

降低脂蛋白 a 水平的治疗进展

王安 王治平 宋丽华

【摘要】 脂蛋白 a[Lp(a)] 是肝脏合成的一类特殊的脂蛋白颗粒, 人 Lp(a) 水平主要由基因决定, 不受饮食、运动的影响。多种药物可降低 Lp(a) 水平, 但目前尚缺乏专门用于降 Lp(a) 的药物。他汀类及烟酸等药物虽能降低 Lp(a) 水平, 但患者无明显心血管获益。目前正在研发的针对载脂蛋白 B (apoB) 和载脂蛋白 A (apoA) 的反义寡核苷酸药物有望成为降低 Lp(a) 水平、改善心血管预后的药物。

【关键词】 脂蛋白 a; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂; 脂蛋白置换; 反义治疗

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.03.007

近年来我国心血管疾病的发病率持续上升。根据 2021 年《中国心血管健康与疾病报告》^[1] 统计, 目前我国现有心血管疾病患者约 3.3 亿。血脂异常是心血管疾病发生发展的核心机制, 大量研究证实脂蛋白 a[Lp(a)] 为心血管疾病的独立危险因素, 因此积极寻求降低 Lp(a) 水平的治疗方法具有重要意义。

Lp(a) 是肝脏合成的一类特殊的脂蛋白颗粒, 是低密度脂蛋白样颗粒通过二硫键与载脂蛋白 A (apoA) 共价结合^[2]。约 1/4 的人群 Lp(a) 水平大于 300 mg/L。Lp(a) 水平主要受遗传因素影响, 但某些疾病 (如慢性肾脏病及显性甲状腺功能减退) 会使 Lp(a) 升高, 此外, 绝经后女性的 Lp(a) 也会升高。与低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 相比, Lp(a) 在结构上存在一定差异, 能有效降低 LDL-C 的治疗方案并不能使 Lp(a) 达到预想的治疗效果。

1 传统降低 Lp(a) 的方法

1.1 他汀类药物

研究表明他汀类药物并不能降低 Lp(a) 水平, 还可能使 Lp(a) 水平升高 10%~20%, 且所有他汀类药物具有类似的效应^[3]。纳入 23 605 例受试者的荟萃分析发现, 他汀类治疗组与安慰剂组相比, Lp(a) 水平升高 41.4 mg/L^[4]。随机研究显示阿

托伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀及匹伐他汀使患者 Lp(a) 水平升高 8.5%~24.2%, 且研究发现 Lp(a) 水平升高可能是阿托伐他汀诱导 HepG2 肝细胞中载脂蛋白 A 基因 (LPA) mRNA 和 apoA 表达增加的结果^[5]。即使经他汀类药物治疗后 LDL-C 控制在指南推荐的水平, 心血管疾病发生风险仍增加, 可能与他汀类药物导致 Lp(a) 水平升高有关^[3]。

1.2 阿司匹林

1 项纳入 70 例冠状动脉疾病或脑梗死患者的短期研究表明, 高 Lp(a) (>300 mg/L) 水平的患者经过 1 个月的阿司匹林 (81 mg/d) 治疗后, Lp(a) 水平下降 80%, 并且在治疗后 3~6 个月保持较低水平^[6]。国内也有研究证明, 阿司匹林 (100 mg/d) 治疗 2~6 个月能够有效将有高 Lp(a) 水平的冠心病患者的血清 Lp(a) 水平降低 7%^[7]。阿司匹林降低 Lp(a) 水平的机制可能是通过降低 LPA 基因转录实现的, 但还需要进一步的研究来验证。

1.3 烟酸类

烟酸降低 Lp(a) 水平可能与促进 apoB-100 降解、减少高密度脂蛋白胆固醇分解、降低肝脏环磷酸腺苷水平和降低三酰甘油水平有关^[8]。国内对照研究纳入 80 例高 Lp(a) 水平患者发现, 与单纯服用阿托伐他汀患者相比, 联合服用阿托伐他汀及阿昔莫司的患者各项指标均更优^[9]。有研究对 14 项临床试验数据进行荟萃分析, 结果显示烟酸能有效降低 Lp(a) 水平约 23%, 但烟酸治疗并

不能降低心血管事件的发生风险,反而会引起严重不良反应,因此其降低 Lp(a) 的临床意义有待进一步探讨^[10]。

1.4 脂蛋白置换术

脂蛋白置换术(LA)是一种短期降低 Lp(a) 水平的有效方法,LA 后可即刻降低 Lp(a) 水平 50%~70%,1 周内平均降幅为 30%~35%。LA 能有效降低 Lp(a) 水平 60%~80%,同时 LA 还能降低心血管事件的发生率^[11]。近期, Khan 等^[12]进行的 1 项随机对照研究表明,对于 Lp(a) 水平升高(>600 mg/L)的难治性心绞痛患者,LA 可显著改善心肌灌注,并使心绞痛的发生次数减少。但鉴于 LA 的局限性(操作复杂、费效比低等),目前暂不推荐 LA 作为常规降 Lp(a) 治疗方法。国外指南及中国专家共识建议对于充分降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)治疗,控制其他危险因素后,Lp(a) 仍>600 mg/L,并且动脉粥样硬化进行性加重的患者,可考虑采用 LA^[13]。

1.5 依折麦布

1 项纳入 2 337 例原发性高胆固醇血症患者的荟萃分析的研究结果表明,依折麦布单药(10 mg/d)可降低原发性高胆固醇血症患者血浆 Lp(a) 水平 7.06%。虽然这种减少幅度没有临床意义,但对于 Lp(a) 升高患者可以考虑联合使用依折麦布^[14]。

1.6 激素替代治疗

激素替代疗法也可降低血浆 Lp(a) 浓度。性激素对 Lp(a) 水平的影响与环境、药物、剂量和给药方式有关,主要通过降低 LDL-C 和升高高密度脂蛋白胆固醇实现,有研究表明激素的替代疗法能使血浆 Lp(a) 水平降低 20%^[15],但雌激素治疗会使绝经后女性的心血管事件风险增加,并且存在致癌效应,因此目前临床不推荐使用激素替代治疗作为降低血浆 Lp(a) 水平的方法。

2 新型及正在研发的降低 Lp(a) 的方法

2.1 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂

PCSK9 是胆固醇代谢的中枢调节因子,是内化低密度脂蛋白受体(LDL-R)的分子伴侣,可引导 LDL-R 进入溶酶体进行降解,导致细胞表面 LDL-R 减少,肝脏摄取 LDL-C 减少,血浆 LDL-C 水平增加。PCSK9 单克隆抗体则通过减少 LDL-R 降解降脂^[16]。也有研究表明高密度脂蛋白(HDL)中含有 PCSK9,且 PCSK9 水平在 HDL 蛋白质组中

相对稳定。研究进一步发现 HDL 可通过不同机制调控 PCSK9 活性,如 PCSK9 可通过与 apoA1 结合存在于 HDL 颗粒中, HDL 能够通过增强 PCSK9 多聚化促进肝细胞表面的 LDL-R 降解^[17]。Ray 等^[18]对 1 359 例冠状动脉疾病患者的数据进行分析,结果表明 PCSK9 抑制剂可降低 Lp(a) 水平 20%~30%,且无平台期效应。同时该类药物能有效降低心血管事件的发生率^[19]。FOURIER 研究共纳入 27 564 例接受他汀治疗后 LDL-C 仍>1.8 mmol/L 的冠状动脉粥样硬化性心脏病患者,发现与安慰剂相比,依洛尤单抗在使用 48 周时可降低 Lp(a) 水平 26.9%。冠状动脉事件风险随 Lp(a) 水平降低逐渐降低,且 Lp(a) 与 LDL-C 均达到最低水平的患者冠状动脉事件发生率最低^[20]。PCSK9 抑制剂以 2:1 的比例降低 LDL-C 和 Lp(a),如 LDL-C 降低 50%~60%,Lp(a) 则降低 25~30%。然而,通常情况下,超过 30% 的患者 Lp(a) 与 LDL-C 的下降并不一致,可能与 Lp(a) 水平过高相关^[21]。

2.2 因利同然(Inclisiran)

Inclisiran 是一类针对 PCSK9 的小干扰 RNA(siRNA) 药物,其通过 RNA 干扰技术特异性裂解和沉默肝脏细胞 PCSK9 蛋白的 mRNA,从而降低 PCSK9 介导的 LDL-R 降解并且增加 LDL-R 的重吸收^[16]。II 期临床试验研究提示,该药能够以剂量依赖的方式降低 Lp(a) 水平 14%~25%^[22]。该药物已在全球进行数项大规模 III 期研究,在 ORION-10 试验中,使用 Inclisiran 510 d 后,与安慰剂组相比,Lp(a) 水平降低 25.6%^[17]。在 ORION-9 及 ORION-11 研究中也观察到了类似的效果:Lp(a) 水平相对降低了 17.2% 及 18.6%。Inclisiran 有望在未来成为降低 Lp(a) 水平、改善心血管预后的另一安全有效的药物^[23]。

2.3 针对 apoA 的反义寡核苷酸

目前该类药物有 IONIS-APO(a) Rx 和 AKCEA-APO(a)-LRx(Pelacarsen)。Pelacarsen 通过与肝细胞表面唾液酸糖蛋白受体的高亲和力配体三肽 N-乙酰半乳糖胺(GalNAc3) 部分结合而定向到肝细胞,导致其效力大幅增加(增加 15~30 倍),在已完成的 I 期和 II 期临床试验中,反义寡核苷酸治疗可以将 Lp(a) 水平降低 70%~90%,并且其安全性及耐受性良好^[24]。其 II 期临床试验研究,共纳入合并动脉粥样硬化疾病

的高 Lp(a) 水平患者 286 例,结果显示 Pelacarsen 能够将 98% 的受试患者的 Lp(a) 降低至 500 mg/L,且药物的安全性及耐受性较好^[25]。目前 Pelacarsen 的 III 期临床试验正在进行中,旨在评估 Pelacarsen 降低 Lp(a) 对确诊的心血管疾病患者的主要心血管事件的影响。此外,SLN360 是一种针对 LPA mRNA 的 siRNA,SLN360 的 I 期临床研究证明了其降 Lp(a) 的有效性及其良好的耐受性,虽然 I 期临床研究存在局限性,但该药有望成为降 Lp(a) 水平、改善心血管预后的药物^[26]。

2.4 针对 apoB 的反义寡核苷酸

米泊美生是一种 apoB 的反义寡核苷酸抗体。Santos 等^[27]发表的 1 项关于米泊美生的综合荟萃分析中,4 个 III 期试验共纳入 382 例患者,与安慰剂组相比,米泊美生组 28 周时 Lp(a) 水平下降 26.4%,同时能够降低心血管事件的发生。但由于其临床不良反应,该药只适用于纯合子家族性高胆固醇血症患者,并不适用于单纯高 Lp(a) 水平患者^[10]。

2.5 其他可降 Lp(a) 的药物

氧化磷脂(OxPL)是一类能够诱导血管内皮细胞、平滑肌细胞及巨噬细胞促炎信号转导并且促进其凋亡的生物活性物质^[28]。E06 是从转基因小鼠提取出来的 OxPL 抗体,其活性产物单链抗体能够显著减少主动脉根部动脉硬化病变的坏死核心的体积,减少多种血脂成分的聚集^[29]。由于 Lp(a) 是 OxPL 的最大结合力载体,因此此类药物在动物实验中验证了 E06 可能具有减少 Lp(a) 中 OxPL 促动脉粥样硬化的效果,值得临床的关注。血浆胆固醇酯转移蛋白(CETP)主要介导不同脂蛋白之间三酰甘油及胆固醇的相互交换。Anacetrapib 是一种重组人胆固醇酯转移蛋白和突变 CETP 的抑制剂,但是 REVEAL 研究发现用药 4.1 年能够在升高 HDL 水平的同时降低 LDL-C 40% 和 Lp(a) 36%,但是心血管事件绝对风险仅下降 1%,相对风险下降 9%^[30]。由于其心血管获益甚微,缺乏有临床意义的有效性,此类药物研究均已停止。AMG 890 是一种旨在减少 apoA 合成的 siRNA 化合物,其针对的是编码 apoA 的基因 LPA。动物研究结果提示皮下注射该药物 3 周后能减少小鼠血浆 Lp(a) 水平 98%^[31]。因此有关该药物的临床有效性和安全性的研究结果值得期待。1 项临床研究发现,洛美他派 10 mg/d

能够降低 Lp(a) 水平约 17%,但是具体机制不详,且费用昂贵以及有潜在的肝毒性,目前不推荐用于降低 Lp(a) 水平的治疗^[32]。多项临床研究结果表明托珠单抗能降低有 Lp(a) 水平 41%,同时对其他血脂谱也有较好的改善作用,该药减低 Lp(a) 的效果可能与白细胞介素(IL)-6 诱导的 Lp(a) 转录被抑制有关^[33-34]。此外,Resmetirom(MGL-3196)是甲状腺激素受体-β 的激动剂,在 1 项 II 期研究中,在用药第 12 周时,与安慰剂相比,Resmetirom 降低 Lp(a) 水平 25.6%^[35]。也有研究表明 ω-3 脂肪酸、鱼油、部分中药及新霉素也有降低 Lp(a) 水平的作用,但目前缺少大规模循证医学证据。

3 小结

近年来有关 Lp(a) 在临床中的主要价值逐渐得到重视,一些新的治疗药物已经上市或者处于临床研究阶段,但是目前针对降低 Lp(a) 的药物仍然缺乏,随着生物技术的发展,效果更强、更具特异性的降低 Lp(a) 的药物一定会出现,这些药物也会在未来的抗动脉粥样硬化疾病中发挥更为重要的作用。

参 考 文 献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2021》概述[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(7):577-596.
- [2] Cegla J, Neely RDG, France M, et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): a call to action[J]. Atherosclerosis, 2019, 291:62-70.
- [3] Banach M, Penson PE. Statins and Lp(a): do not make perfect the enemy of excellent[J]. Eur Heart J, 2020, 41(1):190-191.
- [4] Wang XY, Li JG, Ju JQ, et al. Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein(a) levels: a network meta-analysis[J]. Pharmacological Research, 2021, 163:105275.
- [5] Tsimikas S, Gordts PLMS, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels[J]. Eur Heart J, 2020, 41(24):2275-2284.
- [6] Akaike MSH, Azuma H, Kagawa A, et al. Effect of aspirin treatment on serum concentrations of lipoprotein(a) in patients with atherosclerotic diseases[J]. Clin Chem, 2002, 48(9):1454-1459.
- [7] 张华, 张苗. 小剂量阿司匹林对脑血管病患者血清脂蛋白(a)的作用[J]. 北京医学, 2008, 30(2):65-67.
- [8] Gencer B, Mach F. Potential of lipoprotein(a)-lowering strategies in treating coronary artery disease[J]. Drugs, 2020, 80(3):229-239.
- [9] 滕震, 韦美玉. 阿昔莫司对脂蛋白a治疗效果研究[J]. 健康女

- 性, 2021, 39:144.
- [10] Lippi G, Favaloro EJ, Sanchis-Gomar F. Antisense lipoprotein[a] therapy: state-of-the-art and future perspectives[J]. *Eur J Intern Med*. 2020;76:8-13.
- [11] Stulnig TM, Morozzi C, Reindl-Schwaighofer R, et al. Looking at Lp(a) and related cardiovascular risk: from scientific evidence and clinical practice[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(10):37.
- [12] Khan TZ, Hsu LY, Arai AE, et al. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(20):1561-1569.
- [13] 北京心脏学会. 脂蛋白(a)与心血管疾病风险关系及临床管理的专家科学建议[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(12):1158-1167.
- [14] Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, et al. Effect of ezetimibe monotherapy on plasma lipoprotein(a) concentrations in patients with primary hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Drugs*, 2018, 78(4):453-462.
- [15] Gaeta G, Lanero SMA, Barra S, et al. Sex hormones and lipoprotein(a) concentration[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, 20(2):221-238.
- [16] Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: recent developments[J]. *Cell*, 2022, 185(10):1630-1645.
- [17] Burnap SA, Sattler K, Pechlaner R, et al. PCSK9 activity is potentiated through HDL binding[J]. *Circ Res*, 2021, 129(11):1039-1053.
- [18] Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16):1507-1519.
- [19] Ruscica M, Greco MF, Ferri N, et al. Lipoprotein(a) and PCSK9 inhibition: clinical evidence[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2020, 22(Suppl L):L53-L56.
- [20] O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk[J]. *Circulation*, 2019, 139(12):1483-1492.
- [21] Shapiro MD, Minnier J, Tavori H, et al. Relationship between low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein(a) lowering in response to PCSK9 inhibition with evolocumab[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(4):e010932.
- [22] Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, et al. Effect of an siRNA therapeutic targeting PCSK9 on atherogenic lipoproteins: prespecified secondary end points in ORION I[J]. *Circulation*, 2018, 138(13):1304-1316.
- [23] Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(9):1182-1193.
- [24] Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(3):244-255.
- [25] Fernández-Ruiz I. AKCEA-APO(a)-LRx lowers Lp(a) levels in patients[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(3):132.
- [26] Nissen SE, Wolski K, Balog C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels[J]. *JAMA*, 2022, 327(17):1679-1687.
- [27] Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(3):689-699.
- [28] Ruscica M, Sirtori CR, Corsini A, et al. Lipoprotein(a): knowns, unknowns and uncertainties[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173:105812.
- [29] Cherepanova OA, Srikakulapu P, Greene ES, et al. Novel autoimmune IgM antibody attenuates atherosclerosis in IgM deficient low-fat diet-fed, but not western diet-fed apoe^{-/-} mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(1):206-219.
- [30] Ferri N, Corsini A, Sirtori CR, et al. Present therapeutic role of cholesteryl ester transfer protein inhibitors[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 128:29-41.
- [31] Mäkinen P, Ruotsalainen AK, Ylä-Herttuala S. Nucleic acid-based therapies for atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(2):10.
- [32] Crooke ST, Baker BF, Crooke RM, et al. Antisense technology: an overview and prospectus[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(6):427-453.
- [33] García-Gómez C, Martín-Martínez MA, Castañeda S, et al. Lipoprotein(a) concentrations in rheumatoid arthritis on biologic therapy: results from the CARDiovascular in rheuMATology study project[J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(3):749-756.e3.
- [34] Shetty A, Hanson R, Korsten P, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8:349-364.
- [35] Hovingh GK, Klausen IC, Heggen E, et al. Resmetirom (MGL-3196) in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(12):1220-1222.

(收稿:2022-06-24 修回:2023-02-22)

(本文编辑:王雨婷)