

脂蛋白 a 用于预测心血管疾病的争议

汤月霞¹ 吴宗贵²

(1. 海军青岛特勤疗养中心疗养科, 山东 青岛 267000; 2. 海军军医大学附属长征医院心内科, 上海 200003)

【摘要】大量证据证实, 脂蛋白 a 是心血管疾病发生的高危因素。但关于脂蛋白 a 用于临床预测心血管疾病存在争议, 如测量方法的标准化、脂蛋白 a 水平异常升高的界定、进行脂蛋白 a 水平筛查的目标人群的确定、他汀类药物能否升高脂蛋白 a 的水平, 以及降低脂蛋白 a 方法的有效性等, 有待进一步研究。

【关键词】脂蛋白 a; 心血管疾病; 载脂蛋白 A; 危险因素; 争议

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.022

Controversies about the Use of Lipoprotein(a) in Predicting Cardiovascular Disease

TANG Yuexia¹, WU Zonggui²

(1. *Recuperation Department, Navy Qingdao Special Service Recuperation Center, Qingdao 267000, Shandong, China;*
2. *Department of Cardiology, Changzheng Hospital Affiliated to The Second Military Medical University, Shanghai 200003, China*)

【Abstract】 A lot of evidence prove that lipoprotein(a) is a high-risk factor for cardiovascular disease, but there are controversies about lipoprotein(a) as a predictor for cardiovascular disease, such as the standardization of measurement methods, the definition of abnormal elevated lipoprotein(a) levels, the identification of target populations for lipoprotein(a) level screening, if statins increase lipoprotein(a) levels, and the effectiveness of lowering lipoprotein(a) method. All these need further research.

【Key words】 Lipoprotein(a); Cardiovascular disease; Apolipoprotein A; Risk factors; Controversies

低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 作为心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 独立、重要的危险因素在治疗达标后仍残存 CVD 风险, 这部分风险被认为与另一类脂质——脂蛋白 a [lipoprotein(a), LP(a)] 有关。对早期以总体人群为基础的前瞻性队列研究和病例对照研究的荟萃分析显示, 缺血性心脏病人群的 LP(a) 水平高于无缺血性心脏病人群^[1-2], 高 LP(a) 水平人群的 CVD 风险显著高于低 LP(a) 水平人群^[3-5]。全基因组关联分析和孟德尔随机化研究得到的证据进一步证实, 升高的 LP(a) 和 CVD 之间存在因果关系, LP(a) 是 CVD 的独立致病危险因素^[6-8]。高浓度 LP(a) 引起 CVD 的

确切分子机制可能是通过氧化磷脂的促炎促钙化作用^[9-11]。这些重要发现促使欧洲动脉粥样硬化学会发表 2010 年共识^[12], 推荐在中危、高危和极高危 CVD 风险个体中检测 LP(a) 水平, 并在 2016 年欧洲心脏病学会和欧洲动脉粥样硬化学会再次推荐, 对高危、有早发 CVD 家族史和 CVD 风险评估处于临界水平的患者进一步分类时测定 LP(a)^[13]。

尽管大量研究已证实 LP(a) 升高是 CVD 的高危因素之一, 但将其作为 CVD 的预测因子用于临床并作为防治 CVD 的干预靶点, 仍存在许多争议。

1 LP(a) 测量方法的标准化

由于定量和标准化等相关问题, LP(a) 的测量在

不同临床实验室之间的结果不一致,主要原因在于载脂蛋白 A (apolipoprotein A, ApoA) 蛋白的多态性本质。LP(a) 由低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 样颗粒和 ApoA 构成。ApoA 是一种由肝脏合成的异质糖蛋白,与纤溶酶原具有高度同源性,二者均由无活性的丝氨酸蛋白酶和三环状环饼 (kringle) 结构域构成。ApoA 在个体内或个体间大小差别很大,其原因在于 ApoA 的 KIV-2 环饼结构拷贝数量的差异,这种差异导致了 ApoA 蛋白亦即 LP(a) 的多态性。

每个 LDL 颗粒都含有一个载脂蛋白 B (ApoB) 分子,且 ApoB 和抗体的免疫反应性无变化,所以 ApoB 的水平和 LDL 颗粒的浓度相关性好。LP(a) 则不然,由于 ApoA 成分多样化,LP(a) 中的胆固醇和 LP(a) 蛋白水平之间不呈线性相关。LP(a) 水平通常以每分升含整个颗粒的毫克数表示,整个颗粒包括蛋白成分 ApoB-100、ApoA、与之相关的脂质 (胆固醇、胆固醇酯、磷脂和甘油三酯) 和附属于 ApoA 的碳水化合物;或者以每升含 ApoA 的纳摩尔数表示^[14]。现 LP(a) 测量标准化的困难在于分析方法的不同,包括测量器的一致性、检测 LP(a) 的质量 (mg/dL) 还是数量 (nmol/L) 以及缺乏检测方法的实施指南^[15]。以往推荐小颗粒 ApoA 的 mg/dL 和 nmol/L 之间的转换因子为 2.8,大颗粒为 1.8,最近, Marcovina 等^[15]证实这一转换因子依赖适当的检测器,否则会影响 LP(a) 的精确性。

另外,样本保存的温度和时间也影响 LP(a) 的测量。Marcovina 等^[15]发现, -70℃ 冷冻样本解冻后 3 ~ 4 d, LP(a) 水平保持稳定且和新鲜样本的检测结果相近,但 LP(a) 水平高的样本随后会出现 30% 的下降; 4℃ 保存 6 d 的样本则无这一变化;而 -20℃ 保存的样本即使在解冻即刻检测却出现最大的样本相关的 LP(a) 水平下降。尽管样本保存条件对 LP(a) 水平有影响,但目前相关的文献还很少。

总之,现 LP(a) 的检测缺乏统一的标准化方法,未来努力的方向应是对不同的检测方法进行比较,并将所有的平台和不同设备的检测充分标准化,使不同实验室之间的检测结果具有可比性。

2 LP(a) 水平临界值的界定

最近一个大型的荟萃分析^[16-17]证实以往数据所显示的 LP(a) > 30 mg/dL 可致心肌梗死的风险,且呈线性相关,全基因组关联分析和孟德尔随机化研究的结果也一致。通常,LP(a) 水平越高,平均 CVD 风险越大。欧洲动脉粥样硬化协会建议 LP(a) < 50 mg/dL 是最优的^[8,18],然而这一建议忽略了 LP(a) 水平 25 ~ 50 mg/dL 患者的联合 CVD 风险 (包括心肌梗死、卒中、不稳定型心绞痛和 CVD 死亡等),而这一人群的

风险在哥本哈根数据^[19]和最近的随机化研究^[20-21]中已显现。2016 年加拿大心血管协会指南关于血脂异常的管理认为,LP(a) > 30 mg/dL 为危险因素,建议检测 LP(a) 水平以指导决策,尤其是中等风险患者和有早发 CAD 家族史的患者。如何界定统一的 LP(a) 临界值,目前仍是个有争议的问题,尤其在 LP(a) 的测量单位究竟用 mg/dL 还是 nmol/L 仍未统一时,需做进一步的探讨^[22]。

3 筛查 LP(a) 水平的适应人群

循环 LP(a) 水平 90% 以上由遗传决定,主要和载脂蛋白 (a) 基因 (LPA) 相关,饮食和环境因素的影响极小。几个和 LPA 相关的单核苷酸多态性 (SNPs) 对 LP(a) 水平有影响。因个体的血浆 LP(a) 水平一生中无显著波动^[23],所以,以筛查目的检测一个人的 LP(a) 水平,一生可能只做一次。

哪些人群应筛查 LP(a) 水平目前存在争议。由于缺乏 LP(a) 降低和 CVD 事件减少之间直接相关的临床试验证据,目前多数指南不推荐普遍性的 LP(a) 筛查。但欧洲动脉粥样硬化化学会等推荐在动脉粥样硬化性 CVD 高风险人群检测 LP(a) 水平,包括家族性高胆固醇血症、明确的 CVD 家族史、本人既往有 CVD 病史、他汀类药物治疗的情况下再发 CVD、对他汀类药物治疗反应差以及根据国家脂质协会指南 10 年致命或非致命性冠心病 (coronary heart disease, CHD) 风险 ≥ 10% 和根据欧洲指南 10 年致命性 CVD 风险 ≥ 3% 等人群。

此外临床医师还面临另一个问题:在无降低 LP(a) 方法的情况下,还有必要检测 LP(a) 水平吗? 以下几点是有必要的原因: (1) CHD 和 LP(a) 升高相关; (2) 认识到 LP(a) 升高后,可通过更严格的 LDL 控制促进初级预防的强化; (3) 由于 LP(a) 是常染色体显性遗传,可帮助 LP(a) 升高人群的后代尽早开始预防措施; (4) 有适应证的人群,LP(a) 升高可作为阿司匹林治疗的指征。

4 他汀类药物是否升高 LP(a) 水平和目前降低 LP(a) 的治疗效果

关于他汀类药物对 LP(a) 的影响正在认识中。他汀类药物能上调肝细胞 LDL 受体的表达,使肝细胞对细胞外胆固醇的摄入增加,从而降低血 LDL-C 水平。因 LDL 受体被认为在 LP(a) 的清除中无作用或有微小的作用,所以认为他汀类药物不影响 LP(a) 水平。虽然目前尚无确切的数据,但一个已发表的报告认为他汀类药物可升高 LP(a) 水平 10% ~ 20%^[14],尤其对每个患者使用他汀类药物前后评估,比对群体的平均水平评估更明显。近期一个 3 896 例患者的分

析中^[24],他汀类药物治疗前后(包括阿托伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀/依折麦布),测量 LP(a) 和氧化磷脂-载脂蛋白 B(oxidized phospholipids-apolipoprotein B, OXpl-ApoB),显示患者平均 LP(a) 水平升高 11%、OXpl-ApoB 升高 24%,可解释一些患者对他汀类药物降低 LDL-C 反应不佳,因大部分胆固醇存在于 LP(a) 而不是 LDL 颗粒^[25],而 LP(a) 随着他汀类药物的治疗反而升高。对他汀类药物治疗无反应可归因于 LP(a) 的明显升高。因而,尽管他汀类药物治疗总体是获益的,但他汀类药物治疗后 LP(a) 升高的患者可能未从他汀类药物治疗中充分获益。他汀类药物升高 LP(a) 和 LP(a) 中的 OXpl-ApoB 的机制仍不明确,需进一步研究。

目前降低 LP(a) 的治疗是否有效? 首先须强调尚无肯定的特异性降低 LP(a) 的药物,目前为止,无应用反义单核苷酸降低 LP(a) 的随机实验^[26-27]。当血滤被用于降低 LP(a) 时,提示 CVD 风险降低^[28-29]。但到目前采用血滤患者的结果都是与历史对照进行比较的^[28],无同期对照组,所以不能得出血滤获益的肯定结论,也不能对获益的程度进行评估。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂是治疗脂代谢紊乱的一类新药,实验中发现能降低 LP(a) 30%^[30-31]。最近发表的实验结果提示,PCSK9 抑制剂依洛尤单抗和 CVD 事件的降低有关^[32]。但目前 PCSK9 抑制剂还未被批准用于降低 LP(a),仅用于动脉粥样硬化性心血管病患者和家族性高胆固醇血症患者降低 LDL-C 的治疗^[33-34]。另评价其他治疗方法的多数亚组研究未招募到 LP(a) 水平升高的患者,也难以得出恰当的结论。

5 结论和展望

自 1963 年发现 LP(a) 以来,对 LP(a) 的探索和临床研究此起彼伏。对 LP(a) 研究的第一个黄金年代始于 1987 年,对 LP(a) 编码基因 LPA 中编码 ApoA 部分的克隆和测序,引发了对 LP(a) 科学研究的巨大提升。然后是 2009 年,关于 LP(a) 是 CVD 直接病因的遗传性证据,开启了对 LP(a) 探索和临床研究的第二个黄金年代。现经历第三个黄金年代,希望找到有效降低 LP(a) 的治疗方法,这有助于验证 LP(a) 和 CVD 之间的因果关系。而对于以降低 LP(a) 为目标的治疗方法的临床试验,LP(a) 水平精确性的提高和标本采集和贮存条件的进一步标准化至关重要。如果 CVD 事件随着 LP(a) 降低而减少,临床医师将获得又一防治 CVD 的手段。

参考文献

- [1] Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease; metaanalysis of prospective studies [J]. *Clin Chem*, 1998, 44(1): 2301-2306.
- [2] Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies [J]. *Circulation*, 2000, 102(10): 1082-1085.
- [3] Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality [J]. *JAMA*, 2009, 302(4): 412-423.
- [4] Langsted A, Varbo A, Kamstrup PR, et al. Elevated lipoprotein(a) does not cause low-grade inflammation despite causal association with aortic valve stenosis and myocardial infarction; a study of 100,578 individuals from the general population [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 2690-2699.
- [5] Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study [J]. *Circulation*, 2008, 117(2): 176-184.
- [6] 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.
- [7] Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a) diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6): 692-711.
- [8] 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.
- [9] Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein(a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? [J]. *Lipid Res*, 2016, 57(5): 745-757.
- [10] Graham MJ, Viney N, Crooke RM, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein(a) to lower plasma lipoprotein(a) levels in humans [J]. *Lipid Res*, 2016, 57(3): 340-351.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Catapano AL, Graham I, de Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999-3058.
- [14] Tsimikas S. A Test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6): 692-711.
- [15] Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein(a) measurements for clinical application [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(4): 526-537.
- [16] Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, et al. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction [J]. *Atherosclerosis*, 1981, 38(1-2): 51-61.
- [17] Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality [J]. *JAMA*, 2009, 302(4): 412-423.
- [18] Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(11): 1146-1156.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, et al. Relationship of apolipoproteins A-I and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Ather-

- othrombosis 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.
- [22] Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(11):1263-1282.
- [23] von Eckardstein A. Will you, nill you, I will treat you; the taming of lipoprotein (a) [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(20):1570-1572.
- [24] Yeang C, Hung MY, Byun YS, et al. Effect of therapeutic interventions on oxidized phospholipids on apolipoprotein B100 and lipoprotein (a) [J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(3):594-603.
- [25] Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. 'LDL-C' = LDL-C + Lp(a)-C; implications of achieved ultra-low LDL-C levels in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 era of potent LDL-C lowering [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(3):169-178.
- [26] 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):1472-1483.
- [27] Viney NJ, van Capelleve 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.
- [28] Moriarty PM, Hemphill L. Lipoprotein apheresis [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2016, 45(1):39-54.
- [29] 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.
- [30] Stein EA, Swergold GD. Potential of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 based therapeutics [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15(3):310.
- [31] Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(13):1278-1288.
- [32] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18):1713-1722.
- [33] Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology task force on clinical expert consensus documents [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(1):92-125.
- [34] Saeed A, Virani SS, Jones PH, et al. A simplified pathway to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor prior authorization approval: a lipid clinic experience [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(3):596-599.

收稿日期:2019-04-28

长期饮用咖啡对心血管疾病影响研究

顾迎春 孙漾丽 孙兵兵 李征艳 王东伟

(郑州大学附属郑州中心医院心脏康复科, 河南 郑州 450000)

【摘要】咖啡是目前国际上消费最广泛的非酒精性饮料之一,长期饮用咖啡对心血管疾病影响已成为世界上颇受关注的话题。目前研究认为不管是否存在冠心病、心力衰竭等心血管疾病,长期适量饮用咖啡可使人体获益,对其长期预后产生积极影响,可作为健康饮食的一部分。但咖啡饮用存在个体代谢差异,因此,对基因-营养相互作用和全基因组关联研究将在识别与心血管疾病表型相关的多态性方面具有重要意义,需进一步研究探讨。

【关键词】饮用咖啡;营养处方;心血管疾病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.023

Long-term Effects of Coffee Consumption on Cardiovascular Disease

GU Yingchun, SUN Yangli, SUN Bingbing, LI Zhengyan, WANG Dongwei

(Department of Cardiac Rehabilitation, Zhengzhou Central Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan, China)