

# 清除血浆脂蛋白 a 防治心血管疾病的研究进展

徐锡浩 齐超 任佳君 黎子微 李炳鑫 王珺楠

**【摘要】** 脂蛋白 a 是心血管疾病的独立危险因素,脂蛋白 a 水平升高会导致动脉粥样硬化性心血管疾病的发生。清除血浆脂蛋白 a(LA)是一种安全有效的体外治疗方式,可以减少血液中的脂蛋白 a。该文介绍 LA 的相关临床研究,以期对心血管疾病防治提供新的思路和方法。

**【关键词】** 脂蛋白 a;脂蛋白清除;心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.04.003

脂蛋白 a[Lp(a)]是心血管疾病的独立危险因素,其水平受药物、饮食、生活方式的影响较小,清除血浆脂蛋白 a(LA)被认为是降低脂蛋白 a 水平的重要手段。

## 1 Lp(a)导致心血管疾病

Lp(a)是 1963 年发现的一种复杂的具有多态性的脂蛋白,由低密度脂蛋白颗粒与载脂蛋白 A 共价结合而成。Lp(a)水平升高是导致心血管疾病的独立危险因素<sup>[1-2]</sup>,其通过抗纤维蛋白溶解、促进血栓形成和加速血管内膜沉积来增加心血管风险<sup>[3-4]</sup>。积极降低 Lp(a)能使心血管患者获益,但仍需要深入研究。他汀类药物对 Lp(a)的影响有限,且对不同患者的疗效差异较大。烟酸被证明可降低 Lp(a),但在临床试验中发现其不良反应明显增加。欧洲药品管理局针对烟酸的 HPS2-THRIVE 试验显示,烟酸并未减少主要心血管不良事件(MACE),严重非致命性不良反应的发生率反而更高<sup>[5]</sup>。目前,有关降低 Lp(a)的药物的研究有限。与大多数脂蛋白不同,Lp(a)不能通过适当的饮食与运动而降低。

## 2 LA 概况

LA 指体外通过沉淀、吸附和过滤等不同系统去除血液循环中的脂蛋白,通常用于不能通过生活方式或药物治疗将血脂降低到正常水平的高脂血症患者,如纯合家族性高胆固醇血症和严重高胆固醇血症。LA 可以体外清除低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和 Lp(a)<sup>[6]</sup>,突破了传统降脂治疗的局限

性。有些国家已设立了专门的 LA 中心,但我国由于对 LA 认识不够和价格昂贵等原因还未推广应用。目前,有 5 种脂蛋白清除技术可以消除血液中不同种类的脂蛋白<sup>[7]</sup>,其中最值得关注的是以降低 Lp(a)水平、减少心血管疾病发生为目标的 LA 技术。

## 3 LA 的发展及相关研究

### 3.1 LA 的发展

高脂血症患者就诊时,通常会选择药物治疗,很少有医疗机构会选择 LA 进行降脂治疗。在以往的治疗经验中,只有当家族性高胆固醇血症患者罹患动脉粥样硬化的风险极高时,临床医生才会将 LA 作为预防心血管疾病发生的治疗措施,而对于单纯 Lp(a)升高的患者,LA 的预防和治疗作用一直没有被认可。随着大量临床研究的开展,世界各地的卫生组织陆续推出了相关指南。2008 年德国联邦联合委员会(GBA)首次提出将 Lp(a)水平 > 60 mg/dL 作为进行 LA 的唯一指标,并给予医保报销<sup>[8]</sup>。英国心脏康复指南建议,冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者进行规律的降脂药物治疗后,Lp(a)水平仍 > 600 mg/L,应该及时进行 LA 治疗。LA 降低 Lp(a)的作用逐渐受到重视。

### 3.2 LA 降低 Lp(a)水平的证据

2011 年,德国 LA 中心(GLAR)启动。GLAR 通过前瞻性研究分析了接受 LA 治疗的患者信息,信息包括 2012 年至 2015 年 68 个中心共 15 167 条数据,发现入组患者血 Lp(a)水平降低 70.4%<sup>[9]</sup>。多个单中心回顾性研究提示,LA 可有效降低 Lp(a)水平 60%~80%。Jaeger 等<sup>[10]</sup>第一次用纵向队列研究的方法描述了心血管疾病患者的亚组,研究表

明相对于单纯应用降脂药物,LA 能更有效的预防患者发生 MACE,这显示了 LA 预防心血管事件的潜力。但 GBA 在近期的指南中指出,需要额外的前瞻性数据来证明 LA 的有效性和合理性。从科学角度来看,随机对照试验是研究 LA 降低 Lp(a)水平进而减少心血管疾病发生的最佳方法,但这种方法不符合伦理学要求。因此,随后的 Pro(a)LiFe 研究根据 GBA 的要求,纳入了 170 例因 Lp(a)-高脂血症和进行性心血管疾病进行 LA 的患者,比较患者 LA 治疗前 2 年和治疗后 2 年的不良心血管事件发生率。研究表明,心血管事件发生率从 41%下降到 9% ( $P < 0.01$ )<sup>[11]</sup>。

由于 LA 同时降低了 LDL-C 和 Lp(a)的水平,无法明确 LA 的治疗效果是否仅与降低 Lp(a)相关。Von Dryander 等<sup>[12]</sup>的研究显示,与单纯 LDL-C 升高的患者相比,单纯 Lp(a)升高的患者应用 LA 治疗后心血管事件发生率显著降低。有些研究在试验前应用足量降脂药物降低 LDL-C 水平,从而明确 LA 的治疗效果是否仅与 Lp(a)降低相关。Roeseler 等<sup>[13]</sup>通过药物治疗将入组患者的 LDL-C 维持在 1.72 mmol/L 左右,然后对患者进行为期 5 年的前瞻性调查,最终得出 LA 通过减少 Lp(a)降低心血管疾病的发生率。此外,欧洲一项前瞻性、多中心的研究,以 Lp(a)显著升高的心血管疾病患者为研究对象,将患者分为单纯进行 LA 和单纯接受降脂药物治疗两个亚组,以至少发生 60 例不良心脏事件为随访终点,这项研究目前正在进行中<sup>[14]</sup>。近期一项前瞻性随机对照研究,首次采取随机对照的方法证明了 LA 治疗 Lp(a)升高的心绞痛患者的可行性<sup>[15]</sup>,该研究虽然样本量较小,但仍具有参考价值。此外,欧洲血液穿刺协会通过多中心回顾性研究分析 LA 治疗前和治疗过程中 Lp(a) > 60 mg/dL 的慢性缺血性心脏病患者的 MACE 发生率,发现 MACE 发生率降低 74%<sup>[16]</sup>。这些研究证明 LA 可以通过降低 Lp(a)水平减少心血管疾病的发病率。

### 3.3 LA 的实施

临床上对于 LA 间隔没有严格的规定。LA 通常每周或每 2 周进行 1 次,每次治疗时间 1.5~4 h<sup>[17]</sup>。LA 降低 Lp(a)的水平与治疗总时间相关,几乎所有患者的 Lp(a)水平都持续下降,单采前 Lp(a)水平越高的患者治疗后 Lp(a)反弹的可能性越小<sup>[18]</sup>,且 Lp(a)的反弹与其他载脂蛋白无关。有

研究对 15 例 Lp(a) > 50 mg/dL 的患者进行常规 LA 治疗,证实 LA 过程中 Lp(a)水平变化与 LDL-C 的水平无关。当 LA 对 Lp(a)清除效率降低或者患者出现严重不良反应时,应该及时更换 LA 方式。更换时如无特殊禁忌,不必担心更换 LA 方式导致治疗中断。

LA 已在临床成功应用了 30 余年,其安全性在全球范围内得到认可,但也会引起少数不良反应:(1)LA 降低血液中纤维蛋白原和铁蛋白水平,引起出血和铁缺乏;(2)带负电的葡聚糖硫酸酯纤维素(DSC)会激活激肽系统,导致缓激肽的产生和严重的低血压,建议在接受基于 DSC 的 LA 治疗时,用血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)代替血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI);(3)在 LA 间期,Lp(a)与内皮损伤部位结合会促使止血因子释放,可能导致严重的凝血事件,建议对 Lp(a)水平较高的患者给予高剂量的抗凝药物治疗<sup>[19]</sup>。

## 4 展望

近年来出现了较多针对 Lp(a)分子靶点的新型化合物,如洛米他滨、麦普麦森、PCSK9 抑制剂和高密度脂蛋白增强剂等。这些新药物有望与 LA 联合治疗严重的高脂血症。Zenti 等<sup>[20]</sup>的一项观察性研究证明了 LA 与 PCSK9 抑制剂联合治疗的有效性。另外,针对合并 Lp(a)升高的心血管疾病的新型药物目前正在研发中,如针对主动脉瓣狭窄合并高 Lp(a)患者的药物<sup>[21]</sup>。期待这些药物的研发能为 Lp(a)升高的高脂血症患者的心血管疾病预防提供新的方向。

## 参 考 文 献

- [1] Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases[J]. Cardiovasc Drugs and Ther, 2016, 30(1):87-100.
- [2] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status[J]. Eur Heart J, 2010, 31(23):2844-2853.
- [3] Franchini M, Capuzzo E, Liumbruno GM. Lipoprotein apheresis for the treatment of elevated circulating levels of lipoprotein (a): a critical literature review [J]. Blood Transfus, 2016, 14(5):413-418.
- [4] Bucci M, Tana C, Giamberardino MA, et al. Lp(a) and cardiovascular risk: investigating the hidden side of the moon [J]. Nutr Metab and Cardiovasc Dis, 2016, 26(11):980-986.
- [5] HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified

- muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(17):1279-1291.
- [6] Julius U. History of lipidology and lipoprotein apheresis[J]. *Atheroscler Suppl*, 2017, 30:1-8.
- [7] Robinson JG, Farnier M, Krempf MA, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16):1489-1499.
- [8] Klingel R, Heibges A, Fassbender C, et al. Prevention of cardiovascular complications in patients with Lp (a)-hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease by long-term lipoprotein apheresis according to German national guidelines[J]. *Clin Res Cardiol Suppl*, 2017, 12 (Suppl 1):38-43.
- [9] Heigl F, Hettich R, Lotz N, et al. Clinical benefit of long-term lipoprotein apheresis in patients with severe hypercholesterolemia or Lp (a)-hyperlipoproteinemia with progressive cardiovascular disease [J]. *Clin Res Cardiol Suppl*, 2015, 10:8-13.
- [10] Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events[J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2009, 6 (3):229-239.
- [11] Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein (a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study [J]. *Circulation*, 2013, 128 (24): 2567-2576.
- [12] Von Dryander M, Fischer S, Passauer J, et al. Differences in the atherogenic risk of patients treated by lipoprotein apheresis according to their lipid pattern[J]. *Atheroscler Suppl*, 2013, 14(1):39-44.
- [13] Roeseler E, Julius U, Heigl F, et al. Lipoprotein apheresis for lipoprotein (a)-associated cardiovascular disease: prospective 5 years of follow-up and apo(a) characterization [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36 (9): 2019-2027.
- [14] Hohenstein B, Julius U, Lansberg P, et al. Rationale and design of MultiSELEct: a European multicenter study on the effect of lipoprotein(a) elimination by lipoprotein apheresis on cardiovascular outcomes[J]. *Atheroscler Suppl*, 2017, 30: 180-186.
- [15] Khan TZ. Can lipoprotein apheresis offer a therapeutic role in the management of patients with refractory angina and raised lipoprotein(a)? [J]. *Ther Apher and Dial*, 2018, 22(1):5-7.
- [16] Bigazzi F, Sbrana F, Berretti D, et al. Reduced incidence of cardiovascular events in hyper-Lp(a) patients on lipoprotein apheresis. The G. I. L. A. (Gruppo Interdisciplinare Aferesi Lipoproteica) pilot study[J]. *Transfus Apher Sci*, 2018, 57 (5):661-664.
- [17] Waldmann E, Parhofer KG. Lipoprotein apheresis to treat elevated lipoprotein(a)[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(10):1751-1757.
- [18] Kassner U, Vogt A, Rosada A, et al. Designing a study to evaluate the effect of apheresis in patients with elevated lipoprotein(a)[J]. *Atheroscler Suppl*, 2009, 10(5):85-88.
- [19] Matney K, Berg M, Falko JM, et al. The role of lipoprotein (a) in clotting reactions during lipoprotein apheresis-A case report[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(2):438-442.
- [20] Zenti MG, Altomari A, Lupo MG, et al. From lipoprotein apheresis to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: impact on low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein levels in cardiovascular disease patients[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25(17):1843-1851.
- [21] Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein (a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials [J]. *Lancet*, 2016, 388(10157):2239-2253.

(收稿:2019-02-25 修回:2019-05-28)

(本文编辑:胡晓静)