

脂蛋白 a 与支架内再狭窄相关性的研究进展

王振宇¹ 张飞飞² 党懿²

(1. 河北医科大学研究生院, 河北 石家庄 050017; 2. 河北省人民医院心内科, 河北 石家庄 050051)

【摘要】 流行病学研究不断积累的证据表明, 血浆中脂蛋白 a [Lp(a)] 水平的升高是冠状动脉粥样硬化性心脏病的独立危险因素。然而对于 Lp(a) 诱导支架内再狭窄的直接证据仍缺乏相关基础及临床研究, 但目前研究表明 Lp(a) 可通过促进血栓形成、炎症反应及血管内膜增生影响支架内再狭窄的发生。现就 Lp(a) 的生物学特性、有关 Lp(a) 诱导支架内再狭窄的病理生理机制以及针对 Lp(a) 的相关治疗的研究进展进行综述。

【关键词】 脂蛋白 a; 支架内再狭窄; 冠状动脉粥样硬化性心脏病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.09.005

The Correlation Between Lipoprotein (a) and In-Stent Restenosis

WANG Zhenyu¹, ZHANG Feifei², DANG Yi²

(1. Hebei Medical University Graduate School, Shijiazhuang 050017, Hebei, China; 2. Department of Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China)

【Abstract】 Accumulating evidence from epidemiological studies indicates that elevated plasma lipoprotein (a) [Lp(a)] level is independent risk factors for coronary atherosclerotic heart disease. However, there is still a lack of relevant basic and clinical research on the direct evidence of Lp(a) induced in-stent restenosis. Current studies have shown that Lp(a) can affect the occurrence of in-stent restenosis by promoting thrombosis, inflammatory response and intimal hyperplasia. This article reviews the biological characteristics of Lp(a), the pathophysiological mechanisms of Lp(a) induced in-stent restenosis, and the research progress in the treatment of Lp(a).

【Key words】 Lipoprotein(a); In-stent restenosis; Coronary atherosclerotic heart disease

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是指冠状动脉血液中脂质等物质积累、动脉粥样硬化斑块形成特征的心脏病, 严重危害人类健康^[1]。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前冠心病治疗的主要手段之一。随着介入技术的进步, 药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)技术的应用大大提高了 PCI 的有效性和安全性^[2]。尽管 DES 技术已取得实质性的更新和进展, 但冠状动脉支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的发生率仍较高。研究显示, ISR 作为支架失效最常见的原因, 由于其管理具有挑战性, 在美国和英国有 10.3% ~ 36.8% 的患者需要再干预。与此同时, 在中国冠状动脉支架随访研究^[3,4]中发现, ISR 的发生率为 18.2%, 并且与新发冠状动脉病变介入治疗相比预后更差。目前, ISR 已成为具有重要意义的临床公共卫生问题。

研究显示 10% ~ 20% 人群存在脂蛋白 a [lipoprotein(a), Lp(a)] 水平升高, 与心血管疾病的风

险增加有关。在很多观察性研究^[5]中发现, Lp(a) 水平升高是动脉粥样硬化性心血管疾病、心力衰竭及主动脉瓣钙化的独立危险因素, 同时与疾病死亡率增加具有一定的相关性。尽管 Lp(a) 与动脉粥样硬化之间存在联系, 但 Lp(a) 与 ISR 之间的关系少有文献报道。现概述 Lp(a) 的生物学特性, 总结有关 Lp(a) 在促进 ISR 发生和发展过程中血栓形成、炎症反应、血管内膜增生的病理机制及相关临床研究, 并探讨针对 Lp(a) 的相关治疗。

1 ISR 的发生机制

ISR 是指通过冠状动脉造影检查发现, 在支架内和/或支架两端 5 mm 之内血管狭窄 > 50%, 或者在原血管狭窄的基础上管腔丢失 > 20%^[6]。ISR 的发生主要是由于支架植入导致冠状动脉内皮剥脱, 内膜下的胶原纤维、纤维连接蛋白暴露, 促使血小板黏附聚集, 形成血小板血栓; 同时单核细胞、中性粒细胞等在损伤血管周围局部浸润、活化, 释放转化生长因子-β、炎

症因子等物质,放大炎症级联反应;血管平滑肌细胞受到损伤后,在多种细胞因子的刺激下向内膜迁移,合成和分泌纤维蛋白,最终引起冠状动脉管腔狭窄。ISR 的发生除了与上述生理机制相关外,机械因素及技术因素也密切参与 ISR 的发生。有研究^[7]显示血管支架的膨胀不良是导致 ISR 的重要原因之一。

2 Lp(a)的生物学特性

Lp(a)是肝脏产生的脂蛋白,是一种通过纤溶酶原样糖蛋白形成的低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)样颗粒、载脂蛋白(a)[apolipoprotein(a), Apo(a)]及共价结合的载脂蛋白 B₁₀₀的复合物。纤溶酶原由 5 个空间结构形似的环饼状(K)结构和蛋白酶区组成,而 Apo(a)也含有相似的结构和蛋白酶区,这也揭示了 Apo(a)与纤溶酶原具有高度同源性^[5]。Lp(a)可看作为一种高度多态的颗粒,在结构上与 LDL 相似,但大于 LDL^[6]。

Lp(a)的血浆水平主要受遗传因素的影响,由编码 Apo(a)的染色体 6q26~27 上 LPA 基因的变异决定,该基因由纤溶酶原基因进化而来。Lp(a)的血浆水平个体间差异较大,一般人群中为 1~200 mg/dL。值得注意的是,Lp(a)的水平也随种族而变化,非洲人后裔的平均水平高于欧洲或亚洲人后裔。Lp(a)主要受基因调控,而饮食、体育锻炼及其他环境因素几乎不会影响 Lp(a)的血浆水平^[5,8]。

3 Lp(a)与 ISR 的关系

目前普遍认为,ISR 的发生机制与血栓形成、炎症反应及血管新生内膜增生相关。Lp(a)作为冠心病的独立危险因素,与上述过程的发生和发展密切相关。

3.1 Lp(a)与血栓形成

尽管目前大量实验数据表明,DES 在降低再狭窄率方面优于裸金属支架。然而,在植入 DES 后,ISR 仍是致命的并发症,而支架内血栓形成是 ISR 最具特征性的表现^[9]。研究显示,Apo(a)作为 Lp(a)的重要组成成分,Apo(a)和纤溶酶原之间具有广泛同源性。Apo(a)中含有与纤溶酶原 Kringle 4 序列最相似的强结合位点,表明 Apo(a)可通过竞争性抑制作用干扰纤溶酶原与纤维蛋白和细胞的结合,从而破坏纤溶酶原的活化,诱导血栓的形成^[10],进而增加 ISR 的风险。

Caplice 等^[11]通过细胞实验明确了纤溶酶原基因与 Apo(a)具有显著的氨基酸同源性,Lp(a)在细胞和非细胞环境中体外结合并灭活组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)。相比纤溶酶原基因,Lp(a)与 TFPI 结合的亲和力高,因此在纤溶酶原基因的生理浓度存在的情况下,Lp(a)可通过其 Apo(a)部分结合和灭活 TFPI 促进血栓形成。与此同

时,Romagnuolo 等^[12]研究发现 Apo(a)的两个亚型,分别为 12K 和 17K,可显著降低人脐静脉内皮细胞、人单核细胞白血病细胞系和巨噬细胞上的纤溶酶原激活,而 Apo(a)作为 Lp(a)的组成成分,Lp(a)水平升高可能对诱导血栓形成具有一定的影响。此外,在 Khan 等^[13]进行的一项随机对照试验中,通过采集心绞痛伴有脂蛋白升高患者的脂蛋白单采术前后的血液,评估体外血栓形成和内源性纤维蛋白溶解所需的时间,并对血管性血友病因子、纤维蛋白原、D-二聚体、凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物和凝血酶生成进行测定,结果发现降低 Lp(a)水平可减少血栓形成并改善纤维蛋白溶解参数,同样表明 Lp(a)与血栓形成具有密切的关系。因此从上述研究发现,Lp(a)中的 Apo(a)通过竞争性抑制纤溶酶原激活,促进血栓形成,进而增加 ISR 的发生风险。

3.2 Lp(a)与炎症反应

Gach 等^[14]发现,冠心病患者行支架植入术后,损伤部位受到刺激,激活中性粒细胞、血小板等,中性粒细胞上调选择性受体,释放炎症细胞因子,引起 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平升高,通过一系列炎症级联反应刺激新生内膜增生,从而导致 ISR 的发生。尽管目前观点认为 Lp(a)血浆中的浓度水平是由基因决定的,但一些研究^[15]表明,慢性炎症会干扰 Lp(a)表达并升高 Lp(a)的血浆水平。Lp(a)容易发生氧化修饰,导致 Lp(a)颗粒中广泛形成促炎和促动脉粥样硬化的氧化磷脂。氧化磷脂作为与 Lp(a)的最大结合载体,具有重要的促炎、促动脉粥样硬化作用,可通过诱导内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞的促炎信号激活,从而诱导动脉粥样硬化病灶的炎症反应^[16]。

Schnitzler 等^[15]通过正电子发射断层显像/计算机断层扫描研究 Lp(a)对内皮的影响,发现 Lp(a)通过氧化磷脂激活动脉内皮细胞,促进单核细胞的跨内皮迁移,使炎症通路上调,并增加 PFKFB3 介导的糖酵解激活内皮细胞,导致一种促黏附状态,诱导内皮细胞炎症的发生。Langsted 等^[17]在丹麦 34 829 例普通人群的一项研究中,发现 Lp(a)水平与 CRP 之间存在密切关系:CRP < 1.0 mg/L 时的中位 Lp(a)水平为 18.0 mg/dL,而 CRP > 10.0 mg/L 时的中位 Lp(a)水平为 21.1 mg/dL($P < 0.001$),表明 Lp(a)水平随着 CRP 水平的升高而略有升高。van der Valk 等^[18]通过对比 Lp(a)水平升高受试者与 Lp(a)水平正常受试者,发现 Lp(a)诱导单核细胞向动脉壁运输,并通过氧化磷脂含量介导促炎反应。以上研究均表明 Lp(a)可能通过炎症细胞激活、炎症因子产生,触发冠状动脉

支架后炎症级联反应,影响 ISR 的发生和发展过程。

3.3 Lp(a)与新生内膜增生

ISR 的组织学特征之一是新生内膜增生,是由支架植入后由于内皮屏障层的破坏以及介质和外膜的机械拉伸和破坏所致。新生内膜主要由平滑肌细胞和细胞外基质组成。新血管也被描述为新生内膜形成的一部分。当前的研究^[19]还表明,再狭窄的新生内膜中的新血管密度大于非再狭窄的新生内膜,这证实新生内膜血管生成与 ISR 有关。目前尚无研究证明 Lp(a)能促进血管新生内膜增生,但有研究显示在动脉内膜中 Lp(a)是依赖于 Lp(a)血浆浓度水平、Lp(a)粒径、血压和动脉壁渗透率积聚在动脉内膜中。与 LDL 相比,Lp(a)对血管壁和内皮细胞表面的蛋白聚糖以及纤连蛋白具有更大的亲和力,这可能与新生内膜增生有关^[20]。

Ryan 等^[21]在猴子模型中使用血管成形术导管扩张髂动脉,导致血管内弹力层破裂,在所有受伤的动脉中都观察到了新内膜的生长;而 Lp(a)存在于所有受伤的动脉中,主要位于血管的新生内膜中,研究结果表明 Lp(a)在新生血管内膜增生中具有一定的意义。与此同时,Nakaya 等^[22]进行的动物实验发现,通过降低转基因小鼠 Lp(a)的血浆水平,抑制了新生内膜形成,表明可通过降低血浆 Lp(a)的水平来抑制 Lp(a)所导致的新生内膜形成。通过以上实验可得出结论,Lp(a)血浆水平升高可促进新生内膜的增生,从而导致 ISR 的发生。

3.4 Lp(a)与 ISR 相关临床研究

目前针对 Lp(a)与 ISR 之间关系而设计的大型随机对照试验并不多见,但目前已公布的研究结果均不同程度肯定了 Lp(a)水平升高与 ISR 发生呈正相关。研究早期,Kamitani 等^[23]对择期 PCI 的患者进行了随访,并根据 Lp(a)水平将患者分为高 Lp(a)组(>40 mg/dL)、中 Lp(a)组($10\sim40$ mg/dL)、低 Lp(a)组(<10 mg/dL),结果显示高 Lp(a)组 ISR 发生率明显高于其他两组,表明血浆 Lp(a)浓度可作为支架植入患者再狭窄的独立预测因子。近年随着研究不断深入,黎洁雯等^[24]对国内部分行 PCI 的患者进行了为期 5 年的随访,并通过对 ISR 组和非 ISR 组的分析,观察到 ISR 组的 Lp(a)水平为 43.757 mg/dL,非 ISR 组的 Lp(a)水平为 27.946 mg/dL,ISR 组明显高于非 ISR 组,进一步表明 Lp(a)水平升高是 ISR 的独立危险因素。另外在最新的研究中,Yuan 等^[25]将明确诊断为 ISR 并接受光学相干断层成像引导下治疗的患者按照血清 Lp(a)水平分为两组:高 Lp(a)组(≥ 30 mg/dL)和低 Lp(a)组(<30 mg/dL),结果显示高 Lp(a)组支

架内新生动脉粥样硬化的发生率明显高于低 Lp(a)组。而 Otsuka 等^[26]研究发现支架内新生动脉粥样硬化与 ISR 密切相关。该研究再次证明高 Lp(a)水平可以促进 ISR 的发生。

4 Lp(a)治疗进展

Lp(a)作为心血管疾病的独立危险因素,目前尚无批准的专门针对高水平 Lp(a)的药物疗法。目前常用的他汀类药物并无降低 Lp(a)水平的作用,甚至有研究^[27]表明,他汀类药物有轻度升高 Lp(a)水平的作用。但有研究^[28-30]报道,烟酸、mipomersen 和前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂等药物在降低 LDL 水平的同时,也能降低 20%~30% 的 Lp(a)水平,但这仅针对 Lp(a)水平不是很高的患者。然而,在高水平的 Lp(a)群体中,降低 20%~30% 的 Lp(a)水平,可能并不会获得实质性的临床益处。在德国,通过最佳降脂药物治疗后仍有高水平 Lp(a)以及冠心病进行性加重的患者,可采用单采疗法,可有效降低 Lp(a)的水平,但该方法价格昂贵、耗时长且未经过随机临床试验证明,并未得到广泛应用^[31]。然而,针对高水平 Lp(a)患者的药物治疗有希望到来。Tsimikas 等^[32]进行的一项随机对照试验,对已确诊的 Lp(a)水平升高的心血管疾病患者分别接受肝细胞定向的反义寡核苷酸 AKCEA-APO(a)-L_{Rx}[APO(a)-L_{Rx}]和生理盐水安慰剂,皮下注射 6~12 个月,试验组每月注射 60 mg APO(a)-L_{Rx}或每周注射 20 mg APO(a)-L_{Rx},Lp(a)水平可降低 70%~80%,结果表明 APO(a)-L_{Rx}以剂量依赖性方式降低 Lp(a)水平。目前该药物仍在临床试验阶段,高水平 Lp(a)的治疗选择仍然有限,预防冠心病的措施应侧重于减少其他可改变的冠心病危险因素,包括生活方式[尽管对 Lp(a)水平影响不大]和高 LDL 胆固醇水平。

5 小结

综上所述,临床研究表明 Lp(a)作为不良心血管事件的独立预测因子可直接参与 ISR 的发生和发展,其病理生理机制与血栓的形成、炎症级联反应、新生内膜增生密切相关。尽管随着 DES 技术的迭代,ISR 发病率有所降低,但 ISR 仍是需面对的重大临床问题。为进一步减少 ISR 的发生率,降低 Lp(a)水平的治疗成为了当前急需解决的问题。相信在不远的将来,随着对新治疗方法研究的不断深入,ISR 将有望解决。

参考文献

- [1] Polimeni A. Coronary artery disease[J]. *Cardiol Clin*, 2020, 38(4): i.
- [2] Picard F, Doucet S, Asgar AW. Contemporary use of drug-coated balloons in coronary artery disease: where are we now? [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017, 110(4): 259-272.

- [3] Erdogan E, Bajaj R, Lansky A, et al. Intravascular imaging for guiding in-stent restenosis and stent thrombosis therapy [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(22):e026492.
- [4] Li M, Hou J, Gu X, et al. Incidence and risk factors of in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients from southern China [J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1):12.
- [5] Schmidt K, Kraft HG, Parson W, et al. Genetics of the Lp(a)/apo(a) system in an autochthonous Black African population from the Gabon [J]. *Eur J Hum Genet*, 2006, 14(2):190-201.
- [6] Nakano M, Otsuka F, Yahagi K, et al. Human autopsy study of drug-eluting stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(42):3304-3313.
- [7] Kim BG, Kachel M, Kim JS, et al. Clinical implications of poststent optical coherence tomographic findings: severe malapposition and cardiac events [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(1):126-137.
- [8] Kronenberg F. Prediction of cardiovascular risk by Lp(a) concentrations or genetic variants within the LPA gene region [J]. *Clin Res Cardiol Suppl*, 2019, 14(suppl 1):5-12.
- [9] Scheller B, Mangner N, Abdul Kader MASK, et al. Combined analysis of two parallel randomized trials of sirolimus-coated and paclitaxel-coated balloons in coronary in-stent restenosis lesions [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2022, 15(9):e012305.
- [10] Anglés-Cano E, Hervio L, Rouy D, et al. Effects of lipoprotein(a) on the binding of plasminogen to fibrin and its activation by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator [J]. *Chem Phys Lipids*, 1994, 67-68:369-380.
- [11] Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al. Lipoprotein(a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis [J]. *Blood*, 2001, 98(10):2980-2987.
- [12] Romagnuolo R, Marcovina SM, Boffa MB, et al. Inhibition of plasminogen activation by apo(a): role of carboxyl-terminal lysines and identification of inhibitory domains in apo(a) [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(4):625-634.
- [13] Khan TZ, Gorog DA, Arachchilage DJ, et al. Impact of lipoprotein apheresis on thrombotic parameters in patients with refractory angina and raised lipoprotein(a): findings from a randomized controlled cross-over trial [J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13(5):788-796.
- [14] Gach O, Biémar C, Nys M, et al. Early release of neutrophil markers of activation after direct stenting in patients with unstable angina [J]. *Coron Artery Dis*, 2005, 16(1):59-65.
- [15] Schnitzler JG, Hoogveen RM, Ali L, et al. Atherogenic lipoprotein(a) increases vascular glycolysis, thereby facilitating inflammation and leukocyte extravasation [J]. *Circ Res*, 2020, 126(10):1346-1359.
- [16] Ors6 E, Schmitz G. Lipoprotein(a) and its role in inflammation, atherosclerosis and malignancies [J]. *Clin Res Cardiol Suppl*, 2017, 12(suppl 1):31-37.
- [17] Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1):95-101.
- [18] 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.
- [19] Zhang M, Cresswell N, Tavora F, et al. In-stent restenosis is associated with neointimal angiogenesis and macrophage infiltrates [J]. *Pathol Res Pract*, 2014, 210(12):1026-1030.
- [20] Kiechl S, Willeit J. The mysteries of lipoprotein(a) and cardiovascular disease revisited [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(19):2168-2170.
- [21] Ryan MJ, Emig LL, Hicks GW, et al. Localization of lipoprotein(a) in a monkey model of rapid neointimal growth [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(1):181-187.
- [22] Nakaya Y, Fukuda D, Oyama T, et al. A novel lipoprotein(a) lowering drug, D-47, decreases neointima thickening after vascular injury [J]. *J Med Invest*, 2017, 64(1.2):64-67.
- [23] Kamitani T, Taniguchi T, Miyai N, et al. Association between plasma lipoprotein(a) concentration and restenosis after stent implantation [J]. *Circ J*, 2005, 69(6):644-649.
- [24] 黎洁雯, 龙洁旎, 李明星, 等. 脂蛋白(a)水平对冠心病患者药物洗脱支架置入术后支架内再狭窄及非靶病变的影响 [J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(10):851-856.
- [25] Yuan X, Han Y, Hu X, et al. Lipoprotein(a) is related to In-Stent neoatherosclerosis incidence rate and plaque vulnerability: Optical Coherence Tomography Study [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2023, 39(2):275-284.
- [26] Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(32):2147-2159.
- [27] Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24):2275-2284.
- [28] Parish S, Hopewell JC, Hill MR, et al. Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE study [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11(2):e001696.
- [29] Blom DJ, Raal FJ, Santos RD, et al. Lomitapide and mipomersen-inhibiting microsomal triglyceride transfer protein(MTP) and apoB100 synthesis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(12):48.
- [30] O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk [J]. *Circulation*, 2019, 139(12):1483-1492.
- [31] 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.
- [32] 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:2022-11-20