

[文章编号] 1671-587X(2024)06-1763-10

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240632

脂蛋白a与钙化性主动脉瓣狭窄发生发展的关系及高脂蛋白a血症相关治疗的研究进展

张莉¹, 张梦圆², 夏彬凤¹, 孔敏¹, 王茹¹, 黄慧慧¹, 尹霞¹

(1. 吉林大学第一医院心血管内科, 吉林 长春 130021; 2. 吉林大学第一医院呼吸与危重症医学科, 吉林 长春 130021)

[摘要] 脂蛋白a [Lp(a)] 是由载脂蛋白A (apo A)、apo B100和胆固醇酯核心共同组成的高度多态性脂蛋白分子; 钙化性主动脉瓣狭窄 (CAVS) 是由环境和遗传因素共同参与的多因素心脏瓣膜病, Lp(a) 是CAVS发病的独立危险因素, 可增加CAVS的发病风险。Lp(a) 在CAVS的治疗过程中发挥重要作用, 尽管目前临床上仍以手术作为CAVS的主要治疗手段, 但随着对其病理机制的深入探索, 以Lp(a) 为潜在治疗靶点的药物治疗也成为一种新的方法。现就Lp(a) 的结构、特点及其在CAVS发生发展中的作用、高脂蛋白a血症相关治疗和通过抵抗炎症对CAVS进行预防及治疗的研究进行综述, 提高临床医生对高脂蛋白a血症的了解和重视, 为CAVS的预防及靶向药物治疗提供新的思路。

[关键词] 脂蛋白a; 钙化性主动脉瓣狭窄; 主动脉瓣钙化; 高脂蛋白a血症

[中图分类号] R542.5 **[文献标志码]** A

Research progress in relationship between lipoprotein(a) and occurrence and development of calcific aortic valve stenosis and related treatment of hyperlipoprotein Aemia

ZHANG Li¹, ZHANG Mengyuan², XIA Bin Feng¹, KONG Min¹, WANG Ru¹, HUANG Huihui¹, YIN Xia¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China;

2. Department of Respiratory Medicine, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT Lipoprotein (a) [Lp(a)] is a highly polymorphic lipoprotein molecule composed of apolipoprotein A (apo A), apo B100, and cholesterol ester core; calcific aortic valve stenosis (CAVS) is a multifactorial valvular heart disease influenced by both environmental and genetic factors. Lp(a) is an independent risk factor for CAVS and can increase the onset risk of CAVS. Lp(a) plays an important role in the treatment of CAVS. Although surgery is currently the main clinical treatment for CAVS, with further exploration into its pathological mechanism, drug therapy targeting Lp(a) has emerged as a new method. This paper reviews studies about the structure and characteristics of Lp(a), its role in the occurrence and development of CAVS, treatment options related to hyperlipoprotein Aemia, and the studies preventing and treating CAVS by combating inflammation, and enhances the clinicians' understanding and

[收稿日期] 2023-07-12

[基金项目] 吉林省卫健委卫生健康科技能力提升项目 (2022LC103); 吉林省科技厅自然科学基金项目 (20200201609JC)

[作者简介] 张莉 (1995—), 女, 山东省临沂市人, 在读硕士研究生, 主要从事高血压、冠心病和心力衰竭诊断及治疗方面的研究。

[通信作者] 尹霞, 教授, 硕士研究生导师 (E-mail: jdyyx@jlu.edu.cn)

awareness of hyperlipoproteinemia and provides new insights for the prevention and targeted drug therapy of CAVS.

KEYWORDS Lipoprotein(a); Calcific aortic valve stenosis; Aortic valve calcification; Hyperlipoproteinemia

近年来,钙化性主动脉瓣狭窄(calcific aortic valve stenosis, CAVS)的发病率和死亡率呈上升趋势,已成为仅次于冠心病和高血压病的第三大心血管疾病,同时也是发达国家最常见的心脏瓣膜病^[1]。CAVS是由环境和遗传因素共同参与的多因素心脏瓣膜病,轻度的主动脉瓣钙化(aortic valve calcification, AVC)是其早期可识别阶段,随着向CAVS不断进展,最终可发展为心力衰竭甚至猝死。CAVS病变特点为主动脉瓣动脉侧钙质沉积、瓣膜小叶硬化和纤维钙化重塑,引起瓣口狭窄、瓣叶活动度下降及左心室流出道梗阻。目前CAVS缺乏有效的治疗药物,主动脉瓣置换术(aortic valve replacement, AVR)仍然是重度CAVS的唯一有效疗法,但因高龄或并发多脏器疾病而无法耐受手术者较多,因此,开发积极有效的CAVS防治手段至关重要。CAVS与动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的危险因素基本一致,但相关分子和细胞机制有所不同,其中低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-c)水平是二者共同的干预靶点,而LDL-c水平正常仍存在ASCVD和CAVS的残余风险。因此,如何降低心血管疾病残余风险并寻找新的干预靶点成为研究者关注的方向。脂蛋白a [lipoprotein (a), Lp (a)]是近年研究的热点之一。研究^[2-3]表明:Lp (a)是CAVS的独立危险因素,可明显增加CAVS发病风险,又能够加速CAVS进展。因此,降低Lp (a)水平可能为CAVS的药物治疗提供新的靶点和方向。

美国心肺血液研究所^[4]提出:Lp (a)是介导CAVS高度流行的遗传风险因素。我国发布的有关专家科学建议^[5]提出:Lp (a)不仅是CAVS的危险因素,还可以预测轻中度CAVS的进展。遗传学研究^[6-7]进一步探索了Lp (a)与CAVS的因果关系,但Lp (a)与CAVS发生发展及其结局的关系尚未完全阐明。近年来,国内关于Lp (a)的研究^[8-9]多倾向于Lp (a)与ASCVD的相关性及风险关系,而关于Lp (a)与CAVS相关性的综述较少。现就Lp (a)的结构和特点、CAVS病理生理机制、Lp (a)在CAVS发生发展的作用、高脂蛋

白血症相关治疗及CAVS抗炎治疗的最新研究进行综述,以提高临床医生对Lp (a)的认识,为未来CAVS的预防及靶向药治疗提供新的参考。

1 Lp(a)的结构组成

Lp (a)最初于1963年由挪威医生BERG^[10]在人体血清中检测到,其是肝细胞合成的一种结构复杂的低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)样颗粒,是由载脂蛋白B-100 (apolipoprotein B100, apo B100)、30%~40%的胆固醇和氧化磷脂(oxidized phospholipids, OxPLs)共同组成的LDL样颗粒及25%~30%的纤溶酶原样糖蛋白载脂蛋白(apolipoprotein, apo) A并以二硫键共价结合而成的圆球形脂蛋白分子,其中apo A和apo B100的相对分子质量比例为1:1。

apo B100为apo B群最大的蛋白,Lp (a)含有apo B100,其与LDL非常相似。apo A是一种高多态性糖化的亲水蛋白,是Lp (a)特有的载脂蛋白,apo A决定了Lp (a)的水平及其大部分性质及功能。apo A由6号染色体上编码apo A的LPA基因多态性决定,apo A结构上与纤溶酶原相似,由5种串联的Kringle环状结构域(K I~K V)、1个丝氨酸蛋白酶结构域和信号肽共同组成,Kringle环状结构域具有纤溶酶原样作用,而在人类LPA基因进化过程中,K I~K III已经丢失,仅剩余K IV、K V结构域和丝氨酸蛋白酶结构域,但该蛋白酶结构域也因基因突变失去纤溶酶活性,因此,apo A分子中仅K IV和K V结构域具有纤溶酶活性^[11-12]。K V结构域有1种亚型,而K IV结构域有T1~T10共10种同源亚型,其中T2亚型结构域的拷贝数为2~40,因此T2亚型的拷贝数决定了apo A的肽链长度及Lp (a)相对分子质量大小,也决定了Lp (a)的多态性,T2亚型的拷贝数越多,Lp (a)相对分子质量越大,肝脏分泌Lp (a)的效率降低,血浆Lp (a)水平降低^[13]。同时,T2亚型的高度多态性也给Lp (a)的临床检测带来一定困难。

2 Lp(a)的特点

2.1 Lp(a)的流行病学特点

Lp (a)水平在人群中呈偏态分布,决定Lp (a)

水平的遗传因素占全部因素的90%以上,而80%以上人群血浆Lp(a)水平 $<50\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ ^[14]。此外,Lp(a)水平存在明显的种族差异。MEHTA等^[15]发现:非裔受试者Lp(a)中位数水平远高于欧裔、西班牙裔和中国受试者。PEARSON等^[16]发现:非裔美国人Lp(a)水平约为白种人的2.2倍,即使在年幼时期,非裔儿童Lp(a)水平也是白人儿童的1.7倍。尽管Lp(a)存在上述种族差异,但不同种族间Lp(a)致病风险基本相同。

2.2 Lp(a)的代谢特点

Lp(a)的代谢机制尚未完全阐明,其合成主要在肝脏进行,部分也可能在血液循环或狄氏间隙中完成^[17]。Lp(a)并非由极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)转化而来,其合成主要受6号染色体上apo A基因调控,循环中apo A先在肝脏合成小相对分子质量前体,通过高尔基体与内质网加工成熟。Lp(a)组装首先为apo A与LDL样颗粒的apo B100非共价结合,形成可解离的apo A-LDL复合物,之后通过共价二硫键连接,形成稳定的Lp(a)粒子^[18]。

关于Lp(a)的分解及清除机制,研究者^[19]认为:其与肝脏中LDL受体功能降低有关。研究^[20]显示:具有上调LDL受体作用的他汀类药物无法降低Lp(a)水平,而一些不涉及LDL受体途径的降脂药,如烟酸等,反而可使Lp(a)水平降低,因此Lp(a)的清除可能是独立于LDL受体途径的。刘宏等^[8]发现:巨噬细胞清道夫受体和经去唾液酸糖蛋白受体参与Lp(a)的代谢,而纤溶酶原受体和LDL受体相关蛋白1等因子也介导Lp(a)的清除^[5]。此外,肾脏在清除Lp(a)方面可能发挥一定作用,但具体机制尚未明确。SPEER等^[21]发现:慢性肾脏病患者apo A排泄受阻,Lp(a)水平升高。HOPEWELL等^[22]认为:Lp(a)水平与肾脏疾病类型无关,而与肾功能呈负相关关系,在早期肾损害阶段Lp(a)水平升高,提示肾脏可能参与清除完整的apo A,较小的apo A可直接由尿液排出,随着肾功能的下降,apo A排出减少,Lp(a)水平升高。但肾脏清除Lp(a)在apo A分解代谢中所占百分率较小。

3 Lp(a)与CAVS发生发展的关系

3.1 CAVS发生发展的病理过程

CAVS是一种多因素疾病,最初认为血流动力学带来的机械损伤和钙及磷元素在瓣膜中沉积带

来的磨损作用是CAVS发病的主要原因,CAVS的发生发展是一种高度调控炎症的主动过程^[23]。YUTZEY等^[24]发现:炎症通过产生细胞因子和细胞内氧化应激诱导成骨基因产生是CAVS瓣膜钙化的最终途径,炎症还可促进钙化基质囊泡的形成和分泌,在CAVS发生发展中发挥重要作用。CAVS的病理过程主要包括2个重要阶段,早期起始阶段的病理生理机制与动脉粥样硬化相似,以瓣膜内皮细胞损伤、脂蛋白浸润沉积和二者驱动的活跃炎症反应为标志,而晚期增殖阶段则以促钙化因子介导的瓣膜细胞外基质纤维化重塑、营养不良性钙化和生物矿化为特点,最终造成主动脉瓣叶的进行性纤维化、增厚狭窄及功能障碍^[25]。

3.2 Lp(a)在CAVS发生发展过程中的作用

Lp(a)是一种致动脉粥样硬化的脂蛋白颗粒,其携带了大量的OxPLs,具有促炎症和促钙化的作用,与CAVS的发生发展有密切关联。研究^[26]发现:Lp(a)水平 $>30\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 和 $>50\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 时,CAVS的患病率分别为35%和24%。Lp(a)与CAVS之间有显著相关性,且Lp(a)水平升高是CAVS发病的独立危险因素。

MOTAWEA等^[27]发现:Lp(a)水平升高与CAVC的发病风险增加有关。ZHENG等^[28]分析CAVS患者血浆Lp(a)水平及其相关的OxPLs水平与CAVS的关系,结果显示:循环Lp(a)水平 $\geq 35\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 和OxPL-apo B水平 $>2.8\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的患者在随访5年后均发现瓣膜钙化活性增加,疾病进展加快。BURDEYNAYA等^[29]发现:Lp(a)水平 $\geq 30\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 与CAVS发病有关联。LIU等^[30]发现:Lp(a)水平为 $30\sim 50\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 时,其与CAVS发生无相关性,Lp(a)水平 $\geq 50\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 时,CAVS发生风险增加1.76倍。KALTOFT等^[31]认为:Lp(a)水平 $\geq 80\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 同时体质指数 $\geq 30.0\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$,CAVS发病风险增加3.5倍。

除大量临床观察研究外,基因层面的遗传变异分析^[6, 32]进一步证实了Lp(a)与CAVS的相关关系。THANASSOULIS等^[7]首次通过全基因组关联分析在Lp(a)介导的LPA基因位点中发现1个与多种族CAVS显著相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP) rs10455872,证实了基因决定的Lp(a)水平与CAVS之间的相关关系,揭示了遗传变异在CAVS中的重要作用。KAMSTRUP等^[33]为rs10455872与CAVS的相关

性提供补充证据,认为Lp(a)水平升高与CAVS风险增加呈浓度依赖性。

因此,Lp(a)与CAVS发病风险有关,可作为CAVS的预防靶点,但其能否作为治疗靶点仍存争议。KAISER等^[34]发现:Lp(a)水平仅与基线和新发CAVS有关,其可驱动疾病起始而不影响后续进展,CAVS进展可能独立于起始危险因素,基线评分仍是评估CAVS进展的唯一决定因素,提示降低Lp(a)水平仅在CAVS钙化前阶段有效,对于确诊CAVS的患者无法减轻其病情。尽管如此,提早筛查和干预Lp(a)水平都至关重要。欧洲血脂指南^[35]推荐每个成年人一生中应至少检测1次Lp(a)水平,若Lp(a)水平 $>180\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ ($>430\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$),则可能与家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)人群拥有同样的ASCVD发病终生风险。我国推荐ASCVD极高危人群、早发ASCVD家族史(男性 <55 岁,女性 <65 岁)、直系亲属血清Lp(a)水平升高 $>90\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 、FH和其他遗传性血脂异常及CAVS患者检测Lp(a)水平^[5]。

3.3 Lp(a)介导CAVS发生发展的病理生理机制

Lp(a)介导CAVS发生发展的复杂病理生理学机制尚未完全明确。研究^[28, 36]显示CAVS发生发展主要由Lp(a)中OxPLs介导,遗传关联研究^[37]也证实OxPLs与CAVS发病风险有关。Lp(a)是OxPLs的优先脂蛋白载体,OxPLs优先修饰Lp(a)引起内皮细胞功能障碍、泡沫细胞形成和瓣膜成骨性钙化,并最终导致CAVS^[38]。

主动脉瓣内皮细胞完整是维持其功能动态平衡的首要条件,内皮屏障功能障碍是CAVS发生的起始,瓣膜内皮细胞损伤后,Lp(a)在瓣膜浸润积聚并向外输送OxPLs,OxPLs可以直接吸引募集循环单核细胞,使其转化为巨噬细胞并吞噬大量OxPLs形成泡沫细胞,大量泡沫细胞沉积在瓣膜内皮下,导致内皮功能障碍及粥样硬化。SOLACHE-BERROCAL等^[39]发现:与非钙化的主动脉瓣区比较,钙化区存在大量巨噬细胞,且巨噬细胞阳性区域与骨表面积组织体积比值存在相关性,提示CAVS钙化程度与巨噬细胞浸润程度有密切关联。DZOBO等^[40]发现:Lp(a)水平升高患者炎症因子表达增强,且单核细胞跨内皮迁移水平增高,提示Lp(a)参与单核细胞招募此炎症反应的关键环节。

同时,脂蛋白相关的磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)可能在CAVS发生发展中起重要作用,Lp-PLA2水解OxPLs生成溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC),LPC是具有促炎、促凋亡和促成骨特性的高活性脂质调节物,可增加趋化因子及黏附分子的表达,形成炎症正反馈效应,加快脂质浸润及粥样硬化形成,还被证实在血管平滑肌和瓣膜间质细胞(valve interstitial cells, VICs)矿化中发挥重要作用^[41]。MAHMUT等^[42]发现:Lp-PLA2在CAVS中高表达,与非矿化主动脉瓣比较,矿化主动脉瓣中Lp-PLA2表达增加4.2倍。PERROT等^[43]研究发现:尽管CAVS患者Lp-PLA2活性更高,但Lp-PLA2相关遗传变异与CAVS无相关关系,Lp-PLA2活性升高可能并非其致病危险因素。

VICs还可以分泌一种溶血磷脂酶—自霉素(autotaxin, ATX),ATX经Lp(a)在主动脉瓣内运输,将LPC转化为溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LysoPA),LysoPA促进羟基磷灰石钙沉积在主动脉瓣,ATX-LysoPA通过核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和骨形态改变等促进主动脉瓣的炎症和矿化^[44]。此外,VICs向成骨细胞样表型转化也是增殖期加速瓣膜钙化的关键因素,而这一转化是由多种钙调通路、炎症和氧化应激介导的主动调控过程^[45]。Lp(a)转运的ATX还可在前馈循环中诱导VICs继续表达ATX。

SCHLOTTER等^[46]发现:存在于Lp(a)和主动脉瓣叶片中的载脂蛋白C-III(apolipoprotein C-III, apo C-III)可能是VICs钙化的原因。apo C-III在钙化结节周围大量富集,其可能通过线粒体功能障碍驱动炎症机制,包括IL-6/骨形态发生蛋白2(bone morphogenic protein-2, BMP-2)途径,介导瓣膜钙化,提示apo C-III不仅是CAVS的生物标记物,还是CAVS可改变的驱动因素。CAPOULADE等^[47]发现:apo C-III-Lp(a)复合物联合Lp(a)-OxPLs可用于早期识别轻中度CAVS患者,其疾病进展快且AVR和心源性猝死风险高。

4 高脂蛋白a血症相关治疗方法

近年来,新型降脂药物不断涌现,但迄今尚无批准上市的降低Lp(a)水平的特效药。降低Lp(a)水平的方法尚在积极探索中,相关药物临床试验也

在进行中。

4.1 他汀类药物

他汀类药物对血浆Lp(a)水平的影响仍存在争议。DE等^[48]发现：他汀类药物对Lp(a)无显著影响。TSIMIKAS等^[49]发现：他汀类药物可以使Lp(a)水平的几何平均值增加11.1%，原因可能与其增加人类肝癌细胞系HepG2细胞中LPA表达和apo A的产生及分泌有关。尽管如此，降低LDL-c水平带来的心血管获益超过Lp(a)水平升高带来的残余风险，因此尽早进行强化降低LDL-c水平治疗有助于抵消Lp(a)水平升高带来的风险^[50]。

4.2 烟酸

烟酸是一种可转化为烟酰胺，参与体内脂质代谢的B族水溶性维生素，其降低Lp(a)水平的具体机制尚未完全阐明，目前认为可能与增加apo B100降解和抑制apo A基因转录活性有关^[51]。ALBERS等^[52]研究显示：与单用他汀组比较，他汀类联合缓释烟酸1年后，烟酸组Lp(a)水平降幅更大，但主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率未减少，提示患者并未从加用烟酸中实现心血管获益。

4.3 脂蛋白单采术(lipoprotein apheresis, LA)

LA疗法经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于纯合子FH去除apo B,也可明显降低Lp(a)水平。研究^[53]显示：LA治疗后Lp(a)水平降低63%，在平均4年的治疗时间内，MACE发生率减少94%。研究^[54]显示：中位Lp(a)水平降低71.1%，在LA治疗的2年中，MACE发生率降低78%。KHAN等^[55]针对Lp(a)水平 $>500\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的难治性心绞痛患者进行的前瞻性研究结果显示：每周1次LA治疗持续3个月可显著改善患者心肌灌注储备和动脉粥样硬化负担并提高其运动能力。因此，LA疗法效果显著且相对安全，但因其操作复杂、治疗过程重复次数多和性价比低等原因使其在国内开展受限。英国指南^[56]建议对于经充分降低LDL-c水平治疗和控制其他危险因素后，Lp(a)水平仍 $>60\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 且动脉粥样硬化呈进行性加重时，可考虑LA治疗。因此，LA疗法仍然是严重高脂血症患者的最后选择，尤其是对于耐药性纯合子FH和Lp(a)水平升高的患者。

4.4 前蛋白转化酶枯草溶菌素9型(proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9)抑制剂

PCSK9是肝脏合成的调节胆固醇代谢的分泌型丝氨酸蛋白酶，可与肝细胞LDL-c受体(low-density lipoprotein receptor, LDL-R)结合，使其进入溶酶体内化降解，减少LDL-R对LDL-c的清除，使LDL-c水平升高^[57]。PCSK9抑制剂则通过抑制PCSK9，减少LDL-R降解，促进LDL-c清除。研究^[58-59]显示：PCSK9抑制剂能够显著降低Lp(a)水平，对于基线Lp(a)水平越高的患者，其降幅越大，MACE降低率越高，获益越大。单独应用PCSK9抑制剂可抑制Lp(a)合成，当与他汀类药物联用时又可增强Lp(a)分解。CAO等^[60]发现：PCSK9抑制剂可明显降低Lp(a)水平。SHAPIRO等^[61]发现：PCSK9抑制剂约以2:1的比例降低LDL-c及Lp(a)水平。LAMINA等^[62]研究显示：Lp(a)水平降低 $65.7\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 才能达到LDL-c水平降低 $38.67\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 带来的心血管获益，因此临床不应以降低Lp(a)水平为首要目的而应用PCSK9抑制剂。

4.5 反寡义核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)

4.5.1 Pelacarsen Pelacarsen是一种靶向肝脏LPA mRNA的ASO类药物，可以沉默apo A基因表达，降低Lp(a)水平。Pelacarsen可与肝细胞表面N-乙酰半乳糖胺(N-acetyl galactosamine, GalNAc)耦联，定向至肝细胞增加作用效果。VINEY等^[63]发现：Pelacarsen治疗第36天时，每周10 mg组、每周20 mg组和每周40 mg组Lp(a)水平依次降低66%、80%和92%。TSIMIKAS等^[64]发现：Pelacarsen治疗6~12个月，Lp(a)水平明显降低约80%。此外，Pelacarsen也是进展最快的ASO类药物中，目前已进入Ⅲ期临床试验(HORIZON, NCT04023552)，该试验招募8 323例患者分析Pelacarsen降低Lp(a)水平对主要心血管事件的影响，也是全球首个针对高脂蛋白a血症患者进行的心血管终点研究，预计于2025年5月完成，该研究决定着Pelacarsen在未来降脂领域中的位置^[5]。

4.5.2 Mipomersen Mipomersen是第2代ASO，也是首个apo B100合成抑制剂，且唯一获FDA批准用于治疗纯合型FH。SANTOS等^[65]发现：与安慰剂组比较，Mipomersen组治疗28周时Lp(a)

水平持续降低26.4%，且Lp(a)水平与apo B之间存在适度相关性，但其心血管获益尚待研究。

4.6 小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)

4.6.1 英克司兰 英克司兰是全球首个siRNA类降脂药，可以靶向PCSK9抑制其合成，上调肝脏LDL-R，发挥降脂作用。WRIGHT等^[66]研究显示：每年皮下注射2次英克司兰可显著且持久地降低LDL-c水平，平均降幅达50.7%，且不良事件发生率与对照组比较差异无统计学意义，除注射部位的轻微不良反应外，无严重及持久的不良事件发生。此外，英克司兰还可降低Lp(a)、apo B和甘油三酯水平等。RAY等^[67]进行为期4年的ORION-3研究，对长期应用英克司兰的疗效及安全性进行评估，结果显示：英克司兰组LDL-c和Lp(a)水平均明显降低。英克司兰是一种安全有效且耐受性良好的降脂药物。

4.6.2 Zerlasiran Zerlasiran是一种靶向apo A的与N-乙酰半乳糖胺(N-acetylgalactosamine, GalNAc)耦联的新型双链siRNA，GalNAc在肝细胞表面大量存在，作为去唾液酸糖蛋白受体的配体，具有高度的细胞类型特异性^[68]。目前对新型siRNA疗法仍处于早期开发阶段，RIDER等^[69]发现：食蟹猴经Zerlasiran治疗后，LPA基因表达和Lp(a)水平呈剂量依赖性降低。NISSEN等^[70]研究发现：30、100、300和600 mg Zerlasiran治疗组Lp(a)水平呈剂量依赖性降低，证实Zerlasiran具有良好的安全性及有效性，而在48周时，Ⅱ期临床试验(共60周)Lp(a)水平降低超过90%。因此，Zerlasiran作为极具潜力的siRNA类药物，有望成为强效降低Lp(a)水平和改善心血管预后的重要一员。

4.6.3 Olpasiran Olpasiran也是一种新型GalNAc耦联的靶向LPA mRNA的双链siRNA药物，直接抑制肝细胞LPA mRNA翻译从而降低Lp(a)水平。研究^[71]显示：前期转基因小鼠和食蟹猴试验中，单次Olpasiran治疗5~8周内，Lp(a)水平可降低80%以上；Olpasiran I期试验中参与者对Olpasiran单次给药耐受性良好，未出现重大安全性问题，注射9 mg或更高剂量Olpasiran可使Lp(a)水平持续降低71%~97%，效应可持续数月。在此基础上，O'DONOGHUE等^[72]进行Ⅱ期临床研究(NCT04270760)，该研究评估Olpasiran在Lp(a)水平 $>150 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ASCVD患者中的疗效、安全

性和耐受性，结果显示：Olpasiran可剂量依赖性降低血浆Lp(a)水平，各组不良事件整体发生率相似。相关研究揭示了Olpasiran的药效学特性，并为未来更大规模和更长期的临床研究提供关键参考。

5 CAVS相关抗炎治疗新策略

CAVS潜在的病理生理机制十分复杂，活跃的炎症反应和瓣膜的纤维钙化重塑是CAVS最显著的特征，而Lp(a)也可以通过炎症途径促进瓣膜钙化。因此，除对高Lp(a)血症进行干预和治疗外，针对炎症过程发掘新型靶向抗炎药物也成为CAVS的治疗新策略。IL-6、BMP-2和NF- κ B途径被证实与瓣膜钙化密切相关，因此抑制上述炎症途径是抑制CAVS钙化的靶点。SCHNITZLER等^[73]发现：Lp(a)通过OxPLs激活内皮细胞，诱导内皮细胞炎症，促使细胞间黏附分子表达增加，使单核细胞黏附及迁移转运增加，而这种内皮细胞的持续活化及炎症负荷增加与糖酵解激活剂驱动的糖酵解增加有关，因此抑制糖酵解激活剂可能是消除Lp(a)相关炎症反应的可行思路。WANG等^[74]认为：掌肌球蛋白(palm delphon, PALMD)可能通过调节糖酵解和NF- κ B介导的炎症促进瓣膜间质细胞的成骨分化和钙化，促进CAVS的发生发展，因此靶向PALMD介导的糖酵解可能是CAVS药物治疗的新靶点。而针对OxPLs的中和抗体也可能成为CAVS初始阶段的有效治疗策略。BURDEYNAYA等^[29]认为：针对氧化Lp(a)的自身IgM抗体水平降低与CAVS发病率增加有显著相关关系，因此疫苗接种是否可以用于预防CAVS有待在未来研究中探索。

6 展望

Lp(a)作为心血管残余风险的重要标志，其与CAVS发生发展的关系已得到证实。但关于Lp(a)与CAVS的关系仍有诸多问题有待进一步探索，如Lp(a)具体的分解代谢过程、Lp(a)介导CAVS发生发展的病理生理机制及Lp(a)与钙化进展的关系等。目前CAVS仍缺乏有效的药物治疗，而通过降低Lp(a)水平和干预活跃的炎症反应将成为降低CAVS发病可行的思路和策略。ASO药物(Pelacarsen)和siRNA药物(Zerlasiran和Olpasiran)可降低Lp(a)水平，也可对CAVS炎症反应进行干预及调控，是未来CAVS药物治疗的新思路和新靶点。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

张莉参与论文选题、文献整理、论文撰写和修改,张梦圆、夏彬凤、孔敏、王茹和黄慧慧参与论文选题及文献检索,尹霞参与论文选题、论文审校和修改。

[参考文献]

- [1] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2022, 145(8): e153-e639.
- [2] KRONENBERG F, MORA S, STROES E S G, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(39): 3925-3946.
- [3] TSELEPIS A D. Treatment of lp(a): is it the future or are we ready today?[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(10): 679-689.
- [4] TSIMIKAS S, FAZIO S, FERDINAND K C, et al. NHLBI working group recommendations to reduce lipoprotein (a)-mediated RiskofCardiovascular disease and AorticStenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(2): 177-192.
- [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] HAO Y C, DINA C, SMALL A M, et al. Dyslipidemia, inflammation, calcification, and adiposity in aortic stenosis: a genome-wide study[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(21): 1927-1939.
- [7] THANASSOULIS G, CAMPBELL C Y, OWENS D S, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(6): 503-512.
- [8] 刘宏,黄杨,赵莉,等. 脂蛋白a与冠状动脉粥样硬化疾病的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(4): 730-738.
- [9] 娄奇,王红,刘广忠. 脂蛋白a在动脉粥样硬化性心血管疾病中的临床研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2023, 16(1): 91-96.
- [10] BERG K. A new serum type system in man: the lp system [J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1963, 59: 369-382.
- [11] SALEHEEN D, HAYCOCK P C, 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.
- [12] 李建军. 调脂治疗的新视野: 脂蛋白(a)的临床意义应受到关注[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(5): 347-350.
- [13] NURMOHAMED N S, KRAAIJENHOF J M, STROES E S G. Lp(a): a new pathway to target?[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(11): 831-838.
- [14] HU J H, LEI H, LIU L L, et al. Lipoprotein(a), a lethal player in calcific aortic valve disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 812368.
- [15] MEHTA A, VASQUEZ N, AYERS C R, et al. Independent association of lipoprotein(a) and coronary artery calcification with atherosclerotic cardiovascular risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(8): 757-768.
- [16] PEARSON K, RODRIGUEZ F. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease prevention across diverse populations[J]. *Cardiol Ther*, 2020, 9(2): 275-292.
- [17] TRIEU V N, MCCONATHY W J. A two-step model for lipoprotein(a) formation[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(26): 15471-15474.
- [18] DARDIK B N, SCHWARTZKOPF C D, STEVENS D E, et al. A quantitative assay for the non-covalent association between apolipoprotein [a] and apolipoprotein B: an alternative measure of Lp [a] assembly[J]. *J Lipid Res*, 2000, 41(6): 1013-1019.
- [19] LANGSTED A, KAMSTRUP P R, BENN M, et al. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(7): 577-587.
- [20] WANG X Y, LI J G, JU J Q, et al. Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein (a) levels: a network meta-analysis [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105275.
- [21] SPEER T, RIDKER P M, VON ECKARDSTEIN A, et al. Lipoproteins in chronic kidney disease: from bench to bedside[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(22): 2170-2185.
- [22] HOPEWELL J C, HAYNES R, BAIGENT C. The role of lipoprotein (a) in chronic kidney disease[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(4): 577-585.
- [23] SCHNITZLER J G, ALI L, GROENEN A G, et al. Lipoprotein (a) as orchestrator of calcific aortic valve stenosis[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12): 760.
- [24] YUTZEY K E, DEMER L L, BODY S C, et al. Calcific aortic valve disease: a consensus summary from the Alliance of Investigators on Calcific Aortic Valve Disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(11): 2387-2393.
- [25] HSIEH G, RIZK T, BERMAN A N, et al. The

- current landscape of lipoprotein (a) in calcific aortic valvular disease[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2021, 36(5): 542-548.
- [26] VARVEL S, MCCONNELL J P, TSIMIKAS S. Prevalence of elevated Lp(a) mass levels and patient thresholds in 532 359 patients in the United States[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(11): 2239-2245.
- [27] MOTAWEA K R, ELHALAG R H, ABOELENEIN M, et al. Association of aortic valve calcification and high levels of lipoprotein (a): systematic review and meta-analysis[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(9): 101746.
- [28] ZHENG K H, TSIMIKAS S, PAWADE T, et al. Lipoprotein (a) and oxidized phospholipids promote valve calcification in patients with aortic stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(17): 2150-2162.
- [29] BURDEYNAYA A L, AFANASIEVA O I, EZHOV M V, et al. Lipoprotein (a) and its autoantibodies in association with calcific aortic valve stenosis[J]. *Diseases*, 2023, 11(1): 43.
- [30] LIU Q Y, YU Y Q, XI R X, et al. Association between lipoprotein(a) and calcific aortic valve disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 877140.
- [31] KALTOFT M, LANGSTED A, AFZAL S, et al. Lipoprotein (a) and body mass compound the risk of calcific aortic valve disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(6): 545-558.
- [32] THANASSOULIS G. Lipoprotein (a) in calcific aortic valve disease: from genomics to novel drug target for aortic stenosis[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(6): 917-924.
- [33] KAMSTRUP P R, TYBJÆRG-HANSEN A, NORDESTGAARD B G. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(5): 470-477.
- [34] KAISER Y, VAN DER TOORN J E, SINGH S S, et al. Lipoprotein(a) is associated with the onset but not the progression of aortic valve calcification [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(39): 3960-3967.
- [35] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188.
- [36] TOWLER D A. Lp(a) oxyphospholipids: markers and mediators of vascular mineral metabolism in calcific aortic valve disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(17): 2163-2165.
- [37] KAMSTRUP P R, HUNG M Y, WITZTUM J L, et al. Oxidized phospholipids and risk of calcific aortic valve disease: the Copenhagen general population study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(8): 1570-1578.
- [38] RADER D J, BAJAJ A. Lipoprotein (a) and oxidized phospholipids: partners in crime or individual perpetrators in cardiovascular disease? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(18): 1793-1796.
- [39] SOLACHE-BERROCAL G, BARRAL-VARELA A M, ARECES-RODRÍGUEZ S, et al. Correlation of micro-computed tomography assessment of valvular mineralisation with histopathological and immunohistochemical features of calcific aortic valve disease[J]. *J Clin Med*, 2019, 9(1): 29.
- [40] DZOBO K E, KRAAIJENHOF J M, STROES E S G, et al. Lipoprotein (a): an underestimated inflammatory mastermind[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 349: 101-109.
- [41] DE OLIVEIRA SÁ M P B, CAVALCANTI L R P, PERAZZO Á M, et al. Calcific aortic valve stenosis and atherosclerotic calcification [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(2): 2.
- [42] MAHMUT A, BOULANGER M C, HUSSEINI D E, et al. Elevated expression of lipoprotein-associated phospholipase A2 in calcific aortic valve disease: implications for valve mineralization [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(5): 460-469.
- [43] PERROT N, THÉRIAULT S, RIGADE S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, genetics and calcific aortic valve stenosis in humans[J]. *Heart*, 2020, 106(18): 1407-1412.
- [44] BOUCHAREB R, MAHMUT A, NSAIBIA M J, et al. Autotaxin derived from lipoprotein (a) and valve interstitial cells promotes inflammation and mineralization of the aortic valve[J]. *Circulation*, 2015, 132(8): 677-690.
- [45] POGGIO P, SAINGER R, BRANCHETTI E, et al. Noggin attenuates the osteogenic activation of human valve interstitial cells in aortic valve sclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 98(3): 402-410.
- [46] SCHLOTTER F, DE FREITAS R C C, ROGERS M A, et al. ApoC-III is a novel inducer of calcification in human aortic valves [J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100193.
- [47] CAPOULADE R, TORZEWSKI M, MAYR M, et al. ApoC III -Lp(a) complexes in conjunction with Lp(a)-OxPL predict rapid progression of aortic stenosis [J].

- Heart, 2020, 106(10): 738-745.
- [48] DE B L M, OORTHUYS A O J, WIEGMAN A, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Prev Cardiol, 2022, 29(5): 779-792.
- [49] TSIMIKAS S, GORDTS P L S M, NORA C, et al. Statin therapy increases lipoprotein (a) levels [J]. Eur Heart J, 2020, 41(24): 2275-2284.
- [50] ABDALWAHAB A, AL-ATTA A, ZAMAN A, et al. Intensive lipid-lowering therapy, time to think beyond low-density lipoprotein cholesterol [J]. World J Cardiol, 2021, 13(9): 472-482.
- [51] PARÉ G, ÇAKU A, MCQUEEN M, et al. Lipoprotein (a) levels and the risk of myocardial infarction among 7 ethnic groups[J]. Circulation, 2019, 139(12): 1472-1482.
- [52] ALBERS J J, SLEE A, O' BRIEN K D, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis 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.
- [53] MORIARTY P M, GRAY J V, GORBY L K. Lipoprotein apheresis for lipoprotein (a) and cardiovascular disease[J]. J Clin Lipidol, 2019, 13(6): 894-900.
- [54] SCHETTLER V J J, NEUMANN C L, PETER C, et al. The German lipoprotein apheresis registry (GLAR)-almost 5years on [J]. Clin Res Cardiol Suppl, 2017, 12(Suppl 1): 44-49.
- [55] KHAN T Z, HSU L Y, ARAI A E, et al. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial[J]. Eur Heart J, 2017, 38(20): 1561-1569.
- [56] THOMPSON G R. Recommendations for the use of LDL apheresis[J]. Atherosclerosis, 2008, 198(2): 247-255.
- [57] BJÖRKEGREN J L M, LUSIS A J. Atherosclerosis: recent developments [J]. Cell, 2022, 185(10): 1630-1645.
- [58] MARSTON N A, GURMU Y, MELLONI G E M, et al. The effect of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibition on the risk of venous thromboembolism [J]. Circulation, 2020, 141(20): 1600-1607.
- [59] O'DONOGHUE M L, FAZIO S, GIUGLIANO R P, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk [J]. Circulation, 2019, 139(12): 1483-1492.
- [60] CAO Y X, LIU H H, LI S, et al. A meta-analysis of the effect of PCSK9-monoclonal antibodies on circulating lipoprotein (a) levels [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2019, 19(1): 87-97.
- [61] SHAPIRO M D, MINNIER J, TAVORI H, et al. Relationship between low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a) lowering in response to PCSK9 inhibition with evolocumab [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(4): e010932.
- [62] LAMINA C, KRONENBERG F, LP (A) -GWAS-CONSORTIUM. Estimation of the required lipoprotein(a)-lowering therapeutic effect size for reduction in coronary heart disease outcomes: a Mendelian randomization analysis [J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(6): 575-579.
- [63] VINEY N J, VAN CAPELLEVEEN J C, GEARY R S, 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.
- [64] TSIMIKAS S, KARWATOWSKA-PROKOPCZUK E, XIA S T. Lipoprotein (a) reduction in persons with cardiovascular disease. reply [J]. N Engl J Med, 2020, 382(21): e65.
- [65] SANTOS R D, RAAL F J, CATAPANO A L, et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein (a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(3): 689-699.
- [66] WRIGHT R S, RAY K K, RAAL F J, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(9): 1182-1193.
- [67] RAY K K, TROQUAY R P T, VISSEREN F L J, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2023, 11(2): 109-119.
- [68] SWERDLOW D I, RIDER D A, YAVARI A, et al. Treatment and prevention of lipoprotein (a)-mediated cardiovascular disease: the emerging potential of RNA interference therapeutics [J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(5): 1218-1231.
- [69] RIDER D A, EISERMANN M, LÖFFLER K, et al.

- Pre-clinical assessment of SLN360, a novel siRNA targeting LPA, developed to address elevated lipoprotein (a) in cardiovascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 349: 240-247.
- [70] NISSEN S E, WOLSKI K, BALOG C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein (a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels[J]. *JAMA*, 2022, 327(17): 1679-1687.
- [71] KOREN M J, MORIARTY P M, BAUM S J, et al. Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a)[J]. *Nat Med*, 2022, 28(1): 96-103.
- [72] O'DONOGHUE M L, ROSENSON R S, GENCER B, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein (a) in cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(20): 1855-1864.
- [73] SCHNITZLER J G, HOOGEVEEN R M, ALI L, et al. Atherogenic lipoprotein (a) increases vascular glycolysis, thereby facilitating inflammation and leukocyte extravasation[J]. *Circ Res*, 2020, 126(10): 1346-1359.
- [74] WANG S Y, YU H J, GAO J, et al. PALMD regulates aortic valve calcification via altered glycolysis and NF- κ B-mediated inflammation [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(5): 101887.