

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.022

综 述

脂蛋白 a 与动脉粥样硬化性心血管疾病关系研究进展

杨晓娜综述 贾海玉审校

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2021MS08148)

作者单位: 010030 呼和浩特, 内蒙古医科大学附属医院老年医学中心

通信作者: 贾海玉, E-mail: nmjiahaiyu@qq.com



【摘要】 大量流行病学和临床研究表明, 脂蛋白 a [Lp(a)] 升高与动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD) 有密切关联, 即使在血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 有效降低的情况下, Lp(a) 仍然是 ASCVD 发展的危险因素, 相关研究证明 Lp(a) 升高也会增加主要不良心血管事件(MACE) 发生率。关于 Lp(a) 的致病机制等仍有诸多疑点, 能有效降低 Lp(a) 水平的新疗法正处于临床开发的后期, 文章从 Lp(a) 与 ASCVD 的关系及相关治疗等作一综述, 旨在为 ASCVD 的治疗提供新的思路。

【关键词】 动脉粥样硬化性心血管疾病; 脂蛋白 a; 主要不良心血管事件; 机制; 治疗

【中图分类号】 R54 **【文献标识码】** A

Research progress on lipoprotein(a) and atherosclerotic cardiovascular disease Yang Xiaona, Jia Haiyu. Department of Geriatric Center, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia, Hohhot 010030, China

Funding program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2021MS08148)

Corresponding author: Jia Haiyu, E-mail: nmjiahaiyu@qq.com

【Abstract】 A large number of epidemiological and clinical studies have shown that elevated lipoprotein(a) [Lp(a)] is closely associated with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), and that Lp(a) remains a risk factor for the development of ASCVD even when plasma low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is effectively reduced. Related studies have also confirmed that elevated Lp(a) increases the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE). There are still many uncertainties regarding the pathogenic mechanisms of Lp(a), and new therapies capable of effectively lowering Lp(a) levels are in the later stages of clinical development. This article aims to review the relationship between Lp(a) and ASCVD, along with related treatments, in order to provide new ideas for the treatment of ASCVD.

【Key words】 Atherosclerotic cardiovascular disease; Lipoprotein a; Major adverse cardiovascular events; Mechanism; Treatments

自 1990 年以来, 我国多项关于心血管相关疾病的诊治技术快速发展, 但我国心血管疾病(cardiovascular disease, CVD) 患病率处于持续上升阶段^[1], 以动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 为主的心血管疾病是我国城乡居民第一位死因^[2]。2009 年一些流行病学、孟德尔随机化和全基因组关联研究报道中的遗传证据强有力地支持了脂蛋白 a [lipoprotein a, Lp(a)] 是 ASCVD 的独立危险因素, 即使在低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平非常低的情况下, Lp(a) 仍是一个危险因素^[3]。此外, 孟德尔随机化的研究结果表明, Lp(a) 水平降低 500~1 000 mg/L 可能使主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE) 风险降低 15%~20%^[4]。但在 LDL-C 升高、高密度脂蛋白胆固醇降低、三酰甘油升高和 Lp(a) 升高这四大类脂质疾病中, Lp(a) 在临床上受到的关注最少^[5]。欧洲心脏病学会和欧洲动脉粥样硬化化学会(European Society of Cardiology/European

Atherosclerosis Society, ESC/EAS) 建议所有成年人一生当中至少要检测 1 次 Lp(a)^[6]。北京心脏学会建议在 ASCVD 极高危人群、有早发 ASCVD 家族史(男性<55 岁, 女性<65 岁)、直系亲属血清 Lp(a) 水平升高>900 mg/L(200 nmol/L)、家族性高胆固醇血症或其他遗传性血脂异常、钙化性主动脉瓣狭窄患者中检测血清 Lp(a) 水平^[7]。本文旨在探讨 Lp(a) 和 ASCVD 的关系以及相关机制、治疗等方面, 为 ASCVD 患者的诊治寻求一定的思路。

1 Lp(a) 概述

1.1 Lp(a) 构成及遗传特性 Lp(a) 是由挪威遗传学家 Kare Berg 于 1963 年发现的一种高度遗传的特殊脂蛋白。Lp(a) 主要由载脂蛋白(a) [Apo(a)] 与低密度脂蛋白上的载脂蛋白 B-100(ApoB-100) 组合而成, 两者通过单二硫键相结合^[8]。Lp(a) 在其颗粒中携带超过 80% 的氧化磷脂(oxidized phospholipids, OxPLs), OxPLs 与 Lp(a) 有强结合力。Apo(a) 包含 10 个 Kringle IV 重复序列亚型, 其中 Kringle IV 2 型(KIV-2)

中含有2~40个不等的拷贝数,导致 Apo(a)在大小上的高度多态。KIV-2的拷贝数与 Lp(a)浓度呈负相关。多项研究已经确定了2个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)即 rs10455872 与 rs3798220 与冠心病、外周动脉疾病有关^[6]。Lp(a)水平主要由 LPA 基因控制,此外,Lp(a)浓度水平与种族、性别和炎症反应有关,饮食对 Lp(a)的浓度影响非常小^[3,9]。

1.2 Lp(a)的合成及代谢 Apo(a)由肝细胞合成及分泌,但有研究表明 Lp(a)合成的部位可能在肝细胞表面、肝细胞内或在肝细胞间隙^[10]。肝脏是 Lp(a)代谢的主要部位,代谢过程可能涉及多种途径,包括 LDL 受体(LDL receptor, LDLR)、VLDL 受体(very low-density lipoprotein receptor, VLDLR)、纤溶酶原受体等^[11],相关研究显示 Lp(a)的代谢也可发生在肾脏、脾脏和肌肉^[12-13]。

1.3 Lp(a)的检测 我国广泛使用散射免疫比浊法对 Lp(a)进行常规测定^[14]。关于 Lp(a)水平的测量结果单位为质量单位(mg/L)以及摩尔单位(nmol/L)2种,由于编码 Apo(a)的 Lp(a)基因的 KIV-2 型重复多态性,摩尔单位可以更加准确反映 Lp(a)的数量^[15]。关于 Lp(a)水平导致 ASCVD 风险增加的确切临界值存在争议,美国国家脂质协会(NLA)及欧洲动脉粥样硬化学会建议 Lp(a)的临界值为 500 mg/L,而中国血脂管理指南更推荐 Lp(a)水平为 300 mg/L 作为理想阈值水平^[2,16-17]。

2 Lp(a)致病机制

2.1 致血栓形成 Lp(a)通过凝血及纤溶两个过程促血栓形成^[18]。由于 Apo(a)与纤溶酶原具有高度结构同源性,可干扰纤溶酶原向纤溶酶的转化,影响纤溶过程导致血栓的形成。纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)是纤溶酶解的关键抑制剂,Lp(a)可刺激 PAI-1 的表达,从而减弱组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, t-PA)诱导的纤溶酶原向纤溶酶的转化。组织因子途径抑制剂(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)是组织因子介导的凝血途径有效的抑制剂,Lp(a)通过结合并抑制 TFPI 而增加血栓形成。此外,Lp(a)还可促进组织因子(tissue factor, TF)的表达,当内皮细胞受损后,TF 暴露于血流中从而激活外源性凝血途径^[18-19]。Lp(a)在动脉血栓形成过程中发挥作用,但遗传关联研究尚未证明高水平 Lp(a)与静脉血栓栓塞风险之间存在关联^[20]。

2.2 致动脉粥样硬化 Lp(a)可进入并积聚在动脉内膜中形成泡沫细胞,并激活内皮细胞产生炎症因子的分泌,包括白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等,以及黏附因子如细胞间黏附分子-1 等的表达,并且能够促进单核细胞的活化,诱导平滑肌细胞的促炎活化和促进动脉粥样硬化^[21]。在 Schnitzler 等^[22]的研究中发现 Lp(a)主要通过 OxPLs 诱导炎症因子和趋化因子的分泌,导致单核细胞黏附和迁移来诱导炎症反应。OxPLs 的促炎作用在动脉粥样硬化的发生和发展中起着重要作用。

3 Lp(a)与 ASCVD 及 MACE 的关系

大量流行病学和基因组学已经证实了 Lp(a)是 ASCVD 的独立危险因素,且高水平的 Lp(a)与 MACE 密切相关。一项动脉粥样硬化多民族研究(The Multi-Ethnic Study of

Atherosclerosis, MESA)研究中,对 4 585 例参与者进行了中位数为 13.4 年的随访,发现即使 LDL-C 已处于最佳范围内,Lp(a)升高仍会增加 ASCVD 的风险^[23]。Bhatia 等^[24]通过纳入 27 658 例参与者的一项安慰剂对照他汀类药物的试验研究表明,即使 LDL-C 达到相对较低浓度,相比于 Lp(a)浓度低于 500 mg/L 的患者,高于 500 mg/L 的患者的 ASCVD 风险仍然增加 38%,并且在接受他汀类药物治疗的患者中,Lp(a)仍与 ASCVD 风险显著相关,提示 Lp(a)介导的 ASCVD 风险并不能通过降低 LDL-C 水平来完全抵消。一项纳入 9 944 例确诊为 ASCVD 的患者的研究中,将其分为极高风险亚组和非极高风险亚组,并进行平均 38.5 个月的随访并记录心血管事件(cardiovascular events, CVEs),结果表明,无论 LDL-C 等危险因素如何,高水平的 Lp(a)患者的 CVEs 发生率均显著增加,且在极高风险亚组更为显著,该研究提示细化 ASCVD 的风险分层对于 ASCVD 患者的评估及干预至关重要^[25]。此外,Awad 等^[26]的研究还表明,Lp(a)水平随着时间的推移通常保持稳定,但女性、ASCVD 病史、接受过他汀类药物治疗和 LDL-C 水平升高 $\geq 1\ 000$ mg/L 与 Lp(a)变化 ≥ 100 mg/L 的几率显著相关,提示 Lp(a)水平处于临界水平(300~500 mg/L)的患者需要不止一次的 Lp(a)测量以进行全面地 ASCVD 风险评估。美国一项大型回顾性队列研究表明,无论基线有无 ASCVD 病史,Lp(a)的升高都与长期 MACE 独立相关^[27]。一项针对新发 ASCVD 患者的观察性队列研究中,发现无论性别、年龄或 LDL-C 分层如何,Lp(a)每增加 100 nmol/L, MACE 风险增加 8%,研究提示在 ASCVD 诊断后的第一年,高水平 Lp(a)的 ASCVD 患者会经历更多的 MACE^[28]。对高水平 Lp(a)人群尽早做出更有针对性的干预措施,才能更好地对高风险患者进行管理。

4 Lp(a)相关治疗

4.1 传统治疗方式 有研究表明,使用他汀类药物后 Lp(a)反而会增加,这一机制并不明确,可能与他汀类药物增加了 LPA 基因的表达和 Apo(a)的产生和分泌有关^[29]。在一项针对无 ASCVD 的成年人的随访中显示,定期使用阿司匹林与 Lp(a)升高者 ASCVD 的死亡风险降低 52%独立相关,而与 Lp(a)未升高的患者无关,但目前仅建议将阿司匹林用于 CVD 高风险和出血风险患者的一级预防^[30]。烟酸给药可显著增加肌病等相关严重不良反应,一项随机试验表明即使在 Lp(a)水平极高的个体中,使用烟酸降低 Lp(a)对冠状动脉事件风险的潜在益处非常小,预计将不会超过烟酸的不良影响^[31]。早期关于胆固醇酯转移蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)抑制剂 torcetrapib、dalcetrapib 和 evacetrapib 的心血管结局试验中均未能证明其能使 ASCVD 风险有所降低,甚至会增加心血管事件和死亡的风险。obicetrapib 是新一代的 CETP 抑制剂,在一项二期研究中已证明 obicetrapib 能够有效降低 Lp(a),有望成为可用于临床的首个 CETP 抑制剂^[32]。一项三期研究旨在评估 obicetrapib 在减少有 ASCVD 病史的患者发生 MACE 的可能性,结果预计将于 2026 年发布。

4.2 新兴治疗

4.2.1 脂蛋白血浆置换疗法:脂蛋白血浆置换(lipoprotein

apheresis, LA) 疗法是一种物理清除血液中脂蛋白的体外治疗方式,有研究表明,从 LA 治疗的第一年开始, MACE 率可以显著降低,长期 LA 可以安全有效预防并降低 Lp(a),减轻 ASCVD 的负担,改善长期预后^[33]。在德国,无论 LDL-C 水平如何, Lp(a) 水平超过 600 mg/L 并伴有进行性 CVD 已被批准为常规 LA 的适应证^[34]。但因操作难度大、技术要求高且价格昂贵,一般不用于常规治疗 Lp(a) 水平增高的患者。

4.2.2 反义寡核苷酸疗法: Pelacarsen 能够阻碍 LPA 信使 RNA 转化为 Apo(a) 从而降低 Lp(a) 水平。有研究表明,每 4 周皮下给药 60~80 mg,可使血浆 Lp(a) 水平降低约 80%^[35],也因其不良反应轻微, Pelacarsen 被称作是目前最有希望获批用于降低 Lp(a) 的疗法。目前正在进行三期临床试验,旨在评估 Pelacarsen 对高水平 Lp(a) 患者的 MACE 发生率的影响^[35]。米泊美生 (Mipomersen) 是一种靶向 ApoB 的修饰反义寡核苷酸,一项针对 6 个 RCT 和 444 例患者的荟萃分析显示,米泊美生与 Lp(a) 的降低显著相关,并且能降低 MACE 的发生率^[36]。相关临床试验数据显示米泊美生会使丙氨酸氨基转移酶显著升高,目前已被限制使用。

4.2.3 小分子干扰核糖核酸: 小分子干扰核糖核酸 (small interfering RNA, siRNA) 是一种双链 RNA,具有引导链 (反义) 和载蛋白链 (正义),旨在抑制特定靶基因的翻译。其突出的优点是对目标 mRNA 链的作用可以重复,因此需要的剂量较少,其药效学作用就可以延长。Olpasiran 可以通过降解编码 Apo(a) 的信使 RNA 来中断 LPA 基因的表达,从而阻止其翻译和随后在肝细胞中参与 Lp(a) 颗粒的组装^[37]。二期 OCEAN(a)-DOSE 试验 (Olpasiran Trials of Cardiovascular Events and Lipoprotein^[a] Reduction-Dose Finding Study) 中,281 例确诊为 ASCVD 且 Lp(a) 水平升高 (>700 mg/L) 的成人, Olpasiran 以剂量依赖的方式显著降低 Lp(a) 浓度^[38]。但目前仍需要长时间和更大规模的试验来确定 Olpasiran 治疗心血管疾病的效果。一项在美国和新加坡进行的递增剂量试验表明, Lepodisiran 通过抑制 Apo(a) 的合成来降低 Lp(a),且呈剂量依赖性^[39]。Olpasiran 与 Lepodisiran 目前已进入三期试验。Zerlasiran 可在肝细胞中选择性摄取和浓缩,结合和降解编码 Apo(a) 的信使 RNA,一期 (NCT04606602) 研究的结果表明, Lp(a) 浓度呈剂量依赖性降低^[40],目前正在进行第二期试验,旨在观察 Zerlasiran 在 Lp(a) 水平升高且 ASCVD 事件高风险患者中的疗效、安全性和耐受性。

4.2.4 PCSK9 抑制剂: 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (preprotein converting enzyme subtilisin kexin 9, PCSK9) 抑制剂可以通过抑制 Lp(a) 合成和增加 Lp(a) 降解来降低血浆 Lp(a) 水平。ODYSSEY OUTCOMES 试验结果表明使用阿利西尤单抗 (alirocumab) 可有效降低 Lp(a) 水平,且能够减少 MACE 的发生,并且与 LDL-C 的降低无关,同时基线 Lp(a) 越高, MACE 减少幅度越大。在 FOURIER 试验的患者中,依洛尤单抗 (evolocumab) 显著降低 Lp(a) 的浓度约 27%,且 Lp(a) 水平越高, Lp(a) 的绝对降低幅度更大^[41]。英克司兰 (inclisiran) 也被称为 ALN-PCSSc,在 ORION-10 第三阶段试验中纳入 LDL-C ≥ 700 mg/L 并确诊为

ASCVD 病史的成年人,结果表明其可使 Lp(a) 水平降低 28.5%^[42]。Tafolecimab 是一种在我国开发的人源 IgG2 PCSK9 单克隆抗体,一项三期试验表明, Tafolecimab 可显著降低 Lp(a) 水平^[43]。尽管目前实验表明使用 PCSK9 抑制剂, Lp(a) 水平有了明显的下降,且 PCSK9 抑制剂耐受性良好,目前没有证据表明存在严重不良反应。但关于 PCSK9 抑制剂是否通过降低 Lp(a) 来降低 ASCVD 风险仍需要进行大量临床研究^[44-47]。

5 小结与展望

大量的流行病学和遗传学研究表明高水平的 Lp(a) 是 ASCVD 一个独立的、因果的和普遍的危险因素,是独立于 LDL-C 增加 ASCVD 事件的风险因素。Lp(a) 与 MACE 的发生也密切相关。尽管目前针对 Lp(a) 的研究日益增多,但对于 Lp(a) 仍有诸多疑点,如 Lp(a) 颗粒不同部分的致病性、其测量的标准化,以及需要对不同种族的更大样本进行研究等问题亟待解决,临床医生也面临着诸多不便。有希望的新干预措施和靶向治疗目前在试验中,如 Pelacarsen 在疗效和安全性方面表现良好,有望成为有效降低 Lp(a) 水平的新兴降脂药物。目前下一个关键步骤是证明新兴药物在降低 Lp(a) 水平引起的 ASCVD 风险方面的潜在有效性,为未来靶向治疗降低患者 ASCVD 事件的风险带来了希望。

参考文献

- [1] 国家心血管病中心,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 2023 概要[J].中国循环杂志,2024,39(7):625-660.DOI:10.3969/j.issn.1004-8812.2024.10.001.
- [2] 王增武,郭远林.中国血脂管理指南(基层版 2024 年)[J].中国循环杂志,2024,39(4):313-321.DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20240102-00002.
- [3] Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, 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.
- [4] Nicholls SJ. Therapeutic potential of lipoprotein(a) inhibitors[J]. Drugs, 2024, 84(6):637-643.DOI:10.1007/s40265-024-02046-z.
- [5] Tsimikas S, Stroes ESG. The dedicated "Lp(a) clinic": A concept whose time has arrived[J]. Atherosclerosis, 2020, 300:1-9.DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.003.
- [6] Tsimikas S, Marcovina SM. Ancestry, lipoprotein(a), and cardiovascular risk thresholds JACC review topic of the week [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(9):934-946. DOI:10.1016/j.jacc.2022.06.019.
- [7] 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.DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2021.12.003.
- [8] Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia results of 4 phase III trials[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(3):689-699. DOI:10.1161/ATVBAHA.114.304549.
- [9] Sosnowska B, Stepinska J, Mitkowski P, et al. Recommendations of the Experts of the Polish Cardiac Society (PCS) and the Polish Lipid Association (PoLA) on the diagnosis and management of elevated

- lipoprotein(a) levels[J].Archives of Medical Science: AMS, 2024, 20(1): 28-27. DOI: 10.5114/aoms/183522.
- [10] Iannuzzo G, Tripaldella M, Mallardo V, et al.Lipoprotein(a) where do we stand from the physiopathology to innovative therapy[J].Biomedicines, 2021, 9(7): 838. DOI: 10.3390/biomedicines9070838.
- [11] Pasiawska A, Tomasik PJ.Lipoprotein(a) -60 years later-What do we know[J].Cells, 2023, 12(20): 2472. DOI: 10.3390/cells12202472.
- [12] Jawi MM, Frohlich J, Chan SY.Lipoprotein(a) the insurgent: A new insight into the structure, function, metabolism, pathogenicity, and medications affecting lipoprotein(a) molecule[J].J Lipids, 2020, 2020: 3491764. DOI: 10.1155/2020/3491764.
- [13] Tsioulos G, Kounatidis D, Vallianou NG, et al.Lipoprotein(a) and atherosclerotic cardiovascular disease: Where do we stand[J].Int J Mol Sci, 2024, 25(6): 3537. DOI: 10.3390/ijms25063537.
- [14] 邓凤琳,代海兵,鄢盛恺.脂蛋白(a)的临床测定与应用进展[J].中国心血管杂志, 2024, 29(5): 492-495. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2024.05.018.
- [15] Kelsey MD, Mulder H, Chiswell K, et al.Contemporary patterns of lipoprotein(a) testing and associated clinical care and outcomes[J].Am J Prev Cardiol, 2023, 14: 100478. DOI: 10.1016/j.ajpc.2023.100478.
- [16] Koschinsky ML, Bajaj A, Boffa MB, et al.A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice[J].J Clin Lipidol, 2024, 18(3): e308-e319. DOI: 10.1016/j.jacl.2024.03.001.
- [17] Delgado-Lista J, Mostaza JM, Arrobas-Velilla T, et al.Consensus on lipoprotein(a) of the Spanish Society of Arteriosclerosis. Literature review and recommendations for clinical practice[J].Clin Investig Arterioscler, 2024, 36(4): 243-266. DOI: 10.1016/j.arteri.2024.03.002.
- [18] 常程,翟羽佳,张大庆.脂蛋白(a)在动脉粥样硬化性心血管疾病防治中的研究进展[J].中国分子心脏病学杂志, 2022, 22(5): 4890-4896. DOI: 10.16563/j.cnki.1671-6272.2022.10.004.
- [19] Ugovsek S, Sebestjen M.Lipoprotein(a)—The crossroads of atherosclerosis, atherothrombosis and inflammation[J].Biomolecules, 2021, 12(1): 26. DOI: 10.3390/biom12010026.
- [20] Bhatia HS, Becker RC, Leibundgut G, et al.Lipoprotein(a), platelet function and cardiovascular disease[J].Nat Rev Cardiol, 2023, 21(5): 299-311. DOI: 10.1038/s41569-023-00947-2.
- [21] Dzobo KE, Kraaijenhof JM, Stroes ESG, et al.Lipoprotein(a): An underestimated inflammatory mastermind[J].Atherosclerosis, 2022, 349: 101-109. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.004.
- [22] Schnitzler JG, Hoogveen RM, 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.
- [23] Rikhi R, Hammoud A, Ashburn N, et al.Relationship of low-density lipoprotein-cholesterol and lipoprotein(a) to cardiovascular risk: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J].Atherosclerosis, 2022, 363: 102-108. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.10.004.
- [24] Bhatia HS, Wandel S, Willeit P, et al.Independence of lipoprotein(a) and low-density lipoprotein cholesterol-mediated cardiovascular risk: A participant-level meta-analysis[J].Circulation, 2025, 151(4): 312-321. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069556.
- [25] Li S, Liu HH, Zhang Y, et al.Prognostic role of lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease risk from a perspective on current risk stratification[J].MedComm, 2024, 5(11): e773. DOI: 10.1002/mco2.773.
- [26] Awad K, Mahmoud AK, Abbas MT, et al.Intra-individual variability in lipoprotein(a) levels: Findings from a large academic health system population[J].Eur J Prev Cardiol, 2025, 32(9): 716-721. DOI: 10.1093/eurjpc/zwae341.
- [27] Berman AN, Biery DW, Besser SA, 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.
- [28] 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.
- [29] Fras Z. Increased cardiovascular risk associated with hyperlipoproteinemia(a) and the challenges of current and future therapeutic possibilities[J].Anatol J Cardiol, 2020, 23(2): 60-69. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.56068.
- [30] Razavi AC, Richardson LC, Coronado F, et al.Aspirin use for primary prevention among US adults with and without elevated Lipoprotein(a)[J].Am J Prev Cardiol, 2024, 18: 100674. DOI: 10.1016/j.ajpc.2024.100674.
- [31] Parish S, Hopewell JC, Hill MR, et al.Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE Study[J].Circ Genom Precis Med, 2018, 11(2): e001696. DOI: 10.1161/CIRCGEN.117.001696.
- [32] Kastelein JJP, Hsieh A, Dicklin MR, et al.Obicetrapib: Reversing the tide of CETP inhibitor disappointments[J].Curr Atheroscler Rep, 2024, 26(2): 35-44. DOI: 10.1007/s11883-023-01184-1.
- [33] Safarova MS, Moriarty PM.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.
- [34] Cegla J, Neely RDG, France M, et al.HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action[J].Atherosclerosis, 2019, 291: 62-70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011.
- [35] Kronenberg F.Lipoprotein(a): From causality to treatment[J].Curr Atheroscler Rep, 2024, 26(3): 75-82. DOI: 10.1007/s11883-024-01187-6.
- [36] 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.

(下转 1020 页)

- nanoparticles for targeted synergistic chemo-photothermal therapy of HCC [J]. *Biomaterials Science*, 2021, 10(1): 243-257. DOI: 10.1039/d1bm01374b.
- [39] De la Encarnación C, Jimenez de Aberasturi D, Liz-Marzán LM. Multifunctional plasmonic-magnetic nanoparticles for bioimaging and hyperthermia [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2022, 189: 114484. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114484.
- [40] Liu J, Li X, Chen J, et al. Arsenic-loaded biomimetic iron oxide nanoparticles for enhanced ferroptosis-inducing therapy of hepatocellular carcinoma [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2023, 15(5): 6260-6273. DOI: 10.1021/acsami.2c14962.
- [41] Li Q, Liu Y, Zhang Y, et al. Immunogenicity-boosted cancer immunotherapy based on nanoscale metal-organic frameworks [J]. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 2022, 347: 183-198. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.05.003.
- [42] Chen X, Huang Y, Chen H, et al. Augmented EPR effect post IRFA to enhance the therapeutic efficacy of arsenic loaded ZIF-8 nanoparticles on residual HCC progression [J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 34. DOI: 10.1186/s12951-021-01161-3.
- [43] Celaya-Azcoaga L, Crespi A, Shepard W, et al. Metal-organic chelator frameworks for arsenic-based cancer treatment [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2025, 691: 137335. DOI: 10.1016/j.jcis.2025.137335.
- [44] Duan X, Li H, Chen P, et al. Transcatheter arterial chemoembolization using CalliSpheres beads loaded with arsenic trioxide for unresectable large or huge hepatocellular carcinoma: A prospective study [J]. *European Radiology*, 2023. DOI: 10.1007/s00330-023-10097-1.
- [45] Liu J, Zhang W, Lu H, et al. Drug-eluting bead trans-arterial chemoembolization combined with microwave ablation therapy vs. microwave ablation alone for early stage hepatocellular carcinoma: A preliminary investigation of clinical value [J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2022, 148(7): 1781-1788. DOI: 10.1007/s00432-021-03760-x.
- [46] 李美芳, 沈伟强. FeS-PEG 载药纳米颗粒对肿瘤细胞杀伤作用的研究 [J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(11): 1221-1225. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2019.11.19.

(收稿日期: 2025-02-26)

(上接 1011 页)

- [37] O'Donoghue ML, G López JA, Knusel B, et al. Study design and rationale for the OCEAN(a)-DOSE (Olpasiran trials of Cardiovascular Events And Lipoprotein(a) reduction-DOSE Finding Study) Trial [J]. *Am Heart J*, 2022, 251: 61-69. DOI: 10.1016/j.ahj.2022.05.004.
- [38] O'Donoghue ML, Rosenson RS, 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.
- [39] Nissen SE, 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.
- [40] Nissen SE, 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.
- [41] Rikhi R, Shapiro MD. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: The big step forward in lipid control [J]. *European Cardiology*, 2023, 18: e45. DOI: 10.15420/ecr.2023.14.
- [42] Sinha M, Maged R, Tarar P, et al. Efficacy of traditional anti-lipidemic drugs in lowering lipoprotein(a) levels: A systematic review [J]. *Cureus*, 2024, 16(9): e69824. DOI: 10.7759/cureus.69824.
- [43] Qi L, Liu D, Qu Y, et al. Tafocicimab in Chinese patients with hypercholesterolemia (CREDIT-4): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *JACC Asia*, 2023, 3(4): 636-645. DOI: 10.1016/j.jacasi.2023.04.011.
- [44] 任园园, 程功, 冯盼盼, 等. 血脂异常治疗进展: 新型药物及新观点 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(4): 1-7. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.099.
- [45] 赵泳捷, 林泽阳, 冯高科, 等. 依洛尤单抗注射液对急性心肌梗死患者血脂、肝肾功能、心功能的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(12): 1413-1418. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.002.
- [46] 郑方芳, 邓琴琴, 熊芳芳, 等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂通过降低血管细胞黏附分子-1 减缓载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化进展 [J]. *中国当代医药*, 2024, 31(16): 20-25. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.16.006.
- [47] 张亮, 刘建正, 李迎, 等. PCSK9 抑制剂在不同危险分层动脉粥样硬化性心血管疾病 PCI 术后的应用价值 [J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(5): 64-67, 82. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.05.014.

(收稿日期: 2025-03-09)