

脂蛋白(a)在冠心病诊疗中的研究进展

梁元斌¹, 刘 莉^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院心血管病科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年6月15日; 录用日期: 2025年7月9日; 发布日期: 2025年7月16日

摘 要

冠心病对人类健康威胁极大, 而血脂异常被认为是冠心病的主要危险因素之一。脂蛋白(a) [LP(a)]是一种特殊的脂蛋白颗粒, LP(a)水平升高可显著增加冠心病发生发展的风险。随着人们对LP(a)研究的深入, LP(a)的代谢途径、致病机制及治疗手段受到广泛关注。本文将对Lp(a)的结构、代谢途径、流行病学、致病机制、与冠心病的相关性及其治疗进行综述。

关键词

脂蛋白(a), 冠心病, 研究进展

Research Progress of Lipoprotein(a) in the Diagnosis and Treatment of Coronary Heart Disease

Yuanbin Liang¹, Li Liu^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Cardiovascular Diseases, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jun. 15th, 2025; accepted: Jul. 9th, 2025; published: Jul. 16th, 2025

Abstract

Coronary heart disease represents a substantial threat to human health, with dyslipidemia being one of its primary risk factors. Lipoprotein(a) [LP(a)] is a unique form of lipoprotein particle. High levels of LP(a) are associated with a marked increase in the risk of developing and progressing

*通讯作者。

文章引用: 梁元斌, 刘莉. 脂蛋白(a)在冠心病诊疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 973-977.
DOI: 10.12677/acm.2025.1572080

coronary heart disease. As research on LP(a) advances, its metabolic pathways, disease-causing mechanisms, and therapeutic approaches have garnered significant interest. This paper aims to provide an overview of the structure, metabolism, epidemiology, pathogenic mechanisms, association with coronary heart disease, and treatment strategies for LP(a).

Keywords

Lipoprotein(a), Coronary Heart Disease, Research Progress

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. 引言

心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)在中国患者中的死亡率位居前列, 据研究表明[1], 随着老龄化的加剧, 中国的 CVD 患病率和死亡率逐年提升, 其中农村人口的死亡率远大于城市人口。冠心病(Coronary heart disease, CHD)是心源性死亡的主要危险因素之一, 冠状动脉内膜病变, 脂质沉积形成斑块, 导致动脉管壁狭窄, 斑块破裂出血后, 损伤的血管内皮产生慢性炎症, 导致冠心病的发生。冠心病的发病受多种因素影响, 包括可改变的危险因素和不可改变的危险因素, 其中血脂异常是冠心病发生发展的重要可改变危险因素之一, 低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯、总胆固醇是目前公认的冠心病血脂干预的重点。

脂蛋白(a) [Lipoprotein(a), Lp(a)]首次发现于 1963 年, 由挪威科学家 Kaare Berg 发现并命名, 脂蛋白是低密度脂蛋白样颗粒和载脂蛋白(a) [Apoprotein(a), Apo(a)]通过二硫键连接构成的物质[2]。近年来的研究表明, Lp(a)水平升高可能与 CVD 特别是冠心病相关[3]。Lp(a)可导致动脉粥样硬化、慢性炎症和动脉血栓形成等促进冠心病的发生, 在 LDL-C 达到理想目标时, 降低 Lp(a)可进一步降低心血管风险, 对减轻冠心病患者风险有重要价值[4]。但目前对于 LP(a)的合成代谢、致病机制及治疗存在争议。

2. Lp(a)的结构与代谢特征

Lp(a)与 LDL 的结构有很大的相似之处, 但 Lp(a)不能由极低密度脂蛋白转化而来, 也不能转化成其他种类脂蛋白。Lp(a)由低密度脂蛋白样颗粒和载脂蛋白 a 组成, 两者以二硫键共价结合[5]。LDL 样颗粒约含有 30%~46%的胆固醇及载脂蛋白 B100 (ApoB100)和氧化磷脂(OxPL)。Apo(a)是一种由肝细胞合成并分泌的高度糖化的亲水蛋白质, 占 Lp(a)总量的 25%~40%。其大小与 Lp(a)水平显著相关[6]。Apo(a)由 10 个同源的 kringle IV (K IV)结构域组成, 除第 2 个结构域中的相似环饼含有 2~40 个不等的拷贝数外, 其余均只有一个拷贝数, 这也是造成不同种族、地区以及个体间 Lp(a)分子量大小及水平差异的原因之一[7]。

有研究表明, 肝脏也是 Lp(a)合成、组装、分泌的主要场所。目前对脂蛋白(a)的代谢途径认识仍不完全, 目前认为大部分 Lp(a)依赖肝脏中 LDL 受体降解, 其余的部分可经肾脏代谢或其他途径清除: 因脂蛋白(a)结构中含有大量的载脂蛋白 B100, 脂蛋白(a)可能与 LDL-C 竞争结合 LDL 受体, 使得 LDL-C 分解减少[8]; Utermann 等[9]研究发现脂蛋白(a)的分解代谢可能与 LDL-C 受体密切相关, 当机体中的 LDLR 缺乏就会抑制 Lp(a)降解, 从而造成血清 Lp(a)水平升高。Trenkwalder [10]等在肾功能衰竭的患者中发现其血清 Lp(a)水平明显升高, 这可间接表明 Lp(a)的分解可能依赖肾脏代谢的作用。Kovesdy 等[11]研究也发现 GFR 下降与 Lp(a)升高有关, 这些都提示肾脏在 Lp(a)代谢过程中起着一定作用。但这些研究仍存在

一些不足,并未直接肾功异常与关于 Lp(a)升高之间的直接关系,因此肾脏代谢如何降低 Lp(a)水平的具体机制目前仍不明确。将来还需要进一步研究深入研究脂蛋白(a)的代谢途径。

3. Lp(a)的流行病学

根据估算,全球大约有 10%~30%人口的血清 Lp(a)浓度较高(超过 50 mg/dl),预计受此影响的人数达到 14.3 亿。血清 LP(a)水平具有明显的种族差异性,黑人 Lp(a)水平显著高于白人及亚洲人。尽管如此,中国成年人的 LP(a)水平升高的负担仍较重,一项纳入 290 万中国成年人的研究表示,LP(a)水平升高在女性、老年人和具有各种心肾代谢危险因素的人群中更显著,且与 Lp(a)≤30 mg/dL 相比,Lp(a)>30~50 mg/dL 的患者患有颈动脉内中膜增厚、颈动脉斑块、亚临床脑梗和冠状动脉钙化的几率分别高出 11%、15%、9%和 11% [12]。

4. Lp(a)的致病机制

脂蛋白 a 在冠心病的发生发展中的作用机制尚不明确,其作用机制可能包含促进氧化应激反应、促炎、促栓抗纤、促动脉粥样硬化等。Lp(a)通过促进内皮细胞及平滑肌细胞对其氧化,形成氧化磷脂(Ox-PL),提高巨噬细胞的摄取率,为斑块的形成提供条件[13]。Ox-PL 具有促炎、促动脉粥样硬化作用,研究表明,Lp(a)和氧化磷脂通过 CD36/TLR2 受体激活 ERK,从而介导内质网应激,促进巨噬源性泡沫细胞的形成,并且可以触发巨噬细胞的凋亡,使斑块的脆性增加。Lp(a)中的 Apo(a)是一种促炎分子,可以与白细胞 β 2-整合蛋白 MAC-1 相互作用,促进炎症细胞的聚集[14]。另外,Apo(a)作为单核细胞的黏附剂,还可促进单核细胞跨内皮活化和迁移,加快炎症进程[15]。Apo(a)与纤溶酶原具有显著的结构同源性,可以与纤溶酶原竞争结合纤维蛋白的位点,抑制纤溶酶原与内皮细胞表面受体的结合,促进纤溶酶原激活物抑制剂的表达,从而减少纤溶酶在血清中含量,以减少血栓溶解[16],同时 Apo(a)能增加组织因子(TF)的表达,使 TF 通路抑制剂失活,促进血小板形成,导致微血管血栓形成,从而促进冠心病的发展。Lp(a)还可以抑制一氧化氮合成酶的活性,减少一氧化氮的生成,从而抑制平滑肌增殖、降低内皮细胞通透性,加速动脉粥样硬化的进展,加重冠心病的程度[17]。

5. Lp(a)与冠心病的临床关联

血清 LP(a)水平升高可显著增加冠心病风险。有荟萃分析显示 Lp(a)水平升高是冠心病的独立危险因素,且随着 Lp(a)水平升高,心肌梗死风险逐渐增加,Lp(a)浓度每升高 3.5 倍,CHD 的发病风险升高 13% [18]。多因素 Logistic 回归分析结果表明,青年冠心病的独立危险因素包括血清 Lp(a)水平升高,且血清 Lp(a)水平与青壮年冠心病的发生和病变严重程度呈正相关[19]。

血清 LP(a)水平升高可影响冠心病患者病变严重程度及预后。有研究发现,血清 Lp(a)水平与冠脉斑块体积、SYNTAX-I 评分和 Gensini 评分均有关[20]。另外,李世雨[21]等研究发现,Lp(a)升高(≥ 30 mg/dL)与颈动脉粥样硬化不稳定斑块风险增高显著相关,这些都表明 Lp(a)水平升高与冠状动脉严重程度密切相关。回顾性分析发现对于首次诊断急性冠脉综合征并且接受经皮冠脉介入治疗的患者,术前 Lp(a)水平能更好地预测短期内主要不良心血管事件的发生[22]。

2023 年中国血脂管理指南表示[23],Lp(a)升高是 ASCVD 的独立危险因素,Lp(a)水平以 300 mg/L 为切点,高于此水平者动脉粥样硬化性心血管疾病风险增加。在临床上患有冠心病的患者应当重视 Lp(a)水平的检测,并且应当在控制血脂的同时加大对 Lp(a)水平的把控。

6. Lp(a)的调控策略

降低血清 LP(a)水平可以降低心血管事件的风险,但目前尚未发现能显著降低 Lp(a)水平的治疗方法。

由于 Lp(a)水平主要受遗传因素的影响, 所以饮食、运动等生活方式的改善无法有效降低 Lp(a)水平。既往的研究对于他汀类、烟酸类、PCSK9 抑制剂等药物降低 Lp(a)水平的有效性仍有较大争论。脂蛋白分离技术可在短期内迅速降低 Lp(a)水平, 但因其价格昂贵、不良反应等在国内难以推广[23]。

传统降脂药物对降低 Lp(a)水平收效甚微, 催生人们对新型降低 Lp(a)水平的药物的研发。RNA 靶向治疗是当下降低 Lp(a)水平最前沿的方法之一, 目前的研究热点主要集中小核酸药物反义寡核苷酸(Antisense oligonucleotide, ASO)和小干扰 RNA(Small interfering RNA, siRNA)。ASO 是一种单链寡核苷酸分子, 可以调节靶 mRNA 及下游靶蛋白的表达, 抑制 Apo(a)蛋白的合成, 从而降低 Lp(a)水平[24]。Pelacarsen 在已经完成的 II 期临床实验中纳入的 286 例患者中, 有 98% 的患者 Lp(a)水平显著降低, 且不良反应较小[25]。siRNA 疗法通过抑制 PCSK9 mRNA 的表达, 减少细胞内 PCSK9 的生成来降低 Lp(a)水平[26]。siRNA 疗法 olpasiran 的 II 期临床试验结果显示, 使用该药物治疗至少 36 周后, Lp(a)水平降低可超 90%, 且效果可持续至 48 周[27]。还有一种小分子药物也处于临床试验阶段, 它能抑制 Apo(a)与 ApoB100 的结合, 从而抑制 Lp(a)的合成[28]。小分子药物 Muvalaplin 的 II 期临床实验纳入 233 名 Lp(a)水平升高的患者, 结果表明分别使用 10 mg/d、60 mg/d、240 mg/d 该药物持续治疗 12 周, Lp(a)水平分别降低 47.6%、81.7%和 85.8%, 且未观察到安全性与耐受性问题[29]。新型降 Lp(a)水平的药物虽仍处于临床试验阶段, 但其为冠心病患者强化降脂治疗提供了新选择。

7. 总结与展望

近年来, Lp(a)在冠心病、心肌梗死等心血管疾病的发生、发展及预后中的作用得到了广泛认可。但目前对 Lp(a)代谢途径和致病机制的研究仍存在一些争议, 这也是未来研究应该关注的方向之一。因为 Lp(a)的浓度与遗传因素密切相关, 饮食、运动及传统降脂药物对其治疗效果有限, 尽管 ASO、siRNA、小分子药物等药物已经入临床试验阶段, 但目前仍无专门针对降低 Lp(a)水平的药物获批上市, 未来针对新型降 Lp(a)水平的药物研发仍是重点, 不仅要提升药物疗效, 也要注意提升药物的安全性, 降低心血管事件的发生, 为高危心血管系统疾病患者提供治疗新选择。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(7): 625-660.
- [2] Berg, K. (1965) A New Serum Type System in Man—The LD System. *Vox Sanguinis*, **10**, 513-527. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1965.tb01404.x>
- [3] Kamstrup, P.R., Tybjaerg-Hansen, A. and Steffensen, R. (2009) Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. *JAMA*, **301**, 2331-2339. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.801>
- [4] Doi, T., Langsted, A. and Nordestgaard, B.G. (2023) Lipoproteins, Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in East Asians and Europeans. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **30**, 1525-1546. <https://doi.org/10.5551/jat.rv22013>
- [5] Cegla, J., Neely, R.D.G., France, M., Ferns, G., Byrne, C.D., Halcox, J., *et al.* (2019) HEART UK Consensus Statement on Lipoprotein(a): A Call to Action. *Atherosclerosis*, **291**, 62-70. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011>
- [6] Gencer, B., Kronenberg, F., Stroes, E.S. and Mach, F. (2017) Lipoprotein(a): The Revenant. *European Heart Journal*, **38**, 1553-1560. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx033>
- [7] Tsimikas, S. (2017) A Test in Context: Lipoprotein(a) Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 692-711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>
- [8] Hofmann, S.L., Eaton, D.L., Brown, M.S., McConathy, W.J., Goldstein, J.L. and Hammer, R.E. (1990) Overexpression of Human Low Density Lipoprotein Receptors Leads to Accelerated Catabolism of Lp(a) Lipoprotein in Transgenic Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **85**, 1542-1547. <https://doi.org/10.1172/jci.114602>
- [9] Utermann, G., Hoppichler, F., Dieplinger, H., Seed, M., Thompson, G. and Boerwinkle, E. (1989) Defects in the Low Density Lipoprotein Receptor Gene Affect Lipoprotein (a) Levels: Multiplicative Interaction of Two Gene Loci Associated with Premature Atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **86**, 4171-4174. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.11.4171>

- [10] Trenkwalder, E., Gruber, A., König, P., Dieplinger, H. and Kronenberg, F. (1997) Increased Plasma Concentrations of LDL-Unbound Apo(a) in Patients with End-Stage Renal Disease: Rapid Communication. *Kidney International*, **52**, 1685-1692. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.503>
- [11] Kovesdy, C.P., Astor, B.C., Longenecker, J.C. and Coresh, J. (2002) Association of Kidney Function with Serum Lipoprotein(a) Level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994). *American Journal of Kidney Diseases*, **40**, 899-908. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.36319>
- [12] Man, S., Zu, Y., Yang, X., Deng, Y., Shen, D., Ma, Y., *et al.* (2025) Prevalence of Elevated Lipoprotein(a) and Its Association with Subclinical Atherosclerosis in 2.9 Million Chinese Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, **85**, 1979-1992. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.02.032>
- [13] Cantin, B., Després, J., Lamarche, B., Moorjani, S., Lupien, P.J., Bogaty, P., *et al.* (2002) Association of Fibrinogen and Lipoprotein(a) as a Coronary Heart Disease Risk Factor in Men (the Quebec Cardiovascular Study). *The American Journal of Cardiology*, **89**, 662-666. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)02336-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02336-0)
- [14] Sotiriou, S.N., Orlova, V.V., Al-Fakhri, N., Ihanus, E., Economopoulou, M., Isermann, B., *et al.* (2006) Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Plaques Recruits Inflammatory Cells through Interaction with Mac-1 Integrin. *The FASEB Journal*, **20**, 559-561. <https://doi.org/10.1096/fj.05-4857fje>
- [15] Di Fusco, S.A., Arca, M., Scicchitano, P., Alonzo, A., Perone, F., Gulizia, M.M., *et al.* (2022) Lipoprotein(a): A Risk Factor for Atherosclerosis and an Emerging Therapeutic Target. *Heart*, **109**, 18-25. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320708>
- [16] Reaven, G. (2002) Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Management of Cardiovascular Disease. *Circulation*, **106**, 286-288. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000019884.36724.d9>
- [17] Labudovic, D., Kostovska, I., Tosheska Trajkovska, K., Cekovska, S., Brezovska Kavrakova, J. and Topuzovska, S. (2019) Lipoprotein(a)—Link between Atherogenesis and Thrombosis. *Prague Medical Report*, **120**, 39-51. <https://doi.org/10.14712/23362936.2019.9>
- [18] Schmidt, K., Noureen, A., Kronenberg, F. and Utermann, G. (2016) Structure, Function, and Genetics of Lipoprotein(a). *Journal of Lipid Research*, **57**, 1339-1359. <https://doi.org/10.1194/jlr.r067314>
- [19] 石艳璞, 曹晔莹, 靳景璐, 等. 血浆脂蛋白(a)浓度与青年人群冠心病关系的横断面研究[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(4): 343-348.
- [20] Leistner, D.M., Laguna-Fernandez, A., Haghighi, A., Abdelwahed, Y.S., Schatz, A., Erbay, A., *et al.* (2024) Impact of Elevated Lipoprotein(a) on Coronary Artery Disease Phenotype and Severity. *European Journal of Preventive Cardiology*, **31**, 856-865. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae007>
- [21] 李世雨, 张星, 胡文立. 脂蛋白(a)与颈动脉粥样硬化不稳定斑块的关系[J]. 中国卒中杂志, 2024, 19(5): 539-544.
- [22] 郝岩, 潘洋, 高洪瑞, 等. 术前血清脂蛋白 a 和低密度脂蛋白胆固醇预测急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后短期不良预后价值的比较[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(12): 1115-1119.
- [23] 王增武, 刘静, 李建军, 等. 中国血脂管理指南(2023 年) [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237-271.
- [24] 胡祎瑄, 周子凯. 反义寡核苷酸药物在神经系统疾病治疗中的研究与应用[J]. 中国医药导刊, 2024, 26(4): 345-352.
- [25] Tsimikas, S., Karwatowska-Prokopczuk, E., Gouni-Berthold, I., Tardif, J., Baum, S.J., Steinhagen-Thiessen, E., *et al.* (2020) Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, **382**, 244-255. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1905239>
- [26] Fitzgerald, K., White, S., Borodovsky, A., Bettencourt, B.R., Strahs, A., Clausen, V., *et al.* (2017) A Highly Durable Rnai Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *New England Journal of Medicine*, **376**, 41-51. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1609243>
- [27] Rosenson, R.S., López, J.A.G., Gaudet, D., Baum, S.J., Stout, E., Lepor, N.E., *et al.* (2025) Olpasiran, Oxidized Phospholipids, and Systemic Inflammatory Biomarkers: Results from the OCEAN (a)-DOSE Trial. *JAMA Cardiology*, **10**, Article No. 482. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.5433>
- [28] 邓凤琳, 代海兵, 鄢盛恺. 脂蛋白(a)的临床测定与应用进展[J]. 中国心血管杂志, 2024, 29(5): 492-495.
- [29] Nicholls, S.J., Ni, W., Rhodes, G.M., Nissen, S.E., Navar, A.M., Michael, L.F., *et al.* (2025) Oral Muvalaplin for Lowering of Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **333**, 222-231. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.24017>