

脂蛋白 a 的治疗现状及研究新方向

林琳 李京秀 闫娜 刘丹阳 查理 金恩泽

(哈尔滨医科大学附属第四医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150000)

【摘要】 现有流行病学和临床证据证明, 脂蛋白 a 水平是心血管疾病的独立危险因素, 其作用机制主要是促进泡沫细胞形成, 从而促进胆固醇在动脉粥样硬化斑块内的沉积。脂蛋白 a 由载脂蛋白 B100 和载脂蛋白 A 共价结合而成, 主要受遗传因素的影响。现基于对脂蛋白 a 的结构、病理生理功能以及和心血管疾病关系的认识, 重点介绍前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂、载脂蛋白 A 和/或载脂蛋白 B 的反义治疗以及血浆置换等新兴疗法的应用, 期待其在脂蛋白 a 的治疗中提供新的明确的线索。

【关键词】 脂蛋白 a; 反义治疗; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂; 脂蛋白血浆置换; 心血管疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.06.016

Therapeutic Status and Research Prospects of Treatment of Lipoprotein a

LIN Lin, LI Jingxiu, YAN Na, LIU Danyang, CHA Li, JIN Enze

(Department of Cardiology, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang, China)

【Abstract】 The available epidemiological and clinical evidence proves that lipoprotein a [Lp(a)] level is an independent risk factor for the cardiovascular disease, and its mechanism is mainly to promote the formation of foam cells and then promote the deposition of cholesterol in atherosclerotic plaques. Lp(a) is formed by the covalent combination of apolipoprotein B100 and apolipoprotein (Apo) A. It is mainly influenced by genetic factors. Based on the understanding of the structure of Lp(a), the pathophysiological function of Lp(a), and the relationship between Lp(a) and cardiovascular disease, this article focuses on the application of PCSK9 inhibitors, antisense therapy of ApoA and/or ApoB, and lipoprotein apheresis and other emerging therapies. It can point out new and clear clues in the treatment of Lp(a).

【Key words】 Lipoprotein a; Antisense therapy; PCSK9 inhibitor; Lipoprotein apheresis; Cardiovascular disease

尽管目前强化对低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的治疗, 使心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的发生和发展得到有效控制, 但其仍是造成人类死亡的主要疾病之一, 因此积极寻求新的途径降低 CVD 的残余风险具有重要意义。脂蛋白 a [lipoprotein a, Lp(a)] 由低密度脂蛋白 (LDL) 样颗粒通过二硫键与载脂蛋白 A (apolipoprotein A, ApoA) 共价结合, 大量的流行病学和遗传研究证据表明, Lp(a) 水平的升高是 CVD 一个独立的遗传危险因素^[1], 因此将 Lp(a) 作为新的治疗靶点具有重要的临床意义。现就目前对 Lp(a) 的认识、Lp(a) 的治疗及其面临的挑战进行系统综述。

1 Lp(a) 的结构和病理生理功能

Lp(a) 最早于 1963 年在北欧人群中发现^[2], 该类脂蛋白颗粒由载脂蛋白 B100 (ApoB100) 和具有特异

性的 ApoA 颗粒共价结合^[3]。虽然 Lp(a) 的组装位点及其分解代谢位点尚未完全阐明, 但可肯定的是 Lp(a) 主要通过肾脏 (即尿液排泄) 和肝脏 (即 LDL 受体和其他内吞受体的吸收) 代谢从循环中清除^[4]。研究表明, 90% 以上的 Lp(a) 的浓度变化是由编码 ApoA 的 LPA 基因决定, 该基因位于 6q26~27 上, 主要由 Kringle IV、Kringle V 和一个蛋白酶样结构域的 DNA 序列组成, 其中 Kringle IV 型 2 亚型具有 2~50 重复次数, 导致不同人群中 ApoA 具有亚型大小多态性。现已证明 ApoA 亚型的大小与血浆中 Lp(a) 水平呈负相关, 即 ApoA 亚型越小, Lp(a) 浓度越高^[5]。

在人类冠状动脉粥样硬化中, Lp(a) 及其特定成分 ApoA 的存在赋予其致动脉粥样硬化的特性。一般认为 Lp(a) 通过促进动脉粥样硬化、诱导炎症和可能促进血栓形成而参与 CVD 的病理生理过程。Lp(a)

通过刺激内皮细胞表达黏附分子来破坏血管内皮屏障。Lp(a)在动脉粥样硬化病变内被氧化后被巨噬细胞吞噬,转化为泡沫细胞并释放促炎细胞因子^[6]。最近的研究表明,Lp(a)的促炎作用主要由它的氧化磷脂成分介导^[7],体外研究表明含氧化磷脂的 Lp(a)可诱导正常受试者单核细胞分泌炎性细胞因子,当氧化磷脂被特异性抗体抑制时,Lp(a)的促炎作用减弱^[2]。ApoA 在结构上与纤溶酶原高度同源,可干扰纤溶酶原的正常功能,从而抑制纤维蛋白溶解,因此认为 Lp(a)有促血栓形成的作用。除此之外它还聚集机制、血小板活化、内皮细胞合成以及纤溶酶原激活物抑制剂-1 的表达起一定促进作用。

2 Lp(a)与 CVD 的关系

Lp(a)血浆浓度的增高是 CVD 的独立危险因素^[1]。巴基斯坦心肌梗死风险研究结果表明 ApoA 亚型较小的患者不仅具有较高的 Lp(a)值,且表现出明显的冠心病风险^[8]。一个全基因组荟萃分析的数据也证实,ApoA 基因存在遗传多态性,这种多态性与 ApoA 亚型的减小、Lp(a)血浆浓度的增加以及冠心病死亡率的升高有关^[9]。Dai 等^[10]进行了一项前瞻性研究,以评估接受最佳药物治疗的稳定性冠心病患者 Lp(a)水平与主要心血管不良事件风险之间的关系,该研究纳入中国 1 602 例稳定性冠心病的患者,记录患者的基础疾病情况和心血管不良事件发生率的随访数据,结论也证实血浆 Lp(a)水平与冠状动脉病变严重程度呈正相关(95%CI 1.091~1.527, $P=0.003$)。

3 Lp(a)的测量和水平

由于 ApoA 大小多态性的影响,不同的测量校准以及缺乏通用的表达单位,Lp(a)测量缺乏全球统一的方法,不同实验室之间的结果不具有可比性。目前推荐的标准化试验应满足以下要求:以 nmol/L 表示,独立于 ApoA 异构体大小,将结果与世界卫生组织/国际临床化学联合会参考材料联系起来,并采用五点校准器或类似校准器进行校准^[11]。以前的文献通常使用质量浓度(mg/dL)来表示 Lp(a)的血浆浓度,然而由于个体之间存在的 ApoA 大小多态性,Lp(a)质量浓度的结果可能被高估或低估,并可能导致对患者 CVD 风险的不准确评估。鉴于 ApoA 亚型具有高度可变的分子量,建议临床医生停止使用 mg/dL 单位,转而使用 nmol/L,以便进一步进行标准化分析。

Lp(a)浓度在不同种群间的分布是不同的,人群中 Lp(a)的适宜水平目前也尚不明确。流行病学研究表明,Lp(a)>30 mg/dL 增加既往无 CVD 病史的人群发生 CVD 的风险,而 Lp(a)>50 mg/dL 增加既往有 CVD 病史的患者 CVD 复发的风险。欧洲动脉粥样硬

化学会推荐 Lp(a)<50 mg/dL 为理想水平,而中国、美国 and 加拿大则以 Lp(a)<30 mg/dL 为合适的临界值^[12]。在最近的 2019 年欧洲动脉粥样硬化学会血脂异常管理指南中并未采用 50 mg/dL 阈值水平,但建议在所有成人中至少测量一次 Lp(a)水平,以筛查遗传性 Lp(a)极高水平患者(即>180 mg/dL 或 430 nmol/L),此类人群患动脉粥样硬化性 CVD 的风险与杂合子家族性高胆固醇血症患者相似^[13]。随着对 Lp(a)的认识不断深入,将进行更多的研究以确定适宜的 Lp(a)水平。

4 基于高 Lp(a)的治疗

确定 Lp(a)降低策略的前提是准确地定义这种脂蛋白的特殊代谢。现在人们普遍认为,血浆 Lp(a)水平主要受遗传调节,因此通过改变饮食习惯不太可能对循环中的 Lp(a)产生实质性的有利影响,而增强体力活动反而会增加 ApoA 的肝脏合成。这一事实意味着,一些治疗高脂血症的自然疗法(尤其是饮食、减重和体育锻炼)对于改变 Lp(a)的代谢是无效的^[2],因此寻找有效降低 Lp(a)的治疗方法尤为重要。

4.1 高 Lp(a)的传统治疗方法

烟酸是一种主要降低甘油三酯和提高高密度脂蛋白胆固醇水平的药物。Lippi 等^[14]研究发现,烟酸能有效降低 Lp(a)浓度 22.9%,然而烟酸和他汀类药物的联合治疗不仅不能降低 CVD 事件的发生风险,还会导致严重的副作用(如脸红、恶心、腹泻和胰岛素敏感性下降等),临床上已不被应用。有研究表明依折麦布可能通过其抗炎作用使原发性高胆固醇血症患者血浆 Lp(a)水平下降 7%^[15],但这种程度的减少并无临床意义,需进一步研究它与其他药物联合使用在降低 Lp(a)水平方面的疗效。雌激素替代疗法,短期研究表明,除降低 LDL-C 和提高高密度脂蛋白胆固醇,含有雌激素的替代疗法也能降低 20%的 Lp(a)水平^[16]。然而,激素替代疗法也能增加甘油三酯、极低密度脂蛋白和高密度脂蛋白颗粒,并可能导致炎症状态的增加,这可部分解释后期治疗的妇女发生 CVD 的相关风险增加。潜在的不良心血管效应表明,雌激素不太可能作为降低 Lp(a)的特别有价值的药物。他汀类药物是降脂治疗的基础药物,它对 Lp(a)水平的影响是有争议的。研究发现他汀类药物基本不影响血浆 Lp(a)的水平^[17],甚至还有研究表明他汀类药物可能会增加 Lp(a)水平^[18],国际脂质专家小组建议,在 Lp(a)基线水平超过 30 mg/dL,特别是超过 50 mg/dL 的患者中,应考虑他汀类药物和依折麦布或具有降低 Lp(a)特性的保健品的联合治疗。他汀类药物被推荐给 Lp(a)水平升高的患者,不是为降低 Lp(a)水平,而是为降低

CVD 的风险^[19]。

4.2 高 Lp(a) 治疗研究新方向

4.2.1 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂是一种降低 LDL-C 的新型降脂药, 研究表明 PCSK9 抑制剂还可有效降低 29.6% 的 Lp(a) 水平^[20]。奥德赛试验证明 PCSK9 抑制剂可降低 Lp(a) 水平和减少心血管事件的发生, 且在调整 LDL-C 的水平后, 基线 Lp(a) 水平较高的患者中 Lp(a) 水平和心血管不良事件的降低幅度明显更大^[21]。尽管如此, 目前仍无法确切说明 PCSK9 抑制剂引起的心血管事件的减少是由于 Lp(a) 的降低还是由于在他汀类药物基础上 LDL-C 的进一步降低所致^[21]。传统上认为 PCSK9 抑制剂主要通过增强 LDL 受体介导的 Lp(a) 清除来降低 Lp(a) 水平。最近的研究表明 PCSK9 抑制剂可能通过双重机制降低 Lp(a): 当 PCSK9 抑制剂单独使用时, Lp(a) 的降低主要与 Lp(a) 合成的抑制有关; 然而当将 PCSK9 抑制剂添加到他汀类药物中时, Lp(a) 的降低主要与增强的 LDL 受体活性介导的 Lp(a) 分解代谢加速驱动有关^[22]。综上所述, 未来的研究需进一步阐明 PCSK9 抑制剂降低 Lp(a) 的机制、Lp(a) 的降低程度以及它所带来的临床益处。

4.2.2 血浆置换

脂蛋白血浆置换 (lipoprotein apheresis, LA) 是降低 Lp(a) 和其他含 ApoB 的脂蛋白水平的一种非常有效但费时且昂贵的方法^[23]。LA 主要是通过双重过滤血浆分离, 在该过程中, 血浆通过中空膜过滤器与血细胞分离, 然后通过第二个过滤器灌注, 选择性地保留分子量较小的血浆成分, 如高密度脂蛋白和白蛋白, 但丢弃分子量较大的成分, 包括 LDL 和 Lp(a)。Stulnig 等^[16]在一项前瞻性观察研究中证实 LA 能有效降低 60%~80% 的 Lp(a) 水平和心血管事件的发生率。同样, Rosada 等^[24]在对 37 例高 Lp(a) 患者的回顾性分析中也发现 LA 阻止动脉粥样硬化和心血管事件的进展。5 年的长期随访也证实 LA 对高 Lp(a) 和进展性冠心病患者心血管事件的预防具有持久的作用^[25]。然而, 考虑到 LA 同时改善了血脂的其他成分, 尤其是 LDL-C, 所以心血管事件减少的临床益处不能完全归因于 Lp(a) 的降低。一般来说, LA 的患者耐受性良好, 可能发生轻度不良事件 (血管通路出血、疲劳、恶心和轻度低血压等) 而不影响治疗效果。综上所述, LA 可安全有效地应用于高 Lp(a) 和伴有 CVD 的患者, 与现有的新型降脂药物联合使用, 以及在未来使用特定的降脂药物, 可能在治疗期间维持有效的降脂效果^[26]。

4.2.3 ApoB 靶向药物

由于循环中 Lp(a) 包含 ApoB100 和 ApoA 两种载脂蛋白, 理论上对 Lp(a) 浓度升高的患者有效的治疗策略是释放抑制 ApoB 合成的制剂, 可有效降低 LDL-C 和 Lp(a) 水平。mipomersen 是 ApoB 的靶向药物, Raal 等^[27]首次将其应用到人体试验中发现, mipomersen 能降低 24.7% 的 LDL 水平和 31.1% 的 Lp(a) 的水平, 并能轻度升高高密度脂蛋白水平。Lippi 等^[14]的试验也证明了上述结论, 并观察到血脂降低水平呈现药物剂量依赖性。Fogacci 等^[28]最近发表了一项关于 mipomersen 降低 Lp(a) 疗效的综合荟萃分析, 通过数据分析得出的结论是 mipomersen 能有效降低 LDL-C 和 Lp(a) 水平。在所有研究中 mipomersen 疗法仅表现注射部位反应、流感样症状、恶心和头痛等轻度不良反应, 无严重副作用, 因此对于 LDL 和 Lp(a) 都增加的患者来说, mipomersen 是一个合理的治疗选择。

4.2.4 ApoA 靶向药物

上述提到的药物或治疗方法都不是特异性降低 Lp(a) 的, 且 Lp(a) 的降幅也是有限的^[29], 考虑到 ApoA 是 Lp(a) 颗粒的特征成分, 从理论上讲直接靶向治疗 ApoA 的药物可更好地表明针对 ApoA 基因的靶向治疗可减少 Lp(a) 的合成。IONIS-APO(a)_{Rx} 是第二代反义寡核苷酸, 它通过皮下注射后被吸收到血液中, 并被肝细胞摄取, 与细胞核中的 ApoA mRNA 结合后, 诱导核糖核酸酶内切酶将 ApoA mRNA 剪切, 破坏并特异性抑制 ApoA 合成, 最终降低血浆 Lp(a) 水平。研究表明, 在动脉粥样硬化性 CVD 和 Lp(a) ≥ 60 mg/dL 的患者中, 当以 20 mg/周的剂量皮下给药时, IONIS-APO(a)_{Rx} 可有效降低 80% 的 Lp(a) 水平^[14]。最近的研究表明, 在已确诊的 CVD 和 Lp(a) 水平 ≥ 60 mg/dL 的患者中, 以不同的药物剂量范围和不同的时间间隔皮下注射 IONIS-APO(a)_{Rx}, 可导致 Lp(a) 水平呈剂量依赖性降低^[13]。IONIS-APO(a)_{Rx} 是目前唯一基于 Lp(a) 遗传治疗的药物, 目前临床研究表明该药物治疗效果明显, 只表现出轻微的副作用, 具有良好的安全性和耐受性, 因此在强化降脂治疗的背景下, IONIS-APO(a)_{Rx} 将成为未来治疗 Lp(a) 所致 CVD 残余风险最有前途的药物。

5 结语

来自遗传和流行病学研究的大量数据表明, Lp(a) 是一个重要的独立的心血管危险因素, 建议测量中到高风险患者的 Lp(a) 值, 以给予必要的降脂治疗来降低患者因 Lp(a) 水平异常所致的残余风险。目前, 有三种治疗方法似乎很有前景, 并取得了令人欣喜的初步效果。一是脂蛋白血浆置换, 能显著降低

Lp(a) 浓度以及心血管终点事件发生;二是 PCSK9 抑制剂,除降低 LDL-C 外,还能使 Lp(a) 降低约 30%;三是针对 ApoA 的反义治疗,它已被证明在不影响其他脂质的情况下,在第一阶段和第二阶段试验中特异性地将 Lp(a) 浓度降低了 90%。总而言之,Lp(a) 的研究任重道远,期待未来在 Lp(a) 的治疗上取得新的突破。

参考文献

- [1] le Bras A. Lipoprotein (a) is an independent predictor of CVD[J]. *Nat Rev Cardiol*,2018,15(12):727.
- [2] Wu MF, Xu KZ, Guo YG, et al. Lipoprotein (a) and atherosclerotic cardiovascular disease: current understanding and future perspectives [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*,2019,33(6):739-748.
- [3] Schmidt K, Noreen A, Kronenberg F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein(a) [J]. *J Lipid Res*,2016,57(8):1339-1359.
- [4] Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies[J]. *J Am Coll Cardiol*,2017,69(6):692-711.
- [5] Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*,2016,30(1):87-100.
- [6] Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, et al. Lipoprotein(a): the revenant[J]. *Eur Heart J*,2017,38(20):1553-1560.
- [7] Boffa MB, Koschinsky ML. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*,2019,16(5):305-318.
- [8] Saleheen D, Haycock PC, Zhao W, et al. Apolipoprotein (a) isoform size, lipoprotein (a) concentration, and coronary artery disease: a mendelian randomisation analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*,2017,5(7):524-533.
- [9] Joshi PK, Pirastu N, Kentistou KA, et al. Genome-wide meta-analysis associates HLA-DQA1/DRB1 and LPA and lifestyle factors with human longevity[J]. *Nat Commun*,2017,8(1):910.
- [10] Dai W, Long J, Cheng Y, et al. Elevated plasma lipoprotein (a) levels were associated with increased risk of cardiovascular events in Chinese patients with stable coronary artery disease[J]. *Sci Rep*,2018,8(1):7726.
- [11] Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein(a) measurements for clinical application [J]. *J Lipid Res*,2016,57(4):526-537.
- [12] Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, et al. NHLBI Working Group recommendations to reduce lipoprotein (a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*,2018,71(2):177-192.
- [13] Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Penson PE, et al. What do we know about the role of lipoprotein (a) in atherogenesis 57 years after its discovery? [J]. *Prog Cardiovasc Dis*,2020,63(3):219-227.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Tsimikas S, Gortls PLMS, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels[J]. *Eur Heart J*,2020,41(24):2275-2284.
- [19] 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.
- [20] Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) over ≥ 1.5 years (from the phase 3 ODYSSEY program) [J]. *Am J Cardiol*,2017,119(1):40-46.
- [21] Reiner Ž. Can Lp(a) lowering against background statin therapy really reduce cardiovascular risk? [J]. *Curr Atheroscler Rep*,2019,21(4):14.
- [22] Watts GF, Chan DC, Somaratne R, et al. Controlled study of the effect of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibition with evolocumab on lipoprotein(a) particle kinetics[J]. *Eur Heart J*,2018,39(27):2577-2585.
- [23] Thompson G, Parhofer KG. Current role of lipoprotein apheresis [J]. *Curr Atheroscler Rep*,2019,21(7):26.
- [24] Rosada A, Kassner U, Vogt A, et al. Does regular lipid apheresis in patients with isolated elevated lipoprotein (a) levels reduce the incidence of cardiovascular events? [J]. *Artif Organs*,2014,38(2):135-141.
- [25] Roeseler E, Julius U, Heigl F, et al. Lipoprotein apheresis for lipoprotein (a)-associated cardiovascular disease: prospective 5 years of follow-up and apolipoprotein(a) characterization[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2016,36(9):2019-2027.
- [26] Stefanutti C, Julius U, Watts GF, et al. Toward an international consensus—Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs [J]. *J Clin Lipidol*,2017,11(4):858-871.
- [27] Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*,2010,375(9719):999-1006.
- [28] Fogacci F, Ferri N, Toth PP, et al. Efficacy and safety of mipomersen: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Drugs*,2019,79(7):751-766.
- [29] Stroes ES, van der Valk FM. A sense of excitement for a specific Lp(a)-lowering therapy [J]. *Lancet*,2015,386(10002):1427-1429.

收稿日期:2020-10-26