp(a)的生成起着关键作用,而 apoE 基因、LDLR 和 LDLR 相关蛋白 1(LRP1)也对 Lp(a)的生成有一定作用。最近的一项荟萃分析显示,他汀类药物可以使 Lp(a)水平增加 11%^[20]。一项体外研究表明,他汀类药物可以刺激肝细胞中 Lp(a)水平的升高,这可能是由于他汀类药物增加了 LPA 基因表达的原因。另外,还有报道显示,PCSK9 单克隆抗体(mAbs)可能通过降低极低密度脂蛋白和 apoE 的水平来降低 Lp(a)的水平。上述研究为更深入地了解 Lp(a)的代谢途径和调控机制提供了重要线索,但仍需进一步的研究来揭示 Lp(a)的生成与清除过程^[21]。

8 现有的调脂药物对 Lp(a)水平和心血管结局的影响

已经有一些研究测试了现有的调脂药物对 Lp(a)水平和心血管结局的影响。关于他汀类药物对 Lp(a)水平和随后心血管结局的影响,已经有一项荟萃分析发表。他汀类药物虽然可以改善常规的 CVD 风险因素,但也会使 Lp(a)水平略有升高。然而,在基线(≥ 50 mg/dL)和随访期间 Lp(a)水平较高的患者中,他汀类药物与不良 CVD 转归显著相关,较安慰剂组更高^[22]。这些高 Lp(a)水平的患者可能是他汀类药物治疗后仍有残余 CVD 风险的原因之一。针对 Lp(a)的药物可能可以减少高 Lp(a)水平人群中 Lp(a)介导的 CVD 风险。已经有研究证明,显著降低 Lp(a)水平可以大幅度降低每年心肌梗死发生率(97.0%)和复合心血管结果(86.0%)。在一项多中心观察性研究中,前瞻性评估了 170 例高危患者,其平均

LDL-C 水平为 99.0 mg/dL, Lp(a) 水平为 104.9 mg/dL。该研究进一步支持了降低 Lp(a) 水平以降低 CVD 风险的理论, 显示了年度复合心血管结果(78.0%)、心肌梗死(85.7%)及经皮冠状动脉介入(68.2%)或冠状动脉重建发生率的显著下降^[23]。

除了他汀类药物外, 还有其他一些调脂药物对 Lp(a) 水平有影响。在 AIM-HIGH 试验中, 研究了缓释烟酸治疗^[24]。然而, 在该试验中, 与安慰剂治疗组相比, 烟酸与他汀类药物联合治疗组虽然能够使 Lp(a) 水平略微降低 19%, 但并未降低 CVD 事件的发生。其原因这可能是该试验缺乏足够的证据力。目前尚不清楚烟酸是否能够降低 CVD 风险, 因为还没有进行足够强大的随机对照试验来评估 Lp(a) 水平与 CVD 事件发生率之间的关系。胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂最初被开发为一种增加高密度脂蛋白(HDL)水平的药物, 同时也能够降低 LDL-C 和 Lp(a) 水平。然而, 在 5 种 CETP 抑制剂中, 有 3 种(即 torcetrapib、evacetrapib 和 dalcetrapib)的随机试验由于毒性或无效而提前终止^[25]。关于 Lp(a) 的数据来自 anacetrapib 和 TA-8995 的试验, 虽然 Lp(a) 水平降低了 20%~40%, 但并没有显示出心血管益处。PCSK9 单克隆抗体已经被证实能够降低 Lp(a) 水平, 如 FOURIER 试验所示。evolocumab 是一种药物, 能够使 Lp(a) 水平降低 26.9%, 与初始时的 LDL-C 水平无关。与安慰剂治疗组相比, Lp(a) 水平高于中位数(>37 nmol/L)的患者, 其绝对风险降低率增加了 1.41%, 需要治疗的人数增加了 71%。另一种靶向 PCSK9 的药物, inclisiran, 是一种通过抑制 PCSK9 合成的小干扰 RNA, 显示出在单次给药后对 LDL-C 具有长期效应。然而, 与 evolocumab 相反, 在另一项研究中, 针对 apoB 的 ASO mipomersen 被随机分配给接受最大药物治疗的家族性高胆固醇血症患者。在每天服用 200 mg mipomersen 的患者中, Lp(a) 水平降低了 26.4%^[26]。

9 小 结

Lp(a) 与 CVD 风险之间的确切关系及降低 Lp(a) 是否能够降低心血管事件的发生率还需要更多的研究来确定。关于生活方式改变对 Lp(a) 水平的治疗效果, 目前还无统一证据。传统的调脂药物, 如他汀类药物, 对于降低高 Lp(a) 水平导致的 CVD 风险效果不佳, 但新兴的基于 ASO 技术的治疗策略显示出能够显著降低 Lp(a) 水平, 有望降低 CVD 风险, 但仍需更多的临床试验数据来支持。虽然 Lp(a) 还有许多未解之谜, 但随着对 Lp(a) 的深入研究, 临床研究人员可能会更清楚地了解其在 CVD 中的作用, 并

探索出更有效的治疗方法。

参考文献

- [1] NORDESTGAARD B G, CHAPMAN MJ, RAY K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(23):2844-2853.
- [2] ENAS E A, VARKEY B, DHARMARAJAN T S, et al. Lipoprotein(a): An independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction [J]. *Indian Heart J*, 2019, 71(2):99-112.
- [3] REYES-SOFFER G, GINSBERG H N, BERGLUND L, et al. Lipoprotein(a): A genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(1):e48-e60.
- [4] ŠURAN D, BLAŽUN VOŠNER H, ZAVRŠNIK J, et al. Lipoprotein(a) in cardiovascular diseases: Insight from a bibliometric study [J]. *Front Public Health*, 2022, 10:923797.
- [5] LIU T, YOON W S, LEE S R. Recent updates of lipoprotein(a) and cardiovascular disease [J]. *Chonnam Med J*, 2021, 57(1):36-43.
- [6] YANG Y, HONG Y, YANG W, et al. Association of lipoprotein(a) with aortic dissection [J]. *Clin Cardiol*, 2022, 45(9):908-912.
- [7] TELYUK P, AUSTIN D, LUVAI A, et al. Lipoprotein(a): Insights for the practicing clinician [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(13):123-129.
- [8] THOMPSON G, PARHOFER K G. Current role of lipoprotein apheresis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(7):26.
- [9] LABUDOVIC D, KOSTOVSKA I, TOSHESKA TRAJKOVSKA K, et al. Lipoprotein(a)-link between atherogenesis and thrombosis [J]. *Prague Med Rep*, 2019, 120(2/3):39-51.
- [10] KOUTSOGIANNI A D, ADAMIDIS P S, BARKAS F, et al. Familial hypercholesterolemia and lipoprotein(a): A gordian knot in cardiovascular prevention [J]. *Metabolites*, 2022, 12(11):223-231.
- [11] CEGLA J, NEELY R, FRANCE M, et al.

- HEART UK consensus statement on lipoprotein(a): A call to action[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 291:62-70.
- [12] HOHENSTEIN B. Lipoprotein(a) in nephrological patients[J]. *Clin Res Cardiol Suppl*, 2017, 12(Suppl 1):S27-30.
- [13] LEE C K, LIAO C W, MENG S W, et al. Lipids and lipoproteins in health and disease: Focus on targeting atherosclerosis [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8):112-119.
- [14] KRONENBERG F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 349:123-135.
- [15] O'DONOGHUE M L, G LÓPEZ J A, KNUSEL B, et al. Study design and rationale for the olpasiran trials of cardiovascular events and lipoprotein(a) reduction-DOSE finding study (OCEAN(a)-DOSE) [J]. *Am Heart J*, 2022, 251:61-69.
- [16] PATEL A P, WANG M, 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.
- [17] REYES-SOFFER G, WESTERTERP M. Beyond lipoprotein(a) plasma measurements: Lipoprotein(a) and inflammation[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169:105689.
- [18] ENKHMAA B, BERGLUND L. Non-genetic influences on lipoprotein(a) concentrations [J]. *Atherosclerosis*. 2022. 349:53-62.
- [19] NORDESTGAARD B G. A test in context: Lipid profile, fasting versus nonfasting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(13):1637-1646.
- [20] 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.
- [21] RUSCICA M, FERRI N, SANTOS R D, et al. Lipid lowering drugs: Present status and future developments[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(5):17.
- [22] 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.
- [23] HANDHLE A, VILJOEN A, WIERZBICKI A S. Elevated lipoprotein(a): Background, current insights and future potential therapies[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2021, 17:527-542.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.

(收稿日期:2023-04-23 修回日期:2023-09-18)