

脂蛋白 (a) 与动脉粥样硬化性心血管疾病

高子浚 王宇辰 杨文艺

【摘要】 脂蛋白 (a) [Lp (a)] 具有促炎、抗纤溶和促进动脉粥样硬化等特点, 是动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的独立危险因素。通过降低 Lp (a) 水平以减少心血管事件发生风险的部分新药, 已在 I、II 期临床试验中表现出良好的安全性和疗效。该文介绍 Lp (a) 作为 ASCVD 独立危险因素的研究进展。

【关键词】 动脉粥样硬化性心血管疾病; 脂蛋白 (a); 独立危险因素

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.01.007

动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 常见的危险因素有血脂水平异常、高血压、糖尿病、吸烟、肥胖和不健康的饮食习惯等, 其中低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 是 ASCVD 一、二级预防的主要目标^[1]。然而, 当药物治疗使 LDL-C 水平显著降低后, 部分患者仍有较高的不良心血管事件发生率, 证据表明脂蛋白 (a) [Lp (a)] 是 ASCVD 的独立危险因素之一^[2]。

1 Lp (a) 的结构

Lp (a) 的结构主要包括低密度脂蛋白 (LDL) 和载脂蛋白 (apo) A, 其中 LDL 由磷脂、游离胆固醇和 apoB 包绕的三酰甘油与胆固醇酯构成脂类核心, apoA 与 apoB 通过二硫键共价相连^[3]。

Lp (a) 结构的特殊性在于其非均相性, 即 Lp (a) 的大小和密度存在很大的个体差异, 这与其中的 apoA 存在特殊的环饼结构有关。LPA 基因中 KIV 结构的编码区出现不同数目的扩增分化, 使 apoA 具有数目不等、蛋白质一级序列完全相同的重复结构。人血浆中 Lp (a) 浓度范围个体差异极大, 可从 <1 mg/L 到 >2 000 mg/L。因此, Cegla 等^[4]提出应以 Lp (a) 的颗粒浓度 (nmol/L) 而不是质量浓度 (mg/L) 为单位设定 Lp (a) 的参考标准值。

2 Lp (a) 致动脉粥样硬化的病理生理机制

Lp (a) 主要通过模拟 LDL 的作用、抗纤溶和促炎等机制促进动脉粥样硬化 (AS) 的发生和进展。LDL 具有高度的免疫原性和促炎性, Lp (a) 的结构中包含 LDL 颗粒, 这使其可能具有 LDL 致 AS 的特点, 如进入血管壁后易被氧化并驱动泡沫细胞的形成等^[5]。Lp (a) 结构中的 apoA 具有与血浆纤溶酶原家族高度相似的结构, 可竞争性抑制血浆纤溶酶原激活从而降低机体纤溶能力, 促进 AS 的发生、进展和血栓形成; apoA 还具有亲水性, 易与富含赖氨酸的血管内皮结合, 这使其可进入并聚集于血管内膜下及主动脉瓣小叶中, 促进局部炎症细胞浸润, 增加 AS 的风险。Lp (a) 中的氧化磷脂可促进活性氧的生成, 刺激单核细胞释放促炎细胞因子, 还能通过上调炎症相关基因的表达, 强化局部炎症反应, 增加 AS 斑块形成和破裂的风险^[6]。

3 Lp (a) 相关的临床研究

3.1 Lp (a) 与 ASCVD

人群中约 70%~90% Lp (a) 水平的升高是由 LPA 基因变异所致, 较少受到饮食和环境等因素影响^[7-8]。前瞻性队列研究表明, 血浆 Lp (a) 水平与 ASCVD 密切相关。Cao 等^[9]纳入 3 864 例心肌梗死患者, 经过中位随访 4.1 年后, 331 例 (8.57%) 再发不良心血管事件, 再发患者中 Lp (a) 的平均水平 (251.7 mg/L, 95%CI: 11.13~47.83) 明显高于未再发患者 (181.8 mg/L, 95%CI: 7.90~40.30)。Rallidis 等^[10]的病例对照研究纳入 3 547 例受试者, 其中 1 457 例有急性冠脉综合征病史, 该研究

基金项目: 上海市科学技术委员会探索者计划 (21TS1400300); 上海市科学技术委员会浦江人才计划 A 类 (20PJ1412700); 上海交通大学医学院附属第一人民医院院级临床研究课题 (CTCCR-2019B04)

作者单位: 200080 上海交通大学医学院附属第一人民医院心血管病临床医学中心

通信作者: 杨文艺, E-mail: wenyi.yang@shgh.cn

表明 Lp(a) 是中青年人群患急性冠脉综合征的独立危险因素。在 45 岁以下的人群中,校正常见的危险因素后, Lp(a) >500 mg/L 的受试者患急性冠脉综合征的风险升高了约 2 倍; Lp(a) 每升高 100 mg/L, 急性冠脉综合征的风险上升 4% (OR=1.04, 95%CI:1.02~1.04)。Burgess 等^[11] 的孟德尔随机化研究纳入了 48 333 例欧洲白种人, 研究表明 LPA 基因表达的 Lp(a) 水平每降低 100 mg/L, ASCVD 风险降低 5.8% (OR=0.94, 95%CI:0.93~0.95), 这提示 Lp(a) 是 ASCVD 的独立危险因素。

3.2 Lp(a) 与预后的关系

血浆高水平 Lp(a) 可能提示预后不良。Langsted 等^[12] 的大样本孟德尔随机化研究纳入了 69 764 例有血 Lp(a) 水平数据的受试者, 与 Lp(a) <100 mg/L (18 nmol/L, 中位数) 者相比, Lp(a) >930 mg/L (199 nmol/L, 第 96 百分位数) 的受试者心血管死亡的多因素校正风险比为 1.50 (95%CI:1.28~1.76), 全因死亡的风险比为 1.20 (95%CI:1.10~1.30)。O'Donoghue 等^[13] 的研究同样提示 Lp(a) 高水平人群因 ASCVD 死亡的风险更高。以上研究均排除了 LDL-C 的影响, 这提示 Lp(a) 水平升高可增加 ASCVD 的风险和病死率。Yoon 等^[14] 纳入了 2003—2013 年接受经皮冠状动脉介入治疗的 12 064 例患者, 观察其 Lp(a) 水平与非手术相关复发性心肌缺血事件的相关性, 结果发现高水平 Lp(a) 组患者靶血管重建和新发病变血运重建的风险显著增加。

3.3 Lp(a) 合并其他基础疾病

Lp(a) 水平升高且合并其他基础疾病的患者发生 ASCVD 的风险明显增加。普通人群和高危人群 (如糖尿病、高血压或透析人群) 未来发生心血管事件的风险与 Lp(a) 水平呈独立正相关^[15]。Jin 等^[16] 的流行病学调查招募了 5 143 例受试者, 平均随访 6.1 年, 结果发现高水平 Lp(a) 合并糖尿病与患 ASCVD 的风险升高相关: 与血糖正常且 Lp(a) <100 mg/L 的患者相比, 糖尿病前期合并 Lp(a) 300~500 mg/L 和 Lp(a) >500 mg/L 的患者新发 ASCVD 风险分别为 2.18 倍 (95%CI:1.10~4.33, $P<0.05$) 和 2.67 倍 (95%CI:1.38~5.42, $P<0.05$); 而糖尿病合并 Lp(a) 300~500 mg/L 和 Lp(a) >500 mg/L 的患者新发 ASCVD 风险分别为 3.09 倍 (95%CI:1.54~5.90, $P<0.05$) 和 3.47 倍

(95%CI:1.80~6.69, $P<0.05$)。

3.4 血浆 Lp(a) 的风险阈值

关于血浆 Lp(a) 的风险阈值尚难以界定。欧洲动脉粥样硬化学会 (EAS) 开展的哥本哈根人群研究表明, 在没有任何心血管风险的白种人群中 Lp(a) 最佳水平应 <500 mg/L (第 80 百分位数)。加拿大心血管病学会则建议应关注 Lp(a) >300 mg/L 的人群。Verbeek 等^[17] 在上述研究基础上纳入了 1 571 例参与者进行前瞻性研究, Randox 法分析得到第 80 百分位数为 360 mg/L, 而使用 UCSD 法分析得到第 80 百分位数为 240 mg/L, 均明显低于 EAS 提出的 500 mg/L, 这可能是由于不同人群 LPA 基因差异导致 Lp(a) 的相对分子质量不同, 且在不同心血管风险的人群阈值也可能存在偏差。Nestel 等^[18] 认为应一级预防的人群, Lp(a) 的风险阈值可设为 250~300 mg/L; 而已经使用过阿司匹林、氯吡格雷、他汀类药物和降压药物等干预措施的二级预防人群, 风险阈值则可提高至 500 mg/L。1 项前瞻性研究纳入 460 506 例中年受试者, 结果表明 Lp(a) 水平可预测一级和二级预防背景下中年人群 ASCVD 事件的发生, 且具有线性关系: Lp(a) 每上升 50 nmol/L, ASCVD 事件的风险比上升 10%~12% (95%CI:1.10~1.12)^[19]。Lp(a) 水平 >500 mg/L 时, 其致 AS 的作用并引起 ASCVD 的风险明显升高^[17]。

4 降低 Lp(a) 水平的药物

目前, 尚无针对降低 Lp(a) 水平的药物上市。部分观点认为雌激素、烟酸等可降低 Lp(a) 水平, 但临床试验并未证实其具有减少心血管事件发生风险的作用。HPS2-THRIVE 研究^[20] 将 25 673 例心血管疾病患者分为 2 组, 分别接受安慰剂或 2 g 缓释烟酸 + 40 mg Laropiprant 的联合治疗, 中位随访 3.9 年后发现, 联合治疗组心血管事件发生率为 13.2%, 与对照组的 13.7% 差异无统计学意义; 而使用缓释烟酸联合 Laropiprant 还与新发糖尿病、消化系统疾病及肌肉骨骼疾病等不良反应相关。他汀类药物常通过降低 LDL-C 水平来减少心血管事件发生风险, 但其降低 Lp(a) 水平的作用并不显著, 还可能使 Lp(a) 水平升高^[21]。

通过降低 Lp(a) 水平来减少心血管事件发生风险的部分新药, 已在临床试验中表现出良好的安全性和疗效^[22]。使用前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂后, 患者 Lp(a) 水平降低与其降低心

血管事件发生率的效应独立相关^[13,23]。部分第二代反义寡核苷酸,如米泊美生(Mipomersen)^[24]、AKCEA-APO(a)-LRx^[25]等,可特异性地结合 mRNA 从而阻断相关的翻译过程,使肝脏合成的 LDL-C 和 Lp(a) 等脂蛋白减少。Olpasiran 是干扰 RNA(siRNA),可直接抑制肝细胞中 LPAmRNA 的翻译,使 Lp(a) 水平降低 61%~96%,药效可持续 3~6 个月^[26]。另一种 siRNA 药物 Pelacarsen 在临床试验中也表现出良好的降低 Lp(a) 水平的作用^[27]。一些小样本或针对特定人群的临床研究发现,有些药物具有降低 Lp(a) 水平的效果,如胆固醇酯转运蛋白抑制剂^[28]、白细胞介素-6 抑制剂^[29]、微粒体三酰甘油转移蛋白抑制剂^[30]和辅酶 Q10 补充剂^[31]等,但这些药物的疗效在不同研究中存在较大差异,其结论有待进一步验证^[32]。

5 小结

Lp(a) 通过促炎、抗纤溶和促进 AS 等机制增加人群患 ASCVD 的风险,其可作为药物开发潜在的靶点。部分药物已在相关临床试验中表现出良好的安全性和降低 Lp(a) 水平的疗效,未来应用前景值得关注。

参 考 文 献

- [1] Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1):56.
- [2] Colivicchi F, Di Fusco SA, Arca M, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus low-density lipoprotein cholesterol in clinical practice: ANMCO position paper[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2021, 22(8):609-617.
- [3] 冯仁丰. 脂蛋白(a)检测的标准化[J]. 检验医学, 2017, 32(7):555-560.
- [4] Cegla J, France M, Marcovina SM, et al. Lp(a): when and how to measure it[J]. Ann Clin Biochem, 2021, 58(1):16-21.
- [5] Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, et al. Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:5245308.
- [6] Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, et al. Lipoprotein(a): an independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction[J]. Indian Heart J, 2019, 71(2):99-112.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Cao YX, Zhang HW, Jin JL, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular outcomes in patients with previous myocardial infarction: a prospective cohort study[J]. Thromb Haemost, 2021, 121(9):1161-1168.
- [10] Rallidis LS, Pavlakis G, Foscolou A, et al. High levels of lipoprotein(a) and premature acute coronary syndrome[J]. Atherosclerosis, 2018, 269:29-34.
- [11] Burgess S, Ference BA, Staley JR, et al. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a mendelian randomization analysis[J]. JAMA Cardiol, 2018, 3(7):619-627.
- [12] Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality[J]. Eur Heart J, 2019, 40(33):2760-2770.
- [13] O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk[J]. Circulation, 2019, 139(12):1483-1492.
- [14] Yoon YH, Ahn JM, Kang DY, et al. Association of lipoprotein(a) with recurrent ischemic events following percutaneous coronary intervention[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2021, 14(18):2059-2068.
- [15] Forbes CA, Quek RG, Deshpande S, et al. The relationship between Lp(a) and CVD outcomes: a systematic review[J]. Lipids Health Dis, 2016, 15:95.
- [16] Jin JL, Cao YX, Zhang HW, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and prediabetes or diabetes[J]. Diabetes Care, 2019, 42(7):1312-1318.
- [17] Verbeek R, Boekholdt SM, Stoekenbroek RM, et al. Population and assay thresholds for the predictive value of lipoprotein(a) for coronary artery disease: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study[J]. J Lipid Res, 2016, 57(4):697-705.
- [18] Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, et al. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(12):2902-2908.
- [19] Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large national biobank[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(1):465-474.
- [20] HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients[J]. N Engl J Med, 2014, 371(3): 203-212.
- [21] Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels[J]. Eur Heart J, 2020, 41(24):2275-2284.
- [22] 王安, 王治平, 宋丽华. 降低脂蛋白a水平的治疗进展[J]. 国际心血管病杂志, 2023, 50(3):151-154.
- [23] Szarek M, Bittner VA, Aylward P, et al. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial[J]. Eur Heart J, 2020, 41(44):4245-4255.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Tokgozoglul, Orringer C, Ginsberg HN, et al. The year in cardiovascular medicine 2021: dyslipidaemia[J]. Eur Heart J, 2022, 43(8):807-817.
- [27] Hardy J, Niman S, Goldfaden RF, et al. A review of the clinical pharmacology of pelacarsen: a lipoprotein(a)-lowering agent[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2022, 22(1):47-54.
- [28] HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(13):1217-1227.
- [29] Ueland T, Kleaveland O, Michelsen AE, et al. Serum lipoprotein(a) is not modified by interleukin-6 receptor antagonism or associated with inflammation in non-ST-elevation myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2019, 274:348-350.
- [30] Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study[J]. Lancet, 2013, 381(9860):40-46.
- [31] Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Stefanutti C, et al. Supplementation with coenzyme Q10 reduces plasma lipoprotein(a) concentrations but not other lipid indices: a systematic review and meta-analysis[J]. Pharmacol Res, 2016, 105:198-209.
- [32] Eraikhuemen N, Lazaridis D, Dutton MT. Emerging pharmacotherapy to reduce elevated lipoprotein(a) plasma levels[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2021, 21(3):255-265.
- (收稿:2023-04-13 修回:2023-09-26)
(本文编辑:丁媛媛)

~~~~~  
(上接第 20 页)

- [24] Dunn J, Runge R, Snyder M. Wearables and the medical revolution[J]. Per Med, 2018, 15(5):429-448. 115(9):1704-1723.
- [25] Gao Y, Li H, Luo Y. An empirical study of wearable technology acceptance in healthcare[J]. Ind Manage Data Syst, 2015, (收稿:2023-04-17 修回:2023-09-18)  
(本文编辑:丁媛媛)
- ~~~~~

节能减排 低碳出行

