

• 综 述 •

脂蛋白 a 与钙化性主动脉瓣疾病相关的研究进展*

刘议铃 综述, 张冬颖[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400042)

[摘要] 钙化性主动脉瓣疾病(CAVD)是一种常见的获得性瓣膜性心脏病,可能引起心力衰竭和心源性猝死,但目前缺乏有效的干预措施预防或减缓 CAVD。最近的研究发现,脂蛋白 a[Lp(a)]与 CAVD 的发生和发展密切相关。该文对 Lp(a)与 CAVD 的相关作用机制、临床研究及可能的治疗靶点进行了综述,旨在增进对 Lp(a)与 CAVD 的临床预防和治疗的理解。

[关键词] 脂蛋白 a; 钙化性主动脉瓣疾病; 治疗靶点; 机制; 临床研究; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.16.027 **中图法分类号:**R542.5+2

文章编号:1009-5519(2024)16-2826-05

文献标识码:A

Research progress of lipoprotein a and calcific aortic valve disease*LIU Yiling, ZHANG Dongying[△]

(Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of
Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] Calcific aortic valve disease (CAVD) is a common acquired valvular heart disease that may cause heart failure and sudden cardiac death. However, there is currently no effective interventions to prevent or slow down the CAVD. Recent studies have found that lipoprotein a[Lp(a)] is closely related to the occurrence and development of CAVD. This article reviews the mechanism, clinical research, and potential therapeutic targets of Lp(a) and CAVD, in order to improve the understanding of the clinical prevention and treatment of Lp(a) and CAVD.

[Key words] Lipoprotein(a); Calcific aortic valve disease; Therapeutic target; Mechanism; Clinical research; Review

钙化性主动脉瓣疾病(CAVD)是临床常见的退行性心脏疾病,包括早期的主动脉瓣钙化(AVC)和晚期的主动脉瓣狭窄(AVS)。AVC 也被称为主动脉瓣硬化,其特征是瓣膜增厚、纤维化和微钙化,被定义为主动脉瓣的非阻塞性钙化,被认为是 AVS 的先兆,2 个不同病理表现是同一疾病的不同阶段。CAVD 是发达国家老龄人口中常见的瓣膜性心脏病。有研究表明,CAVD 患病率、死亡率在不断增加,CAVD 的主要治疗方法为主动脉瓣置换术或经导管主动脉瓣置换术,尚且缺乏有效的药物治疗,为社会带来极其严重的负担^[1]。目前,对 CAVD 的理解已从退行性钙化演变为由遗传因素、脂质浸润、慢性炎症、应激相关损伤的相互作用的过程,并受吸烟、高血压、糖尿病、胆固醇等风险因素调节。有研究发现,早期钙化瓣膜中的脂质可能来源于脂蛋白 a [Lp(a)]^[2]。有研究表明,Lp(a)与 CAVD 的发生和发展密切相关。现结合国内外最新文献简要介绍 Lp(a)及其与 CAVD 的相关临床研究及可能的治疗靶点及药物,旨在增进对

Lp(a)与 CAVD 的临床预防和治疗的理解。

1 Lp(a)概述

Lp(a)是一种由肝脏合成的低密度脂蛋白(LDL)样颗粒,于 1963 年首次被发现^[3]。目前研究发现,Lp(a)与 CAVD 风险密切相关,20%~25% 的全球人口的 Lp(a)水平为 50 mg/dL 或更高,在除传统风险因素的情况下仍会增加心血管风险^[3]。

1.1 Lp(a)结构和功能 Lp(a)主要由 LDL 样颗粒和载脂蛋白 a [apo(a)]两部分组成,2 个组分通过 LDL 样颗粒的 apo(B-100)和 apo(a)的 Kringle 结构域中二硫键共价连接在一起,Kringle 结构域是 apo(a)特征性的结构,而 apo(a)是 Lp(a)的特征性结构。Lp(a)主要致病机制包括促炎症、动脉粥样硬化、钙化和血栓形成,Lp(a)的 2 个组成部分均与其密切相关。Lp(a)可通过分子孔进入动脉内膜,并发生氧化反应,导致活性氧的产生,这一过程增加了内皮通透性和渗透性,促进细胞因子的生成,引起细胞凋亡并导致血管壁重塑,从而引发炎症反应^[4]。内皮细胞完整性是

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82270406)。

[△] 通信作者, E-mail: zhangdongying@qq.com。

维持主动脉瓣功能的重要部分, Lp(a) 参与 CAVD 的主要病理生理过程为内皮功能障碍, 包括通过氧化磷脂(OxPL)间接促进泡沫细胞形成、瓣膜钙化, 以及炎症、氧化应激、直接促进瓣膜钙化等。OxPLs 可能是 Lp(a) 致病性的关键^[5]。此外 Lp(a) 还可通过脂蛋白相关磷脂酶 A2、趋化蛋白, 在瓣膜间质细胞(VICs)的矿化中发挥作用^[6]。

1.2 Lp(a)合成代谢 Lp(a)水平主要由 Lp(a)基因的多态性决定, 血浆 Lp(a)水平取决于 apo(a)。目前, 普遍认为, Lp(a)的装配发生在肝细胞膜表面, apo(a)主要来自肝脏, 肝脏移植后 apo(a)改变为供体的类型。Lp(a)的合成主要通过编码 2 个 Kringle 结构域(KIV-KV)的 LPA 基因来决定。KIV 可扩展为多种亚型, KIV1、KIV3-KIV10 以单拷贝存在于 apo(a)异构体内, 而 KIV2 存在基因拷贝数变异, 导致了 apo(a)亚型的异质性。Lp(a)血浆水平 90% 由遗传决定, 与 KIV2 重复次数呈反比, 并在个人一生中保持稳定, 不同种族人群 Lp(a)水平存在显著差异。年龄、性别、激素影响、疾病状态均可能对 Lp(a)水平有适度的调节作用^[4]。目前, Lp(a)的分解代谢的位点和途径尚未确定, 但 Lp(a)水平受慢性肾病的影响, 表明肾脏可能在 Lp(a)分解代谢中起重要作用, Lp(a)最终作为单独的单元从血液中移除, 并可能具有肝、肾或联合清除机制^[4]。

2 Lp(a)与 CAVD 的关系

CAVD 的病因复杂, 包含多种发病机制, 脂质沉积学说占有重要地位。体内外研究表明, Lp(a)诱导的 CAVD 的病理生理机制涉及多个复杂的生物学过程, 内皮细胞完整性是维持主动脉瓣功能的重要部分。Lp(a)中的 apo(a)是一种促炎载脂蛋白, 可诱导细胞膜通透性改变(如 Rho8/Rho 激酶依赖性信号通路、细胞表面的赖氨酸途径等), 还可通过影响内皮中各种蛋白质的表达和分泌诱导细胞间黏附功能的丧失(如细胞间黏附分子——细胞间黏附分子 1 和血管细胞黏附分子 1)。OxPL 是 Lp(a)介导 CAVD 的重要致病物质, 主要通过影响泡沫细胞形成、内皮细胞迁移和瓣膜成骨钙化而致病, 人体中大约 85% 的 OxPL 由 Lp(a)携带。OxPL 募集单核细胞并促使其转化为巨噬细胞, OxPL 使 Lp(a)通过清道夫受体[集落分化抗原 36(CD36)和清道夫受体 A]进入巨噬细胞, 介导泡沫细胞形成。OxPL 与巨噬细胞表面的信号传导受体和特异性结合位点[如 CD36、CD14、Toll 样受体 2/1(TLR2/1)、TLR 6 和 TLR4]上调内皮细胞炎症相关的各种细胞因子的表达和分泌。体外试验表明, 内皮黏附功能受 OxPL 调节, Lp(a)也可通过 OxPL 上调果糖-2, 6-二磷酸酶-3 的表达, 导致细胞间黏附功能受损, 损害内皮功能。OxPL 还可通过钙化调节通路(如核因子- κ B 受体激活因子通路、Notch 信号通路、炎症、氧化应激和 Wnt 信号通路)驱动 CAVD

瓣膜成骨钙化。OxPL 与瓣膜钙化、疾病进展相关, 降低 Lp(a)或灭活 OxPL 可能会减缓 AVS 进展。此外与 Lp(a)相关的脂蛋白相关磷脂酶 A2、自体趋化蛋白也在 CAVD 发病机制中发挥作用^[5-6]。这些研究建立了脂质代谢、炎症和瓣膜钙化的联系, 为 CAVD 疗法提供了可能途径。在过去十几年中大量的临床研究阐述了 Lp(a)与 CAVD 发生和发展的关系, 现介绍如下。

2.1 一般人群中 Lp(a)与 AVC 的相关性研究 目前, Lp(a)与 AVC 的相关研究主要在一般人群中进行。1995 年 Gotoh 等最早在基于日本人群的研究中通过超声心动图发现 Lp(a)与 AVC 之间存在关联, 其以村为单位进行筛查, 以 Lp(a) 30 mg/dL 水平分界的 2 组参与者 AVC 患病率存在显著差异^[7]。多种族研究表明, 不同种族之间 Lp(a)水平存在差异, 并且不同种族之间 Lp(a)水平与 AVC 之间的关系也存在差异, 在高加索人中 Lp(a)与 AVC 显著相关, 在黑人中接近显著性, 在西班牙裔或美国华裔中未观察到显著关联, 正式交互作用检验表明, Lp(a)与 AVC 存在的相关性因种族/民族而异, 有趣的是这些关联与共存的冠状动脉钙化无关^[7]。深入研究发现, LPA 基因位点的遗传变异与多个族群中 AVC 和 AVS 的发病率相关, 特别是 LPA 基因位点中的单核苷酸多态性(SNP rs10455872)与高 Lp(a)水平和多个族群的 AVC 密切相关^[8]。以上研究主要是横断面研究。KALTOFT 等^[9]对 69 988 名个体进行了 7.4 年随访, 经多因素校正证实, 高 Lp(a)水平会增加 AVC 风险。最近 KAISER 等^[10]对 Lp(a)水平与 AVC 进展的相关性提出了质疑, 使用 CT 成像对鹿特丹研究中的 922 名受试者进行了 14 年的随访, 校正性别、年龄、身体质量指数、高血压等危险因素后确认基线 Lp(a)水平与 AVC 的发生有关, 但与进展无关。为 Lp(a)与 AVC 的关系提供了新见解。

2.2 一般人群中 Lp(a)与 AVS 的相关性研究 Arsenault 等进行的欧洲癌症与营养前瞻性调查研究对 17 535 名参与者进行了 11.7 年的随访发现, Lp(a)水平大于或等于 50 mg/dL 者 AVS 风险增加 2 倍^[7]。另一项大规模前瞻性研究证实, Lp(a)是 AVS 发展的独立危险因素, AVS 风险与 Lp(a)水平与呈剂量依赖关系, Lp(a)水平高于第 90 百分位者患 AVS 的风险比 Lp(a)水平较低的 1/5 者增加了 2~3 倍, 其通过对临床患者 14 年的随访研究也得出了相似的结论^[7]。在评估 Lp(a)与 AVS 进展之间的关联时观察瑞舒伐他汀对主动脉瓣狭窄进展影响的研究(ASTRONOMER)的子研究对 220 例轻度 AVS 患者进行随访发现, 高 Lp(a)水平患者 AVS 进展更快, 伴随更高的临床事件发生率, 包括 AVR 和心源性死亡, 且这些终点不受其他 AVC 风险因素的影响; 同时, 其还指出年龄是一个关键因素, 年龄大于 57 岁(即整个队列的中位

年龄)的患者 Lp(a)水平不同, AVS 进展率无显著差异,而在年龄小于或等于 57 岁的患者 Lp(a)与 AVS 相关事件更显著;此外其二次分析表明, Lp(a)水平升高与 AVS 进展呈线性相关, Lp(a)每增加 10 mg/dL, AVS 进展的概率增加 28%;而年龄大于 57 岁患者 Lp(a)与 AVS 进展率无显著差异^[12]。为研究老年患者晚期 AVS 与 Lp(a)的关系, ZHENG 等^[13]对 145 例中重度 AVS 老年患者进行了调查,通过 18 氟化钠正电子发射断层显像术、超声心动图和 CT 钙评分评估 AVS 的进展,结果显示,高 Lp(a)水平与更高的瓣膜钙化活性、更快的疾病进展和更高的主动脉瓣置换术或死亡风险相关。与 ASTRONOMER 试验中 Lp(a)对 AVS 影响的年龄界限的结果不同。目前, Lp(a)与 AVS 瓣膜钙活性是否相关仍存在争议^[14]。此外,在大于或等于 70 岁、接受主动脉瓣置换的高龄患者的病例对照研究中未发现 Lp(a)与 AVS 显著相关, AVS 的发展不受 Lp(a)的影响^[7]。其结果的差异表明在老年人群中可能还有其他机制更大程度地影响了 CAVD 的发生和发展,如年龄、合并疾病、矿物质代谢、激素水平、脂肪因子系统等。

2.3 有特殊合并疾病患者中 Lp(a)与 CAVD 的相关性研究 家族性高胆固醇血症(FH)患者 Lp(a)水平明显高于非 FH 者。FH 纯合子患者 AVC 患病率达 100%,通常需给予瓣膜手术干预。在杂合子 FH 中 AVC 发生率几乎是一般人群的 2 倍, FH 患者 Lp(a)水平是 AVC 的独立危险因素,与 AVC 的发病率密切相关^[15]。接受他汀类药物治疗的无症状 FH 杂合子患者 Lp(a)水平与 AVC 显著相关,多因素分析结果显示, Lp(a)仍然是 AVC 的显著预测因子, Lp(a)每增加 10 mg/dL, AVC 的风险增加 11%^[15]。二叶式主动脉瓣(BAV)是最常见的先天性心脏瓣膜畸形,占人口的 1%~2%,在男性中更常见,通常与遗传有关,大部分 BAV 患者面临并发症,其中最常见的是 AVS,需行主动脉瓣置换术,先天性主动脉瓣畸形中瓣膜数目越少狭窄的概率越大^[16]。有研究表明, BAV 患者 Lp(a)水平与 AVS 发病率和严重程度具有显著相关性,高 Lp(a)水平可促使 AVS 的发展,降低 Lp(a)水平可能在 BAV 患者的治疗中具有潜在作用^[16]。此外在外周动脉疾病的患者中合并 AVS 者血清 Lp(a)水平较无 AVS 者显著升高^[17]。Lp(a)与冠心病存在因果关系, Lp(a)与新发心肌梗死及其冠状动脉严重程度密切相关,与新发心肌梗死患者根尼氏评分和三支血管疾病呈非线性相关,在新发心肌梗死患者中 AVC 患者 Lp(a)水平高于无 AVC 者,多因素调整后 Lp(a)仍与 AVC 风险相关^[18]。凸显了 Lp(a)与 CAVD 密切相关。

3 CAVD 的治疗

CAVD 是中老年群体中常见的疾病。目前,除在疾病晚期进行瓣膜手术和经导管主动脉瓣置换术外,

缺乏能预防或减缓疾病进展的措施。全面治疗的药物治疗指南指出,对高风险或轻至中度 AVS 患者治疗高血压和血脂异常非常重要。与血压正常患者比较,高血压患者病死率更高,但治疗高血压并未减缓 AVS 的进展^[19]。此外,肾素-血管紧张素系统抑制剂被认为可能抑制心肌细胞肥大,但肾素-血管紧张素系统抑制剂能否抑制或延缓 CAVD 的发生和发展仍需研究验证。关于降脂治疗, CAVD 和动脉粥样硬化之间存在相似的危险因素和早期组织学特征,如炎症、脂质浸润等^[3]。人们进行了一系列他汀类药物研究,包括阿托伐他汀对降低主动脉瓣狭窄进展的影响研究、辛伐他汀与依泽麦布对主动脉瓣狭窄患者的影响研究、他汀类药物治疗主动脉瓣狭窄的试验和 ASTRONOMER,然而令人失望的是这 4 项主要的他汀类药物试验均未能证实其能减缓 CAVD 的进展^[20]。他汀类药物可提高 Lp(a)水平达 30%,可能抵消他汀降低 LDL 所带来的益处,可能是治疗 CAVD 失败的原因。目前,有研究提供了许多潜在的 CAVD 治疗靶点,包括 Lp(a)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9(PCSK9)、P2Y2 受体、钙黏蛋白 11 和二肽基肽酶 4^[6]。

4 高 Lp(a)血症的治疗

有研究表明,升高的 Lp(a)水平与 CAVD 发病率和疾病进展密切相关^[7]。因此,降低 Lp(a)水平变得尤为重要。近年来,降低 Lp(a)水平的治疗研究有了新的突破,为进一步治疗 CAVD 带来了希望。

烟酸即维生素 B₃,曾被广泛用于治疗血脂异常。其降低 Lp(a)的机制包括下调 LPA 启动子活性和减少 apoB-100 的合成^[21]。虽然多项研究表明,烟酸可有效降低 Lp(a)水平(约 30%),但未改善心血管事件发生率和病死率,未降低与 Lp(a)升高的相关风险^[20]。此外,在有效剂量(2~4 g/d)情况下烟酸引发的不良反应较多,且收益有限,不过最新研究揭示了 LPA 启动子基因附近特定变异可能会增强烟酸疗效,为新型烟酸受体激动剂治疗高 Lp(a)带来了希望^[21]。

PCSK9 抑制剂可有效降低 LDL、Lp(a)水平和显著减少主要心血管事件风险,且安全性良好,依洛尤单抗的临床结果研究和阿利西尤单抗疗效和安全性评估试验结果显示,不论 LDL 水平如何,高 Lp(a)水平与心血管事件的风险增加相关, PCSK9 抑制剂可使 Lp(a)水平降低 25%~30%^[22]。动物和细胞实验证实, PCSK9 抑制剂可能通过 LDL 受体、LDL 受体相关蛋白 1、清道夫受体 B 类 1 型等非特异性受体介导 Lp(a)分解代谢^[23]。一项荟萃分析结果显示, PCSK9 存在于主动脉瓣中并参与钙化,其水平与钙化严重程度相关,体外研究表明, VICs 的钙化程度和其分泌的 PCSK9 量呈正相关,中和 PCSK9 抗体治疗可减少 VICs 中钙的积累,理论上支持了 PCSK9 抑制剂对 CAVD 的发生和发展可能具有重要意义,该研究还表明,接受依洛尤单抗治疗的患者 AVS 发病率低于安

慰剂组^[24]。此外, PCSK9 的小干扰 RNA (siRNA) 抑制剂——英克司兰也附带有降 Lp(a) 的有益作用^[25]。PCSK9 抑制剂在 CAVD 治疗中具有潜在前景, 相关研究正在进行中。

依折麦布是一种轻度降低 LDL 的药物, 经研究已证明该药可降低 Lp(a) 水平。一项系统评价包含了 7 项随机对照试验, 共 2 337 例患者, 结果显示, 依折麦布单药 (10 mg/d) 治疗 7 周可使高胆固醇患者血浆 Lp(a) 水平降低 7.06%, 尽管这种降低幅度较小, 但有必要进行进一步的研究, 以阐明依折麦布降低 Lp(a) 的机制, 以及依折麦布联合其他降低 Lp(a) 药物对高 Lp(a) 水平的患者是否获益^[25]。此外, 降低 Lp(a) 的药物还包括阿司匹林、雌激素和胆固醇酯转移蛋白抑制剂。阿司匹林降低血浆 Lp(a) 水平, 尤其是基线 Lp(a) 水平超过 80 mg/dL 的患者, 可降低约 30%, 可能与 LPA 基因下调, apo(a) 基因转录降低相关^[21]。而雌激素和胆固醇酯转移蛋白抑制剂尚未广泛用于高脂蛋白血症的治疗^[25]。

新型 RNA 靶向药物是一种全新的降低 Lp(a) 水平的药物, 主要靶点为 Lp(a) 的组成部分的 apo(a) mRNA 和 apoB100 mRNA。通过反义寡核苷酸 (ASO) 或 siRNA 与靶向 mRNA 序列特异部位结合并降解靶 mRNA, 沉默与 Lp(a) 合成、转运, 以及吸收相关蛋白基因的表达以降低 Lp(a) 水平^[4]。目前, 有多种新型药物正在积极研究中, 靶向 apo(a) mRNA 的药物包括通过 ASO 作用的药物——Pelacarsen 和 siRNA 作用的药物——LN360、Olpasiran。靶向 apoB100 mRNA 的药物包括通过 ASO 作用的药物——米泊美生 (Mipomersen)。Mipomersen 目前已上市, Mipomersen 可阻止 ApoB100 的合成, 降低 Lp(a) 达 26%, 已被美国食品药品监督管理局批准用于 FH 患者^[27]。目前, 正在试验的药物——Olpasiran、SLN360、Pelacarsen 备受期待。有学者将 ASO、siRNA 与具有对肝脏高选择性的 N-乙酰半乳糖胺相偶联, 使药物靶向定位于肝细胞, 在肝脏中发挥基因沉默活性^[20]。Olpasiran 的 I 期临床试验结果显示, Lp(a) ≥ 70 nmol/L 者在持续 3~6 个月的使用药物剂量大于或等于 9 mg/kg 时血浆 Lp(a) 降低 90% 以上, 随访期间无严重不良事件; 该药的 II 期试验正在进行, 最新试验结果显示, Olpasiran 治疗已确诊的动脉粥样硬化性心血管疾病患者 36 周时 Lp(a) 水平明显减少, 且与药物浓度成正相关; 期待更长时间和更大规模的试验, 以确定 Olpasiran 对心血管疾病的影响^[28]。SLN360 药物目前已完成 I 期临床, 与 Olpasiran 具有相似的结果; Pelacarsen 的 II 期试验结果显示, 给药 6 个月后每周 20 mg 组患者降低 Lp(a) 水平 80%, 为各组中最佳药效; 目前, Pelacarsen 的 III 期临床试验正在进行中, 纳入了多中心的动脉粥样硬化性心血管疾病患者, 计划随访 4 年, 以评估 Pelacarsen

对该人群主要不良心血管事件的影响^[25]。此外一项多中心随机对照试验研究正在招募中, 旨在评估皮下注射 Pelacarsen 相对于安慰剂对 AVC 的有效性和安全性 (NCT05646381)^[23]。

除以上药物治疗外, 治疗高 Lp(a) 水平的有争议的方法是脂蛋白单采 (LA)。尽管 LA 是一种侵入性操作, 但通常是安全的, 大多数并发症与穿刺部位相关^[29]。2008 年与进行性心血管疾病相关的脂蛋白 (a)-高脂蛋白血症已被批准作为德国常规 LA 的适应证, 德国的 LA 指南将 Lp(a) 阈值设定为 60 mg/dL^[30]。一项多中心观察性研究对 170 例脂蛋白 (a)-高脂蛋白血症患者进行 5 年的随访发现, 进行定期 LA 可将 Lp(a) 水平降低 60%~70%, 并显著降低年均心血管事件发生率; 但由于经济和技术方面的限制, 这种治疗并未广泛应用^[29]。

5 小 结

目前, 广泛的临床研究支持 Lp(a) 与 CAVD 的相关性。Lp(a) 升高会增加 AVC 的风险, 与 AVS 进展及主动脉瓣置换风险增加相关。在临床实践中迫切需要早期、新型的干预措施预防和治疗 CAVD, 降低 Lp(a) 的药物可能为预防或延缓 CAVD 进展提供了新的治疗策略。未来研究需进一步探索 Lp(a) 在 CAVD 不同阶段的作用机制, 明确目前治疗方法的有效性和安全性, 以及发展新的治疗靶点。

参考文献

- [1] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2022, 145(8): e153-639.
- [2] DI COSTANZO A, INDOLFI C, FRANZONE A, et al. Lp(a) in the pathogenesis of aortic stenosis and approach to therapy with antisense oligonucleotides or short interfering RNA[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14939.
- [3] MALOBERTI A, FABBRI S, COLOMBO V, et al. Lipoprotein(a): cardiovascular disease, aortic stenosis and new therapeutic option[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 170-175.
- [4] JAWI M M, FROHLICH J, CHAN S Y. 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.
- [5] HU J, LEI H, LIU L, et al. Lipoprotein(a), a lethal player in calcific aortic valve disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 812368.
- [6] MONCLA L M, BRIEND M, BOSSE Y, et al. Calcific aortic valve disease: mechanisms, pre-

- vention and treatment [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(8):546-559.
- [7] 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.
- [8] MAKSHOOD M, JOSHI P H, KANAYA A M, et al. Lipoprotein(a) and aortic valve calcium in South Asians compared to other race/ethnic groups [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 313: 14-19.
- [9] KALTOFT M, LANGSTED A, AFZAL S, et al. Lipoprotein(a) and body mass compound the risk of calcific aortic valve disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(6):545-558.
- [10] 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.
- [11] WODAJE T, LITTMANN K, HABEL H, et al. Plasma Lipoprotein(a) measured in routine clinical care and the association with incident calcified aortic valve stenosis during a 14-year observational period [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 349:175-182.
- [12] CAPOULADE R, YEANG C, CHAN K L, et al. Association of mild to moderate aortic valve stenosis progression with higher lipoprotein(a) and oxidized phospholipid levels: secondary analysis of a randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(12):1212-1217.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] VUORIO A, WATTS G F, KOVANEN P T. Lipoprotein(a) as a risk factor for calcific aortic valvulopathy in heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 281: 25-30.
- [16] KRZESINSKA A, NOWAK M, MICKIEWICZ A, et al. Lipoprotein(a) as a potential predictive factor for earlier aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(7):1823.
- [17] HOJO Y, KUMAKURA H, KANAI H, et al. Lipoprotein(a) is a risk factor for aortic and mitral valvular stenosis in peripheral arterial disease [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(5):492-497.
- [18] WANG Z, XIAO S, LIU N. Association of lipoprotein(a) with coronary severity in patients with new-onset acute myocardial infarction: a large cross-sectional study [J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 540:117220.
- [19] OTTO C M, NISHIMURA R A, BONOW R O, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(4): 450-500.
- [20] TSAMOULIS D, SIOUNTRI I, RALLIDIS L S. Lipoprotein(a): its association with calcific aortic valve stenosis, the emerging RNA-related treatments and the hope for a new era in "treating" aortic valve calcification [J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(3):96-99.
- [21] KOSMAS C E, BOUSVAROU M D, PAPA-KONSTANTINOU E J, et al. Novel pharmacological therapies for the management of hyperlipoproteinemia(a) [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17):13622.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] BERGMARK B A, O'DONOGHUE M L, MURPHY S A, et al. An exploratory analysis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition and aortic stenosis in the FOURIER trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(6): 709-713.