

Lp(a)离成为下一个干预靶点还有多远

陈桢玥¹ 孙燕依¹

[摘要] 脂蛋白(a)[Lp(a)]升高是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)以外的动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的独立危险因素。Lp(a)的致动脉粥样硬化特性与其结构、组分密切相关。然而,关于Lp(a)的检测方法、风险增加切点及起始干预切点、特异性干预手段尚存在诸多困惑。干预Lp(a)是否能带来心血管获益的硬终点研究正在进行。Lp(a)能否成为下一个心血管风险干预靶点值得期待。

[关键词] 脂蛋白(a);动脉粥样硬化性心血管疾病;干预靶标

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.09.003

[中图分类号] R54 **[文献标志码]** C

How far is Lp(a) from becoming the next intervention target?

CHEN Zhenyue SUN Yanyi

(Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200025, China)

Corresponding author: CHEN Zhenyue, E-mail: zhenyue1224@163.com

Abstract Elevated lipoprotein (a)[Lp(a)] is an independent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) other than low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). The atherogenic properties of Lp(a) are closely related to its structure and components. Yet, there remains puzzling issues related to Lp(a) assays, cut-points for increased risk and initial treatment, and specific means of Lp(a) interventions. The endpoint study of whether intervention with Lp(a) results in cardiovascular benefit is in progress. It is anticipated whether Lp(a) will be the next target for cardiovascular risk intervention.

Key words lipoprotein(a); atherosclerotic cardiovascular disease; intervention target

早在1963年,挪威遗传学家Berg^[1]首次发现并命名了脂蛋白(a)[Lp(a)]。随后一些临床观察性研究奠定了Lp(a)和动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的相关性^[2-3]。直到2009年,一项孟德尔随机研究结果证实,Lp(a)与心肌梗死(MI)风险升高呈因果关系,Lp(a)才得到高度关注^[4]。近年来,基于Lp(a)的荟萃分析、大型观察性研究、孟德尔随机化研究和全基因组关联研究等多维度的研究结果,趋于一致性地发现Lp(a)可能是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)以外的ASCVD的独立危险因素^[5]。关注Lp(a)临床意义的时代已经到来。

1 Lp(a)及其致动脉粥样硬化的机制

Lp(a)是一类独立的由肝脏合成的脂蛋白。Lp(a)结构包括一个LDL样颗粒和载脂蛋白a[Apo(a)],两者以二硫键共价连接^[6]。LDL样颗粒包含胆固醇、载脂蛋白B100(ApoB100)和氧化磷脂(OxPL)^[3]。Apo(a)是一种高度糖化的亲水蛋白质,几乎完全在肝细胞内合成,其肽链长度不一,使Lp(a)具有显著多态性。Apo(a)的kringle IV结构有10型,其中KIV2段含有不同数量的拷贝,赋予Lp(a)结构异质性。Lp(a)的分子量大小

及血浆Lp(a)水平在不同个体间差异较大,水平范围从<1至>100 mg/dL(<1至>250 nmol/L)不等。循环Lp(a)水平主要取决于LPA基因点位,几乎不受饮食和运动的影响。

Lp(a)相关的心血管疾病风险主要通过其不同组分介导^[3]。从生物学结构上看,Lp(a)具有LDL颗粒的所有致动脉粥样硬化(AS)风险,包括进入血管壁后发生氧化,产生高度免疫原性和促炎性氧化低密度脂蛋白(OxLDL)。然而,在等摩尔基础上,Lp(a)可能比LDL更容易导致AS,因为Lp(a)不仅含有LDL的所有致AS成分,还含有Apo(a)。Apo(a)与纤溶酶原具有同源性,通过抑制纤溶酶原激活,产生潜在的抗纤溶、促血栓作用。此外,Lp(a)-OxPL也是重要的促炎、促AS因子。OxPL可诱导内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞的促炎信号传导,诱发动脉管壁炎症。因此,Lp(a)可同时通过促血栓形成和促炎症反应导致ASCVD的发生、发展。

2 Lp(a)是ASCVD的独立危险因素和风险增强因子

前瞻性队列研究、大型观察性研究、基因组学研究、孟德尔随机研究等高质量研究结果均一致证实,Lp(a)是ASCVD的独立危险因素。

一项前瞻性队列研究纳入9 133例既往无冠

¹上海交通大学医学院附属瑞金医院(上海,200025)
通信作者:陈桢玥,E-mail:zhenyue1224@163.com

心病(CHD)、无降脂药物使用史的受试者,结果显示 Lp(a)为 CHD 预测因子^[7]。西班牙家族性高胆固醇血症(FH)队列研究显示,Lp(a)是男性和女性 FH 患者心血管疾病的独立预测因子^[8]。在儿童 FH 中,Lp(a)比 LDL-C 更能预测家族成员心血管疾病的早期发病^[9]。AIM-HIGH 试验结果显示,LDL-C 达到 65.2 mg/dL 且 Lp(a) > 50 mg/dL (125 nmol/L)的患者,比 LDL-C 水平相似但 Lp(a) 水平较低患者的主要不良心血管事件(MACE)风险高 90%^[3]。JUPITER 试验结果提示,LDL-C 达到 55.0 mg/dL 且 Lp(a) > 21 mg/dL (54 nmol/L)的患者发生 MACE 风险高 71%^[3]。LIPID 试验结果表明,LDL-C 达到 112 mg/dL 且 Lp(a) > 73.7 mg/dL 的患者 MACE 风险高 23%^[3]。中国学者 Zhang 等^[10]连续纳入 1 008 例 80 岁以上的急性心肌梗死(AMI)患者,平均随访 36.26 个月,探讨血浆 Lp(a)浓度(≤10、10~30、>30 mg/dL)与心血管疾病死亡的关系,结果提示,Lp(a) > 30 mg/dL 显著增加老年 AMI 患者的心血管死亡风险。

PROCARDIS 队列数据全基因组关联分析证实,LPA 的两个变异型等位基因 rs10455872 和 rs3798220,与 Lp(a)水平升高及 CHD 风险增加密切相关^[11]。中国人群的 GWAS 研究显示,LPA 基因中的 rs7770628 和 rs73596816 与 CHD 严重程度显著相关^[12]。基因组学研究数据进一步支持了 Lp(a)与 ASCVD 的因果关系。另外,孟德尔随机化研究也再次证明,Lp(a)是与 CHD 具有因果关系的脂蛋白之一^[4]。

3 Lp(a)面临的挑战与困惑

3.1 检测现状

Lp(a)具有高度的异质结构,存在许多不同大小的亚型。血浆 Lp(a)水平的分布极为偏斜,在不同民族间差异较大。Lp(a)颗粒的多态性,给其定量检测带来了巨大挑战。基于现状,仅推荐基于 Denka 试剂的增强免疫比浊检测法,该方法使用一种异构体不敏感抗体,并使用经认证可追溯至 WHO/IFCC 参考物质的 Lp(a)校准品;检测结果对 Apo(a)异构体的影响较小,以 Lp(a)颗粒的 nmol/L 表示^[13-14]。但此种检测方法尚未完全商业化,仍需进一步研究探讨。目前 Lp(a)报告结果以质量浓度(mg/dL)或摩尔浓度(nmol/L)表示均可^[15]。以颗粒浓度(nmol/L)表示 Lp(a)蛋白含量的检测能更精确评估 ASCVD 风险。当使用 Lp(a)值进行临床风险评估和治疗决策时,不建议使用校正因子将 Lp(a)值从质量浓度转换为摩尔浓度^[15]。

3.2 风险切点

尽管有大量研究提示,Lp(a)水平升高与心血管疾病风险增加有关,但 Lp(a)增加心血管疾病风险的切点值尚无定论。一项国际荟萃分析纳入来自 7 个随机、安慰剂对照、他汀类药物临床研究的 29 069 例受试者,根据 Lp(a)浓度 4 分位组(<15、

15~30、30~50、≥50 mg/dL)分析显示,LDL-C 较低情况下依然存在较高的心血管疾病风险;Lp(a) > 50 mg/dL (100 nmol/L)显著增加 MACE 风险^[16]。中国多中心前瞻性队列纳入 4 078 例经冠状动脉介入治疗(PCI)后的 CHD 患者,平均随访 4.9 年,结果表明,相比低 Lp(a)水平组(<15 mg/dL),高 Lp(a)水平组(≥30 mg/dL)患者心血管疾病风险显著增高^[17]。哥本哈根一般人口研究推荐,Lp(a) < 50 mg/dL (100 nmol/L)为理想水平^[18]。2019 年美国共识推荐 Lp(a) > 50 mg/dL (100 nmol/L)作为 ASCVD 风险增加的切点^[5]。2023 中国血脂管理指南指出,Lp(a)以 300 mg/L (30 mg/dL)为切点,高于此水平者 ASCVD 风险增加^[19]。因此,关于 Lp(a)增加心血管疾病风险的切点,目前不同国家指南和共识中的推荐并不一致,与种族差异和研究数据来源等有关。

4 Lp(a)现有的干预手段和临床获益

目前临床上尚缺乏有效降低 Lp(a)水平的疗法,或专门获批用于降低 Lp(a)的药物。研究显示,如果 Lp(a)的平均降幅不能大于 50%,那么降低 Lp(a)的潜在获益则无法体现^[3]。当前使用的降脂手段对 Lp(a)的影响:①应用他汀类药物进一步降低 LDL-C 是合理的,但 Lp(a)水平升高带来的风险并不会因他汀等降脂药物的使用和 LDL-C 的达标而完全消除^[16,20]。他汀类药物会升高 Lp(a)水平 10%~20%^[3]。②贝特类、依折麦布对降低 Lp(a)无效^[3]。③前蛋白转化酶枯草溶菌素/kexin 9 型(PCSK9)抑制剂可使 Lp(a)水平降低 20%~30%^[3]。在 FOURIER 和 ODYSSEY OUTCOMES 研究的 Lp(a)亚组分析中,基线 Lp(a)水平越高,Lp(a)绝对降幅越大,受试者的心血管疾病风险降幅似乎更大,该临床获益独立于降 LDL-C 之外,但是否完全源于 Lp(a)的降低尚存争议^[21-23]。④烟酸可使 Lp(a)适度降低约 23%,但由于不良反应明显且没有获益证据,临床使用受限^[24]。⑤脂蛋白置换术可使平均 Lp(a)水平降低 30%~35%,但该方法是一项持续一定时间的侵入性操作,且需要定期重复施行,因此影响生活质量的同时给患者带来额外的负担,目前不作常规推荐^[25]。

5 新兴疗法和总结展望

目前有多种以 LPA mRNA 为靶点的 Lp(a)新兴疗法正在临床试验中,包括 pelacarsen、olpasiran 和 SLN360 等,这些疗法有望实现安全有效地降低 Lp(a)水平达 80%以上^[26-27]。目前,首个针对 Lp(a)升高患者的心血管终点研究,评估 pelacarsen 对 Lp(a)升高患者心血管结局影响的全球 III 期临床试验正在进行中(HORIZON,NCT04023552)。该研究将为 Lp(a)水平的显著降低是否可以转化为 ASCVD 事件的减少提供最直接的证据。

Lp(a)成为心血管疾病风险管理的下一个干预目标仍面临诸多问题,包括 Lp(a)检测方法的标准

化、不同种族人群 Lp(a) 风险切点及起始干预切点的确定、针对 Lp(a) 的特异性干预措施、干预 Lp(a) 带来心血管获益的硬终点研究结果等。因此, 将 Lp(a) 作为干预靶标引入临床实践, 似乎只是一步之遥, 但依然任重道远。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Berg K. A new serum type system in man—the Lp system [J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1963, 59:369-382.
- [2] Dahlén G, Ericson C, Furberg C, et al. Studies on an extra pre-beta lipoprotein fraction [J]. *Acta Med Scand Suppl*, 1972, 531:1-29.
- [3] Tsimikas S. A Test in Context; Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6):692-711.
- [4] 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.
- [5] Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association [J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13(3):374-392.
- [6] 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.
- [7] Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al. Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease; the PRIME Study [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 163(2):377-384.
- [8] Alonso R, Andres E, Mata N, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(19):1982-1989.
- [9] Zawacki AW, Dodge A, Woo KM, et al. In pediatric familial hypercholesterolemia, lipoprotein (a) is more predictive than LDL-C for early onset of cardiovascular disease in family members [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(6):1445-1451.
- [10] Zhang M, Liu HH, Jin JL, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular death in oldest-old (≥ 80 years) patients with acute myocardial infarction: A prospective cohort study [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 312:54-59.
- [11] Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(26):2518-2528.
- [12] Liu YB, Ma HK, Zhu Q, et al. A genome-wide association study on lipoprotein(a) levels and coronary artery disease severity in a Chinese population [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(8):1440-1448.
- [13] Marcovina SM, Moriarty PM, Koschinsky ML, et al. JCL roundtable—Lipoprotein (a): The emerging risk factor [J]. *Clin Lipidol*, 2018, 12(6):1335-1345.
- [14] Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(4):526-537.
- [15] 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.
- [16] Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials [J]. *Lancet*, 2018, 392(10155):1311-1320.
- [17] Liu HH, Cao YX, Jin JL, et al. Predicting Cardiovascular Outcomes by Baseline Lipoprotein (a) Concentrations: A Large Cohort and Long-Term Follow-up Study on Real-World Patients Receiving Percutaneous Coronary Intervention [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(3):e014581.
- [18] 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.
- [19] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南 (2023 年) [J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(3):237-271.
- [20] Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes; the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(17):1575-1579.
- [21] O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein (a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk [J]. *Circulation*, 2019, 139(12):1483-1492.
- [22] Ray KK, Vallejo-Vaz AJ, Ginsberg HN, et al. Lipoprotein(a) reductions from PCSK9 inhibition and major adverse cardiovascular events: Pooled analysis of alirocumab phase 3 trials [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 288:194-202.
- [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] Sahebkar A, Reiner Ž, Simental-Mendía LE, et al. Effect of extended-release niacin on plasma lipoprotein (a) levels: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials [J]. *Metabolism*, 2016, 65(11):1664-1678.
- [25] Moriarty PM, Hemphill L. Lipoprotein Apheresis [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2016, 45(1):39-54.
- [26] 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(10057):2239-2253.
- [27] 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.

(收稿日期:2023-08-16)