

Lp(a): 预防心血管事件的新星

漆晨璐, 陈庆伟*

重庆医科大学, 重庆

收稿日期: 2022年11月7日; 录用日期: 2022年12月1日; 发布日期: 2022年12月12日

摘要

随着对脂蛋白(a) [Lp(a)]的研究不断进展, Lp(a)已成为公认的增加心血管事件风险的独立危险因素。近期的研究表明, 低密度脂蛋白水平达标的情况下仍会有心血管事件发生, 这意味着有其他的危险因素作用于心血管疾病, 也称为残余风险。本文旨在阐述Lp(a)与动脉粥样硬化性心血管疾病(Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD)的研究进展和治疗血浆Lp(a)升高的药物进展。

关键词

Lp(a), 动脉粥样硬化性心血管疾病, 钙化性主动脉瓣狭窄, 治疗

Lp(a): A New Star of Preventing Cardiovascular Events

Chenlu Qi, Qingwei Chen*

Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 7th, 2022; accepted: Dec. 1st, 2022; published: Dec. 12th, 2022

Abstract

As the progress of lipoprotein(a) research, Lp(a) has become acknowledged an independent risk factor that affects cardiovascular disease. Recent studies have shown that regulating levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) cannot fully control disease, suggesting there are other factors contributing to the risk of cardiovascular disease, which is named residual risks. This review aims to introduce the research progress between Lp(a) and ASCVD and the research progress of Lp(a) treatment methods.

*通讯作者。

Keywords

Lipoprotein(a), Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Calcific Aortic Value Stenosis, Therapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. Lp(a)的发现与研究进展

新事物的发现往往是偶然性与必然性共存的。Lp(a)是1963年由瑞典遗传学家 Berg 在分析兔抗血清与人血清的反应时首次发现并命名的。该条带在进行蛋白电泳时位于 β 脂蛋白(低密度脂蛋白 low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和前 β 脂蛋白(极低密度脂蛋白 Very Low Density Lipoprotein-Cholesterol, VLDL-C)之间[1]。宥于当时的研究条件,即使 Lp(a)的结构和致病机制还尚不明确,1974年, Dahlén 通过流行病学研究首次发现 Lp(a)与心血管疾病具有相关性, Lp(a) > 30 mg/dL 的人群中发生冠心病的风险明显升高[2]。随着研究的进展, Lp(a)的结构和致病机制也揭开了层层面纱。在后来的研究中,学者们发现, Lp(a)是由肝细胞合成的致动脉粥样硬化的一种与低密度脂蛋白胆固醇(Low Density Lipoprotein-Cholesterol, LDL-C)相似的脂蛋白颗粒。是由载脂蛋白(a) [apo(a)]与载脂蛋白 B-100 (apoB-100)共价结合组成的,载脂蛋白(a) [apo(a)]来源于 kringle IV (KIV)和 KV,其蛋白酶结构域为纤溶酶原。大部分 Lp(a)在肝脏经 LDL 受体清除,小部分可经肾脏和其他途径被清除。Lp(a)也从基因学的角度被证实与冠心病风险增加密切[3]。不同人种之间 Lp(a)水平的分布可能存在差异, Lp(a)的浓度很大程度上受遗传学的控制,遗传因素约占 90% [4],血浆 Lp(a)水平与 LPA 基因的拷贝数呈负相关,不受年龄、性别、运动、饮食和营养的影响,不同个体中 Lp(a)的浓度存在较大的异质性,从 0~>100 mg/dL 不等。同时受非遗传因素影响:慢性肾病(影响 Lp(a)清除);肝病(影响合成代谢);绝经后妇女的激素替代治疗可显著降低血清 Lp(a)水平[3] [5] [6]。

2. Lp(a)在 ASVCD 中的影响

动脉粥样硬化性心血管疾病(Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD)占全球心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)的首要位置,并且是全球人类因疾病死亡的首要原因[7]也是我国人民的全因死亡的首要原因,因动脉粥样硬化性心血管疾病死亡的人数占总死亡人数的五分之二,给我国医疗卫生系统带来了巨大压力[8]。Lp(a)作为公认的 CVD 的独立危险因素[9] [10] [11],其致病机制主要通过三个方面, Lp(a)包含 LDL 样颗粒、Apo(a)、OxPL 共 3 种结构,他们都是 Lp(a)致病过程中不可或缺的因素,主要通过促动脉粥样硬化[12] [13]、促血栓形成、促炎导致局部的病理改变,继而引起疾病的发生[1]。Lp(a)中的 OxPL 成分可存在于 Lp(a)的脂质相中,也可与 apo(a)共价结合,具有促炎作用,并参与 Lp(a)的许多促动脉粥样硬化过程。目前与 Lp(a)明确相关的动脉粥样硬化性心血管疾病(Arteriosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD)主要包括冠心病(Coronary Artery Disease, CAD)、缺血性脑卒中(Ischemic Stroke, IS)、钙化性主动脉瓣狭窄[14] (Calcific Aortic Valve Stenosis, CAVS)。有关 Lp(a),最早的、也是研究最多的 ASCVD 就是冠心病,2017 年发表在柳叶刀的一项包含 9015 名病例组和 8629 名对照组的大规模孟德尔随机化研究,表明不论是更小的脂蛋白异构体还是 Lp(a)的浓度升高都是冠心病的独立和因果危险因素。干预 Lp(a)的浓度可以优先地降低载脂蛋白(a)亚型较小的个体患冠心病的风险[6]。在 2009 年,

有学者用著名的丹麦哥本哈根白人个体的三项研究: 哥本哈根市心脏研究(CCHS), 一项为期 16 年随访的前瞻性普通人群研究[1991~2007, n = 8637, 599 个心肌梗死(Myocardial Infarction, MI)事件]; 哥本哈根普通人群研究(CGPS), 一项横断面普通人群研究(2003~2006, n = 29,388, 994 起 MI 事件); 和哥本哈根缺血性心脏病研究(CIHDS), 一项病例对照研究(1991~2004, n = 2461, 1231 次 MI 事件)。记录从 1976 年到 2007 年 7 月的所有参与者的血浆脂蛋白(a)水平、脂蛋白(a) kringle IV 2 型(KIV-2)大小多态性基因型和 MI, 得出 Lp(a)水平的升高和心肌梗塞是具有相关性的。在 3 项研究人群中均证实, KIV-2 低重复序列数与 CAD 发生相关; 在校正了传统危险因素后, 这一相关性依然存在, 这提示 Lp(a)可能从基因层面上直接影响着疾病的发生发展[15]。2019 年有学者纳入 CCHS 和 CGPS, 结果显示 Lp(a)水平与心血管和全因死亡的高风险相关, 但与非心血管死亡无关。Lp(a)水平每增加 50 mg/dL, 心血管病死亡率 OR = 1.16 [95% CI, 1.09~1.23], 全因死亡 OR = 1.05 [95% CI, 1.01~1.09] [16]。中国一项纳入 3864 例患者的前瞻性研究表明 Lp(a)升高与心肌梗死患者的不良预后相关[17]。从观察性研究和遗传学的角度来看, Lp(a)均与 IS 的高风险相关。CGPS 及 CCHS 研究纳入 6 万余例 IS 患者, 结果显示高水平的 Lp(a)与 IS 的风险增加相关。与 Lp(a) < 10 mg/dl 的个体相比, Lp(a) > 93 mg/dl 的校正后危险比为 1.60。观察性分析中, 对 Lp(a)水平 > 50 mg/dl 的患者来说, IS 的年龄和性别调整后的危险比为 1.20。在当代一项大型一般人群研究中, 高血浆脂蛋白(a)水平与缺血性卒中风险增加有关[18]。Lp(a)也是 CAVS 的危险因素。一项 2018 年发表在 JAMA-Cardiology 上的研究, 通过对 ASTRONOMER 研究(一项有关 CAVS 患者应用他汀是否获益的随机对照研究)进行二次分析。在 220 例轻-中度 CAVS 患者中测量 Lp(a), 平均随访 3.5 年。结果提示, Lp(a)水平升高与 CAVS 进展相关(用主动脉瓣流速评估) [19], 大规模的孟德尔研究表明, 基因预测的血浆 Lp(a)水平与 CAVS 呈正相关, (男性 OR = 1.43 [95% CI, 1.27~1.60], 女性, OR = 1.45 [95% CI, 1.24~1.70]) [20]。改革开放以来, 随着生活水平的不断提高、饮食习惯的改变和医疗卫生水平的发展, 我国血脂异常的人群也越来越多, 此前大量的基础和临床研究证明 LDL-C 是 ASCVD 的首要干预目标, 控制 LDL-c 水平作为 ASCVD 的重要一级预防策略。然而自他汀类药物问世以来, 人类控制 LDL-C 水平的能力空前, 一些国内外的研究提示: 在 LDL-C 水平控制达标的患者中, 仍会发生心血管事件[21]。这说明这些患者还存在着心血管残余风险, 造成这种残余风险的原因是什么呢? 经过学者们的研究, 血脂的其他成分——Lp(a)开始逐渐被人们认识, 并引起业内人士的极大兴趣。

3. 治疗血浆高 Lp(a)的新进展

脂蛋白作为公认的 CVD 的独立危险因素, 受到学者的广泛关注, 近年已有越来越多的降低 Lp(a)的研究在涌现。降低 Lp(a)是防治 CV 事件的潜在措施[22], 不同于 LDL-C, 目前尚无获批的降低 Lp(a)的药物, 目前主要的临床研究集中在药物的治疗, Lp(a)的血浆置换也是一种方法。传统的他汀类调脂稳斑药物, 不会造成有 Lp(a)水平的显著变化, 不会导致有 CVD 风险的患者的 Lp(a)有临床上重要的差异[23], 在一些研究中他汀类药物甚至可导致 Lp(a)升高[24] [25], 贝特类药物及依折麦布也对降低 Lp(a)无效。目前发现对降低 Lp(a)有效的药物包括: 烟酸、PCSK9 抑制剂、雌激素、米泊美生、洛美他派, 考虑到降低 Lp(a)的效果、经济、临床不良事件、临床可操作性及可推广性、以及心血管受益情况这些方法都不是最佳选择。新型降 Lp(a)药物——小核酸药物有望成为降低 Lp(a)的干预措施。小核酸药物对目标信使 RNA (mRNA)具有高度选择性和亲和力, 迄今已被成功应用于多个疾病领域, 也是目前最有希望获批来用于降低 Lp(a)的干预措施。小核酸药物包括多个种类, 其中最为常见的就是小干扰 RNA (siRNA)和反义寡核苷酸(Antisense Oligonucleotide, ASO), 两者作用机制基本相似。从分子生物的角度上来说, 都是通过阻止核糖体在 mRNA 上的移动和翻译和使目标 mRNA 被切割为不具有翻译功能的片段, 最后影响基因的表达, 完成分子沉默, 从而从源头上阻止 Lp(a)的形成。目前在研究中的三款降低 Lp(a)的小核酸药物, 他

们分别是诺华研发的 TQJ-230, 安进研发的 AMG-890, 沉默治疗公司研发的 SLN-360。TQJ-230 是目前在研药物中进展最快的药物, 也是唯一的 ASO, 目前 3 期临床研究正在进行中。2016 年的 1/2a 期临床研究结果发表在 *Lancet* 杂志上[26], 结果显示不论单次给药还是多次给药, 均可见 TQJ-230 使 Lp(a) 水平呈剂量依赖性降低, 主要观察单剂量递增阶段第 30 天和多剂量递增阶段第 36 天 Lp(a) 血浆浓度的变化百分比。在 2020 年完成的 2b 期研究[27] 纳入了 286 例已确诊的高 Lp(a) 的心血管疾病患者随机接受不同剂量的 TQJ-230 治疗。研究持续 6 至 12 个月, 结果显示从基线期至 25~27 周, 与安慰剂相比, TQJ230 可致 Lp(a) 呈剂量依赖性显著降低。目前正在进行的 3 期临床研究 Horizon 计划纳入 7680 例 ASCVD 患者, 主要评价终点为临床事件 MACE (心肌梗死、卒中、心血管疾病死亡或紧急冠状动脉血运重建)。该研究预计在 2025 年完成, 预期 TQJ-230 可降低 Lp(a) 约 80% (<20 mg/dl)。其余两种药物 AMG-890、SLN-360 均为 siRNA, 尚未进入 3 期临床研究。在今年的 1 月, AMG-890 的临床前/1 期临床研究结果发表在 *Nature medicine* 杂志。结果显示接受治疗的受试者对 AMG-890 耐受性良好, 在剂量和不良事件发生频率之间没有明显的相关性, 且没有发生严重的不良事件[28]。SLN-360 已完成 2 项临床前研究, 其结果已经在 2019 年及 2020 年的美国心脏协会举办的科学会议上公布。主要对 SLN-360 在实验动物中进行药理学、药代动力学、毒理学的相关研究。虽然迄今为止尚无运用于临床的针对降低 Lp(a) 的药物, 但是通过积极控制其他可控心血管危险因素, Lp(a) 升高的患者仍能从健康积极的生活方式, 合理调控血压、血糖、胆固醇等方面获益[29] [30]。在 2016 年的一项纳入 14,051 名参与者的研究中指出, Lp(a) 升高(>50 mg/dl) 且心血管健康评分最高(评分纳入了美国心脏协会提出的 7 项心血管健康指标包括: 体重指数、健康饮食、体力活动、吸烟状况、血压、糖尿病和胆固醇水平) 的参与者, 与心血管健康评分最低的参与者相比, CVD 风险大大降低(HR = 0.33, 95% CI: 0.17~0.63, P = 0.001) [29], 对降低其总体心血管风险具有十分重要的意义。

4. 讨论

总体来说, 关于血脂领域还有许多未知, 我们对 Lp(a) 的致病机制也并不明了。目前看来, Lp(a) 水平的异常是心血管事件危险因素的新发现。Lp(a) 是 ASCVD 领域的新星, 我国已经逐渐步入老龄化社会阶段, ASCVD 给国家医疗卫生系统造成很大的负担, 尽可能地管控 ASCVD 的危险因素, 能够减轻医疗卫生系统的压力, 同时能够更加有效地对人群进行预防管理。各国指南建议的应该进行 Lp(a) 检测及筛查的人群不同, 2019 ESC/EAS 血脂管理指南推荐成年人应考虑一生至少检测一次 Lp(a)。随着家庭医生工作制度的逐渐完善与发展, 我国包括心血管疾病在内的慢病管理工作, 主要在基层展开, 提高社区对 Lp(a) 的检验能力也能为疾病的预防起到不容小觑的作用。我国把目前还没有批准上市的针对降低 Lp(a) 水平的药物, 高 Lp(a) 血症也没有进入 ICD-10 编码, 提升公众、医生、监管机构和资助机构对 Lp(a) 的认识, 对管理 ASCVD 的危险因素有着重要意义, 期待 Lp(a) 水平能够早日接受规范化的干预。

参考文献

- [1] Berg, K. (1965) A New Serum Type System in Man—The LD System. *Vox Sanguinis*, **10**, 513-527. <https://doi.org/10.1159/000465035>
- [2] Dahlén, G. and Ramberg, U. (1974) Pre-Beta-1 Lipoprotein and Early Detection of Risk Factors for Coronary Heart Disease. *Acta Medica Scandinavica*, **195**, 341-344. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1974.tb08150.x>
- [3] Clarke, R., Peden, J., Hopewell, J., et al. (2009) Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 2518-2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902604>
- [4] Rao, F., Schork, A., Maihofer, A., et al. (2015) Heritability of Biomarkers of Oxidized Lipoproteins: Twin Pair Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **35**, 1704-1711. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305306>
- [5] Tsimikas, S. (2017) A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies.

- Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 692-711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>
- [6] Saleheen, D., Haycock, P.C., Zhao, W., *et al.* (2017) Apolipoprotein(a) Isoform Size, Lipoprotein(a) Concentration, and Coronary Artery Disease: A Mendelian Randomisation Analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **5**, 524-533. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30088-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30088-8)
- [7] Libby, P., Buring, J., Badimon, L., *et al.* (2019) Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
- [8] Ma, L., Chen, W., Gao, R., *et al.* (2020) China Cardiovascular Diseases Report 2018: An Updated Summary. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, **17**, 1-8.
- [9] Mehta, A., Vasquez, N., Ayers, C.R., *et al.* (2022) Independent Association of Lipoprotein(a) and Coronary Artery Calcification with Atherosclerotic Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, **79**, 757-768. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.058>
- [10] Kral, B., Kalyani, R., Yanek, L., *et al.* (2016) Relation of Plasma Lipoprotein(a) to Subclinical Coronary Plaque Volumes, Three-Vessel and Left Main Coronary Disease, and Severe Coronary Stenoses in Apparently Healthy African-Americans with a Family History of Early-Onset Coronary Artery Disease. *The American Journal of Cardiology*, **118**, 656-661. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.06.020>
- [11] Xia, J., Guo, C., Cao, H., *et al.* (2022) Impact of Lipoprotein(a) Level on Cardiometabolic Disease in the Chinese Population: The CHCN-BTH Study. *European Journal of Clinical Investigation*, **52**, e13689. <https://doi.org/10.1111/eci.13689>
- [12] Kaiser, Y., Daghm, M., Tzolos, E., *et al.* (2022) Association of Lipoprotein(a) with Atherosclerotic Plaque Progression. *Journal of the American College of Cardiology*, **79**, 223-233. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.044>
- [13] Reyes-Soffer, G., Ginsberg, H. and Ramakrishnan, R. (2017) The Metabolism of Lipoprotein(a): An Ever-Evolving Story. *Journal of Lipid Research*, **58**, 1756-1764. <https://doi.org/10.1194/jlr.R077693>
- [14] Capoulade, R., Chan, K., Yeang, C., *et al.* (2015) Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **66**, 1236-1246. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.020>
- [15] Kamstrup, P.R., Tybjaerg-Hansen, A., Steffensen, R., *et al.* (2009) Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. *JAMA*, **301**, 2331-2339. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.801>
- [16] Langsted, A., Kamstrup, P.R. and Nordestgaard, B.G. (2019) High Lipoprotein(a) and High Risk of Mortality. *European Heart Journal*, **40**, 2760-2770. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy902>
- [17] Cao, Y., Zhang, H., Jin, J., *et al.* (2021) Lipoprotein(a) and Cardiovascular Outcomes in Patients with Previous Myocardial Infarction: A Prospective Cohort Study. *Thrombosis and Haemostasis*, **121**, 1161-1168. <https://doi.org/10.1055/a-1340-2109>
- [18] Langsted, A., Nordestgaard, B.G. and Kamstrup, P.R. (2019) Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *Journal of the American College of Cardiology*, **74**, 54-66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.524>
- [19] Capoulade, R., Yeang, C., Chan, K.L., *et al.* (2018) Association of Mild to Moderate Aortic Valve Stenosis Progression with Higher Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipid Levels: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*, **3**, 1212-1217. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3798>
- [20] Guertin, J., Kaiser, Y., Manikpurage, H., *et al.* (2021) Sex-Specific Associations of Genetically Predicted Circulating Lp(a) (Lipoprotein(a)) and Hepatic LPA Gene Expression Levels with Cardiovascular Outcomes: Mendelian Randomization and Observational Analyses. *Circulation Genomic and Precision Medicine*, **14**, e003271. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003271>
- [21] Wong, N., Zhao, Y., Quek, R., *et al.* (2017) Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Statin-Treated Adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of Clinical Lipidology*, **11**, 1223-1233. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.06.015>
- [22] Hardy, J., Niman, S., Goldfaden, R.F., *et al.* (2022) A Review of the Clinical Pharmacology of Pelacarsen: A Lipoprotein(a)-Lowering Agent. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, **22**, 47-54. <https://doi.org/10.1007/s40256-021-00499-1>
- [23] De Boer, L.M., Oorthuys, A.O.J., Wiegman, A., *et al.* (2021) Statin Therapy and Lipoprotein(a) Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, **29**, 779-792. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.202>
- [24] Tsimikas, S., Gordts, P., Nora, C., *et al.* (2020) Statin Therapy Increases Lipoprotein(a) Levels. *European Heart Journal*, **41**, 2275-2284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz310>
- [25] Yeang, C., Wilkinson, M. and Tsimikas, S. (2016) Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids in Calcific Aortic Valve Stenosis. *Current Opinion in Cardiology*, **31**, 440-450. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000300>

- [26] Viney, N.J., Van Capelleveen, J.C., Geary, R.S., *et al.* (2016) Antisense Oligonucleotides Targeting Apolipoprotein(a) in People with Raised Lipoprotein(a): Two Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trials. *The Lancet (London, England)*, **388**, 2239-2253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31009-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31009-1)
- [27] Tsimikas, S., Karwatowska-Prokopczuk, E., Gouni-Berthold, I., *et al.* (2020) Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 244-255. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239>
- [28] Koren, M.J., Moriarty, P.M., Baum, S.J., *et al.* (2022) Preclinical Development and Phase 1 Trial of a Novel siRNA Targeting Lipoprotein(a). *Nature Medicine*, **28**, 96-103. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01634-w>
- [29] Perrot, N., Verbeek, R., Sandhu, M., *et al.* (2017) Ideal Cardiovascular Health Influences Cardiovascular Disease Risk Associated with High Lipoprotein(a) Levels and Genotype: The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *Atherosclerosis*, **256**, 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.010>
- [30] 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.