

脂蛋白(a): 急性ST段抬高型心肌梗死的潜在新靶点

郝贝贝^{1,2}, 崔明亮², 杨禹娟², 刘新宏²

¹西安医学院临床医学系, 陕西 西安

²陕西省人民医院心血管内科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年11月7日; 录用日期: 2023年12月1日; 发布日期: 2023年12月11日

摘要

动脉粥样硬化性心血管疾病(Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD)居全球心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)首位, 并成为当今全球人类死亡的首要原因, ST段抬高型心肌梗死(ST-segment Elevation Myocardial Infarction, STEMI)作为其最急性的临床表现, 严重威胁人类的健康和生存质量。而血脂异常加速动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)的形成, 是ASCVD发生的核心机制。其中低密度脂蛋白胆固醇(Low-density Lipoproteins Cholesterol, LDL-C)作为重要的血脂指标, 其水平控制在当今指南理想范围之内仍存在心血管事件(Cardiovascular Events, CVE)残余风险, 这强调寻找新型潜在脂质生物标志物作为ASCVD发展风险预测因子的必要性。脂蛋白(a) [Lipoprotein a, Lp (a)]已被证明在AS中起因果作用, 同时也是CVD患者中最佳降脂治疗后残余风险的主要贡献者。本综述旨在讲述Lp (a)致STEMI的发生机制, 两者之间的相关性治疗。

关键词

脂蛋白(a), ST段抬高型心肌梗死

Lipoprotein (a): A Potential New Target for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Beibei Hao^{1,2}, Mingliang Cui², Yujuan Yang², Xinhong Liu²

¹Department of Clinical Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department III of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Nov. 7th, 2023; accepted: Dec. 1st, 2023; published: Dec. 11th, 2023

文章引用: 郝贝贝, 崔明亮, 杨禹娟, 刘新宏. 脂蛋白(a): 急性 ST 段抬高型心肌梗死的潜在新靶点[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 18890-18897. DOI: 10.12677/acm.2023.13122657

Abstract

Atherosclerotic Cardiovascular Disease ranks first in the global cardiovascular disease. ST-segment elevation myocardial infarction as its most acute clinical manifestation is a serious threat to human health and quality of life. And dyslipidemia accelerates the formation of atherosclerosis, which is the core mechanism of the occurrence of atherosclerotic cardiovascular disease. Among them, LDL cholesterol as an important lipid index, still has residual risk of cardiovascular events within the ideal range of the current guidelines, which emphasizes the need to find novel potential lipid biomarkers as predictors of risk for the development of atherosclerotic cardiovascular disease. Lipoprotein (a) has been shown to play a causal role in atherosclerosis and is also a major contributor to residual risk after optimal lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular disease worldwide. The purpose of this review is to describe the pathogenesis, correlation and treatment of ST-elevation myocardial infarction induced by lipoprotein (a).

Keywords

Lipoprotein (a), ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

心肌梗死(Myocardial Infarction, MI)的发病率随着年龄的增长而逐渐增加,75岁或以上的人群约占所有MI的1/3,占有MI死亡的60% [1]。因此,寻找预测AMI患者心血管死亡的独立危险因素具有重要的临床意义。Van Peet 等人表明传统的风险标志物对确诊CVD的心血管事件和心血管死亡复发没有预测价值[2]。因此,需要找寻实用的、容易测量的标志物预测MI患者的预后。众多证据明确表明,Lp(a)水平升高与冠状动脉疾病、外周动脉疾病和主动脉瓣狭窄的风险密切相关,与心血管死亡、合并冠心病和中风死亡率风险、全因死亡率风险显著相关[3]。Lp(a)具有促动脉粥样硬化、促血栓、促炎症和促氧化等特性[4],被认为是ASCVD的独立危险因素,且相关系列研究发现,尚存新的血脂指标与CVE残余风险相关,Lp(a)便是近年来证据较多且备受关注的血脂干预潜在新靶点之一。

2. Lp(a)结构及理化特征

Lp(a)被广泛认为是一种LDL变异颗粒,于1963年被Bergl首次提出[5]。2016年欧洲心脏病学会指南建议,在CVD患者中至少检测一次Lp(a)水平,建议将Lp(a) > 50 mg/dL作为CVD风险的临界值[6],我国Lp(a)的推荐阈值为30 mg/dL。

Lp(a)由一个类似LDL样颗粒和载脂蛋白(a) [Apolipoprotein, Apo(a)]组成,它通过二硫桥与载脂蛋白(B) [Apo(B)]共价结合。与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)类似,Lp(a)分子被一层简单的磷脂、游离胆固醇和载脂蛋白包裹,其核心由甘油三酯和酯化胆固醇组成[7]。Apo(a)由位于6q26染色体上的LPA基因编码[8],是一个高度多态基因。Lp(a)水平由LPA基因上kringle IV 2型(KIV-2)重复拷贝数的变化和各種单核苷酸多态性遗传决定,个体差异显著[9]。其中KIV-2型重复序列的数量高度可变,可导致不同亚型,大亚型比小亚型更少发生AS [10]。

3. Lp (a)与急性 ST 段抬高型心肌梗死

研究证实, LDL-C 和 Lp (a)与 CVD 风险各自独立相关, 肝细胞内前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/克辛 9 (PCSK9)和新兴的反义寡核苷酸可进一步降低 Lp (a)介导 CVE 的残余风险[1]。在 AMI 期间, Lp (a)作为一种急性期脂质蛋白, 其水平急剧性增加[11]。Mitsuda T 等人为期 3 年的观察性研究(纳入 176 例 STEMI 患者)提示: 血清 Lp (a)水平是 STEMI 患者继发心血管事件发生的独立预测指标, 可能为 STEMI 患者提供预防策略[12]。一项基于 100 例在症状出现后 12 小时内提示 AMI 患者的研究结论表明: STEMI 患者的标志物是 Lp (a)水平的升高[13]。Galasso G 等人在一个观察性、单中心的当代 STEMI 患者队列研究中提示, Lp (a)水平与再狭窄病变及长期 MI 复发独立相关, Lp (a)水平 ≥ 30 mg/dL 显示出一种增量的风险分层能力, 致复发性 MI 风险显著增加, 尤其支持在 STEMI 高危临床环境中实施长期预后评估[14]。张萌等人对年龄大于 80 岁的 AMI 患者的前瞻性队列研究中, Lp (a)水平较高的患者心血管死亡发生率最高。此外, 在完全调整的 Cox 比例风险模型中, Lp (a) > 30 mg/dL 的受试者比 Lp (a) ≤ 10 mg/dL 患者患心血管死亡的风险高 1.5 倍。Lp (a)和 Apo (a)在 STEMI 患者中的存在提示, Lp (a)水平升高可能在促进 AS 发生、AS 斑块负荷增加、血栓形成和促炎反应中发挥病理生理作用[10] [15] [16]。

3.1. Lp (a)致动脉粥样硬化

3.1.1. Lp (a)附着在动脉壁上

Lp (a)已在人类血管中检测到, 主要集中在细胞外和内膜下, 在从循环转移到动脉壁时发挥致 AS 作用。细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)具有重要的生物活性, 参与 AS 的细胞成分的行为调节。

Lp (a)的配体是 α -防御素, 与 Lp(a)聚集在一起形成的稳定复合物不会穿过内皮细胞的质膜以及 Apo (a)的赖氨酸结合位点有助于 Lp (a)挂接在 ECM, 从而使 Lp (a)集中在细胞外, 高度保留在动脉壁中以及存在于人类动脉粥样硬化斑块中, 这是维持 Lp (a)于细胞外的两种机制[17]。其次, 因 Apo (a)和 Apo B-100 的相对量[18], 这些均导致 Lp (a)比 LDL 的动脉壁亲和力高, 在血管壁优先聚集附着, 在 STEMI 患者中具有更高的致病力, 增加 AS 的发生风险。值得注意的是, Lp (a)也被吞噬到巨噬细胞中形成泡沫细胞, 增强脂质驱动的 AS 形成[8]。

3.1.2. Lp (a)对粘附分子、细胞因子以及趋化因子表达的影响

Lp (a)上调粘附分子、血管细胞粘附分子-1 的表达[19], 激活核转录因子, 与 $\beta 2$ -整合素及巨噬细胞-1 抗原共同促进单核细胞的附着和浸润, 证实炎症因子参与 AS 形成[20]。Apo (a)的 C 末端区域诱导人髓系白血病单核细胞、巨噬细胞释放白细胞介素-8, 促进中性粒细胞浸润[21]。除白细胞介素-8, Lp (a)也可增加巨噬细胞白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 的表达, 致动脉壁炎症[22]。上述表明 Lp (a)可通过调节血管壁炎症细胞的募集启动 AS。

3.1.3. Lp (a)对血管平滑肌细胞(Vascular smooth muscle cells, VSMCs)的影响

转化生长因子- β 是 VSMCs 生长的自分泌抑制剂, Lp (a)抑制转化生长因子- β 活化, 通过阻断纤溶酶原转化为纤溶酶来促进人培养的 VSMCs 的增殖[23]。VSMCs 的结构以及功能改变与 AS 的发生紧密相连, 可诱导 AS 斑块不稳定, 促进 AS 斑块的形成。新出现的证据及一系列分子生物学实验证实: VSMCs 分泌的细胞外囊泡通过直接靶向 BCL2、MCL1、TIMP3、BCL6, 激活 NF- κ B 通路, 介导 miR-155 诱导内皮细胞功能障碍, 促进斑块的形成并触发血管内皮损伤, 可影响 AS 和 AS 血栓[24]。另外, 血小板衍生的外泌体(被邻近的 VSMCs 吸收)也在止血和 AS 血栓形成中发挥关键作用[25]。

3.1.4. Lp (a)影响动脉粥样硬化斑块的稳定

基质金属蛋白酶可在 AS 部位检测到, 通过参与 ECM 降解, SMC 移行及血管炎症反应影响 AS。基

质金属蛋白酶负责将 Lp (a) 分裂为 F1 和 F2 两个片段, F2 是参与 Lp (a) 致 AS 作用的关键分子[26]。Lp (a) 增加玻连蛋白和纤维蛋白原受体的表达, 增强单核细胞与 ECM 的联系。Lp (a) 还上调单核细胞上尿激酶和尿激酶受体的表达, 激活纤溶酶促进 ECM 收缩[27]。

因此, Lp (a) 在 AS 早期阶段以及后期 AS 不稳定的事件中发挥关键作用。

3.2. Lp (a) 致 ST 段抬高型心肌梗死的动脉粥样硬化斑块负荷增加

一项针对 83 名患者的单中心研究首次报道[28], Lp (a) 水平升高与 STEMI 患者罪犯血管中的中度或大规模血栓负荷增加相关。本研究支持了 STEMI 患者中斑块破裂后动脉血栓形成受 Lp (a) 影响的假说。

Gensini 评分是使用最广泛的血管造影评分系统, 与血管内超声确定的平均斑块负荷和斑块面积显著相关, 是公认的 AS 斑块负荷的预测指标[29]。一项前瞻性单中心研究(1359 名因 STEMI 接受 PCI 的患者) 中[30]: (1) 比较不同 Lp (a) 类别 STEMI 患者的全因死亡率时, Lp (a) 水平升高患者的全因死亡率最高; (2) 无论性别或年龄如何, 应用分层分析评估发现 Lp (a) 水平升高患者的长期预后最差; (3) 调整后的多变量线性回归分析显示, Lp (a) 水平升高与冠状 AS 斑块负荷之间相关, Lp (a) 水平升高和 Gensini 评分之间存在很强的正相关, 无复流的风险往往随着 Lp (a) 水平的增加而急剧增加; (4) 比较不同 CAD 类别的 LPA 表达水平, 心功能较低的 STEMI 患者的 LPA mRNA 表达水平高于其他组, AS 斑块负担最严重的患者 LPA 水平最高。

这项研究证明了在接受 PCI 治疗的 STEMI 患者中, Lp (a) 与 AS 负荷独立相关。此外, 高水平 Lp (a) 与高 Gensini 评分有关, 这种关系在 STEMI 患者中得以保留。研究表明 Lp (a) 水平升高与 AS 和冠状动脉斑块负荷程度密切相关, Lp (a) 水平升高与 AS 的快速进展高度相关, 是不良结局的强力预测因子[10]。

3.3. Lp (a) 致血栓形成

3.3.1. Lp (a) 与组织因子(Tissuefactor, TF)的相互作用

向单核细胞施用 Lp (a) 或重组 Apo (a) 可上调 TF 的产生及其在细胞膜中的存在[31]。TF 普遍存在于 AS 斑块的细胞和非细胞成分中, 斑块破裂使有活性的 TF 显露于血液循环, 驱动凝血过程致凝血酶和纤维蛋白形成, 致血栓形成。此外, 组织因子途径抑制物(Tissue factor pathway inhibitor, TFPI) 主要来源于内皮细胞, 已与人类 AS 斑块的血管 SMC 以及 Apo (a) 共定位, Lp (a) 能够在体外损害 TFPI 活性和内皮细胞表面 TFPI 活性, 诱发血栓形成[32]。

3.3.2. Lp (a) 与纤溶酶原

纤溶酶的前体是纤溶酶原, 纤溶酶是一种降解纤维蛋白的酶。在凝血纤溶系统中, 由于 Lp (a) 和纤溶酶原的结构相似, Lp (a) 与纤溶酶原竞争内皮细胞上的结合位点, 阻断纤溶酶的发展[33], 发挥抗纤溶作用, 导致纤维蛋白溶解延迟, 引发血栓形成。Apo (a) 和纤维蛋白共同定位于动脉壁, 两者相互作用, Apo (a) 亚型的大小与 Lp (a) 对纤维蛋白的亲合力成反比, 即较小的亚型更易引发血栓[10]。高水平 Lp (a) 与 Apo (a) 和纤溶酶原序列同源性相关, 具有致 AS 和血栓形成前的特性, 使血栓形成风险增加[34]。其次, 纤溶酶原对内皮细胞和血小板粘附性的降低部分可归因于 Lp (a) [35]。Lp (a) 削弱了纤溶酶原与膜联蛋白的连接, 膜联蛋白是血小板和内皮细胞的纤溶酶原受体, 因此阻止了这些细胞表面纤溶酶原的激活[22], 进一步引发血栓形成。

综上所述, Lp (a) 在纤溶酶原激活中的抑制作用是导致 STEMI 血栓形成的一种机制。

3.4. Lp (a) 致 ST 段抬高型心肌梗死的促炎反应

过去大量的实验和临床证据表明: 与 LDL 相比, Lp (a) 被认为更易被氧化, 可被 AS 壁中的炎症细胞

识别,也被确定为是血浆中含有氧化磷脂(Oxidized phospholipids, Ox-PLs)的磷酸胆碱的主要脂蛋白载体,对内皮细胞表面表达的蛋白多糖和纤维连接蛋白有更高的亲和力,被认为是促炎和促 AS 生物标志物的优先载体,具有触发多种促炎途径的能力[36]。

Lp (a)介导 STEMI 风险的主要组成部分是 Ox-PLs 的含量。Ox-PLs 被先天免疫细胞上的模式识别受体识别为危险相关分子模式,致广泛的促动脉炎症和斑块不稳定过程,同时介导 Ox-LDL 被摄取到巨噬细胞中产生泡沫细胞,释放促炎细胞因子,进一步促进 Lp (a)在动脉壁中的累积,导致 AS [37]。研究表明,Lp (a)颗粒的 Ox-PLs 成分也促进化学引诱剂和细胞因子的分泌、粘附分子的上调以及单核细胞的跨内皮迁移。在高 Lp (a)患者中,免疫细胞表现出 AS 斑块迁移增加,Lp (a)通过运输 Ox-PLs 引起 SMC 的增殖[13]。

一项单中心研究表明,Lp (a)升高的受试者中,Lp (a)的 Apo (a)成分能够激活内皮细胞,单核细胞表现出增强的粘附和迁移内皮的能力,表明单核细胞和内皮细胞都易增加动脉壁炎症,在受试者单核细胞上测量的许多炎症标志物也表明与 Lp (a)水平成正比[36]。

Wang Y 等人回顾性的研究(招募了 2318 例 STEMI-PCI 患者)发现,当 hsCRP $\geq$ 为 2 mg/L 时,高 Lp (a)水平与不良预后相关,这意味着全身炎症可调节 STEMI-PCI 患者中 Lp (a)相关的主要心血管不良事件风险。在具有高炎症风险的患者中测量 Lp (a)可以识别具有高心血管风险的个体[38]。

总的来说,这些数据均表明 Lp (a)在内膜下空间积累,促进炎症、泡沫细胞形成、平滑肌细胞增殖、炎症基因上调、诱导下空间的单核细胞趋化活性促进 AS [8],并通过其 OxPL 含量介导 STEMI 的促炎反应。

4. Lp (a)的治疗

高 Lp (a)水平患者管理的核心原则是降低总体 ASCVD 风险,降低有临床意义的高血脂,对 ASCVD 中、高危人群,除了加强生活方式干预,更需要强化降 Lp (a)治疗:(1) Inclisiran,一种针对 PCSK9mRNA 的 siRNA 治疗,代表肝细胞中 PCSK9 蛋白抑制的全新机制。ORION-1 II 期试验中,与安慰剂组相比,200 mg 单剂量组 Lp (a)降低 14%~18%,300 mg 双剂量组降低 15%~26% (180 天随访中),III 实验中随机接受 inclisiran 治疗组 Lp (a)降低 24.3%,无严重不良事件的报告[39]。Inclisiran 具有良好的药代动力学,需要每 3~6 个月给药一次,长期治疗期间可能导致依从性降低的风险。临床前研究以及 I 期和 II 期临床试验中证明,inclisiran 在促进 PCSK9 蛋白和 LDL-C 水平的长期降低方面具有耐受性和有效性,有效性和安全性在针对更大的患者组的试验中将继续评估[40]。(2) PCSK9 抑制剂可增强 LDL-R 的表达,通过抑制 Lp (a)的合成和增加其分解代谢,降低 Lp (a)水平近 25%~30% [41]。PCSK9 抑制剂相关药剂包括 evolocumab 和 alirocumab,被美国食品和药物管理局批准临床使用,将 LDL-C 降低 60%,Lp (a)降低 30%。在 Lp (a)的初始值较高的情况下,无法合理预期不良事件的发生,药物管理局尚未扩大 PCSK9 的应用降低 Lp (a) [42]。(3) 反义寡核苷酸(Antisense Oligonucleotides, ASO)是核苷酸的合成类似物,选择性地与靶 mRNA 结合,阻断其翻译和分泌,通过 Watson-Crick 碱基配对与靶 RNA 结合,沉默致病基因。临床药理学研究中心证实,第二代 ASO 药物 ISIS-APO(a)Rx 在 II 期临床试验显示降低 Lp (a)和 OxPLs 78%~90%,无明显不良反应,ISIS-APO(a)Rx 的安全性和耐受性支持其作为一种潜在的治疗药物的持续临床开发,降低高 Lp (a)患者 CVD 风险[43]。目前,AKCEA-APO(a)-LRx 正在进行 III 期临床试验。

高强度他汀类药物,依折麦布,脂蛋白单采,阿利罗库单抗,烟酸也可不同程度影响 Lp (a)水平,Lp (a)水平的降低被发现与主要心血管事件风险降低显著相关以及 CVE 的绝对降低独立相关,被证实有效减少 CVE 风险。

然而,很少有研究调查 STEMI 患者的 Lp (a)降低疗法。一项第一个确定 LPA 水平与 AS 负荷以及心

脏功能之间正相关关系的研究结果表明,尤其在 STEMI 患者中,有利于 ASO 的进一步临床应用[44]。在未来指南及共识中,建议高水平 Lp (a)的 STEMI 患者推荐药物治疗,改善心血管疾病预后。

5. 小结

本综述主要强调 STEMI 的机制、Lp (a)的结构及理化特征以及 Lp (a)与 STEMI 的相关性及治疗。大规模临床试验表明,Lp (a)是 CVD 的独立危险因素,可反映 STEMI 患者的预后,其影响性在年轻个体中研究已被证实,而老年个体中缺乏临床研究。这表明 Lp (a)与 STEMI 之间的相关性仍需大量研究证实,未来应重点监测 Lp (a),明确 Lp (a)作为 STEMI 患者的治疗靶点,评估 Lp (a)在 STEMI 患者中的预后价值。

参考文献

- [1] Rich, M.W. (2006) Epidemiology, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction in the Elderly. *The American Journal of Geriatric Cardiology*, **15**, 7-13. <https://doi.org/10.1111/j.1076-7460.2006.05273.x>
- [2] van Peet, P.G., Drewes, Y.M., de Craen, A.J., Gussekloo, J. and de Ruijter, W. (2013) NT-proBNP Best Predictor of Cardiovascular Events and Cardiovascular Mortality in Secondary Prevention in Very Old Age: The Leiden 85-Plus Study. *PLOS ONE*, **8**, e81400. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081400>
- [3] Zhang, M., Liu, H.H., Jin, J.L., et al. (2020) Lipoprotein (a) and Cardiovascular Death in Oldest-Old (≥ 80 Years) Patients with Acute Myocardial Infarction: A Prospective Cohort Study. *Atherosclerosis*, **312**, 54-59. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.08.033>
- [4] Tsimikas, S., Fazio, S., Ferdinand, K.C., et al. (2018) NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein (a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, 177-192. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.014>
- [5] Berg, K. (1963) A New Serum Type System in Man—The L_p System. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, **59**, 369-382. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x>
- [6] Catapano, A.L., Graham, I., De Backer, G., et al. (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the Special Contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*, **253**, 281-344.
- [7] Gencer, B., Kronenberg, F., Stroes, E.S. and Mach, F. (2017) Lipoprotein (a): The Revenant. *European Heart Journal*, **38**, 1553-1560. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx033>
- [8] Schmidt, K., Noureen, A., Kronenberg, F. and Utermann, G. (2016) Structure, Function, and Genetics of Lipoprotein (a). *Journal of Lipid Research*, **57**, 1339-1359. <https://doi.org/10.1194/jlr.R067314>
- [9] Nordestgaard, B.G. and Langsted, A. (2016) Lipoprotein (a) as a Cause of Cardiovascular Disease: Insights from Epidemiology, Genetics, and Biology. *Journal of Lipid Research*, **57**, 1953-1975. <https://doi.org/10.1194/jlr.R071233>
- [10] Cesaro, A., Schiavo, A., Moscarella, E., et al. (2021) Lipoprotein (a): A Genetic Marker for Cardiovascular Disease and Target for Emerging Therapies. *Journal of Cardiovascular Medicine*, **22**, 151-161. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001077>
- [11] Vavuranakis, M.A., Jones, S.R., Ziogos, E., et al. (2022) The Trajectory of Lipoprotein (a) during the Peri- and Early Postinfarction Period and the Impact of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibition. *The American Journal of Cardiology*, **171**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.01.058>
- [12] Mitsuda, T., Uemura, Y., Ishii, H., et al. (2016) Lipoprotein (a) Levels Predict Adverse Vascular Events after Acute Myocardial Infarction. *Heart and Vessels*, **31**, 1923-1929. <https://doi.org/10.1007/s00380-016-0823-0>
- [13] Rashid, S., Khurshid, R., Amir, U.F., et al. (2017) A Novel Link between Adipokines and Lipoprotein (A) to Contemplate Their Diagnostic Role in Patients with Stemi and Nstemi. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, **29**, 112-117.
- [14] Galasso, G., De Angelis, E., Silverio, A., et al. (2021) Predictors of Recurrent Ischemic Events in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*, **159**, 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.08.019>
- [15] Kronenberg, F., Mora, S., Stroes, E., et al. (2022) Lipoprotein (a) in Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis: A European Atherosclerosis Society Consensus Statement. *European Heart Journal*, **43**, 3925-3946.

- <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
- [16] Ruscica, M., Sirtori, C.R., Corsini, A., *et al.* (2021) Lipoprotein (a): Knowns, Unknowns and Uncertainties. *Pharmacological Research*, **173**, Article ID: 105812. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105812>
- [17] Bdeir, K., Cane, W., Canziani, G., *et al.* (1999) Defensin Promotes the Binding of Lipoprotein (a) to Vascular Matrix. *Blood*, **94**, 2007-2019.
- [18] Kreuzer, J., Lloyd, M.B., Bok, D., *et al.* (1994) Lipoprotein (a) Displays Increased Accumulation Compared with Low-Density Lipoprotein in the Murine Arterial Wall. *Chemistry and Physics of Lipids*, **67-68**, 175-190. [https://doi.org/10.1016/0009-3084\(94\)90137-6](https://doi.org/10.1016/0009-3084(94)90137-6)
- [19] Oikonomou, E., Souvaliotis, N., Lampsas, S., *et al.* (2022) Endothelial Dysfunction in Acute and Long Standing COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Vascular Pharmacology*, **144**, Article ID: 106975. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.106975>
- [20] Sotiriou, S.N., Orlova, V.V., Al-Fakhri, N., *et al.* (2006) Lipoprotein (a) in Atherosclerotic Plaques Recruits Inflammatory Cells through Interaction with Mac-1 Integrin. *The FASEB Journal*, **20**, 559-561. <https://doi.org/10.1096/fj.05-4857fje>
- [21] Klezovitch, O., Edelstein, C. and Scanu, A.M. (2001) Stimulation of Interleukin-8 Production in Human THP-1 Macrophages by Apolipoprotein (a). Evidence for a Critical Involvement of Elements in Its C-Terminal Domain. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 46864-46869. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107943200>
- [22] Labudovic, D., Kostovska, I., Tosheska, T.K., *et al.* (2019) Lipoprotein (a)—Link between Atherogenesis and Thrombosis. *Prague Medical Report*, **120**, 39-51. <https://doi.org/10.14712/23362936.2019.9>
- [23] Grainger, D.J., Kemp, P.R., Liu, A.C., Lawn, R.M. and Metcalfe, J.C. (1994) Activation of Transforming Growth Factor- β Is Inhibited in Transgenic Apolipoprotein(a) Mice. *Nature*, **370**, 460-462. <https://doi.org/10.1038/370460a0>
- [24] Badimon, L., Padro, T., Arderiu, G., *et al.* (2022) Extracellular Vesicles in Atherothrombosis: From Biomarkers and Precision Medicine to Therapeutic Targets. *Immunological Reviews*, **312**, 6-19. <https://doi.org/10.1111/imr.13127>
- [25] Wang, C., Liu, C., Shi, J., *et al.* (2023) Nicotine Exacerbates Endothelial Dysfunction and Drives Atherosclerosis via Extracellular Vesicle-miRNA. *Cardiovascular Research*, **119**, 729-742. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac140>
- [26] Klezovitch, O., Edelstein, C., Zhu, L.Y. and Scanu, A.M. (1998) Apolipoprotein (a) Binds via Its C-Terminal Domain to the Protein Core of the Proteoglycan Decorin. Implications for the Retention of Lipoprotein (a) in Atherosclerotic Lesions. *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 23856-23865. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.37.23856>
- [27] Ganne, F., Vasse, M., Beaudoux, J.L., *et al.* (1999) Increased Expression of u-PA and u-PAR on Monocytes by LDL and Lp(a) Lipoproteins—Consequences for Plasmin Generation and Monocyte Adhesion. *Thrombosis and Haemostasis*, **81**, 594-600. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1614531>
- [28] Sankhesara, D.M., Lan, N., Gilfillan, P., *et al.* (2023) Lipoprotein (a) Is Associated with Thrombus Burden in Culprit Arteries of Younger Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiology*, **148**, 98-102. <https://doi.org/10.1159/000529600>
- [29] Neeland, I.J., Patel, R.S., Eshtehardi, P., *et al.* (2012) Coronary Angiographic Scoring Systems: An Evaluation of Their Equivalence and Validity. *American Heart Journal*, **164**, 547-552. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.07.007>
- [30] Xue, Y., Jian, S., Zhou, W., *et al.* (2021) Associations of Lipoprotein(a) with Coronary Atherosclerotic Burden and All-Cause Mortality in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article 638679. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.638679>
- [31] Ferretti, G., Bacchetti, T., Johnston, T.P., *et al.* (2018) Lipoprotein (a): A Missing Culprit in the Management of Athero-Thrombosis? *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 2966-2981. <https://doi.org/10.1002/jcp.26050>
- [32] Caplice, N.M., Panetta, C., Peterson, T.E., *et al.* (2001) Lipoprotein (a) Binds and Inactivates Tissue Factor Pathway Inhibitor: A Novel Link between Lipoproteins and Thrombosis. *Blood*, **98**, 2980-2987. <https://doi.org/10.1182/blood.V98.10.2980>
- [33] Scanu, A.M. (2003) Lipoprotein (a) and the Atherothrombotic Process: Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Current Atherosclerosis Reports*, **5**, 106-113. <https://doi.org/10.1007/s11883-003-0081-3>
- [34] Boffa, M.B. and Koschinsky, M.L. (2016) Lipoprotein (a): Truly a Direct Prothrombotic Factor in Cardiovascular Disease? *Journal of Lipid Research*, **57**, 745-757. <https://doi.org/10.1194/jlr.R060582>
- [35] Ezratty, A., Simon, D.I. and Loscalzo, J. (1993) Lipoprotein (a) Binds to Human Platelets and Attenuates Plasminogen Binding and Activation. *Biochemistry*, **32**, 4628-4633. <https://doi.org/10.1021/bi00068a021>
- [36] van der Valk, F.M., Bekkering, S., Kroon, J., *et al.* (2016) Oxidized Phospholipids on Lipoprotein (a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation*, **134**, 611-624. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838>

-
- [37] Lee, S., Birukov, K.G., Romanoski, C.E., *et al.* (2012) Role of Phospholipid Oxidation Products in Atherosclerosis. *Circulation Research*, **111**, 778-799. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.256859>
- [38] Wang, Y., Zhao, X., Zhou, P., *et al.* (2021) Impact of Postprocedural High-Sensitivity C-Reactive Protein on Lipoprotein (a)-Associated Cardiovascular Risk with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction with Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*, **150**, 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.03.038>
- [39] Ray, K.K., Stoekenbroek, R.M., Kallend, D., *et al.* (2018) Effect of an siRNA Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins: Prespecified Secondary End Points in ORION 1. *Circulation*, **138**, 1304-1316. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034710>
- [40] Dyrbus, K., Gasior, M., Penson, P., Ray, K.K. and Banach, M. (2020) Inclisiran-New Hope in the Management of Lipid Disorders? *Journal of Clinical Lipidology*, **14**, 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.11.001>
- [41] Raal, F.J., Giugliano, R.P., Sabatine, M.S., *et al.* (2016) PCSK9 Inhibition-Mediated Reduction in Lp (a) with Evolocumab: An Analysis of 10 Clinical Trials and the LDL Receptor's Role. *Journal of Lipid Research*, **57**, 1086-1096. <https://doi.org/10.1194/jlr.P065334>
- [42] Enas, E.A., Varkey, B., Dharmarajan, T.S., Pare, G. and Bahl, V.K. (2019) Lipoprotein (a): An Independent, Genetic, and Causal Factor for Cardiovascular Disease and Acute Myocardial Infarction. *Indian Heart Journal*, **71**, 99-112. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.03.004>
- [43] Tsimikas, S., Viney, N.J., Hughes, S.G., *et al.* (2015) Antisense Therapy Targeting Apolipoprotein (a): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1 Study. *The Lancet*, **386**, 1472-1483. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61252-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61252-1)
- [44] Xue, Y., Shen, J., Hong, W., *et al.* (2021) Risk Stratification of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients Using Machine Learning Based on Lipid Profiles. *Lipids in Health and Disease*, **20**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01475-z>