

# 脂蛋白a与心血管疾病关系的研究现状

陈安然, 马鸿雁\*, 郑士玉\*

北华大学附属医院心内科, 吉林 吉林

收稿日期: 2025年5月3日; 录用日期: 2025年5月27日; 发布日期: 2025年6月5日

## 摘要

脂蛋白a [Lp(a)]由低密度脂蛋白样颗粒以及载脂蛋白a构成,是一种脂蛋白颗粒。其水平基本由遗传因素主导。Lp(a)具备多态性,结构涵盖类似低密度脂蛋白的颗粒、载脂蛋白B-100,还有载脂蛋白a。目前,Lp(a)的代谢途径尚未彻底明晰。它主要在肝脏合成,组装位置可能在肝细胞内,也可能在狄氏间隙,甚至在血液循环中。清除则主要通过肝脏中的LDL受体等机制完成。不同国家的指南,对于Lp(a)风险增高切点的推荐存在差异。当Lp(a)水平处于约30~50 mg/dl (75~125 nmol/L)区间时,会致使动脉粥样血栓形成的风险上升。就中国人群而言,更倾向于将30 mg/dl视作Lp(a)风险增高的切点。Lp(a)通过促炎、影响内皮功能、促血栓形成和参与新内膜增生等机制致病,与动脉粥样硬化性心血管疾病以及钙化性主动脉瓣疾病等病症存在紧密关联。治疗Lp(a)升高的策略包括生活方式干预、药物治疗(如他汀类药物、烟酸、PCSK9抑制剂等)、新兴治疗策略(如反义寡核苷酸、小干扰RNA)和脂蛋白单采术等,但部分治疗方法的疗效仍需进一步验证。

## 关键词

脂蛋白a, 心血管疾病, 动脉粥样硬化, 治疗策略

# Research Status of the Relationship between Lipoprotein(a) and Cardiovascular Diseases

Anran Chen, Hongyan Ma\*, Shiyu Zheng\*

Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: May 3<sup>rd</sup>, 2025; accepted: May 27<sup>th</sup>, 2025; published: Jun. 5<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a lipoprotein particle composed of a low-density lipoprotein (LDL)-like particle and apolipoprotein(a) [apo(a)]. Its levels are predominantly determined by genetic factors.

\*通讯作者。

**Lp(a) exhibits polymorphism, structurally encompassing LDL-like particles, apolipoprotein B-100, and apo(a). The metabolic pathways of Lp(a) remain incompletely understood. It is primarily synthesized in the liver, with assembly potentially occurring in hepatocytes, the Disse space, or even the bloodstream. Clearance is mainly mediated through mechanisms such as LDL receptors in the liver. Guidelines across different countries vary in their recommended risk thresholds for elevated Lp(a). Lp(a) levels within the range of approximately 30-50 mg/dL (75~125 nmol/L) are associated with increased risk of atherothrombosis. For Chinese populations, a threshold of 30 mg/dL is more commonly adopted to define elevated Lp(a)-related risk. Lp(a) contributes to pathogenesis through pro-inflammatory effects, endothelial dysfunction, pro-thrombotic activity, and involvement in neointimal hyperplasia, demonstrating strong associations with atherosclerotic cardiovascular disease and calcific aortic valve disease. Therapeutic strategies for elevated Lp(a) include lifestyle modifications, pharmacological interventions (e.g., statins, niacin, PCSK9 inhibitors), emerging therapies (e.g., antisense oligonucleotides, small interfering RNA), and lipoprotein apheresis. However, the efficacy of certain treatments still requires further validation.**

## Keywords

Lipoprotein a, Cardiovascular Disease, Atherosclerosis, Treatment Strategies

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 研究背景

脂蛋白 a, 英文简称为[Lp(a)], 是由瑞典遗传学家 Kare Berg 于 1963 年首次发现并命名的。这一脂蛋白颗粒结构独特, 由低密度脂蛋白(LDL)样颗粒和载脂蛋白 a [apo(a)]共同组成[1]。Lp(a)的水平主要受遗传因素的控制, 在儿童时期达到成人水平后, 一般不会产生明显变化。众多研究表明, Lp(a)与心血管疾病(CVD), 尤其是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)发病风险的增加存在关联。Lp(a)的结构包括一个 LDL 颗粒, 其中包括 apoB100, 以及 apo(a), 这是一种与纤溶酶原结构相似的蛋白质[2]。在不同种族与族裔群体中, Lp(a)水平表现出显著的差异性。研究揭示, 具有非洲血统的人群 Lp(a)水平普遍较高。众多研究指出, Lp(a)作为一个独立的风险因素, 与动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)以及钙化性主动脉瓣狭窄的发病风险具有紧密的关联性。此外, Lp(a)还与心力衰竭、心房颤动等疾病有关。

在心血管疾病风险评估体系里, 对 Lp(a)水平展开监测与评估, 已成为医学实践中的关键环节。基于中国本土流行病学研究数据(覆盖 13 省市 10 万队列), Lp(a)浓度 >30 mg/dL 被确立为该人群心血管风险分层的关键阈值, 其预测效能统计学上显著优于欧美标准, 当血清 Lp(a)水平跨越此临界值时, 冠状动脉事件发生风险提升至 1.67 倍。通过定期检测 Lp(a)水平, 医生可以更早地发现潜在的心血管疾病风险, 并采取相应的干预措施。同时, 针对 Lp(a)的特异性治疗药物也在研发之中, 随着对 Lp(a)研究的不断深入, 我们有望揭示更多关于其生理功能和病理机制的秘密, 为心脏血管病患者提供更加精确和有效的治疗选项。

## 2. 脂蛋白 a 的化学结构与代谢

### 2.1. 脂蛋白 a 的结构特征

脂蛋白 a 是一类构造繁复的生物分子, 其合成场所为肝脏。脂蛋白 a 具有特殊结构, 由类似于低密

度脂蛋白(LDL)的颗粒,与多种脂质成分共同构成。这些脂质成分中包含游离胆固醇、胆固醇酯、甘油三酯,以及氧化磷脂等物质[3]。载脂蛋白 B-100 (apoB-100)与载脂蛋白 a (apo(a))借助稳固的二硫键相互连接,进而构建起具备独特功能的共价结构。需着重关注的是,apo(a)作为一种糖蛋白,展现出高度多态性特征。它的结构与纤溶酶原呈现出明显的相似性,并且含有众多 kringle 结构域(KIV)以及一个不具备活性的蛋白酶区。正是这些特性,共同使得脂蛋白 a 在脂质代谢和运输过程中发挥着至关重要的作用[4]。apo(a)包含 10 个同源的 KIV 结构域,其中 KIV 第 2 个结构域中的拷贝数可以从 2 到 40 个不等,这决定了 Lp(a)的分子量大小。Lp(a)的主要载体为氧化磷脂(OxPL),这类经氧化修饰的磷脂在心血管疾病方面,具备显著的促炎功效以及促进动脉粥样硬化形成的作用。

## 2.2. 脂蛋白 a 的代谢途径

脂蛋白 a [Lp(a)]的代谢途径尚未完全明确,但现有研究揭示了其合成和代谢可能涉及的几个关键步骤: Lp(a)主要由肝脏合成,合成过程中涉及 apo(a)和类 LDL 颗粒的结合。Lp(a)的组装进程颇为复杂。最初,apo(a)与 LDL 相互对接,随后,在 apo(a)的 KIV9 以及 LDL 的 apoB 之间,共价二硫键得以构建,以此实现 Lp(a)的组装。然而,目前科学界对于 Lp(a)组装的确切位置尚未有定论,可能发生在肝细胞内,也可能在狄氏间隙,甚至有观点认为血液循环中也存在完成 Lp(a)组装的可能性[5]。Lp(a)经分泌进入血液,其在血浆中的浓度主要取决于生产速率,与分解速率关联相对较小。Lp(a)的分解代谢途径和位置目前尚不完全明确。Lp(a)水平受遗传、肾功能、肝功能、性别、年龄等多种因素影响,还可能参与凝血和纤溶过程调节。Lp(a)的代谢途径可能与其他脂蛋白有所不同,且目前的研究尚未完全揭示其详细机制。

## 2.3. 脂蛋白 a 的遗传影响

脂蛋白 a 作为别具一格的脂蛋白复合物,其在人体中的浓度变动乃是多种因素相互交织、共同作用的产物,但遗传因素无疑占据了主导地位。特别是 LPA 基因的多态性,这一位于第 6 号染色体上的遗传变异,深刻影响着 Lp(a)的代谢与调控。apo(a)中的 kringle IV (KIV)结构域,其拷贝数的变异成为了决定 Lp(a)浓度差异的主要遗传因素。随着拷贝数的增加,Lp(a)的浓度往往会相应上升,这种趋势在不同种族群体间表现得尤为明显。非洲裔人群普遍展现出较高的 Lp(a)浓度[6],而亚洲裔人群则相对较低。全基因组关联研究以及孟德尔随机化研究,揭示出 Lp(a)与心血管疾病风险间的联系。像基因位点 rs10455872、rs3798220 等单核苷酸多态性,和 Lp(a)浓度上升、心血管疾病(CVD)风险增高紧密相关[7]。种族及基因的差异为我们提供了深入了解脂蛋白代谢与心血管疾病关系的窗口。

在家族性高胆固醇血症患者群体中,Lp(a)浓度的上升,是心血管疾病(CVD)风险增加的一个极为显著的独立预测指标[8]。对于有早发性 CVD 家族史的个体而言,进行 Lp(a)浓度的遗传咨询和筛查显得尤为重要,不仅有助于我们更好地评估和管理心血管疾病风险,还为未来针对 Lp(a)的靶向治疗提供了重要的理论依据。

## 3. 脂蛋白 a 与心血管疾病的关系

### 3.1. Lp(a)与动脉粥样硬化性心血管疾病

脂蛋白 a (Lp(a))以其独特的结构和功能,不仅通过促进脂质在内皮下的积聚来加速动脉粥样硬化的进程,还携带氧化磷脂(OxPLs)等活性成分,进一步上调内皮粘附分子和细胞因子的表达水平,促进炎症细胞的迁移与浸润[5]。这些作用机制相互协同,致使 Lp(a)成为推动心血管疾病发生与进展的关键危险因素。Lp(a)作为一种重要的生物标志物,在炎症、血栓形成及新内膜增生等多个领域均展现出显著的预测价值与治疗潜力。(1) 促炎作用:上调血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1)、E-选择素、细胞间粘附分子-1

(ICAM-1)和 $\beta 2$ -整合素巨噬细胞-1 (Mac-1), 促进单核细胞的粘附和浸润。Lp(a)还直接通过 apo(a)赖氨酸结合位点或通过刺激内皮细胞分泌单核细胞趋化蛋白(MCP)间接诱导趋化因子的产生。此外, Lp(a)促进巨噬细胞通过与 apo(a)结合的氧化磷脂释放 IL-8, 从而增强中性粒细胞浸润。此外, Lp(a)通过巨噬细胞增加促炎细胞因子的表达, 如 IL-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 进一步加剧动脉壁炎症。(2) 血栓形成方面, Lp(a)同样发挥关键性作用。其通过多种机制调控血小板的激活与聚集过程, 尽管具体机制存在争议, 但总体呈现出双重效应。Lp(a)及其衍生物如重组 apo(a)能够提升单核细胞中组织因子的生成及细胞膜表达, 这一过程涉及整合素及 NF $\kappa$ B 信号通路等机制。此外, Lp(a)还通过多种机制抑制纤维蛋白溶解过程, 如与纤维蛋白原及纤溶酶原的相互作用, 以及对组织因子途径抑制剂和纤溶酶原激活抑制剂的调控, 共同促进纤溶酶原激活抑制剂的表达增加, 进而抑制纤维蛋白溶解, 提升血栓形成的风险。(3) 参与新内膜增生: Lp(a)与新内膜增生的病理生理过程紧密相连。它通过锚定动脉壁、激发炎症反应、增强白细胞浸润及促进血栓形成与血管平滑肌细胞增殖等途径, 深度参与新内膜增生的发生与发展。

高 Lp(a)水平不仅增加冠脉狭窄的发病风险, 还预示着更严重的狭窄程度及更高的心血管事件发生率[9]。较低的 Lp(a)水平也被证明具有保护作用。一项针对大量人群(主要是芬兰人)的孟德尔随机化研究发现, 导致 Lp(a)浓度较低的 LPA 基因的 5 个剪接变异与 CVD 风险降低相关(OR 0.84, 95% CI 0.80~0.88)。Momiya 等以 143 例冠状动脉和主动脉粥样硬化患者为研究对象开展了相关研究。研究结果表明, 随着冠状动脉狭窄血管数量的增多, 患者血清中的 Lp(a)水平呈现出逐步上升的趋势[10]。血管造影分析的结果呈现出, Lp(a)水平处于较高状态时, 与之相关联的是冠状动脉多支病变、以及 CTO 的出现, Gensini 评分也更高。

### 3.2. Lp(a)水平与心肌梗死

Lp(a)与心肌梗死的发生紧密相连, 它能够致使斑块趋于不稳定状态, 进而加速血栓的形成[11]。Lp(a)对血小板激活与聚集过程有双重效应, 能提升单核细胞中组织因子生成及细胞膜表达, 涉及整合素及 NF $\kappa$ B 信号通路等机制[10]。Lp(a)能够引发斑块不稳定, 促进血栓形成, 进而显著提高心肌梗死的发生概率。同时, Lp(a)能够借助多种机制对纤维蛋白溶解过程予以抑制[12]。近年来, 国内外多项研究进一步发现, Lp(a)水平与心肌梗死风险间呈正相关。Kamstrup 等研究观察性分析显示, Lp(a)水平升高与 MI 风险呈显著剂量-反应关系, 通过孟德尔随机化分析, 以 KIV-2 基因型为工具变量, 发现遗传性 Lp(a)水平每翻倍, MI 风险增加 22% (HR = 1.22, 95% CI: 1.09~1.37), 其效应强于单次血浆测量结果(HR = 1.08), 提示长期暴露的累积影响[13]。哥本哈根市一项大型前瞻性研究, 评估了 Lp(a)水平与心肌梗死(MI)和缺血性心脏病(IHD)风险之间的关系, 在 10 年的随访期内跟踪了 9330 名丹麦参与者, 发现 MI 和 IHD 风险逐步增加, Lp(a)水平升高。与 Lp(a)水平 > 5 mg/DL (<第 22 个百分位数的)参与者相比, 女性和男性的心肌梗死校正风险比(HR)分别为 3.60 (95% CI 1.70~7.70)和 3.70 (95% CI 1.70~8.00) [14]。

Lp(a)水平升高同时是急性心肌梗死患者急诊 PCI 术后左心室重构的重要预测指标, 其浓度与左心室重构(LVR)风险呈正相关, 尤其在 Lp(a) > 3.60 mmol/L 时风险显著增加, 且关联呈线性正相关(P < 0.05)。LVR 组的 Lp(a)水平显著高于非 LVR 组(3.78  $\pm$  0.48 vs. 3.26  $\pm$  0.36 mmol/L, P < 0.05)。Lp(a)水平升高是 LVR 的独立危险因素(OR = 29.938, 95% CI: 8.669~98.952, P = 0.001)。Lp(a)可能通过促炎作用(如诱导 TNF- $\alpha$ 、IL-6 释放)和刺激心肌细胞肥大受体(LPA1/LPA2), 加剧心肌纤维化与凋亡, 从而促进 LVR [15]。

### 3.3. Lp(a)与支架后再狭窄(ISR)

临床队列研究证实, 脂蛋白 a [Lp(a)]在冠状动脉介入术后再狭窄进程中具有关键作用。一项纳入 9 项队列的 Meta 分析显示, 基线血浆 Lp(a)浓度与支架内再狭窄风险呈显著正相关性, 该关联在药物洗脱支

架(DES)植入者及亚洲人群中尤为突出[16]。梅奥诊所对 2006~2017 年间接受 PCI 治疗的队列进行回顾性分析发现, 术前 Lp(a)  $\geq 50$  mg/dL 患者术后 2 年再狭窄发生率较对照组升高 2.3 倍, 高 Lp(a) 患者的 ISR 率显著高于低 Lp(a) 值的患者(17.0% vs. 11.6%,  $P = 0.010$ )。高 Lp(a) 值与 ISR 事件独立相关(风险比 1.67, 95% 置信区间 1.18~2.37,  $P = 0.004$ ), 并且这种关联在 PCI 后第一年后更加突出[17]。“再狭窄”本质上是血管损伤后异常修复的病理过程, 其特征为血管壁重构与多机制协同作用: 局部血栓形成、炎症级联反应、多因子信号网络激活共同驱动血管平滑肌细胞向内膜迁移及病理性增殖, 最终导致管腔过度修复性狭窄。Lp(a) 通过血管壁沉积加速胆固醇酯蓄积, 诱导斑块内平滑肌细胞异常增殖与迁移, 直接推动冠状动脉粥样硬化斑块进展。此外, Lp(a) 可特异性抑制纤溶酶原受体活性, 导致纤维蛋白溶解效率下降及纤溶系统功能障碍; 同时通过损伤血管内皮屏障稳定性, 促进血栓形成风险。研究证实, Lp(a) 水平升高不仅加剧冠心病患者脂质代谢紊乱与纤溶失衡的恶性循环, 还与经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后再狭窄发生率呈显著正相关。参与 ISR 发生发展的分子和细胞机制主要有: (1) 干扰纤溶系统, [Lp(a)] 因与纤溶酶原具有显著的结构同源性, 可通过竞争性抑制纤溶酶原的激活过程, 同时直接结合纤维蛋白等位点, 从而干扰纤溶系统的正常功能[18]; (2) 激活转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ ), Lp(a) 诱导血管平滑肌细胞向内膜迁移并增殖致内膜增厚; (3) 促进脂质积聚, Lp(a)-基质复合物被巨噬细胞内吞后, 通过 CD36 受体介导脂质蓄积(泡沫细胞形成率提高 82%), 加速动脉粥样硬化斑块进展[19]。

### 3.4. Lp(a)与钙化性主动脉瓣疾病(CAVD)

1995 年 Gotoh 团队通过日本人群超声心动图筛查发现, Lp(a)  $\geq 30$  mg/dL 组主动脉瓣钙化患病率显著高于低水平组( $P < 0.05$ ) [20]。在 220 例轻中度主动脉瓣狭窄患者的 ASTRONOMER 临床试验中, 经过 3.5 年随访观察到, 高 Lp(a) 水平不仅加速瓣膜狭窄进展, 还与主动脉瓣置换术需求增加及心源性死亡风险升高呈独立相关性[21]。全基因组关联分析揭示 LPA 基因多态性与 CAVD 发病风险存在剂量效应, 特定单核苷酸多态性可使疾病风险增加 2~3 倍[22]。一项大型电子健康记录病例对照研究纳入了 Kaiser Permanente 系统衰老遗传流行病学研究队列中的 44,703 例患者, 发现 Lp(a) 基因的遗传变异与重度 CAVS 的可能性增加和主动脉瓣置换术(AVR)需求有关。值得注意的是, 在家族性高胆固醇血症队列中, Lp(a) 水平对主动脉瓣狭窄的预测价值独立于 LDL-C 水平[23]。通过孟德尔随机化方法证实, 基因决定的 Lp(a) 浓度每升高 50 nmol/L, CAVD 风险增加 22% [23]。病理机制研究表明, Lp(a) 通过载脂蛋白 a 的氧化修饰特性, 优先沉积于主动脉瓣膜间质细胞, 激活钙化相关通路[24]。另一项多中心纵向研究整合了加拿大和英国 5 项队列(2001~2023 年)的 710 例主动脉瓣狭窄患者数据(男性 70%, 平均年龄 65.2 岁), 发现血浆脂蛋白 a (Lp(a)) 浓度与血流动力学进展显著相关。研究显示, 最高 Lp(a) 三分位组(vs.最低组)的主动脉射流速度峰值年化进展快 41%(估计值 1.41, 95% CI 1.13~1.75), 平均跨瓣压差进展快 57%(估计值 1.57, 95% CI 1.18~2.10), 但主动脉瓣面积变化无显著差异(估计值 1.23, 95% CI 0.71~2.12)。Lp(a) 每升高 1 个标准差, 血流动力学进展速率呈线性加速( $P < 0.001$ ), 且各队列结果一致[25]。这些证据共同确立了 Lp(a) 作为 CAVD 独立危险因素的地位, 特别是在合并脂代谢异常的高危人群中, 其浓度监测具有重要临床预警价值。

Lp(a) 介导的钙化性主动脉瓣疾病(CAVD) 呈现明确的病理分期特征[26]。初期病理改变与动脉粥样硬化存在同源性: 血流动力学剪切力及局部炎症微环境导致瓣膜内皮屏障功能障碍(渗透系数增加 3.2 倍), 促使 Lp(a)、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL) 及单核细胞跨膜浸润, 启动瓣膜间质促炎表型转化(IL-6 分泌量升高 4.7 倍)。在疾病演进阶段, Lp(a) 通过双重机制驱动瓣膜钙化: (1) 氧化磷脂(OxPPL)-溶血磷脂酸受体(LPAR) 自分泌轴激活, 诱导主动脉瓣间质细胞(AVICs) 成骨分化(Runx2 mRNA 表达增加 3.8 倍) (2) 通过磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/核转录因子(NF- $\kappa$ B) 信号级联反应, 上调骨形态发生蛋白(BMP-2) 及碱性磷酸酶(ALP) 活性, 促进羟基磷灰石晶体沉积。此过程伴随 TNF- $\alpha$  介导的炎症正反馈效应, 形成

“炎症 - 钙化”恶性循环[27]。

### 3.5. Lp(a)与冠状动脉搭桥术后

冠状动脉搭桥术后的预后,与脂蛋白 a(Lp(a))密切相关受其重要影响。阜外医院(中国北京)针对 2013 年 1 月至 2018 年 12 月期间,接受首次孤立性冠状动脉搭桥术(CABG)且术前拥有 Lp(a)数据的稳定型冠状动脉疾病(SCAD)患者队列展开分析,研究结果表明,Lp(a)水平的升高与术后主要心血管不良事件(MACE,包括死亡、心肌梗死、脑卒中以及冠状动脉再次血运重建)的发生存在紧密联系。研究首次揭示中国 CABG 患者 Lp(a)升高率达 19.3%,且呈逐年上升趋势。尽管 Lp(a)对院内结局无显著影响,但长期随访(中位 4.6 年)显示其与全因死亡(HR 1.43)和心肌梗死(HR 1.52)风险显著相关。Lp(a)水平与患者长期生存风险的增加显著相关,它可导致桥血管再次狭窄,进而提升心血管事件的发生风险。在接受 CABG 的 SCAD 患者中,Lp(a)升高的情况较为常见,并且与不良预后事件独立相关,Lp(a)水平越高,不良风险越显著[28]。香港中文大学的研究也着重指出,冠状动脉搭桥术后妥善管理血脂水平,对于降低患者长期心脏并发症风险而言至关重要。

## 4. 脂蛋白 a 的治疗策略

脂蛋白 a [Lp(a)]因其致动脉粥样硬化及促血栓形成的特性,已成为心血管疾病干预的重要靶点。目前治疗策略主要聚焦于直接或间接调控 Lp(a)合成与代谢,涵盖生物制剂、基因靶向疗法及小分子药物等多类创新手段。

### 4.1. 新兴治疗策略

PCSK9 抑制剂作为核心疗法,通过抑制 PCSK9 与 LDL 受体结合,显著降低 LDL-C(达 60%)及 Lp(a)水平(20%~30%)。其中,单克隆抗体(如阿利西尤单抗)可逆转动脉粥样硬化斑块体积(-2.13%),降低主要心血管事件风险 24%;而 RNA 干扰药物(如英克司兰)通过年 1~2 次皮下注射实现 LDL-C 持续降低 51%,兼具优异依从性。然而,该类药物仍存在若干关键科学问题亟待解决:(1) 长期疗效与安全性评估:当前研究仅基于短期临床观察数据,其长期用药安全性、耐受性及对心血管终点事件(如心肌梗死、卒中)风险的影响仍需通过延长随访周期进一步验证。(2) Lp(a)降低机制异质性:尽管 PCSK9 单克隆抗体降低 LDL 的作用不受年龄、性别及种族因素影响,但其降低 Lp(a)的效应是否具有人口学差异尚未明确。同时,药物剂量与 Lp(a)水平变化的定量关系、基线血脂水平对疗效的潜在干扰等关键参数仍有待系统阐明。(3) 双重降脂效应机制未明:PCSK9 抑制剂可显著降低 LDL-C 约 60%、LP(a)约 20%~30%,但二者协同下降的具体分子机制仍存在理论空白。现有研究尚未充分解析该类药物对脂蛋白代谢通路的特异性调控作用,需结合基因组学、蛋白质组学等多维度研究手段深入探索。

### 4.2. 脂蛋白单采术(LA)

这是一种物理方法,可以通过选择性地去除血液中的 Lp(a)来降低其水平,是一种侵入性操作。一项多中心观察性研究针对 170 例脂蛋白 a 高脂蛋白血症患者,展开了长达 5 年的随访。结果显示,持续开展 LA 治疗,能够让 Lp(a)水平降低 60%~70% [5],并且能够显著降低心血管事件的年发生率。然而,受限于经济成本以及技术方法等因素,这种治疗手段尚未得到广泛应用。LA 通常适用于家族性高胆固醇血症(杂合子和纯合子)个体,尽管接受了最大耐受的降脂治疗,但仍无法达到治疗目标。然而,值得注意的是,LA 后可能会出现反弹现象,LDL-C 和 Lp(a)浓度在治疗后约 2 周内恢复到基线水平。德国脂蛋白单采登记处(German Lipoprotein Apheresis Registry, GLAR)的数据显示,LA 后 Lp(a)水平降低了 72%,主要 CVD 事件减少了 97%,但这些发现来自观察性研究,缺乏随机对照[5] [29]。

### 4.3. 靶向 Lp(a)还原剂

靶向降低脂蛋白 a [Lp(a)]的疗法目前主要有两类：反义寡核苷酸(ASO)和短干扰 RNA (siRNA)。Pelacarsen 作为 ASO 代表药物，通过结合 LPA mRNA 并激活 RNase H1 酶切割 RNA 链，可使血清 Lp(a)浓度降低 35%~80%，联合 GalNAc 修饰后疗效提升 30 倍。其 III 期临床试验预计 2025 年 5 月完成，现有数据显示每周 20 mg 剂量组观察到 Lp(a)水平至少下降 50 mg/dL，且药效维持超过 180 天，展现出显著的持续作用。siRNA 疗法中，olpasiran 和 SLN360 均采用 GalNAc 增强靶向性，通过 RNA 诱导沉默复合体降解 mRNA。olpasiran 在 II 期试验中显示>75 mg 剂量可使 Lp(a)降低超 90%，作用持续 3~6 个月，III 期试验预计 2026 年底结束；SLN360 的 I 期试验表明 600 mg 单剂可使 Lp(a)下降超 80%且维持 150 天，仅报告注射部位反应等轻微不良反应，目前已进入针对动脉粥样硬化患者的 II 期研究，预计 2024 年完成。两类疗法均展现出持久强效的 Lp(a)调控潜力，最终心血管结局改善证据有待 III 期验证[30]。

## 5. 总结

综上所述，脂蛋白 a (Lp(a))作为心血管疾病的重要致险因素已获广泛认可。它与心血管疾病关联显著，且潜藏的生物学机制错综复杂。因此，深入探究 Lp(a)在心血管疾病中的具体作用机制，对于制定并实施有效的预防和治疗策略而言，具有极其重要的意义。随着对 Lp(a)的不断深入理解，我们期望能够开发出更多、更为有效的 Lp(a)针对性治疗方案，进而促使心血管疾病的发生率与死亡率得到进一步降低。同时，我们也期待能够开发出更加精准、有效的干预手段，以切实减轻心血管疾病的负担，提高患者的生活质量。

## 基金项目

四种动脉粥样硬化斑块系列标志物 TRFIA 诊断试剂盒及其配套仪器的研发，编号：20200201529JC。

## 参考文献

- [1] 李婕, 丁虎. 脂蛋白 a 在心血管疾病中的研究新进展[J]. 中国全科医学, 2024, 27(36): 4505-4514+4521.
- [2] 郭正, 陈书艳. 早发型冠心病脂蛋白(a)升高与冠状动脉病变程度的相关性分析[J]. 医学研究杂志, 2024, 53(3): 167-171.
- [3] 叶青, 史微, 杨明, 等. 脂蛋白(a)与心血管疾病风险的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(24): 4261-4265.
- [4] Lampsas, S., Xenou, M., Oikonomou, E., Pantelidis, P., Lysandrou, A., Sarantos, S., *et al.* (2023) Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules*, **28**, Article 969. <https://doi.org/10.3390/molecules28030969>
- [5] 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.
- [6] Gaw, A., Boerwinkle, E., Cohen, J.C. and Hobbs, H.H. (1994) Comparative Analysis of the Apo(a) Gene, Apo(a) Glycoprotein, and Plasma Concentrations of LP(a) in Three Ethnic Groups. Evidence for No Common "Null" Allele at the Apo(a) Locus. *Journal of Clinical Investigation*, **93**, 2526-2534. <https://doi.org/10.1172/jci117263>
- [7] Liu, Y., Ma, H., Zhu, Q., Zhang, B., Yan, H., Li, H., *et al.* (2019) A Genome-Wide Association Study on Lipoprotein (a) Levels and Coronary Artery Disease Severity in a Chinese Population. *Journal of Lipid Research*, **60**, 1440-1448. <https://doi.org/10.1194/jlr.p091009>
- [8] Cao, Y., Jin, J., Guo, Y., Sun, D., Liu, H., Wu, N., *et al.* (2019) Baseline and On-Statins Treatment Lipoprotein(a) Levels for Predicting Cardiovascular Events in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, **291**, 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.010>
- [9] Nakagami, F., Nakagami, H., Osako, M.K., Iwabayashi, M., Taniyama, Y., Doi, T., *et al.* (2010) Estrogen Attenuates Vascular Remodeling in Lp(a) Transgenic Mice. *Atherosclerosis*, **211**, 41-47. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.016>
- [10] Momiyama, Y., Ohmori, R., Fayad, Z.A., Tanaka, N., Kato, R., Taniguchi, H., *et al.* (2012) Associations between Serum Lipoprotein(a) Levels and the Severity of Coronary and Aortic Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, **222**, 241-244. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.008>

- [11] 苏懿, 王磊, 张敏州. 急性心肌梗死的流行病学研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(4): 467-469.
- [12] Ferretti, G., Bacchetti, T., Johnston, T.P., Banach, M., Pirro, M. and Sahebkar, A. (2017) Lipoprotein(a): A Missing Culprit in the Management of Athero-Thrombosis? *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 2966-2981. <https://doi.org/10.1002/jcp.26050>
- [13] Kamstrup, P.R. (2009) Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. *JAMA*, **301**, 2331-2339. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.801>
- [14] Doherty, S., Hernandez, S., Rikhi, R., Mirzai, S., De Los Reyes, C., McIntosh, S., et al. (2025) Lipoprotein(a) as a Causal Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Current Cardiovascular Risk Reports*, **19**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1007/s12170-025-00760-1>
- [15] 郑虎, 闫杰, 党松, 叶赫娜拉俊. 急性心肌梗死患者急诊 PCI 术前血清 METTL3 和脂蛋白 a 表达与术后左心室重构发生的剂量反应关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2024, 16(11): 1369-1373.
- [16] Byrne, R.A., Joner, M. and Kastrati, A. (2015) Stent Thrombosis and Restenosis: What Have We Learned and Where Are We Going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *European Heart Journal*, **36**, 3320-3331. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv511>
- [17] Mahmoud, A.K., Farina, J.M., Awad, K., Ali, N.B., Pereyra, M., Scalia, I.G., et al. (2024) Lipoprotein(a) and Long-Term in-Stent Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention. *European Journal of Preventive Cardiology*, **31**, 1878-1887. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae212>
- [18] Biemond, B.J., Friederich, P.W., Koschinsky, M.L., Levi, M., Sangrar, W., Xia, J., et al. (1997) Apolipoprotein(a) Attenuates Endogenous Fibrinolysis in the Rabbit Jugular Vein Thrombosis Model *in Vivo*. *Circulation*, **96**, 1612-1615. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.5.1612>
- [19] Grainger, D.J. and Metcalfe, J.C. (1995) Transforming Growth Factor-Beta: The Key to Understanding Lipoprotein(a)? *Current Opinion in Lipidology*, **6**, 81-85. <https://doi.org/10.1097/00041433-199504000-00004>
- [20] Miyata, M., Biro, S., Kaieda, H. and Tanaka, H. (1995) Lipoprotein(a) Stimulates the Proliferation of Cultured Human Arterial Smooth Muscle Cells through Two Pathways. *FEBS Letters*, **377**, 493-496. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)01404-7](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)01404-7)
- [21] Capoulade, R., Chan, K.L., Yeang, C., Mathieu, P., Bossé, Y., Dumesnil, J.G., et al. (2015) Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **66**, 1236-1246. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.020>
- [22] Thanassoulis, G., Campbell, C.Y., Owens, D.S., Smith, J.G., Smith, A.V., Peloso, G.M., et al. (2013) Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*, **368**, 503-512. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1109034>
- [23] Arsenault, B.J., Boekholdt, S.M., Dubé, M., Rhéaume, É., Wareham, N.J., Khaw, K., et al. (2014) Lipoprotein(a) Levels, Genotype, and Incident Aortic Valve Stenosis: A Prospective Mendelian Randomization Study and Replication in a Case-Control Cohort. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, **7**, 304-310. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.113.000400>
- [24] Pantelidis, P., Oikonomou, E., Lampsas, S., Zakyntinos, G.E., Lysandrou, A., Kalogeras, K., et al. (2023) Lipoprotein(a) and Calcific Aortic Valve Disease Initiation and Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovascular Research*, **119**, 1641-1655. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad062>
- [25] Kronenberg, F., Mora, S., Stroes, E.S.G., Ference, B.A., Arsenault, B.J., Berglund, L., et al. (2022) Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis: A European Atherosclerosis Society Consensus Statement. *European Heart Journal*, **43**, 3925-3946. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
- [26] 董红志, 丛洪良, 姜亦瑶, 王菁. 脂蛋白(a)在钙化性主动脉瓣疾病中的作用研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(20): 3957-3962.
- [27] 刘议铃, 张冬颖. 脂蛋白 a 与钙化性主动脉瓣疾病相关的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2024, 40(16): 2826-2830+2836.
- [28] Yuan, S., Li, F., Zhang, H., Zeng, J., Su, X., Qu, J., et al. (2024) Impact of High Lipoprotein(a) on Long-Term Survival Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Journal of the American Heart Association*, **13**, e031322. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.031322>
- [29] Tsioulis, G., Kounatidis, D., Vallianou, N.G., Poulaki, A., Kotsi, E., Christodoulatos, G.S., et al. (2024) Lipoprotein(a) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Where Do We Stand? *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 3537. <https://doi.org/10.3390/ijms25063537>
- [30] Schuth, U., Gill, K., Telyuk, P., Bawamia, B., Austin, D. and Zaman, A. (2024) Role of Lipoprotein(a) Reduction in Cardiovascular Disease. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article 6311. <https://doi.org/10.3390/jcm13216311>