

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.17.048

· 专论与综述 ·

类风湿性关节炎患者心血管并发症与脂蛋白 a 的相关性研究进展 *

高 婷¹ 孙晓丽² 王 岚¹ 张进进^{2Δ} 付玉华³

(1 兰州军区乌鲁木齐总医院检验科 新疆 乌鲁木齐 830000; 2 兰州军区乌鲁木齐总医院输血科 新疆 乌鲁木齐 830000;

3 新疆维吾尔自治区人民医院北院检验科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要: 类风湿性关节炎(RA)是成人常见的系统性炎症反应性疾病,其常见致命并发症为心血管病变,与脂代谢异常有关,其中脂蛋白 a(Lp-a)近来发现是一种独立的心血管疾病危险因素,也有大量实验证实 Lp-a 水平在 RA 患者中异常升高。Lp-a 不仅与心血管病变具有直接关系,也与 RA 患者的全身性炎症反应进程息息相关。Lp-a 的基因编码具有丰富的多态性,影响着 Lp-a 的不同亚型的产生与表达,并进一步影响了 Lp-a 的生理功能。另一方面,尽管 Lp-a 的基因型特征与表现型特征差异明显,但其水平一般具有稳定性,不易受饮食、药物或代谢水平影响。但近几年发现,在系统性炎症疾病如 RA 发生时,Lp-a 水平会异常增高,从而影响 RA 患者的炎症反应进程与心血管并发症的发生,对 RA 患者来说,Lp-a 是一项值得长期关注的 CVD 并发症评估因素。

关键词: 类风湿性关节炎;心血管病;脂蛋白 a;系统性炎症反应

中图分类号: R593.22; R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)17-3389-04

Research Progress on the Association between Cardiovascular Complications and Lipoprotein(a) in Rheumatoid Arthritis Patients*

GAO Ting¹, SUN Xiao-li², WANG Lan¹, ZHANG Jin-jin^{2Δ}, FU Yu-hua³

(1 Department of Laboratory, Urumqi General Hospital of Lanzhou Military Region, Urumqi, Xinjiang, 830000, China;

2 Department of Transfusion, Urumqi General Hospital of Lanzhou Military Region, Urumqi, Xinjiang, 830000, China;

3 Department of Laboratory, North Branch of Xinjiang People's Hospital, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT: Rheumatoid arthritis is a common systematic inflammation disease in adults. The increasing mortality rate of RA patients was mainly caused by cardiovascular diseases (CVD). Possible mechanisms involved in RA progress could be lipid metabolism disorders, and elevated lipoprotein (a), called as Lp-a, was identified as an independent risk factor for CVD. Many papers have reported that Lp-a was related with CVD complications and the inflammation reaction in RA patients. Lp-a gene shows a highly polymorphism and relates with Lp-a synthesis, subtypes and function. Besides, Lp-a levels in serum remain fairly stable, not related with the different gene types in individuals. Also Lp-a are not influenced by diet or treatment for lipid metabolisms. In recent years, the relationship between Lp-a and CVD was reported in chronic inflammatory diseases, such as RA, and an elevated Lp-a level might be correlated with CVD development and systemic inflammation. So Lp-a could be useful for evaluating CVD risk in RA patients.

Key words: Rheumatoid arthritis; Cardiovascular disease; Lipoprotein(a); Systemic inflammation

Chinese Library Classification(CLC): R593.22; R446.11 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)17-3389-04

前言

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种病因未知的系统性自身免疫性疾病,成人发病率约为 0.5-1%。RA 在所有人类种群中均有发病,北美发病率高于亚洲国家^[1,2]。RA 的典型表现是关节及滑膜的慢性炎症,但其并发症如心血管病(cardiovascular disease, CVD)等对预后影响更大。RA 患者最终致死的主要原因为后期并发症如冠心病(coronary heart disease,

CHD)等,这些并发症的发生与不断累积的进展型动脉粥样硬化密切相关,这种粥样硬化常为亚临床级表现而不醒目,且 RA 患者冠心病的发生与其他已知心血管危险因素无关^[3]。作为一种自身免疫性疾病,RA 的发病有多种已知和未知的危险因素交互参与,炎症反应是其中极为关键的一环,例如前述心血管病变及粥样硬化的发生过程中就有炎症的参与,其可能的病理生理机制为炎症相关的脂代谢紊乱^[4]。

脂代谢异常与动脉粥样硬化密切相关,可导致 CVD 的发

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2015211C240)

作者简介:高婷(1979-),本科,主管技师,主要研究方向:检验医学 & 分子生物学,电话:13609997818, E-mail: zlmgt@163.com

Δ 通讯作者:张进进(1980-),硕士,主治医师,主要研究方向:免疫细胞治疗与干细胞免疫调节, E-mail: 13319805828@qq.com

(收稿日期:2016-07-30 接受日期:2016-08-23)

病风险增高^[9]。据调查显示,早期与晚期 RA 患者均伴有脂代谢异常。尽管具体机制尚未阐明,但脂代谢异常与急性时相炎症反应与 RA 早期动脉粥样硬化相关已被证实^[6],如活跃期或未治疗的 RA 患者常表现为促动脉硬化样的脂代谢特征即 HDL 降低。除了血脂含量高低外,其脂颗粒大小与密度也有很重要的临床指导意义。如低密度脂蛋白 (Low density lipoprotein, LDL)水平与 CVD 发病密切相关,而高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL)则可阻止动脉粥样硬化发生。HDL 颗粒可逆向转运胆固醇,发挥心脏保护作用,但小而致密的 LDL 更易于掺入血管内皮细胞而发生氧化改变。已证实 RA 患者的 HDL 水平降低而小而致密的 LDL 水平升高^[7]。早期未治疗的 RA 患者检测结果也表明小而密的 LDL 颗粒水平升高。有趣的是, RA 患者经对症而非降脂药物治疗后可改善其脂代谢异常^[8],如有发现表明,RA 患者经低剂量糖皮质激素治疗后 HDL 值升高,LDL 与甘油三酯不变,可显著有益于心血管系统^[9],这些结果表明脂代谢异常继发于 RA 患者的慢性炎症反应,而非始动因素。

常见的脂代谢异常并不足以解释 RA 患者 CVD 风险升高的真正原因。研究表明,炎症环境中脂肪颗粒的结构会发生改变,无疑也会影响其功能^[4]。如近来证实的心血管疾病独立风险因子脂蛋白 a(Lipoprotein a, Lp-a)升高等也有相当重要的炎症指标意义。有报道称 RA 患者中可检测到大部分患者伴有 Lp-a 升高,即 Lp-a 可能与 RA 患者发病机制中的炎症反应过程息息相关^[10,11]。现将脂蛋白 a 与 RA 患者的发病相关性研究进展总结如下。

1 Lp-a 的基因型与表现型特征

1.1 Apo(a)基因多态性与 Lp-a

人血浆 Lp-a 水平具有稳定遗传性,这种遗传特性与相关蛋白的基因多态性有关。Lp-a 由 Berg 在 1963 年首先阐述为 LDL 的变异体,Lp-a 与 LDL 类似,由胆固醇酯核心结构与载脂蛋白构成,胆固醇酯核心与载脂蛋白 ApoB-100 结合,之后再连接另一种糖蛋白即载脂蛋白 a(Apolipoprotein-a, Apo(a),编码基因为 LPA),Apo(a)是纤溶酶原家族的一种糖蛋白,两种载脂蛋白的羧基末端经由一个二硫共价键相连。ApoB 常为疏水性,部分插入至 Lp-a 的脂质部分,而 Apo(a)则为亲水性,富含糖类并带有大量电荷,内部有许多重复环形结构称为 Kringles(K),其 K4-2 在环形结构中可出现 3-40 余次重复不等,不同的 K4-2 序列重复次数形成了 LPA 基因与蛋白多样性,导致了 Apo(a)的分子量位于 200-800 KD 之间,故 LPA 基因表达可评估 Lp-a 在血浆内的表达水平。

LPA 的基因多样性中,LPA 的纯合子遗传较为罕见,如高加索人种中约有 94%为杂合子遗传特征^[12]。一般认为小分子 LPA 基因可产生比大分子基因更易于从肝细胞分泌出来的 Lp-a 颗粒。但杂合基因中的小 LPA 等位基因并不能最终决定 LPA 产物为小分子量,即 LPA 等位基因之间可互相影响,最终决定血清 Lp-a 的表达水平。除了 LPA 基因对 Lp-a 产物颗粒具有重要影响外,还有其他一些基因也对 Lp-a 的产物大小影响显著,如当 LPA 基因上游 1kb 处的五核苷酸重复序列(pentanucleotide repeat, PNR)>8 时,LPA 基因与 PNR 可做联合指标

预测对高加索人群的 Lp-a 水平^[12]。此外,LPA 基因启动子区域的 C/T 突变以及其他一些单核苷酸多态性改变 (single nucleotide polymorphism, SNP)也与 Lp-a 颗粒大小相关^[13]。

此外,对不同人群(包括南亚,中国与高加索人群)LPA 基因位点的整体性分析表明^[14],SNP rs10455872 常出现于高加索人群,该 SNP 与 Lp-a 及 K4 重复次数有关;而 SNP rs6415084 则对三种人群的 Lp-a 与 K4 亚单位数量均有影响。SNP 与 LPA 长度多态性可预测部分人群的 Lp-a 水平,相关性比例分别为高加索 36%,中国人 27%,南亚 21%。近年来,又有鉴定出 9 个 SNP 位点与约 30%的 Lp-a 水平相关,其中 SNPs rs3798220 与 rs10455872 对 Lp-a 的影响显著,而不同义突变 SNP rs3798220 则对 Apo(a)蛋白水平影响确切^[15]。但不同报道中对 SNP 或 LPA 基因对 Lp-a 产物大小的影响均不尽相同,这说明依靠目前已知的这些因素如 LPA 基因中 K4 重复序列的拷贝数与 LPA 基因的多种变异来预测 Lp-a 水平尚不够现实,也说明后续寻找 Lp-a 的广谱标记改变的重要性。另有一些研究表明非裔人群中 K4 重复序列长度与常见一些 SNP 位点有关,这一点在华裔与南亚人群中都得到了证实^[16]。但 LPA 的 SNP 改变与动脉硬化无直接相关性。

1.2 不同 LPA 等位基因与 Lp-a 水平

血清 Lp-a 水平反映的是总的循环系统中 Lp-a 颗粒的水平,但未体现 Apo(a)片段大小的影响。事实上,由于 LPA 基因的杂合性,个体 Lp-a 水平也往往是两种不同大小 Lp-a 分子的综合水平。不同 Apo(a)亚型的分布比例不同,也会显著影响个体罹患 CVD 等疾病的风险。Apo(a)的大小多样性是由于基因型不同所致,即 LPA 等位基因的不同大小影响着其基因型与表现型特征,故对 Lp-a 等位基因的检测可预测 Lp-a 亚型特征,进而实现 Lp-a 的风险评估。

Lp-a 亚型的鉴定方法有 SDS 凝胶电泳加免疫印迹法,近来发现采用脉冲电场凝胶电泳 (Pulsed field gel electrophoresis, PFGE) 与实时定量 PCR (real-time polymerase chain reaction, RT-PCR)法可测定 LPA 的多态性^[17]。PFGE 法可精确区分并定量不同 LPA 的 K4 亚基,并可鉴定出沉默的 LPA 等位基因。如 PFGE 法鉴定结果表明约 11%的印度人有不表达的 LPA 等位基因^[14]。另有数据得出,非裔美国人与高加索人中小分子 LPA 基因合并 Lp-a 水平升高时与冠脉疾病显著相关^[16],尽管也有非裔人群的 Lp-a 与 CVD 风险无关的报道,但这些结论往往是概而论之,未区分 Lp-a 分子量水平或 Apo(a)亚型。对以往数十项研究的数万名研究对象数据分析证实^[14],小 Apo(a)与 CHD 具有相关性。尽管不同实验得到的风险数据有差异,但总体上,小 Apo(a)人群的 CHD 或缺血性中风的风险率要高出 2 倍。另有 6 组实验证实小分子 Apo(a)的缺血性中风的相对风险率为 2.14,另一项多种族群队列研究结果分析了西班牙裔、非裔美国人与高加索人,证实 Lp-a 是一种独立的缺血性中风风险因子,且男性及非裔美国人的 Lp-a 水平与缺血性中风的风险相关性最大^[16]。

上述这些研究结果表明,首先,小分子 Lp-a 的多态性更为显著,故相关小 LPA 的基因检查更有预测意义;其次,相关基因的 SNP 变异与 Lp-a 表达水平切实相关;再次,小分子 Apo(a)与 CVD 具有相关性,但 LPA 基因型与冠心病的发生未见直接相关性。

2 Lp-a 的表达规律与浓度变化

人体血清中的 Lp-a 浓度常终生维持稳定,除了遗传因素外,还因 Lp-a 的代谢不受饮食及常见降脂药物影响,目前仅发现尼克酸(烟酸)与阿司匹林等极少数药物可降低血清中 Lp-a 水平。Lp-a 的产生过程直接影响着血浆 Lp-a 浓度,动物模型实验证实肝细胞表面可合成 Apo(a)与 Apo-B 复合体,后者再结合胆固醇形成 Lp-a 颗粒。也有人认为 Lp-a 合成在细胞内完成,故具体的 Lp-a 合成机制尚有待进一步阐明。小分子 LPA 基因常伴有高水平的 Lp-a 表达,并导致心血管疾病风险增高,但 Lp-a 水平与 CVD 风险并非线性相关,非线性比例的原因主要是 Lp-a 在不同个体与种群间的分子量分布存在差异^[18]。有调查显示,不同个体间 Lp-a 水平差异显著,不同种群间 Lp-a 水平也有显著差异,如非裔人群包括美国非裔人群中几种 Lp-a 亚型的水平均高于其他种群。基于不同遗传特征的人类种群的 Lp-a 水平差异也比较显著,如高加索人种最低,西班牙裔、华人与日本人次之,而黑人最高^[19]。

尽管个体 Lp-a 水平一般维持不变,但在急性应激反应与慢性炎症或其他急性时相反反应时会导致 Lp-a 水平升高。如有报道证实 RA 患者的 Lp-a 水平升高,且 RA 患者的 Lp-a 水平与颈动脉内膜中层增厚有关^[20]。RA 患者的 Lp-a 水平升高可能与炎症直接相关,也可能是基因高表达所致。有趣的是,活动期与未治疗 RA 患者的脂代谢异常经糖皮质激素,对症状及抗 TNF 等抗炎治疗后可得到显著改善,但 Lp-a 水平仍居高不下^[20]。表明脂代谢异常与疾病活动度相关,但高 Lp-a 血症受遗传影响较大。另一方面,也有研究表明甲氨喋呤或甲氨喋呤联合抗 TNF 治疗可以降低 RA 患者的 Lp-a 水平^[21],托珠单抗(IL-6 受体单抗)也可降低 Lp-a 水平^[22]。即 Lp-a 水平与系统性炎症具有相关性,或这些治疗对 Lp-a 的下调机制未知。故对 LPA 的遗传多样性及 Lp-a 的不同 Apo(a)亚型与 RA 患者血管粥样硬化的相关性尚有待研究。

3 Lp-a 表达水平与类风湿关节炎

RA 等系统性炎症性疾病发生时,可导致动脉硬化,包括脂肪纹启动,增加斑块形成乃至 CVD 的发生。动脉硬化的发生离不开多种细胞因子、活性分子及促炎细胞的调节。也有很多急性时相反反应物参与,如 C 反应蛋白,纤维蛋白原及血清淀粉样蛋白等,以及其他炎症因子如穿孔素(Pentraxin3, Ptx-3),脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)等。数据显示当 Lp-a 浓度超过 300mg/L 时,CVD 发生比例增加^[23],原因可能是 Lp-a 与纤溶蛋白酶原结构相似,从而竞争性抑制纤溶酶原在血栓溶解过程中的纤溶级联反应^[24],发生促凝改变。也可能是由于 Lp-a 与 LDL 结构类似但并不与 LDL 受体结合^[25],导致组织胆固醇累积,并在被巨噬细胞捕获吞噬后转变为泡沫细胞,成为粥样斑块前体。LPA 基因表达元件与炎症因子 IL-6 等调节有关,Lp-a 也可刺激血管内皮细胞与平滑肌细胞以及单核与巨噬细胞中促炎因子的释放。其中氧化磷脂(oxidized phospholipid, OxPL)具有很强的促炎作用,且 Lp-a 为其转运载体。小分子 Lp-a 人群的 OxPL 与 Lp-a 水平更具有相关性。OxPL 可影响细胞氧化还原反应状态并激活促炎

因子基因表达,导致血管内炎症级联反应^[26]。这表明 Lp-a 与炎症反应具有协同作用,该协同作用在不同种群间也存在差异。此外,也有研究^[27]对 RA 患者经单抗治疗后的脂代谢水平进行比较,证实托珠单抗对高 Lp-a 的疗效好于阿达木单抗,但也会导致 LDL 与 HDL 的水平升高。

系统性的炎症反应不仅导致各类循环或系统炎症指标的异常,也影响着 Lp-a 基因的表达,非裔美国人中,CRP 与纤维蛋白原与小分子 Lp-a 水平密切相关;高加索人的 Lp-PLA2 升高与小 Lp-a 增高有关^[27]。血清淀粉样蛋白是一种系统性炎症因子,其升高与高水平的小分子 Lp-a 在非裔美国人中密切相关^[28]。上述结果表明 Lp-a,尤其是小分子 Lp-a 与炎症反应对 RA 患者血管粥样硬化的发生具有促进效应。小分子 Lp-a 致病性更高是由于其更易于结合氧化磷酸酯,从而通过赖氨酸锚定并结合纤维蛋白最终粘附于血管内壁,还可能因抑制纤溶蛋白活性进而导致血栓发生。但 RA 等系统性炎症如何影响人群的 Lp-a 水平尚有待研究。

4 结论与展望

RA 患者常伴有慢性系统性炎症反应,可因脂蛋白结构与功能改变而导致不断加重的血管粥样硬化。对 Lp-a 与 RA 患者的心血管风险的相关性研究可促进 RA 患者的风险因子定量评估,故目前亟待实行进一步的 RA 心血管风险与脂蛋白水平的定量关系研究。尽管 Lp-a 首次被发现于约 50 年前,且与 CVD 风险确切,但其具体机制仍未阐明。实验技术与方法的改进使我们了解到 LPA 与其他 Lp-a 相关基因的表达规律,表明 Lp-a 水平升高与 K4 重复序列减少与基因变异有关。相关研究结果还证实,小分子 Apo(a)与 CVD 风险增加有关,但具体原因尚进一步探讨。Lp-a 水平及炎症反应对 Lp-a 的影响在不同种群之间的差异及其原因也仅得到部分阐明。总之,这些进展使我们明确了 Lp-a 与 RA 等炎症性疾病的相关性,但对特异性 Lp-a 及其基因与 RA 患者并发 CVD 的机制进行更深入的探讨。

参考文献(References)

- [1] Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review [J]. Semin Arthritis Rheum, 2006, 36(3): 182-188
- [2] Li R, Sun J, Ren LM, et al. Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China: a large-scale cross-sectional survey in Beijing [J]. Rheumatology (Oxford), 2012, 51(4): 721-729
- [3] Avouac J, Meune C, Gobeaux C, et al. Inflammation and disease activity are associated with high circulating cardiac markers in rheumatoid arthritis independently of traditional cardiovascular risk factors [J]. J Rheumatol, 2014, 41(2): 248-255
- [4] Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions [J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(4): 460-469
- [5] Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta analysis [J]. JAMA, 2012, 307(12): 1302-1309

- [6] Hahn BH, Grossman J, Chen W, et al. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia[J]. *J Autoimmun* 2007, 28(2-3): 69-75
- [7] Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidaemia in rheumatological autoimmune diseases[J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2011, 5: 64-75
- [8] Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2009, 38(5): 372-381
- [9] García C, Nolla JM, Valverde J, et al. High HDL-cholesterol in women with rheumatoid arthritis on low-dose glucocorticoid therapy[J]. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(9): 686-692
- [10] Gómez C, Nolla JM, Valverde J, et al. Conventional lipid profile and lipoprotein (a) concentrations in treated patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(7): 1365-1370
- [11] Zhang C, Li X, Niu D, et al. Increased serum levels of β 2-GPI-Lp(a) complexes and their association with premature atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(15): 1332-1336
- [12] Rubin J, Kim HJ, Pearson TA, et al. Apo (a) size and PNR explain African American- Caucasian differences in allele-specific apo(a) levels for small but not large apo(a)[J]. *J Lipid Res* 2006, 47(5): 982-989
- [13] Arai K, Luke MM, Koschinsky ML, et al. The I4399M variant of apolipoprotein(a) is associated with increased oxidized phospholipids on apolipoprotein B-100 particles [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(2): 498-503
- [14] Lanktree MB, Anand SS, Yusuf S, et al. Comprehensive analysis of genomic variation in the LPA locus and its relationship to plasma lipoprotein(a) in South Asians, Chinese, and European Caucasians[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(1): 39-46
- [15] Ronald J, Rajagopalan R, Cerrato F, et al. Genetic variation in LPAL2, LPA, and PLG predicts plasma lipoprotein (a) level and carotid artery disease risk[J]. *Stroke*, 2011, 42(1): 2-9
- [16] Deo RC, Wilson JG, Xing C, et al. Single-nucleotide polymorphisms in LPA explain most of the ancestry-specific variation in Lp(a) levels in African Americans[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e14581
- [17] Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein (a) and increased risk of myocardial infarction[J]. *JAMA*, 2009, 301(22): 2331-2339
- [18] Rubin J, Paultre F, Tuck CH, et al. Apolipoprotein [a] genotype influences isoform dominance pattern differently in African Americans and Caucasians[J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(2): 234-244
- [19] Kurian AK, Cardarelli KM. Racial and ethnic differences in cardiovascular disease risk factors: a systematic review [J]. *Ethn Dis*, 2007, 17(1): 143-152
- [20] Missala I, Kassner U, Steinhagen TE. A Systematic Literature Review of the Association of Lipoprotein (a) and Autoimmune Diseases and Atherosclerosis[J]. *Int J Rheumatol*, 2012, 2012: 480784
- [21] Hjeltnes G, Hollan I, Forre O, et al. Serum levels of lipoprotein(a) and E-selectin are reduced in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or methotrexate in combination with TNF- α inhibitor [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(3): 415-421
- [22] M Krone W, Laudes M. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e14328.31
- [23] Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein (a): resurrected by genetics [J]. *J Intern Med*, 2013, 273(1): 6-30
- [24] Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein (a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and nonvascular mortality[J]. *JAMA*, 2009, 302(4): 412-423
- [25] Liu L, Boffa MB, Koschinsky ML. Apolipoprotein(a) inhibits in vitro tube formation in endothelial cells: identification of roles for Kringle V and the plasminogen activation system [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e52287
- [26] Tsimikas S, Witztum JL. The role of oxidized phospholipids in mediating lipoprotein(a) atherogenicity[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2008, 19(4): 369-377
- [27] Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A, et al. Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015[Epub ahead of print]
- [28] Enkhmaa B, Anuurad E, Zhang W, et al. Association of Lp-PLA(2) activity with allele specific Lp (a) levels in a bi-ethnic population[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(2): 526-530
- [29] Enkhmaa B, Anuurad E, Ozturk Z, et al. Differential associations of serum amyloid A and pentraxin-3 with allele-specific lipoprotein(a) levels in African Americans and Caucasians[J]. *Trans Res*, 2011, 158(2): 92-98