

脂蛋白(a)与易损斑块相关性研究进展

薛 艳¹, 高 燕^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院高血压心衰科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年8月17日; 录用日期: 2025年9月11日; 发布日期: 2025年9月23日

摘 要

循环中脂蛋白(a) [Lp(a)]浓度升高是冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)发生发展的独立致病风险因素, 尤其与冠状动脉易损斑块的形成、进展及破裂风险高度相关。Lp(a)主要通过驱动动脉粥样硬化进程、激发炎症反应以及增强血栓形成倾向等机制发挥作用, 构成动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的独立预测指标。流行病学调查、全基因组关联分析(GWAS)及孟德尔随机化(MR)研究均有力证实了Lp(a)升高在CHD发病中的因果关联。本文系统评述了Lp(a)水平与多种易损斑块影像学特征(包括薄纤维帽、大脂质坏死核心、斑块内出血、正性重构、点状微钙化及炎症活动增强)之间关联的最新证据, 为未来CHD的精准防治策略奠定重要理论基础。

关键词

脂蛋白a, 易损斑块, 冠心病

Progress in the Study of the Correlation between Lipoprotein (a) and Vulnerable Plaque

Yan Xue¹, Yan Gao^{2*}

¹Yan'an Medical University, Yan'an Shaanxi

²Department of Hypertension and Heart Failure, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Aug. 17th, 2025; accepted: Sep. 11th, 2025; published: Sep. 23rd, 2025

Abstract

Elevated levels of lipoprotein a (Lp(a)) in the bloodstream serve as an independent risk factor for the development of coronary atherosclerotic heart disease (CHD), particularly associated with the

*通讯作者。

文章引用: 薛艳, 高燕. 脂蛋白(a)与易损斑块相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 1399-1405.

DOI: 10.12677/acm.2025.1592637

formation, progression, and rupture risks of vulnerable plaques in coronary arteries. Lp(a) exerts its effects primarily through mechanisms that drive atherosclerosis progression, stimulate inflammatory responses, and enhance thrombosis predisposition, establishing it as a key independent predictor of atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD). Epidemiological surveys, genome-wide association studies (GWAS), and Mendelian randomization (MR) studies have all strongly confirmed the causal link between elevated Lp(a) and CHD onset. This systematic review synthesizes the latest evidence linking Lp(a) levels to various imaging features of vulnerable plaques—including thin fibrous caps, large lipid necrotic cores, intraplaque hemorrhages, positive remodeling, punctate microcalcifications, and enhanced inflammatory activity—thereby laying crucial theoretical foundations for developing precision prevention and treatment strategies for CHD.

Keywords

Lipoprotein (a), Vulnerable Plaque, Coronary Heart Disease

Copyright © 2025 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. 引言

冠心病(CHD)源于冠状动脉管腔狭窄引发的心肌血氧供需失衡[1]。其发病率与死亡率持续上升,而冠状动脉斑块破裂是触发急性心血管事件、危及患者生命的关键环节。Lp(a)是一种结构独特的脂蛋白颗粒。过去数十年的研究证实,高循环 Lp(a)水平与 ASCVD 风险显著增加相关[2] [3],并直接参与动脉粥样硬化过程[4]。尤其值得注意的是,多项研究提示 Lp(a)与冠状动脉易损斑块存在密切联系[5] [6]。PROSPECT II 研究将具有大斑块负荷和高脂质含量的冠状动脉斑块定义为易损斑块[7],此类斑块破裂倾向高,易继发血栓形成,最终导致急性冠脉综合征(ACS),成为临床干预的核心目标。日益增多的证据显示,Lp(a)通过多种生物学途径直接参与并加速了易损斑块的形成与发展。

2. 脂蛋白(a) [Lp(a)]概述

2.1. 结构与组成

Lp(a)的核心结构由低密度脂蛋白(LDL)样颗粒与独特的载脂蛋白(a) [apo(a)]通过二硫键共价连接构成[8]。Apo(a)主要由肝细胞合成,其结构包含多个同源的 kringle IV(KIV)结构域(通常为 10 个拷贝)、一个 kringle V 结构域及一个失活的蛋白酶样区域。其中,KIV2 结构域的拷贝数变异(CNV)是决定个体间 Lp(a)血浆浓度差异(可达千倍以上)的主要遗传因素,拷贝数越少,Lp(a)水平越高。

2.2. 代谢与调控

Lp(a)主要在肝脏合成,但其精确组装位点(肝细胞内、Disse 间隙或血浆中)尚存争议[9]。组装过程涉及 apo(a)与 LDL 的对接,随后在 apo(a)的 KIV9 结构域与 LDL 的 apoB-100 之间形成二硫键。Lp(a)的清除机制尚未完全阐明,可能涉及肝脏低密度脂蛋白受体(LDLR)途径(效率较低)、B 类 I 型清道夫受体(SR-BI)、纤溶酶原受体以及肾脏清除等。

2.3. 流行病学

大量流行病学研究证实,升高的 Lp(a)水平与冠状动脉事件风险增加显著相关[10]。更重要的是,遗

传学研究(尤其是大型孟德尔随机化研究)为 Lp(a)在冠状动脉粥样硬化发生中的因果作用提供了强力证据[11]。Lp(a)浓度升高(通常定义为 ≥ 50 mg/dL 或 ≥ 125 nmol/L)是 ASCVD(包括冠心病、缺血性卒中、外周动脉疾病)和钙化性主动脉瓣狭窄的独立且因果性风险因素, 其风险独立于 LDL-C 及其他传统危险因素。

3. 易损斑块的定义及核心病理特征

易损斑块特指具有高度破裂或侵蚀倾向, 进而引发血栓形成和急性心血管事件的动脉粥样硬化斑块。其典型病理表现为大的斑块负荷、富含脂质的坏死核心被一层薄纤维帽覆盖[12]。核心特征包括:

1) 薄纤维帽(Thin Fibrous Cap, TFC): 纤维帽显著变薄(破裂处平均厚度约 23 ± 19 μm , 95%的破裂斑块纤维帽 < 65 μm), 胶原减少, 平滑肌细胞稀少, 巨噬细胞浸润增多, 导致结构脆弱。薄帽纤维粥样斑块(TCFA)被视为破裂前病变。

2) 大脂质坏死核心(Large Necrotic Core): 斑块内富含胆固醇酯和凋亡细胞的脂质核心体积显著增大(常超过斑块总体积的 40%)。

3) 斑块内出血(Intraplaque Hemorrhage, IPH): 由脆弱新生血管破裂或红细胞外渗引起, 加剧炎症并促进脂质核心扩张。

4) 正性重构(Positive Remodeling): 血管外弹力膜向外扩张以容纳斑块生长, 常形成管腔狭窄不显著但斑块负荷巨大的“隐匿性”病变(重构指数 > 1.1)。

5) 炎症活动增强: 斑块内(尤其肩部)大量浸润的巨噬细胞、T 淋巴细胞等炎症细胞, 持续分泌促炎因子和基质降解蛋白酶。

6) 点状/微钙化(Spotty/Microcalcification): 区别于稳定斑块的大片钙化, 小而分散的钙化灶可增加局部应力, 促进纤维帽破裂。破裂斑块的钙化板可见断裂。

7) 新生血管增多(Neovascularization): 斑块内滋养血管增生但结构不成熟, 易渗漏破裂导致 IPH。

4. Lp(a)促进易损斑块形成的病理生理机制

作为一种遗传决定的脂蛋白, Lp(a)的结构包含致动脉粥样硬化的 LDL 成分和具有独特生物活性的 apo(a), 赋予其促动脉粥样硬化、促炎、促血栓及促氧化特性, 直接驱动易损斑块的发生与发展[13]。

4.1. 促动脉粥样硬化作用

Lp(a)携带了 LDL 的所有致动脉粥样硬化风险, 包括进入血管壁后被氧化形成氧化型 LDL(oxLDL)的能力。更重要的是, 在摩尔浓度相同的情况下, Lp(a)的致动脉粥样硬化性强于 LDL, 因为它不仅包含 LDL 的致粥样硬化组分, 还额外包含了 apo(a)的有害成分[14]。Lp(a)所携带的氧化磷脂(OxPL)是其关键的促动脉粥样硬化因子。

4.2. 促炎作用

慢性免疫炎症反应是斑块易损的核心驱动因素。易损斑块内存在大量活化的巨噬细胞和 T 细胞亚群, 分泌多种促炎因子和趋化因子[15]。血管炎症深刻影响脂质核心形成和纤维帽稳定性, 是决定斑块易损性的关键[4]。Lp(a)及其携带的 OxPL 能够触发强烈的促炎反应, 诱导细胞凋亡和坏死, 从而加速坏死核心的形成和扩大[16]。

4.3. 促血栓形成作用(主要与 Apo(a)相关)

Apo(a)与纤溶酶原具有高度同源性, 均由*LPA*基因编码。*LPA*基因的单核苷酸多态性(SNP), 如 rs10455872 和 rs3798220 [17], 与血清 Lp(a)水平升高及 ASCVD 风险增加显著相关。研究表明, apo(a)可

能通过竞争性抑制纤溶酶原与其受体结合、减弱纤维蛋白溶解活性, 从而增强血栓形成倾向和稳定性。尽管部分研究(如 Wang 等)对某些 SNP 影响纤溶活性的程度存在争议, 但 Lp(a)的促栓作用是其致病机制的核心环节。

4.4. 促进斑块内出血(IPH)

Lp(a)通过刺激斑块内脆弱新生血管形成、增强炎症和氧化应激对血管壁完整性的破坏、以及其本身可能携带的促凝物质, 共同提升了 IPH 的发生风险[18]。IPH 是驱动斑块快速进展和不稳定的重要因素。

综合机制: Lp(a)凭借其携带的胆固醇、OxPL 和具有独特纤溶抑制功能的 apo(a), 在血管壁内营造并维持一个慢性炎症、氧化应激、细胞损伤、基质降解和纤溶抑制的微环境, 协同促进脂质核心增大、纤维帽变薄、炎症加剧、新生血管增生、微钙化形成和出血倾向, 最终导致斑块易损性显著升高。

5. Lp(a)水平与易损斑块影像学特征的相关性

Lp(a)作为一种独立的致动脉粥样硬化脂蛋白, 其升高显著增加心血管事件风险。大量证据表明, 这种风险增加与 Lp(a)促进易损斑块形成密切相关。先进的血管内影像学技术(OCT, IVUS, NIRS)和无创成像(CTA)为揭示这种关联提供了直接证据。以下按易损斑块病理特征分类, 综合论述 Lp(a)升高与其的相关性:

1) 薄纤维帽(Thin-Cap Fibroatheroma, TCFA)与纤维帽完整性

OCT (金标准证据): 多项研究利用 OCT 超高分辨率证实, Lp(a)水平升高(尤其 $> 50 \text{ mg/dL}$)的患者, 其斑块的纤维帽显著更薄。OCT 可直接测量纤维帽厚度(通常认为 $< 65 \mu\text{m}$ 为 TCFA), 并清晰显示纤维帽内的巨噬细胞浸润(导致胶原降解变薄的关键因素)。Lp(a)升高者被发现具有更薄的纤维帽和更高的 TCFA 患病率。CTA (间接/支持证据): CTA 上定义的“餐巾环征”(NRS)——即斑块中心低密度区(代表脂质核心)被环状高密度边缘(代表纤维帽)围绕——是识别潜在 TCFA 的重要标志。研究表明, Lp(a)升高与 CTA 上 NRS 的出现显著相关, 间接支持了 Lp(a)促进薄纤维帽形成的观点。结论: OCT 的直接测量和 CTA 的间接征象均强烈支持 Lp(a)升高导致纤维帽变薄、结构完整性受损, 是斑块易破裂的关键机制。

2) 大脂质核心(Large Lipid-Rich Necrotic Core)

NIRS-IVUS (直接量化证据): NIRS 技术通过检测胆固醇酯独特的光谱特征, 提供脂质核心负荷指数(LCBI), 是目前体内定量评估斑块脂质含量的最直接手段。研究一致表明, Lp(a)水平升高与更高的 LCBI 值显著相关。特别是, $\text{LCBI} \geq 400$ 或局部 $\text{maxLCBI}_{4\text{mm}} \geq 250$ (提示高风险富含脂质斑块, LRP)在 Lp(a)升高患者中更常见。CTA (直接量化证据): CTA 可以识别“低衰减斑块”(LAP, CT 值 $< 30 \text{ HU}$), 这主要对应于富含脂质的坏死核心。Lp(a)升高已被证明与更大的 LAP 体积以及更高的总斑块体积($> 500 \text{ mm}^3$)和非钙化斑块占比($> 4\%$)显著相关, 这些都是高风险斑块的标志。IVUS/OCT (形态学支持证据): IVUS 可显示大的、低回声的脂质池区域(尽管特异性低于 NIRS) [19]。OCT 能清晰显示脂质核心的弧度(Arc)和长度, Lp(a)升高常与 OCT 显示的大脂质核心角度和长度相关。OCT (胆固醇结晶证据): OCT 能特异性识别胆固醇结晶(亮、线性、高反射结构), 这是脂质核心高度不稳定、易于破裂的标志。Lp(a)升高与 OCT 检测到的斑块内胆固醇结晶存在显著关联。结论: NIRS-IVUS 的直接脂质定量、CCTA 的低衰减斑块体积测量以及 OCT/IVUS 的形态学观察, 共同有力证明 Lp(a)升高显著促进斑块内大脂质核心的形成和积累, 这是斑块不稳定的核心病理基础[20]。

3) 正性重构(Positive Remodeling)

IVUS (金标准证据): IVUS 是测量血管重构指数(Remodeling Index, $\text{RI} = \text{病变处外弹力膜面积}/\text{参考段外弹力膜面积}$)最准确的技术。RI > 1.1 定义为正性重构。多项 IVUS 研究明确显示, Lp(a)升高与更高

的正性重构发生率显著相关。CTA(重要无创证据): CTA 通过三维重建也能可靠评估重构指数。CTA 研究同样证实, Lp(a)升高者冠状动脉斑块表现出显著更高的正性重构比例。正性重构是 CTA 定义的高风险斑块特征之一。结论: IVUS 和 CTA 的证据一致表明, Lp(a)升高是促进血管正性重构的重要因素, 这种重构模式允许斑块在相对“隐匿”的状态下(不显著狭窄)发展得更大、更易损伤。

4) 微钙化与点状钙化(Microcalcification/Spotty Calcification)

OCT (高分辨证据): OCT 能识别非常小的钙化灶(点状钙化), 表现为边界清晰、低背向散射的信号衰减区域。研究表明 Lp(a)升高与 OCT 检测到的斑块内点状钙化显著相关。CTA (无创识别证据): CTA 定义的“点状钙化”(Spotty Calcification, SC)是指直径 $< 3\text{ mm}$ 的分散钙化灶。Lp(a)升高已被证实与 CTA 上 SC 的存在显著相关。SC 是 CTA 高风险斑块特征之一, 其病理基础常包含微钙化和炎症[21]。IVUS (支持证据): IVUS 可识别钙化灶(高回声伴声影), 但对区分点状钙化与片状钙化的能力不如 OCT 和 CTA 精细。然而, IVUS 研究也观察到 Lp(a)与钙化负担(包括更小钙化灶)的关联。结论: OCT 和 CTA 的高分辨率证据表明, Lp(a)升高促进斑块内微钙化和点状钙化的形成。这些微小钙化灶是炎症活动活跃的标志, 可通过应力集中等方式增加斑块机械不稳定性。

5) 斑块内炎症与新生血管(Intraplaque Inflammation & Neovascularization)

OCT (炎症直接证据): OCT 是目前唯一能在体内直接可视化斑块内巨噬细胞浸润的技术(表现为高反射、高衰减、点状或条带状信号)。Lp(a)水平升高与 OCT 显示的斑块纤维帽或脂质核心内巨噬细胞浸润密度显著增加相关。OCT 也能识别斑块内的新生血管(表现为无信号、管状或囊状结构)。NIRS-IVUS (炎症/风险关联证据): 虽然 NIRS-IVUS 不直接显示炎症细胞, 但其检测到的富含脂质斑块(LRP, 高 LCBI)本身就是炎症活动强烈的区域。如前所述, Lp(a)升高与高 LCBI 显著相关, 间接反映了其促炎作用。高 LCBI 斑块事件风险极高。结论: OCT 提供的直接证据(巨噬细胞浸润)和 NIRS-IVUS 提供的间接证据(富含脂质斑块作为炎症温床)共同支持 Lp(a)升高加剧斑块内炎症反应, 而 OCT 观察到的相关新生血管也提示 Lp(a)促进病理性血管生成, 进一步破坏斑块稳定性。

6. 争议与局限性

6.1. 研究结果的矛盾性

人群异质性: 多数研究样本量有限, 且人群(如稳定性冠心病 vs. 急性冠脉综合征患者)、Lp(a)检测方法(单位不统一)、基线风险因素控制程度存在差异, 导致结果不一致。部分研究显示强“浓度-效应”关系模糊: Lp(a)的致病阈值(如 $> 30\text{ mg/dL}$ 或 $> 50\text{ mg/dL}$)及风险是否随浓度线性增加仍存争议, 不同研究报道的拐点不同。

特定特征的关联强度: 对于某些特征(如点状钙化、新生血管), 不同影像技术或研究得出的与 Lp(a)的关联强度存在差异。

6.2. 方法学局限

横断面设计主导: 绝大多数证据来自横断面研究, 仅能证明相关性, 无法确立 Lp(a)升高直接导致易损斑块形成或进展的因果关系。混杂因素(如其他血脂异常、炎症)难以完全排除。

影像技术本身的限制:

侵入性技术(IVUS/OCT): 仅能评估特定靶血管或病变, 无法代表全冠状动脉树; 操作者依赖性和图像解读差异; OCT 穿透深度有限。

无创技术(CTA): 空间分辨率低于腔内影像; 钙化伪影影响斑块成分(尤其脂质核心)评估的准确性; 辐射和造影剂限制重复检查。

Lp(a)测量的标准化: 不同检测方法间结果可比性存在问题, 影响研究间比较。

6.3. 由此带来的不确定性

临床转化的不确定性: 明确 Lp(a)通过促进特定易损特征导致事件的直接因果链条仍不完善, 影响针对 Lp(a)降低治疗的精准干预策略制定和效果预测。

风险预测的增量价值: 在现有风险模型基础上, 加入基于影像的易损斑块特征是否能显著改善 Lp(a)升高患者的心血管风险分层, 仍需前瞻性大样本研究验证。

7. 总结与展望

Lp(a)是 CHD, 尤其是易损斑块相关急性心血管事件的重要驱动因子。其独特的分子结构赋予其兼具促动脉粥样硬化和促血栓形成的“双重毒性”。基础研究深入阐明了 Lp(a)通过促进炎症、氧化应激、脂质沉积、基质降解、钙化、抑制纤溶和诱发斑块内出血等多重通路, 加速斑块向易损表型演进。临床影像学研究提供了坚实证据, 表明升高的 Lp(a)水平独立且显著地与冠状动脉(及颈动脉)斑块的大脂质核心、薄纤维帽、斑块内出血、正性重构、高危形态特征及增强的炎症活动等易损标志相关。这为将 Lp(a)作为干预靶点以降低易损斑块负荷和心血管事件风险, 提供了充分的病理生理学和临床依据。未来研究需进一步探索靶向降低 Lp(a)治疗对易损斑块表型的改善作用及其临床结局获益。

参考文献

- [1] Baruch, A., Mosesova, S., Davis, J.D., Budha, N., Vilimovskij, A., Kahn, R., *et al.* (2017) Effects of RG7652, a Monoclonal Antibody against PCSK9, on LDL-C, LDL-C Subfractions, and Inflammatory Biomarkers in Patients at High Risk of or with Established Coronary Heart Disease (from the Phase 2 EQUATOR Study). *The American Journal of Cardiology*, **119**, 1576-1583. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.020>
- [2] Clarke, S.L., Huang, R.D.L., Hilliard, A.T., Levin, M.G., Sharma, D., Thomson, B., *et al.* (2024) Genetically Predicted Lipoprotein(a) Associates with Coronary Artery Plaque Severity Independent of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *European Journal of Preventive Cardiology*, **32**, 116-127. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac271>
- [3] Crea, F. and Libby, P. (2017) Acute Coronary Syndromes: The Way Forward from Mechanisms to Precision Treatment. *Circulation*, **136**, 1155-1166. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.029870>
- [4] Reyes-Soffer, G., Ginsberg, H.N., Berglund, L., Duell, P.B., Heffron, S.P., Kamstrup, P.R., *et al.* (2022) Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **42**, e48-e60. <https://doi.org/10.1161/atv.0000000000000147>
- [5] Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou, S., Kaptoge, S., Perry, P.L., Di Angelantonio, E., Thompson, A., *et al.* (2009) Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality. *JAMA*, **302**, 412-423.
- [6] De Rosa, R., Vasa-Nicotera, M., Leistner, D.M., Reis, S.M., Thome, C.E., Boeckel, J., *et al.* (2017) Coronary Atherosclerotic Plaque Characteristics and Cardiovascular Risk Factors: Insights from an Optical Coherence Tomography Study. *Circulation Journal*, **81**, 1165-1173. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-17-0054>
- [7] Fröbert, O., Stone, G.W., Larsen, A.I., Zhou, Z., Kotinkaduwa, L.N., Engström, T., *et al.* (2025) Relationships of HSCRP to High-Risk Vulnerable Plaque after NSTEMI: Insights from the PROSPECT II Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **18**, 1217-1228. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2025.01.440>
- [8] Berg, K. (1963) A New Serum Type System in Man—The Lp System. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, **59**, 369-382. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x>
- [9] Bittner, V.A., Szarek, M., Aylward, P.E., Bhatt, D.L., Diaz, R., Edelberg, J.M., *et al.* (2020) Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk after Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, **75**, 133-144. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.057>
- [10] Verbeek, R., Hoogeveen, R.M., Langsted, A., Stiekema, L.C.A., Verweij, S.L., Hovingh, G.K., *et al.* (2018) Cardiovascular Disease Risk Associated with Elevated Lipoprotein(a) Attenuates at Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in a Primary Prevention Setting. *European Heart Journal*, **39**, 2589-2596. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy334>

-
- [11] Kamstrup, P.R., *et al.* (2009) Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. *JAMA*, **301**, 2331-2339. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.801>
- [12] Virmani, R., Burke, A.P., Farb, A. and Kolodgie, F.D. (2006) Pathology of the Vulnerable Plaque. *Journal of the American College of Cardiology*, **47**, C13-C18. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.065>
- [13] Tsimikas, S. (2017) A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 692-711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>
- [14] Duarte Lau, F. and Giugliano, R.P. (2022) Lipoprotein(a) and Its Significance in Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiology*, **7**, 760-769. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0987>
- [15] Fernandez, D.M., Rahman, A.H., Fernandez, N.F., Chudnovskiy, A., Amir, E.D., Amadori, L., *et al.* (2019) Single-Cell Immune Landscape of Human Atherosclerotic Plaques. *Nature Medicine*, **25**, 1576-1588. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0590-4>
- [16] Koskinas, K.C., Häner, J., Ueki, Y., Otsuka, T., Lonborg, J., Shibutani, H., *et al.* (2024) Association of Lipoprotein(a) with Changes in Coronary Atherosclerosis in Patients Treated with Alirocumab. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **17**, e016683. <https://doi.org/10.1161/circimaging.124.016683>
- [17] Wu, H., Luan, J., Forgetta, V., Engert, J.C., Thanassoulis, G., Mooser, V., *et al.* (2021) Utility of Genetically Predicted Lp(a) (Lipoprotein [a]) and ApoB Levels for Cardiovascular Risk Assessment. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, **14**, e003312. <https://doi.org/10.1161/circgen.121.003312>
- [18] Kronenberg, F., Mora, S., Stroes, E.S.G., Ference, B.A., Arsenault, B.J., Berglund, L., *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>
- [19] Nicholls, S.J., Hsu, A., Wolski, K., Hu, B., Bayturan, O., Lavoie, A., *et al.* (2010) Intravascular Ultrasound-Derived Measures of Coronary Atherosclerotic Plaque Burden and Clinical Outcome. *Journal of the American College of Cardiology*, **55**, 2399-2407. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.026>
- [20] Waksman, R., Di Mario, C., Torguson, R., Ali, Z.A., Singh, V., Skinner, W.H., *et al.* (2019) Identification of Patients and Plaques Vulnerable to Future Coronary Events with Near-Infrared Spectroscopy Intravascular Ultrasound Imaging: A Prospective, Cohort Study. *The Lancet*, **394**, 1629-1637. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31794-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31794-5)
- [21] Dai, N., Chen, Z., Zhou, F., Zhou, Y., Hu, N., Duan, S., *et al.* (2022) Association of Lipoprotein(a) with Coronary-Computed Tomography Angiography-Assessed High-Risk Coronary Disease Attributes and Cardiovascular Outcomes. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **15**, e014611. <https://doi.org/10.1161/circimaging.122.014611>