

脂蛋白(a)的研究进展

覃群婷, 邓秀婷, 路文盛

(广西壮族自治区人民医院内分泌代谢病科, 广西南宁市 530021)

[关键词] 脂蛋白(a); 氧化型脂蛋白(a); 动脉粥样硬化; 降脂药物

[摘要] 脂蛋白(a)是动脉粥样硬化形成与进展的高危因素,外周血中高浓度的脂蛋白(a)已成为冠心病公认的预测因子。由于它主要受遗传调控,饮食、运动、生活方式、传统降脂药物等对脂蛋白(a)水平的影响很小。随着研究的深入,脂蛋白(a)的代谢、致病机制和危害逐渐被人们了解,氧化修饰后的脂蛋白(a)具有更强的致动脉粥样硬化作用。此外,可降低脂蛋白(a)的新型降脂药物已经被研发出来,它们降低脂蛋白(a)的强度和作用靶点各不相同,对疾病的预后的影响也仍有待观察。本文就脂蛋白(a)的代谢、遗传调控、氧化修饰、临床干预手段等研究进展作一综述。

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

Research progress of lipoprotein(a)

QIN Qun-Ting, DENG Xiu-Ting, LU Wen-Sheng

(Department of Endocrinology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi, China)

[KEY WORDS] Lipoprotein(a); Oxidized lipoprotein(a); Atherosclerosis; Lipid-lowering drug

[ABSTRACT] Lipoprotein(a) is a high risk factor for the formation and progression of atherosclerosis, and high level of lipoprotein(a) has been confirmed as a predictor of coronary heart disease. Because it is mainly controlled by genetics, diet, exercise, lifestyle, traditional lipid-lowering drugs have little effect on lipoprotein(a) level. With the deepening research, the metabolism, pathogenesis and harm of lipoprotein(a) have been gradually understood. Oxidized modified lipoprotein(a) has a stronger atherogenic effect. New lipid lowering drugs that reduce lipoprotein(a) have been developed, each of them has different target, functional intensity and mechanism of action on lowering lipoprotein(a), and the effect on the prognosis of the disease remains to be observed. This paper reviews the research progress of lipoprotein(a) metabolism, genetic regulation, oxidative modification and clinical intervention.

脂蛋白(a) [lipoprotein(a), Lp(a)] 是由 Berg^[1] 在 1963 年首次发现的一种类似于低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 的特殊脂蛋白颗粒。Lp(a) 由类 LDLC 脂质核心和外周的两个凭借一个二硫键相连接的载脂蛋白 A (apolipoprotein A, ApoA) 和载脂蛋白 B100 (apolipoprotein B100, ApoB100) 共同组成, 类 LDLC 脂质核心与 LDLC 结构上相似, ApoA 与纤溶酶原结构上相似, 因此, Lp(a) 可能具有致动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 和促血栓形成的作用。Lp(a) 体积大小与浓度几乎不受年龄、体重、饮食、运动和

调脂药物的影响^[2], 仅与 ApoA 的分子量和浓度有关, 而 ApoA 由 LPA 基因编码, 并处于严格的遗传调控之下, 其遗传率高达 0.68~0.98^[3-4]。由于其致 As 和促进静脉血栓形成的作用, Lp(a) 自被发现以来便受到了科学家的广泛关注, 并成为了新的研究热点。目前对 Lp(a) 的研究主要集中在其代谢、遗传调控、致病机理、氧化修饰、药物治疗及其与疾病的相关性等方面, Lp(a) 相关研究也有了新进展。本文就近年 Lp(a) 的研究进展作一综述, 以期对 Lp(a) 相关疾病的认识和临床决策提供理论依据。

[收稿日期] 2017-03-27

[修回日期] 2017-05-01

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81560044)

[作者简介] 覃群婷, 硕士, 研究方向为糖尿病及其大血管并发症的人类分子遗传学, E-mail 为 qunting1006@163.com。通讯作者路文盛, 博士, 主任医师, 研究方向为糖尿病及其大血管并发症的人类分子遗传学, E-mail 为 lwsqxqz@163.com。

1 脂蛋白(a)的合成和分解代谢

Lp(a)的主要成分 ApoA 是由肝脏合成并分泌的一种糖蛋白,经二硫键与 ApoB100 通过半胱氨酸残基结合 Lp(a),但肝脏内组装 Lp(a)的场所仍未确定,可能是在肝细胞膜上,也可能是在 Diss 间隙、血浆室^[5]。血浆中 Lp(a)的浓度受到遗传调控,主要取决于编码 ApoA 的 LPA 基因及肝脏合成 ApoA 的速率,而非受饮食和环境因素影响。ApoA 浓度与 Lp(a)浓度呈显著正相关,与 K4 区第 2 个环饼(kringle IV type 2, KIV-2)拷贝数呈负相关,ApoA 是 Lp(a)发挥生物学功能的主要组分^[6]。后来又有学者在肝癌细胞中发现,ApoA 的合成和分泌伴随着甘油三酯的分泌,提示脂质 ApoB100 也参与了 Lp(a)的产生并影响其浓度^[7]。Lp(a)的血浆停留时间比 LDL 长,可能是由于 ApoA 通过二硫键与 ApoB100 非共价结合于低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)附近的位点,形成了比 ApoB100 更大的分子,干扰了 Lp(a)与 LDLR 的对接,使得 Lp(a)通过 LDLR 清除的途径减少,需通过其他途径清除而使清除速率减慢^[8]。值得一提的是,Lp(a)浓度的高低存在种族差异,比如黑种人的 Lp(a)水平比白种人、亚洲人和西班牙裔的高,这可能与编码 ApoA 的 LPA 基因、KIV-2 拷贝数和特异性单核苷酸多态性相关^[9]。此后,针对不同人群 Lp(a)的遗传学研究及代谢动力学研究成为了新的热点^[10-11]。

Lp(a)代谢清除的主要模式和位点仍不清楚,可能是 ApoA 与 ApoB100 解离后形成不同分子量的片段,经肾脏和脾脏代谢清除^[12];通过代谢动力学研究发现,ApoA 和 ApoB100 在体内停留的时间并不相同,ApoA 的血浆停留时间约为 ApoB100 的 2 倍左右^[11]。慢性肾脏病晚期患者 Lp(a)水平往往比正常人高。为了阐释肾脏在 Lp(a)代谢过程中的作用,Frischmann 等^[13]对肾脏病晚期需要血透治疗的患者进行了研究,采用稳定的同位素动力学方法追踪体内 Lp(a)的代谢过程,发现与健康对照组相比,在 Lp(a)合成速率相等的条件下,血透组患者 ApoA 和 ApoB100 的代谢清除率明显降低;Ikewaki^[14]也证实肾脏在 Lp(a)的代谢清除过程中发挥着重要的作用。LDLR 是 Lp(a)代谢清除的一个主要受体。近年新发现的另一个与 Lp(a)代谢清除相关的受体是肝脏清道夫受体 B1(scavenger receptor class B1, SR-B1),SR-B1 主要表达于肝脏、巨噬细胞、类固醇组织和其他的一些组织,SR-B1 与高

密度脂蛋白和 LDL 结合,在胆固醇逆向转运和 As 形成中发挥作用;通过动物干预实验使 SR-B1 基因过表达或不表达,可以观察到动物体内 Lp(a)水平发生了明显变化,构成 Lp(a)的脂质和蛋白成分的清除是通过细胞膜 SR-B1 实现的,进一步说明 SR-B1 参与了 Lp(a)分解代谢^[15]。这些新的发现为降低体内 Lp(a)水平的研究提供了新的视角。

2 脂蛋白(a)的作用及致病机制

脂蛋白的主要功能是参与体内脂质的转运和代谢,Lp(a)的生理作用尚不完全清楚^[16]。Lp(a)有与 LDL 颗粒一样的致 As 风险,包括进入血管壁后的氧化倾向,产生高度的免疫原性和促炎性氧化型低密度脂蛋白。Lp(a)除了含有类 LDL 脂质核心和 ApoB100 外,还含有 ApoA,因此,在摩尔质量相等的情况下,Lp(a)比 LDL 具有更强的致 As 作用^[17]。ApoA 经氧化后产生氧化磷脂(oxidized phospholipid, ox-PL),激活炎症反应;且其赖氨酸结合位点使得它可以在血管壁聚集,并通过抑制纤溶酶原激活潜在的抗纤溶作用^[18]。虽然 ApoA 与血浆纤溶酶原具有高度同源结构,但它缺乏蛋白酶活性;通过竞争性拮抗纤溶酶原结合,Lp(a)可能在动脉损伤部位的止血和创伤愈合、抗纤溶、促进血栓形成、运送胆固醇等方面发挥重要作用^[19];而 Lp(a)的致 As 作用可能与其 ox-PL 成分相关,包括 ApoA、ApoB100 的氧化磷酸化等。Lp(a)中 ox-PL 的致 As 作用已经得到证实,在高 Lp(a)血症患者的颈动脉和主动脉中,可检测到促进动脉炎症的 18 氟脱氧葡萄糖在积累增加,促进单核细胞趋化和迁移的炎症因子也逐渐增多;而使用特定的抗体或重组 ApoA 使得 ox-PL 缺乏时,这些促炎作用与增强体内单核细胞迁移到动脉壁的作用即消失,这表明这些影响主要是由 Lp(a)中被氧化后产生的 ox-PL 在驱动^[20]。这些研究结果都反应了内皮细胞屏障对单核细胞血管渗透的影响,体现了 ox-PL 在 Lp(a)促进 As 中发挥的作用。此外,Lp(a)还可通过增强内皮细胞通透性、刺激单核细胞趋化活性、降低组织因子途径抑制物活性、增加内皮细胞纤溶酶原激活物抑制剂 1 表达及诱导巨噬细胞表达白细胞介素 8 等^[21]途径参与疾病的发生发展。

3 脂蛋白(a)的遗传调控

编码 ApoA 的 LPA 基因位于 6 号染色体上,

ApoA 由 C 末端蛋白酶水解区、1 个 K5 环饼和 N 末端 11 个 K4 环饼组成,其中 KIV-2 拷贝数量与 Lp(a) 大小和浓度呈负相关,并凭借环饼拷贝数量不同形成了不同的 ApoA 的异构体。Lu 等^[6] 通过 GWAS 扫描发现了其中 118 个常见变异与 Lp(a) 水平显著相关,其中包括 LPA 基因 rs10455872 和 rs3798220 变异,两者的变异彼此独立地与升高的 Lp(a) 浓度显著相关,且两个位点变异等位基因携带者均较非携带者拥有更少的 KIV-2 拷贝数、更高的 Lp(a) 浓度和更高的 ApoA 浓度,提示 LPA 基因 rs10455872 和 rs3798220 变异极有可能是影响外周血浆 Lp(a) 浓度与结构大小的靶点,进而参与 As 的形成与进展。

4 脂蛋白(a)与疾病的相关性

Lp(a) 与冠心病、钙化性主动脉瓣狭窄、家族性高胆固醇血症、外周血管疾病等密切相关,并已成为公认的冠心病独立预测因子。

4.1 脂蛋白(a)与冠心病

一项针对欧洲白人的大型荟萃研究^[22] 发现,Lp(a) 是冠心病的一个中强度、显著、独立的预测因子,Lp(a) 浓度每升高 3.5 倍,冠心病的发病风险升高 13%。Lp(a) 对冠心病发生风险和预后的影响主要与 ApoA 的多态性、LPA 基因特异性单核苷酸多态性、KIV-2 拷贝数等相关^[23]。ApoA 亚型越小,冠心病的风险越大;KIV-2 拷贝数越少,Lp(a) 水平越高,冠心病的发生风险越大^[6]。

对于 LPA 基因 rs10455872 和 rs3798220 变异与冠心病发生风险和预后的相关性,在不同人群的研究中有着相似的结果。牛津大学 Clarke 等^[24] 通过对来自英国、意大利、瑞典和德国人群的 3145 例冠心病患者及 3352 例健康对照者研究发现,编码 ApoA 的 LPA 基因 rs10455872 (A>G) 和 rs3798220 (T>C) 变异与 Lp(a) 水平及冠心病发生率显著相关,并通过另外 4846 例冠心病患者和 4594 例健康人群重复验证,得到相同的结论。对美国白人研究显示^[25],LPA 基因 rs10455872 和 rs3798220 变异者冠心病的风险明显增加(OR 分别为 1.57 和 1.68);对德国人群研究显示^[26],LPA 基因 rs10455872 和 rs3798220 变异者心肌梗死风险明显增加(OR 分别为 1.74 和 2.14);对丹麦人群研究显示^[23],Lp(a) 水平、LPA 基因 rs10455872 和 rs3798220 变异以及 KIV-2 拷贝数目与冠心病和心

肌梗死密切相关,且 Lp(a) 水平、KIV-2 拷贝数目及 rs10455872 变异可作为预测未来 10 年内发生冠心病或心肌梗死的遗传学标志。此外,一项大型的队列研究也证实了 LPA 基因 rs10455872 和 rs3798220 变异与 As 性血管疾病相关,而非与血栓性疾病相关^[27]。

4.2 脂蛋白(a)与钙化性主动脉瓣狭窄

虽然长期以来 Lp(a) 一直被认为是钙化性主动脉瓣狭窄(calcific aortic valve stenosis,CAVS) 的高危因素,但近年来才有证据表明 Lp(a) 是 CAVS 强有力的致病因素^[28]。在对 LPA 基因单核苷酸多态性分析的研究中发现,LPA 基因 rs10455872 单核苷酸多态性是 CAVS 唯一的单基因性的危险因素,并在多个种群中有同样的发现^[29-32]。其中一项研究发现,患有轻度至中度主动脉瓣狭窄的患者若伴有 Lp(a)、ox-PL-ApoB 水平升高,疾病的进展速度更快,约 20.4% 的患者需要进行主动脉瓣膜置换术,其中年龄小于 57 岁的年轻患者瓣膜狭窄的进展速度更快,这可能是遗传因素导致长期高 Lp(a) 引起的结果^[32]。使用瑞舒伐他汀对这些患者进行治疗,对 CAVS 的进展并无影响,但实际上瑞舒伐他汀导致患者 Lp(a)、ox-PL-ApoB 水平分别升高了 20%、46%,可能是因为瑞舒伐他汀降低了 LDLC 水平,延缓了 CAVS 的进展,这种作用抵消了升高的 Lp(a)、ox-PL-ApoB 水平对 CAVS 的危害^[8,32]。所以,在临床上对血脂紊乱的患者进行降脂治疗时,应重视对 Lp(a) 的筛查和治疗,以改善患者的预后。

4.3 脂蛋白(a)与家族性高胆固醇血症

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH) 是一种常见的常染色体显性遗传病,如果不接受有效治疗,约有 50% 的男性和 30% 的女性患者将在 50 岁以前发生冠心病;FH 患者早发的心血管疾病主要与 LDLR 基因缺陷相关。然而在大型的队列研究中发现,尽管早期暴露在高 LDLC 水平中,FH 患者心血管疾病的发生仍具有异质性,高 Lp(a) 水平是 FH 患者发生心血管事件的独立危险因素,且伴有 LDLR 基因突变的 FH 患者冠心病的发生风险尤其显著^[33]。所以,在 FH 患者中应积极监测 Lp(a) 水平,对伴有高 Lp(a) 水平的 FH 患者进行早期、及时、更强有力的降脂治疗,可能有益于降低心血管疾病的发生时间和风险,改善患者的预后^[34]。

4.4 脂蛋白(a)与其他疾病

研究^[35] 发现在高血压患者中,胰岛素抵抗程度和空腹高胰岛素血症与血清 Lp(a) 水平呈负相关,

这可能对评估这些患者的心血管风险因素有一定的价值。Lp(a)与代谢综合征的发生相关,芦波等^[36]的研究发现,Lp(a)水平与代谢综合征组的收缩压、餐后 2 h 血糖、总胆固醇、LDLC 呈不同程度的正相关,并提出了 Lp(a)可能是衡量代谢综合征患者脂代谢异常的重要指标这一观点。Bozbas 等^[37]也有类似的发现,代谢综合征患者具有较高的血浆 Lp(a)水平,并且观察到高水平的 Lp(a)可能参与了早期 As 病变的形成与发展,这可能与 Lp(a)伴随的炎症激活、代谢紊乱相关。而在慢性肾脏病晚期患者,升高的 Lp(a)可能仅仅与其代谢清除速率减慢相关。所以针对不同的高 Lp(a)患者,我们应分析具体原因,以便进行适当的干预和治疗。

5 氧化型脂蛋白(a)的研究进展

近期的研究^[38]发现,Lp(a)刺激巨噬细胞表达白细胞介素 8 归因于 ApoA 的氧化修饰,特别是 ApoA 赖氨酸残端的氧化修饰,这可能是 Lp(a)致 As 和促血栓形成的主要机制之一。经氧化修饰后的 Lp(a)即氧化型脂蛋白(a) [oxidized lipoprotein (a), ox-Lp(a)] 具有更强的致病作用^[39]。

As 斑块中存在 ox-Lp(a),且与病变程度相关,外周血中同样可检测到 ox-Lp(a)。ox-Lp(a)可通过抑制诱导型一氧化氮合酶来减少诱导型一氧化氮的合成,降低一氧化氮舒张血管和抗平滑肌细胞增殖的作用,从而参与 As 的形成。高血压及肾病患者、新生儿及儿童血液循环中存在 ox-Lp(a),且冠心病以及高发心血管疾病的类风湿患者 ox-Lp(a)水平升高,急性冠状动脉综合征患者较其他类型冠心病患者 ox-Lp(a)变化更为显著^[40-41]。国内许多学者对 ox-Lp(a)的致 As 作用机制展开了研究^[42-44],他们从正常人血清中提取 ox-Lp(a)自身抗体并用来监测血浆 ox-Lp(a)水平,并在 As 病变部位检测到 ox-Lp(a)。朱铁兵等^[44]对人脐静脉内皮细胞展开了研究,发现 ox-Lp(a)呈剂量依赖性地诱导人脐静脉内皮细胞表达巨噬细胞炎性蛋白 1 α ,说明 ox-Lp(a)可能通过激活炎症反应参与了 As 的发生。程京华等^[43]的研究发现,与术前及进行冠状动脉造影术的患者相比,冠心病患者冠状动脉介入术后血清 ox-Lp(a)水平显著升高,这可能是因为冠状动脉介入术引起了体内炎症因子的释放,触发了氧化应激,加剧了体内 Lp(a)的氧化速度及氧化水平,且手术治疗直接损伤了粥样斑块使其内容物直接

释放入血,导致血液中 ox-Lp(a)水平明显升高,提示 ox-Lp(a)可能参与了 As 的发生和进展;ox-Lp(a)可能通过促进巨噬细胞、平滑肌细胞增殖加速 As 的发展。

6 脂蛋白(a)药物治疗的研究进展

目前临床上常用降脂药物作用的侧重点和强度并不相同,比如他汀类药物以降低胆固醇为主,贝特类药物以降低甘油三酯为主,但已有研究表明^[45]长期使用他汀类药物可影响患者的糖代谢水平,导致糖耐量减低甚至引发糖尿病,且众多研究均表明上述两类药物对 Lp(a)水平几乎无影响。陆续有研究发现许多药物对血浆中 Lp(a)的水平有影响,如反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)、枯草溶菌素转化酶 9(proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9)抑制剂、烟酸类药物如烟酸缓释片、胆固醇酯转移蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)抑制剂、雌激素等药物可降低血清 Lp(a)的水平^[46]。

6.1 反义寡核苷酸

降低 Lp(a)水平可以从减少其生成和加速其代谢清除入手,抑制酶活性、抑制受体的作用或灭活小分子蛋白和抗体是当前许多药物作用的主要机制,由于 Lp(a)没有酶活性,循环中 Lp(a)水平相对较高,所以上述方法并没有作用。Lp(a)是由肝脏合成的,所以干扰肝细胞合成 Lp(a)是一种很理想的治疗方法。ASO 是肝脏靶向治疗的一种药物,通过作用于 RNA 干扰 Lp(a)的合成和分泌。ASO 经皮下注射后吸收入血与血浆蛋白结合,进入肝脏并在肝细胞内聚积,与细胞核或胞质内目的 mRNA 结合形成双链复合物后,核糖核酸酶 H1 阻断正义链的形成,从而抑制 ApoA 的 2 个等位基因,阻止 ApoA 的合成及 Lp(a)的组装及分泌,达到降低 Lp(a)的效果^[47-48]。此外,ASO 还可与 ApoB100 的目的 mRNA 结合,降低 ox-PL-ApoB 及 Lp(a)的水平,肝细胞合成并分泌 LDL 并不受影响^[48]。由于其独特的作用机制,ASO 可使 Lp(a)水平降低约 80%~90%,较其他的药物有更强的作用效果,经过临床试验后,目前逐渐在临床上推广使用^[8]。

6.2 枯草溶菌素转化酶 9 抑制剂

PCSK9 是前蛋白转化酶家族中的第 9 个成员,它主要的靶基因有 LDLR、APOER2、LRP1 和 BACE1 等,正常情况下,PCSK9 与肝细胞表面 LDLR 结合,通过溶酶体降低肝细胞表面的 LDLR,阻碍肝细胞

表面 LDLR 的再循环,使 LDL 摄取和清除障碍,肝细胞清除血脂的能力下降,导致高脂血症^[49]。已有遗传学证据表明 PCSK9 的功能缺失与 LDLC 水平降低相关,李红艳^[50]研究发现冠心病患者的 PCSK9 水平与 Lp(a)水平呈明显正相关,且与冠状动脉病变程度呈明显正相关。Tavori 等^[51]在高 Lp(a)水平的患者和表达人 Lp(a)基因的小鼠身上发现 PCSK9 高表达,提出了 Lp(a)联合 PCSK9 作为生物标志物可预测冠心病风险。通过抑制 PCSK9 的功能,抑制 LDLR 的降解,是降低血脂的一种新兴的方法。

近几年 PCSK9 抑制剂在国际上受到越来越大的关注。LDLR 被认为是 Lp(a)代谢清除的主要受体之一,但通过他汀类药物治疗提高 LDLR 的数量,并未观察到 Lp(a)水平的下降;而 PCSK9 抑制剂减少肝脏 LDLR 的降解,却能呈剂量依赖性地显著降低 Lp(a)水平,同时降低 LDLC、ApoB100 水平;通过皮下注射 PCSK9 抑制剂 2~4 周,可使 LDLC 水平降低 50%~60%,Lp(a)水平下降 20%~30%^[52-53]。PCSK9 抑制剂 Alirocumab 和 Evolocumab 在经过大型的 III 期临床研究试验后,已经陆续上市。临床研究^[53]发现,Alirocumab 不仅呈剂量依赖性地降低 LDLC 水平,还可以显著降低 ApoB、非高密度脂蛋白胆固醇和 Lp(a)的水平;Evolocumab 也观察到同样的作用效果^[54];但在这些大型的 III 期临床研究中,只是在短期内进行了临床观察,对于 PCSK9 抑制剂长期的安全性和耐受性以及对于心血管终点事件风险的影响仍有待观察。

6.3 烟酸及其制剂

烟酸单药或烟酸类似物治疗是目前指南推荐的可以显著、持续性、呈剂量依赖性地降低血浆 Lp(a)水平的方案。在临床试验中,对于 Lp(a)水平较高的患者,烟酸类似物(每日最低剂量 ≥ 1.0 g)可以使 Lp(a)水平降低 7%~40%^[55]。烟酸可减少脂肪组织中游离脂肪酸的动员,减少非酯化脂肪酸转运到肝脏从而抑制肝脏合成 ApoB,此外,烟酸刺激 ApoB 相关脂蛋白的降解,通过抑制二酰甘油酰基转移酶的活性而减少甘油三酯的合成,从而降低血清中 Lp(a)的水平。可能是因为肝脏 ApoA 与 ApoB100 结合促进了细胞内甘油三酯的合成,在高甘油三酯血症患者中烟酸呈剂量依赖性降低 Lp(a)的效果更加显著^[56]。在经他汀类药物治疗的 2 型糖尿病患者中,使用烟酸缓释片可以降低 ApoA 和 ApoB100 的产生,降低极低密度脂蛋白及转运颗粒而降低 ApoB100 相关脂蛋白的浓度,从而使血清中

Lp(a)的水平降低^[55]。但由于烟酸同时可以升高高密度脂蛋白、降低 ApoB 相关的脂颗粒,而使由烟酸所带来的获益不能单独归因于对 Lp(a)的作用,亦考虑到临床循证医学证据不足及相关不良反应较多的可能,故目前临床应用烟酸降 Lp(a)治疗较少。

6.4 其他药物

其他被认为具有降低 Lp(a)水平的药物还有 CETP 抑制剂、阿司匹林、雌激素等。阿司匹林作为防治心血管疾病的基础药物之一,除抗血小板作用外,还被发现具有降低 Lp(a)的作用。Akaike 等^[57]发现,Lp(a)升高(>140 mmol/L)的冠心病患者每日服用阿司匹林 81 mg,6 个月后 Lp(a)降低 80%;Li 等^[58]发现,阿司匹林能影响 Lp(a)的 Met4399 基因代谢,相对 Met4399 基因阴性者,阿司匹林能降低携带者的心血管事件达 56%。目前阿司匹林降低 Lp(a)的机制尚不清楚,只是在临床观察中发现阿司匹林与 Lp(a)水平下降及心血管事件具有相关性。临床上观察到的 CETP 抑制剂、雌激素等降低 Lp(a)的研究也有很大的局限性,需要更多的研究去证实其疗效^[8]。

6.5 降低 Lp(a)与临床预后

降低 Lp(a)水平已经逐渐得到临床医师的关注,但目前尚缺乏临床证据证实通过药物降低 Lp(a)后疾病转归的变化。Emdin 等^[59]通过遗传学研究发现,通过下调 LPA 基因的变异从遗传学角度降低 Lp(a)水平,不仅可以降低冠心病的发生风险,还可以显著降低外周血管疾病、卒中、心力衰竭、主动脉狭窄等疾病的发生风险,但与糖尿病、癌症等其他 31 种疾病的发生风险并无关联。基因变异导致 LPA 基因功能增强将增加冠心病的风险,相反则降低冠心病风险。遗传降低 Lp(a)水平可降低冠心病的发生风险,这也从另一个侧面说明,通过药物降低 Lp(a)水平可能会降低 As 性疾病的发生,因此,临床上应对高 Lp(a)水平的患者给予足够的重视,进行强有力的干预,改善患者的预后。

7 结 语

综上所述,Lp(a)主要受遗传调控,受药物、饮食、环境等的影响较小,因此可以更早、更有效地预测心血管事件。Lp(a)与多种 As 性疾病相关,氧化修饰后的氧化型 Lp(a)具有更强的致 As 作用,值得我们深入研究。已有遗传学证据表明降低 Lp(a)水平可降低冠心病、卒中、外周血管疾病、心力衰竭等

疾病的发生风险,我们应重视对 Lp(a)水平的筛查,尽早进行药物干预。尽管新型降脂药物显示可能降低 Lp(a)水平,但其作用有限,探索更好、更有效的降低 Lp(a)的方法可能是未来调节血脂的重要靶点。

[参考文献]

- [1] Berg K. A new serum type system in man--the Lipoprotein system [J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1963, 59: 369-382.
- [2] Tregouet DA, König IR, Erdmann J, et al. Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(3): 283-285.
- [3] Ober C, Abney M, McPeck MS. The genetic dissection of complex traits in a founder population[J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(5): 1 068-079.
- [4] Rainwater DL, Kammerer CM, Vandeberg JL, et al. Characterization of the genetic elements controlling lipoprotein (a) concentrations in Mexican Americans; Evidence for at least three controlling elements linked to LPA, the locus encoding apolipoprotein(a)[J]. *Atherosclerosis*, 1997, 128(2): 223-233.
- [5] Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics [J]. *J Intern Med*, 2013, 273(1): 6-30.
- [6] Lu W, Cheng YC, Chen K, et al. Evidence for several independent genetic variants affecting lipoprotein(a) cholesterol levels[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(8): 2 390-400.
- [7] Nassir F, Bonen DK, Davidson NO. Apolipoprotein (a) synthesis and secretion from hepatoma cells is coupled to triglyceride synthesis and secretion[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(28): 17 793-800.
- [8] Tsimikas S. A test in context--Lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6): 692-711.
- [9] Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk; an analysis from the JUPITER trial (Justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin)[J]. *Circulation*, 2014, 129(6): 635-642.
- [10] Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Marcovina SM. Lipoprotein (a) metabolism[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2014, 25(3): 189-193.
- [11] Diffenderfer MR, Lamon-Fava S, Marcovina SM, et al. Distinct metabolism of apolipoprotein A and B100 within plasma lipoprotein (a)[J]. *Metabolism*, 2016, 65(4): 381-390.
- [12] Jacobson TA. Lipoprotein(a), cardiovascular disease, and contemporary management [J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(11): 1 294-311.
- [13] Frischmann ME, Kronenberg F, Trenkwalder E, et al. In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2007, 71(10): 1 036-043.
- [14] Ikewaki K. In vivo kinetic studies to further understand pathogenesis of abnormal lipoprotein metabolism in chronic kidney disease [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18(2): 261-264.
- [15] Yang XP, Amar MJ, Vaisman B, et al. Scavenger receptor-B1 is a receptor for lipoprotein (a) [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(9): 2 450-457.
- [16] Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, et al. Thematic review series--Lipoprotein(a): coming of age at last structure, function, and genetics of lipoprotein(a)[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(8): 1 339-359.
- [17] Spence JD, Koschinsky M. Mechanisms of lipoprotein (a) pathogenicity: prothrombotic, proatherosclerotic, or both? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(7): 1 550-551.
- [18] Leibundgut G, Scipione C, Yin H, et al. Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein A and lipoprotein (a) [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(10): 2 815-830.
- [19] Buechler C, Ullrich H, Ritter M, et al. Lipoprotein (a) up-regulates the expression of the plasminogen activator inhibitor 2 in human blood monocytes[J]. *Blood*, 2001, 97(4): 981-986.
- [20] van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans[J]. *Circulation*, 2016, 134(8): 611-624.
- [21] Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein A: insights into lipoprotein (a) assembly and pathogenicity[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2004, 15(2): 167-174.
- [22] Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality[J]. *J Am Med Assoc*, 2009, 302(4): 412-423.
- [23] Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein (a) levels and improved cardiovascular risk prediction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(11): 1 146-156.
- [24] 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): 2 518-528.
- [25] Shiffman D, Louie JZ, Rowland CM, et al. Single variants can explain the association between coronary heart disease and haplotypes in the apolipoprotein A locus[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212(1): 193-196.
- [26] Koch W, Mueller JC, Schrempf M, et al. Two rare variants explain association with acute myocardial infarction in an extended genomic region including the apolipoprotein A gene[J]. *Ann Hum Genet*, 2013, 77(1): 47-55.
- [27] Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, Thorleifsson G, et al. Apolipoprotein A genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(8): 722-729.
- [28] Yeang C, Wilkinson MJ, Tsimikas S. Lipoprotein (a) and oxidized phospholipids in calcific aortic valve stenosis[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2016, 31(4): 440-450.
- [29] Vongpromek R, Bos S, Ten KG, et al. Lipoprotein(a) levels are associated with aortic valve calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolaemia[J]. *J Intern Med*, 2015, 278(2): 166-173.
- [30] Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein (a) and risk of aortic valve stenosis in the general popula-

- tion[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(5): 470-477.
- [31] Arsenaault BJ, Boekholdt SM, Dube MP, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(3): 304-310.
- [32] Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, et al. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial[J]. *Circulation*, 2010, 121(2): 306-314.
- [33] 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): 1982-989.
- [34] Alonso R, Mata P, Zambon D, et al. Early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: improving patient outcomes[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(3): 327-342.
- [35] Marzano L, Colussi G, Del Torre M, et al. Relationships of plasma lipoprotein(a) levels with insulin resistance in hypertensive patients[J]. *Metabolism*, 2014, 63(11): 1439-446.
- [36] 芦波, 刘莉. 脂蛋白(a)与代谢综合征组分的相关性研究[J]. *中国热带医学*, 2015, 15(8): 970-973.
- [37] Bozbas H, Yildirim A, Pirat B, et al. Increased lipoprotein(a) in metabolic syndrome: is it a contributing factor to premature atherosclerosis? [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2008, 8(2): 111-115.
- [38] Edelstein C, Pfaffinger D, Hinman J, et al. Lysine-phosphatidylcholine adducts in kringle V impart unique immunological and potential pro-inflammatory properties to human apolipoprotein A[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(52): 52841-847.
- [39] Hoover-Plow J, Huang M. Lipoprotein(a) metabolism: Potential sites for therapeutic targets [J]. *Metabolism*, 2013, 62(4): 479-491.
- [40] Wang J, Niu D, Meng Y, et al. Plasma oxidized lipoprotein(a) and its immune complexes are present in newborns and children [J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 407(1-2): 1-5.
- [41] Wang J, Hu B, Kong L, et al. Native, oxidized lipoprotein(a) and lipoprotein(a) immune complex in patients with active and inactive rheumatoid arthritis: plasma concentrations and relationship to inflammation[J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 390(1-2): 67-71.
- [42] 韩爱忠, 汪俊军. 脂蛋白(a)与心血管疾病的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2012, 28(9): 643-645.
- [43] 程京华, 宫剑滨. 冠心病患者冠状动脉介入术前血清氧化脂蛋白(a)水平变化[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(3): 227-228.
- [44] 朱铁兵, 杨志健, 王连生, 等. 氧化型脂蛋白(a)对人脐静脉内皮细胞表达巨噬细胞炎症蛋白1 α 的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, 12(5): 556-558.
- [45] Parhofer KG. Interaction between glucose and lipid metabolism: More than diabetic dyslipidemia[J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39(5): 353-362.
- [46] Barter PJ, Rye KA. New era of Lipid-lowering drugs[J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(2): 458-475.
- [47] Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein A: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study [J]. *Lancet*, 2015, 386(10002): 1472-483.
- [48] Crooke ST, Geary RS. Clinical pharmacological properties of mipomersen (Kynamro), a second generation antisense inhibitor of apolipoprotein B [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(2): 269-276.
- [49] Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(11): 2995-3005.
- [50] 李红艳. 冠心病患者 PCSK9 和脂蛋白(a)水平与冠状动脉病变程度的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(6): 607-610.
- [51] Tavori H, Christian D, Minnier J, et al. PCSK9 association with lipoprotein(a) [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 29-35.
- [52] Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the reduction of LDLC with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial [J]. *Circulation*, 2012, 126(20): 2408-417.
- [53] Desai NR, Giugliano RP, Zhou J, et al. AMG 145, a monoclonal antibody against PCSK9, facilitates achievement of national cholesterol education program-adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals among high-risk patients: an analysis from the LAPLACE-TIMI 57 trial (LDLC assessment with PCSK9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy-thrombolysis in myocardial infarction 57) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(5): 430-433.
- [54] Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(23): 2531-540.
- [55] Chen F, Maccubbin D, Yan L, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of co-administered extended release niacin/laropiprant and simvastatin versus atorvastatin in patients with mixed hyperlipidemia [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(1): 225-231.
- [56] Ganji SH, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin and cholesterol: role in cardiovascular disease (review) [J]. *J Nutr Biochem*, 2003, 14(6): 298-305.
- [57] Akaike M, 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): 1454-459.
- [58] Li Y, Luke MM, Shiffman D, et al. Genetic variants in the apolipoprotein A gene and coronary heart disease [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(5): 565-573.
- [59] Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, et al. Phenotypic characterization of genetically lowered human lipoprotein(a) levels [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(25): 2761-772.

(此文编辑 曾学清)