

脂蛋白 a 与血栓性疾病的研究进展

朱鹤宸 朱舒舒 龙明智

(南京医科大学附属第二医院心内科, 江苏 南京 210011)

【摘要】 脂蛋白 a [Lp(a)] 由载脂蛋白 a、载脂蛋白 B 和氧化磷脂构成, 经多种途径推动血小板聚集与血栓形成。高 Lp(a) 水平人群早年患急性冠脉综合征风险增加, 主动脉瓣钙化以及支架内再狭窄风险亦显著上升。当前, 反义寡核苷酸 pelacarsen 和干扰小 RNA olpasiran 虽为高 Lp(a) 血症患者带来曙光, 但 Lp(a) 降低能否减少血栓性疾病发生仍未可知。现综述 Lp(a) 的结构形成及其与纤维蛋白溶解系统和凝血系统关系, 以探讨 Lp(a) 对血栓性疾病的作用, 为后续研究提供理论基础与思路方向。

【关键词】 脂蛋白 a; 纤维蛋白溶解系统; 凝血系统; 血栓; 血小板; 支架内再狭窄; 主动脉瓣狭窄

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2025. 06. 006

Lipoprotein (a) and Thrombotic Diseases

ZHU Hechen, ZHU Shushu, LONG Mingzhi

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China)

【Abstract】 Lipoprotein(a) [Lp(a)], composed of apolipoprotein(a), apolipoprotein B, and oxidized phospholipid, promotes platelet aggregation and thrombosis through multiple pathways. Individuals with elevated Lp(a) levels face an increased risk of early-onset acute coronary syndrome, aortic valve calcification, and in-stent restenosis. While therapeutic approaches such as the antisense oligonucleotide pelacarsen and the small interfering RNA olpasiran offer hope for patients with hyperlipoproteinemia(a), it remains uncertain whether reducing Lp(a) levels can effectively lower the incidence of thrombotic diseases. This review will examine the structural formation of Lp(a) and its interactions with the fibrinolysis and coagulation systems to explore its role in thrombotic diseases, providing a theoretical foundation and guidance for future research.

【Keywords】 Lipoprotein(a); Fibrinolysis system; Coagulation system; Thrombus; Platelet; In-stent restenosis; Aortic stenosis

近年来, 脂蛋白 a [lipoprotein(a), Lp(a)] 作为心血管事件的独立危险因素进入人们视野。Lp(a) 具有家族遗传性, 由基因调控产生, 受后天影响较少, 这与低密度脂蛋白胆固醇不同。部分人群虽血清中低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、甘油三酯水平正常, 但 Lp(a) 水平明显升高, 其发生主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular event, MACE) 的风险也随之升高。Lp(a) 因其结构与纤溶酶原相似, 可通过抑制纤溶酶原活性影响纤维蛋白溶解系统。近年来, 反义寡核苷酸 pelacarsen 和干扰小 RNA olpasiran 的出现给高 Lp(a) 血症患者带来治疗希望, 但 Lp(a) 浓度的降低是否能减少血栓性疾病的发生尚不明确, 本综述将通过梳理 Lp(a) 的结构形成, 与纤维蛋白溶解系统和凝血系统的关系来探讨 Lp(a) 对血栓性疾病的影响。

1 Lp(a) 的结构组成

Lp(a) 由载脂蛋白 a [apolipoprotein(a), Apo(a)]、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 和氧化磷脂 (oxidized phospholipid, oxPL) 三部分构成。Apo(a) 由一个蛋白酶样结构域和两个三环结构 “kringles” (KIV、KV) 组成。KIV 具有 10 种形态, 其中 KIV2 的体积与 Apo(a) 的体积呈正相关。现有研究^[1] 显示, Apo(a) 的形态结构异常能够阐释 40%~70% 的 Lp(a) 变异情况; 由于大体积的 Apo(a) 难以从肝细胞中高效分泌, 所以 Apo(a) 的形态大小和血清 Lp(a) 浓度之间呈负相关, 换言之, 较小体积的 Apo(a) 会导致心血管事件风险上升。由于 Apo(a) 的结构与纤溶酶原相似, Lp(a) 能够通过竞争性抑制纤溶酶原的作用, 进而促进血栓形成。同时, 由于 ApoB 与 LDL 结构相同, 其也可推动动脉粥样硬化的发展进程; oxPL 则可凭借释放

基金项目: 江苏省研究生教育教学改革重点课题 (JGZZ18035)

通信作者: 龙明智, E-mail: longmzh@ hotmail. com

促炎性细胞因子加速凝血过程。综上所述, ApoB 和 oxPL 均与血栓性疾病的发生存在密切关联, 在血栓性疾病的病理生理机制中扮演着重要角色。

Lp(a) 与纤溶酶原的信使 RNA 均由 LPA 基因转录后合成, 二者具有同源性。LPA 基因的单核苷酸多态性与动脉粥样硬化性心血管疾病存在关联, 其中 rs10455872 和 rs3798220 与血清纤溶酶原及 Lp(a) 水平关系最为显著。有研究^[2]指出, rs3798220 具备潜在抗纤维蛋白溶解特性, 且与 Lp(a) 血清水平升高以及心血管事件风险增加密切相关。然而 Wang 等^[3]研究发现, 这些单核苷酸多态性对纤溶酶原水平和纤维蛋白溶解活性并无影响。此争议尚有待进一步的基础实验及临床研究加以验证。

极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL)、LDL、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 以及 Lp(a) 等脂蛋白表面均携带凝血因子和纤维蛋白溶解因子。通过流式细胞术实验^[4]发现, Lp(a) 表面携带有血管性血友病因子、凝血因子 XII、凝血因子 XIII、纤维蛋白、 α 2-巨球蛋白等成分, 然而, 这些成分与凝血及纤维蛋白溶解过程之间的具体作用关系尚未明确, 有待进一步深入探究。

2 Lp(a) 与纤维蛋白溶解系统的关系

Lp(a) 结构中的 Apo(a) 与纤溶酶原存在 80% 的遗传相似性, 其 KIV10 结构具备的赖氨酸结合区域与凝血酶原的 KIV 片段高度相似, 能够竞争性地与血小板上的纤溶酶原受体结合, 同时夺取组织型纤溶酶原激活物 (tissue-type plasminogen activator, t-PA) 所结合的纤溶酶原, 进而对纤维蛋白溶解过程产生抑制作用^[5]。纤溶酶原可由 t-PA 及尿激酶激活, 而 Lp(a) 不仅能够抑制 t-PA 的生成, 还可促进血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 的生成^[6], 进一步抑制纤溶酶原的活性。综上所述, 血清 Lp(a) 浓度的升高会促使 PAI-1 浓度升高, 最终抑制纤维蛋白溶解功能。

此外, 近年来的相关研究^[7]表明, t-PA 于肝脏内合成, 在此过程中, t-PA/PAI-1 复合物对 VLDL 的装配以及肝细胞的分泌功能产生影响。t-PA 的 KIV2 区域与 ApoB 发生结合, 进而阻止肝细胞中的微粒体甘油三酯转运蛋白对 ApoB 的转运, 最终造成 VLDL 运输受阻, 血清中 ApoB 浓度随之降低。而 PAI-1 能够抑制 t-PA 与 ApoB 的结合, 在加快 VLDL 转运的同时, 促使血清中 ApoB 浓度升高。这一系列的反应使 Lp(a) 浓度升高, 如此便形成了恶性循环^[4]。

近期研究^[8]表明, 血清中 Lp(a) 浓度升高会使血液渗透系数增大, 导致血栓内纤维蛋白结构改变。血

栓形成前期, 纤维蛋白凝块密度更高、抗溶解特性更强, 易促使血管内皮斑块形成。纤维蛋白凝块的小孔径限制 t-PA 流动, 抑制纤维蛋白的溶解。在冠心病等患者体内可检测到此类斑块, 多数研究认为其形成与 Lp(a) 血清浓度升高密切相关。

综上所述, Lp(a) 通过抑制纤溶酶原活性、抑制 t-PA 生成、促进 PAI-1 生成、降低纤维蛋白通透性提高黏性等途径抑制纤维蛋白溶解功能, 从而促进血栓形成。

3 Lp(a) 与凝血的关系

3.1 Lp(a) 与凝血途径的关系

Lp(a) 具有损伤血管内皮的作用, 这会导致组织因子分泌显著增多, 组织因子可进一步刺激外源性凝血途径, 进而加速血栓形成。与此同时, Lp(a) 表面的丝氨酸结构域可与组织因子途径抑制物结合, 抑制组织因子途径抑制物的活性, 间接促进血栓形成。综合来看, Lp(a) 主要通过上述两个途径推动血栓的形成过程。截至目前, 尚未有研究确切表明内源性凝血途径与 Lp(a) 之间存在关联。

3.2 Lp(a) 与血小板的关系

Lp(a) 与血小板的关系错综复杂, 兼具促进与抑制血小板聚集的双重作用, 但其内在机制尚未完全明晰。

在促进血小板聚集方面, Lp(a) 能够与血小板表面的 CD36 受体及蛋白酶激活受体 1 结合, 其中蛋白酶激活受体 1 可同时与腺苷二磷酸和凝血酶结合, CD36 受体能够与 oxPL 结合, 从而引发血小板聚集。然而, Lp(a) 也存在抑制血小板聚集的作用途径。它不仅可与纤维蛋白、血管性血友病因子共同作用于血小板糖蛋白 II b/III a 受体, 还能与腺苷二磷酸结合血小板的嘌呤能 P_2Y_1 受体, 抑制血小板聚集^[9]。此外, Lp(a) 与血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF) 乙酰水解酶结合, 可促进 PAF 与 PAF 受体结合, 进而抑制血小板聚集^[10]。同时, 氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, oxLDL) 和 oxPL 通过与血小板上的 CD36 受体结合促进血小板聚集, 这一过程会抑制 NO 合成, 激活磷脂酶 A2, 促使血小板表面血小板糖蛋白 II b/III a 受体和 P 选择素的表达增加^[4], 加速血栓形成。

但 Kille 等^[9]的临床试验表明, 不同 Lp(a) 血清浓度的患者在接受氯吡格雷治疗前后, 血小板反应性并无显著差异。由此可见, 关于 Lp(a) 与血小板诸多受体的具体关系仍有待深入探究。

4 Lp(a) 与动脉血栓的关系

与 LDL 相比, Lp(a) 具有更强的浸润能力, 其能够

促进血小板聚集,而且 oxPL 还具备促炎特性,这些因素共同作用,加速了冠状动脉粥样硬化血管斑块的形成过程。近期的研究进一步证实,Lp(a)可显著增加心血管事件的发生风险。一项人群研究^[11]结果显示,相较于 Lp(a)<10 mg/dL 的患者,Lp(a)10~49 mg/dL 的患者其 MACE 风险升高 1.28 倍,Lp(a)50~99 mg/dL 的患者 MACE 风险升高 1.44 倍,而 Lp(a)≥100 mg/dL 的患者 MACE 风险则升高 2.14 倍。若要在二级预防中达成使 MACE 风险降低 20%或 40%的目标,血浆 Lp(a)浓度需分别降低 50 mg/dL 和 99 mg/dL 并至少维持 5 年的稳定水平。

4.1 Lp(a)与冠状动脉血栓

多项研究^[10,12-13]表明,Lp(a)是稳定型心绞痛及冠心病球囊扩张术后患者远期 MACE 的独立预测指标。它与炎症或凝血/纤维蛋白溶解因子联合,预测效果更佳,在支架植入患者中更显著^[10]。未接受冠状动脉成形术者,Lp(a)联合纤维蛋白原可预测 37 个月后 MACE 发生风险^[13]。研究^[10]发现,对未植入支架但接受冠状动脉成形术的患者,t-PA 预测能力更强;对植入药物涂层支架的患者,Lp(a)联合超敏 C 反应蛋白可预测 MACE;t-PA 和 Lp(a)水平与首次心肌梗死的发生相关。总之,Lp(a)结合相关因子能有效预测冠心病患者未来 MACE 发生风险。

4.2 Lp(a)与钙化性主动脉瓣疾病

主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS)作为较为严重的心血管疾病之一,目前尚无有效药物遏制其病情进展,经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)是唯一的治疗途径。AS 发病初期表现为主动脉瓣钙化(aortic valve calcification, AVC),临床可借助冠状动脉 CT 的钙化评分及心脏超声评估病情。若能在 AVC 早期实施风险评估与干预治疗,将有助于延缓疾病进展,缓解患者病痛。近年来研究发现,Lp(a)与 AVC 和 AS 的发病紧密相关^[14],接受 TAVR 治疗的患者血清 Lp(a)水平显著升高^[15]。针对 LPA 基因的研究^[6]显示,LPA SNPs rs10455872 和 rs3798220 是 AS 的致病基因,二者通过改变 Lp(a)血清浓度提高 AS 发病风险,并且与 AS 的发生存在独立的剂量依赖关系。此外,KIV2 的数量也能够通过影响 Apo(a)体积大小以及 Lp(a)血清浓度来增加 AS 发病风险^[16]。

既往研究^[17-18]已证实 Lp(a)与 AVC 相关,其机制如下:一是,Lp(a)可与内皮细胞表面蛋白聚糖、纤维连接蛋白结合,浸润至动脉瓣内层并驻留于瓣膜间质细胞;二是,Lp(a)携带的 oxPL 生成溶血磷脂酰胆碱推动瓣膜矿物化,自分泌运动因子转化成的溶血磷脂

作用于瓣膜间质细胞,诱导其分化为成骨细胞样细胞,此为关键机制;三是,Lp(a)借助骨形态发生蛋白 2 增强碱性磷酸酶活性,促进焦磷酸盐水解为无机磷酸盐加剧矿化;四是,oxPL 促进瓣膜内皮细胞发生炎症反应;五是,抑制纤溶酶原活性与纤维蛋白降解。研究^[19]表明,Lp(a)不仅诱发钙化性主动脉瓣疾病,还加剧血流动力学恶化,因 AVC 导致致死性结局发生率显著升高。

多项临床研究^[20-23]证实,Lp(a)与 AVC 及 AS 的发生密切相关。处于 Lp(a)值第 90~95 百分位数区间的患者,AS 的发生风险是正常人的 2 倍;高于第 95 百分位数的患者较低于第 22 百分位数的患者,AS 的发生风险增加 2.9 倍。Kaiser 等^[23]对 922 例患者行心脏 CT 检查随访 14 年发现,基线 Lp(a)每升高 50 mg/dL,AVC 程度增加 43%,新发 AVC 风险升高 30%。但在约 220 例 AVC 进展患者中,未发现与 Lp(a)浓度存在关联。这可能与未纳入 AVC 及 TAVR 患者、追踪期患者大量死亡等有关,未来需深入研究。

4.3 Lp(a)与动脉性脑卒中

Lp(a)具有家族遗传性,2~5 岁血清浓度稳定。研究^[24]显示,Lp(a)与儿童期动脉缺血性脑卒中(arterial ischemic stroke, AIS)、反复脑卒中的发生密切相关。流行病学调查^[25]发现,约 1/3 的 AIS 患儿有血栓倾向及凝血因子 V 和 Lp(a)异常。Goldenberg 等^[26]研究指出,Lp(a)值大于第 75 百分位数无脑卒中再发风险,但大于第 90 百分位数时再发脑卒中风险增加 14 倍,且 Apo(a)体积小于第 10 百分位数同为危险因素,此研究首次证实 Lp(a)浓度过高会增加再发 AIS 风险。

成年高 Lp(a)血症患者仍有脑卒中风险。Arnold 等^[27]的 BIOSIGNAL 研究发现,Lp(a)与小于 60 岁患者的动脉大血管脑卒中独立相关[每增加 $\log_{10}$ Lp(a), $OR=1.48$]。不同年龄脑卒中发病机制不同,儿童主要是 Lp(a)抑制纤维蛋白溶解系统及脑卒中后二次打击(先天性或结构性心脏病、凝血紊乱等);成年人是血管内斑块形成,以及 OxPL 促炎和 Apo(a)抗纤维蛋白溶解作用导致缺血事件;老年人是多种危险因素协同导致颅内和颈内血管斑块形成引发栓塞^[28]。

因多数患儿至青中年发生心血管事件时才确诊高 Lp(a)血症,故对相关风险儿童进行筛查极为迫切。

5 Lp(a)与静脉血栓的关系

Lp(a)与静脉血栓的关系尚存争议,多项研究^[8,29]及 2022 年欧洲指南^[30]均表明,其与静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)、下肢深静脉血栓、肺栓塞的形成无关。虽然 Lp(a)的结构与功能理

论上存在促进血栓形成的可能,但研究^[31]显示其血清浓度与 VTE 无关。观察性孟德尔研究^[32]也证实,Lp(a)与 VTE 无关。后续研究^[8,33]证实,Lp(a)促血栓形成作用仅限于动脉粥样硬化性血栓,且只抗纤维蛋白溶解。

然而近年亦有研究表明,Lp(a)与 VTE、肺栓塞等静脉血栓形成密切相关。Marston 等^[34]对 ODYSSEY 研究数据进行分析后发现,VTE 风险与 Lp(a)基础水平密切相关,与 LDL 无关。使用前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor, PCSK9i)4 个月后,Lp(a)水平与 VTE 风险密切相关。因此 Lp(a)与静脉血栓的关系亦有待进一步研究。

6 总结

Lp(a)因独特结构与凝血、纤维蛋白溶解功能紧密关联,在血栓形成、AVC 及动脉斑块形成中发挥作用,推动血栓性疾病发展。经 PCSK9i 治疗后,Lp(a)降低是否引发血小板反应性下降尚无定论^[35]。新型 RNA 药物如反义寡核苷酸 pelacarsen 和干扰小 RNA olpasiran,可特异性结合信使 RNA 抑制 Lp(a)生成,使 Lp(a)水平降低 95%。虽有研究^[36]表明,pelacarsen 不影响高 Lp(a)血症合并冠心病患者的血小板功能,但研究数量有限、样本量少。

此外,植入支架的高 Lp(a)血症患者是否需延长双联抗血小板治疗时间,即 Lp(a)与血小板受体关系,以及 Lp(a)仅与心血管系统动脉血栓形成相关而与外周 VTE 无关的内在机制,还有 Lp(a)降低时减少了人体必需凝血因子是否影响凝血功能,均有待进一步研究证实。

总体而言,Lp(a)结构与纤溶酶原相近,其结构中的 Apo(a)、oxLDL 能与血小板受体结合,具备相互作用的理论可能性。然而,近年来 Lp(a)与血栓性疾病的研究结果存在分歧,相关机制亟待深入探索。这不仅有助于冠心病、脑卒中及血栓性疾病的诊断与治疗,通过对全年龄段人群 Lp(a)的监测,还有望降低 MACE 发生率,为临床实践提供关键的理论支持。

参考文献

- [1] Coassin S, Chemello K, Khantalin I, et al. Genome-wide characterization of a highly penetrant form of hyperlipoprotein(a)emia associated with genetically elevated cardiovascular risk [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2022, 15(2):e003489.
- [2] Lacaze P, Bakshi A, Riaz M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in relation to lipoprotein(a) genotypes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(14):1287-1298.
- [3] Wang H, Hong CE, Lewis JP, et al. Effect of two lipoprotein(a)-associated genetic variants on plasminogen levels and fibrinolysis [J]. *G3 (Bethesda)*, 2016, 6(11):3525-3532.
- [4] Zhang Z, Rodriguez M, Zheng Z. Clot or not? Reviewing the reciprocal regulation between lipids and blood clotting [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(3):533-544.
- [5] Mayyas F, Bani Omar E. Plasma lipoprotein(a) and tissue plasminogen activator are associated with increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Heliyon*, 2022, 8(7):e09836.
- [6] Ugovšek S, Rehberger Likozar A, Levstec T, et al. Haplotype of the lipoprotein(a) gene variants rs10455872 and rs3798220 is associated with parameters of coagulation, fibrinolysis, and inflammation in patients after myocardial infarction and highly elevated lipoprotein(a) values [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2):736.
- [7] Dai W, Zhang H, Lund H, et al. Intracellular tPA-PAI-1 interaction determines VLDL assembly in hepatocytes [J]. *Science*, 2023, 381(6661):eadh5207.
- [8] Boffa MB. Beyond fibrinolysis; the confounding role of Lp(a) in thrombosis [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 349:72-81.
- [9] Kille A, Nüehrenberg T, Franke K, et al. Association of lipoprotein(a) with intrinsic and on-clopidogrel platelet reactivity [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2022, 53(1):1-9.
- [10] Ugovšek S, Šebestjen M. Lipoprotein(a)—The crossroads of atherosclerosis, atherothrombosis and inflammation [J]. *Biomolecules*, 2021, 12(1):26.
- [11] Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, et al. Lipoprotein(a)—Lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) may be needed to reduce cardiovascular disease 20% in secondary prevention; a population-based study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(1):255-266.
- [12] Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1):95-101.
- [13] Zhang Y, Jin JL, Cao YX, et al. Prognostic utility of lipoprotein(a) combined with fibrinogen in patients with stable coronary artery disease: a prospective, large cohort study [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1):373.
- [14] Loewenstein I, Lichtenstein D, Goldiner I, et al. Lipoprotein(a) levels in severe aortic stenosis referred for transcatheter aortic valve implantation compared to controls [J]. *JACC Adv*, 2024, 3(10):101264.
- [15] Bhatia HS, Ma GS, Taleb A, et al. Trends in testing and prevalence of elevated Lp(a) among patients with aortic valve stenosis [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 349:144-150.
- [16] Sticchi E, Giusti B, Cordisco A, et al. Role of lipoprotein(a) and LPA KIV2 repeat polymorphism in bicuspid aortic valve stenosis and calcification: a proof of concept study [J]. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(1):45-50.
- [17] Santangelo G, Faggiano A, Bernardi N, et al. Lipoprotein(a) and aortic valve stenosis: a casual or causal association? [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(2):309-317.
- [18] Obisesan OH, Kou M, Wang FM, et al. Lipoprotein(a) and subclinical vascular and valvular calcification on cardiac computed tomography: the atherosclerosis risk in communities study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(11):e024870.
- [19] Zheng KH, Arsenault BJ, Kaiser Y, et al. ApoB/ApoA-I ratio and Lp(a) associations with aortic valve stenosis incidence: insights from the EPIC-Norfolk prospective population study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(16):e013020.
- [20] Bhatia HS, Hurst S, Desai P, et al. Lipoprotein(a) testing trends in a large academic health system in the United States [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(18):e031255.
- [21] Wodaje T, Littmann K, Häbel 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.
- [22] Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(5):470-477.

- [4] Singhal M, Piloni RK, Gupta P, et al. Emerging role of computed tomography coronary angiography in evaluation of children with Kawasaki disease[J]. *World J Clin Pediatr*, 2023, 12(3):97-106.
- [5] Fukazawa R, Kobayashi T, Mikami M, et al. Nationwide survey of patients with giant coronary aneurysm secondary to Kawasaki disease 1999-2010 in Japan[J]. *Circ J*, 2017, 82(1):239-246.
- [6] Robinson N, Haran JB, Venkataraman R, et al. STEMI in an adolescent: a critical case of Kawasaki disease[J]. *Mil Med*, 2024 Nov 2; usae514.
- [7] Burns JC. The etiologies of Kawasaki disease[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(5):e176938.
- [8] Lane LC, Owen CJ, Cheetham T. Pathophysiology, diagnosis, and management of autoimmune polyglandular syndromes in childhood and adolescence[J]. *Springer*, 2024, 4(1):71-76.
- [9] Tutic E, Evey K. Kawasaki disease: recent diagnostics, treatment, and predictors for treatment failure and coronary artery involvement[J]. *Curr Emerg Hosp Med Rep*, 2023, 11(4):158-164.
- [10] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(17):e927-e999.
- [11] Hoggart C, Shimizu C, Galassini R, et al. Identification of novel locus associated with coronary artery aneurysms and validation of loci for susceptibility to Kawasaki disease[J]. *Eur J Hum Genet*, 2021, 29(12):1734-1744.
- [12] Frater JL. Analyte stability, instrumentation, and the red blood cell distribution width: comments on "red blood cell distribution width and tumor necrosis factor α for the early prediction of coronary artery lesion in Kawasaki disease: a retrospective study"[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(3):1295-1296.
- [13] 哈斯达尔·米地里别克, 刘志强, 杨玉春, 等. 川崎病患者冠状动脉病变的影响因素研究[J]. *重庆医学*, 2024, 53(4):498-501.
- [14] Morana E, Guida F, Andreozzi L, et al. Coronary arteries lesions in Kawasaki disease: risk factors in an Italian cohort[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(9):2010.
- [15] Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When children with Kawasaki disease grow up: myocardial and vascular complications in adulthood[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(21):1911-1920.
- [16] Gong X, Tang L, Wu M, et al. Development of a nomogram prediction model for early identification of persistent coronary artery aneurysms in Kawasaki disease[J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1):79.
- [17] 戚慧茹, 林瑶, 石琳. 川崎病合并冠状动脉瘤血管结构相关基因的研究进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2024, 51(2):105-108.
- [18] Li D, Chen X, Li X, et al. Effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in coronary aneurysms caused by Kawasaki disease in children: study protocol for a multicenter randomized clinical trial[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(7):1914-1923.
- [19] Maniot C, Newburger JW, Low T, et al. Low-molecular-weight heparin vs warfarin for thromboprophylaxis in children with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease: a pragmatic registry trial[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(10):1598-1607.
- [20] Mu ZL, Jiao FY, Xie KS. Interpretation of the JCS/JSCS 2020 guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2021, 23(3):213-220.
- [21] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(24):2812.
- [22] 崔青, 沈捷. 川崎病冠状动脉病变的手术治疗[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(10):789-793.
- [23] Anzai F, Yoshihisa A, Takeishi R, et al. Acute myocardial infarction caused by Kawasaki disease requires more intensive therapy: insights from the Japanese registry of All Cardiac and Vascular Diseases—Diagnosis Procedure combination[J]. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2022, 100(7):1173-1181.
- [24] Kusano N, Marutani S, Masumi H, et al. Acute myocardial infarction due to coronary artery aneurysm in a pediatric patient with Kawasaki disease[J]. *JPCCS*, 2022, 6(2):70-74.

收稿日期:2024-11-24

(上接第 506 页)

- [23] Kaiser Y, van der Toorn JE, Singh SS, 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.
- [24] de Boer LM, Wiegman A, van Gemert RLA, et al. The association between lipoprotein(a) levels and ischemic stroke in children: a case-control study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2024, 71(10):e31236.
- [25] deVeber GA, Kirton A, Booth FA, et al. Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 69:58-70.
- [26] Goldenberg NA, Bernard TJ, Hillhouse J, et al. Elevated lipoprotein(a), small apolipoprotein(a), and the risk of arterial ischemic stroke in North American children[J]. *Haematologica*, 2013, 98(5):802-807.
- [27] Arnold M, Schweizer J, Nakas CT, et al. Lipoprotein(a) is associated with large artery atherosclerosis stroke aetiology and stroke recurrence among patients below the age of 60 years: results from the BIOSIGNAL study[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(22):2186-2196.
- [28] Tsimikas S. Elevated lipoprotein(a) and the risk of stroke in children, young adults, and the elderly[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(22):2197-2200.
- [29] Gressenberger P, Posch F, Adelsmayr G, et al. Lipoprotein(a) is not associated with thrombus burden derived from CT pulmonary angiography in patients with acute pulmonary embolism[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):25962.
- [30] 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.
- [31] Spasić I, Ubavić M, Šumarac Z, et al. Influence of lipid metabolism disorders on venous thrombosis risk[J]. *J Med Biochem*, 2021, 40(3):245-251.
- [32] Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, et al. Phenotypic characterization of genetically lowered human lipoprotein(a) levels[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(25):2761-2772.
- [33] Ding WY, Protty MB, Davies IG, et al. Relationship between lipoproteins, thrombosis, and atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(3):716-731.
- [34] Marston NA, Gurmu Y, Melloni GEM, et al. The effect of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibition on the risk of venous thromboembolism[J]. *Circulation*, 2020, 141(20):1600-1607.
- [35] Schol-Gelok S, Galema-Boers JAMH, van Gelder T, et al. No effect of PCSK9 inhibitors on D-dimer and fibrinogen levels in patients with familial hypercholesterolemia[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108:1412-1414.
- [36] Karwowska-Prokopczuk E, Li L, Yang J, et al. On-treatment platelet reactivity through the thromboxane A₂ or P₂Y₁₂ platelet receptor pathways is not affected by pelacarsen[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2023, 56(2):226-232.

收稿日期:2024-11-29