

# 脂蛋白 a 的促炎、促血栓形成机制及 临床价值的研究进展

李冰馨, 张亦涵, 徐浣白

(上海交通大学医学院附属第一人民医院内分泌科, 上海 200080)

**【摘要】** 脂蛋白 a [lipoprotein(a), Lp(a)] 是一种修饰的脂蛋白, 主要由低密度脂蛋白样颗粒及载脂蛋白 a [apolipoprotein(a), Apo(a)] 所构成。已证明 Lp(a) 升高具有促动脉硬化作用; 此外, 其潜在的促炎、促血栓形成机制日益引起学界的关注。Apo(a) 组分与纤溶酶原具有显著的同源性; 并可以通过单核细胞活化、内皮功能障碍以及促进平滑肌细胞增殖参与炎症。多种降低 Lp(a) 的新型降脂药陆续被研发出来。本文主要从 Lp(a) 的结构出发, 对 Lp(a) 的促炎、促血栓形成机制进行综述, 并探讨其在临床应用中的价值。

**【关键词】** 脂蛋白 a; 炎症; 血栓形成; 临床应用

**【中图分类号】** R54 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2023)05-0765-08

## Research Progress on pro-inflammatory and thrombotic mechanisms of lipoprotein(a) and its clinical implication

LI Bingxin, ZHANG Yihan, XU Huanbai

(Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong  
University School of Medicine, Shanghai 200080, China)

**【Abstract】** Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a modified lipoprotein mainly composed of low-density lipoprotein (LDL) like particles and apolipoprotein(a) [Apo(a)]. In addition to promoting atherosclerosis, the potential mechanisms of promoting inflammation and thrombosis have attracted increasing attention. Apo(a) has significant homology with plasminogen, and participates in inflammation process through monocytes activation, endothelial dysfunction, and promotion of smooth muscle cell proliferation. New lipid-lowering drugs to reduce Lp(a) have been developed. This article reviews the pro-inflammatory and thrombotic mechanisms of Lp(a) based on its structure, and discusses its value of clinical applications.

**【Key words】** lipoprotein(a); inflammation; thrombosis; clinical application

脂蛋白 a [lipoprotein(a), Lp(a)] 于 1963 年由挪威遗传学家 Kare Berg 首次发现及命名; 自发现以来, 其独特的结构特征、致病机制及与疾病的相关性引起广大基础研究人员和临床医生的兴趣。早期的研究认为 Lp(a) 能够加速伤口愈合和组织修复, 为人类进化提供优势<sup>[1]</sup>。近年来遗传学和流行病学研究发现, Lp(a) 参与促动脉粥样硬

化、促炎症及促血栓形成。其在动脉粥样硬化中的重要作用已受到广泛认可, 多权威共识: 非传统血脂指标与 ASCVD 风险管理中国专家共识<sup>[2]</sup>、欧洲动脉粥样硬化协会共识<sup>[3]</sup>、美国国家脂质协会科学声明<sup>[4]</sup> 建议将 Lp(a) 纳入全球风险评估; 然而, 其促炎、促血栓形成机制尚未有详细阐述。因此, 本综述旨在从 Lp(a) 的结构与功能出发, 分析

收稿日期: 2023-05-02

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(81202113); 上海市自然科学基金(19ZR1440800)

作者简介: 李冰馨(1999—), 女, 硕士研究生. E-mail: b1ngxinli@126.com

通信作者: 徐浣白. E-mail: huanbaixu@126.com

其促炎、促血栓形成的能力及机制,并探讨其在临床应用中的前景。

### 1 Lp(a) 的主要结构

Lp(a)是一种在肝脏合成的脂蛋白颗粒,电镜下呈圆球型,密度为 1.006~1.125 g/mL,直径在 25~30 nm。理想化的 Lp(a)颗粒主要由一个被载脂蛋白 B-100(ApoB-100)所包绕的低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)样脂质核心组成;并通过一个二硫键与特异性的载脂蛋白(a)[apolipoprotein(a), Apo(a)]相连<sup>[5]</sup>,见图 1。

Apo(a)是 Lp(a)的特征性标志物,并由一个羧基末端、蛋白酶样结构域、“Kringle”结构域<sup>[5]</sup>所组成。Apo(a)与纤溶酶原(plasminogen, PLG)具有显著的序列同源性;PLG 基因通过多次突变、复制和重塑后,形成 LPA 基因,表达的 Apo(a)与 PLG 共享 80%以上的蛋白序列;提示 Lp(a)与由 PLG 样

片段介导的血栓形成之间的功能联系<sup>[6]</sup>。二者不同之处在于,PLG 含有 5 种类型的“Kringle”结构域(KI-KV),而 Apo(a)只有 2 种类型(KIV-KV)。根据氨基酸差异,KIV 又分为 10 种亚型;其中,KIV2 型(KIV 2)为重复拷贝,拷贝数目在 2 到 43 之间变化,并与 Lp(a)的大小和浓度呈负相关<sup>[7]</sup>。Apo(a)包含赖氨酸结合位点(lysine-binding site, LBS),使其紧密结合到裸露的内皮表面,积聚到内膜下空间或主动脉瓣小叶中<sup>[8]</sup>。KIV 5-KIV 8 中的 LBS 参与与 ApoB100 的非共价相互作用;而位于 KIV 10 的强 LBS 可与纤维蛋白、细胞表面受体和细胞外基质蛋白结合,介导 Lp(a)的促炎功能<sup>[9]</sup>。血浆 Lp(a)浓度主要受遗传调控,无论青春期发育或生活方式如何改变,个体 Lp(a)水平保持相对稳定<sup>[10]</sup>。因此,部分研究者认为有必要在青少年时期进行筛查,以更规范地定义阈值及优化风险评估<sup>[11]</sup>。

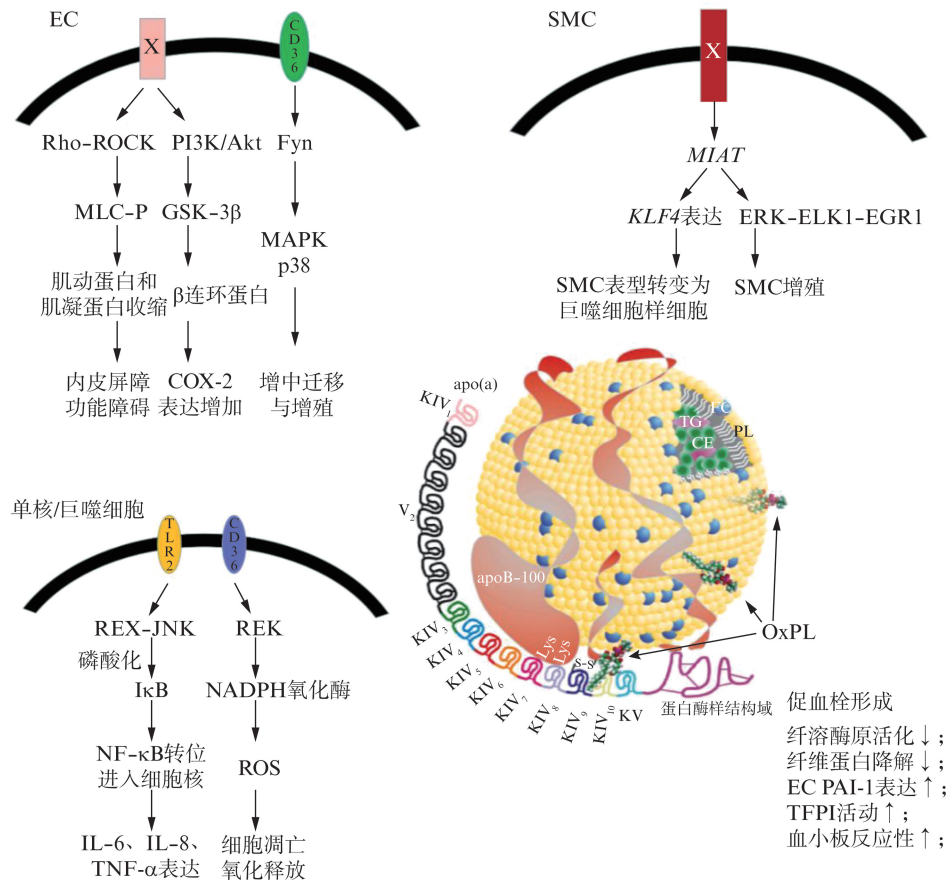


图 1 Lp(a) 促炎、促血栓形成的细胞效应

Fig. 1 The cellular effects of Lp(a) in promoting inflammation and thrombosis

X: 作用位点不明确

## 2 Lp(a) 的促炎机制

Lp(a)可在内皮损伤处积累,并通过与血管内皮下基质等多种成分结合,介导内皮细胞(endothelial cells, EC)的功能障碍、刺激单核/巨噬细胞的趋化激活、刺激平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)增殖3个方面,促进局部炎症<sup>[12]</sup>。

### 2.1 介导内皮细胞功能障碍

Lp(a)能够诱导代谢改变促进 EC 活化,进而维持炎症状态,表现为促炎黏附分子的表达增加。Johan 等将浓度为 100 mg/dL 的 Lp(a)与人主动脉 EC 共同孵育,通过靶向定量聚合酶链反应(qPCR)及免疫印迹验证,发现与无 Lp(a)刺激的 EC 相比,共同孵育细胞培养基中的血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和 E-选择素表达增加<sup>[13]</sup>。一项中国学者的研究同样证明这一点,他们收集了动脉粥样硬化患者的全层主动脉壁组织样本及血液生化指标,并使用免疫组织化学的方法检测动脉组织中 VCAM-1 蛋白表达水平。在接受冠状动脉旁路移植术的患者中,全层主动脉壁样本中的 VCAM-1 表达与 Lp(a)浓度呈正相关( $r=0.507$ )<sup>[14]</sup>。VCAM-1 与 ICAM-1 的表达通常与涉及 CD51/CD61(整合素  $\alpha v\beta 3$ )和丝裂原活化蛋白激酶的机制有关,该机制包括细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)、p38 和 Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等,参与细胞的生长、分化及炎症反应等多种重要的细胞生理病理过程<sup>[15]</sup>。

Lp(a)还通过细胞骨架重排来介导炎症,在人冠状动脉和人脐静脉血管内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)中,Apo(a)组分通过介导 RHO/ROCK 信号通路,诱导肌动蛋白和肌凝蛋白收缩、肌动蛋白应激纤维形成,破坏内皮细胞骨架的完整性,导致体外 EC 屏障功能受损<sup>[16]</sup>。Lp(a)还能诱导肌球蛋白轻链磷酸化和内皮细胞收缩,增加 EC 渗透性,破坏黏附连接<sup>[17]</sup>。 $\beta$ -连环蛋白作为转录辅因子能够增强炎症基因表达<sup>[18]</sup>,研究人员发现,Apo(a)通过 Src 依赖机制破坏 VE-连环蛋白/ $\beta$ -连环蛋白复合物,使得  $\beta$ -连环蛋白磷酸化降低、Akt 和 GSK-3 $\beta$  磷酸化增加,促进 EC 局灶黏连分解。这种转变可使  $\beta$  连环蛋白核易位,诱导环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)基因表达,刺激 HUVECs 中前列腺素 E2 的产生,诱发炎症<sup>[18]</sup>。

### 2.2 促进平滑肌细胞增殖

长链非编码 RNA MIAT 是参与血管组织稳态和疾病发展的生物过程的重要调节因子,研究者们使用特异性反义寡核苷酸(LNA-GapmeRs)实验性敲除 MIAT,发现培养基中颈动脉 SMC 不仅增殖和迁移率显著降低,还出现凋亡增加<sup>[19]</sup>。循环 Lp(a)水平升高的患者 MIAT 表达增加,在人动脉粥样硬化斑块中,较高浓度的 Lp(a)促进 MIAT 对 SMC 动力学的调节作用,进而增加纤维帽的稳定性<sup>[19]</sup>。MIAT 通过 ERK-ELK1-EGR1 途径促进 SMC 增殖;并增强 MIAT 与 KLF4 的结合提高其转录活性,介导 SMC 表型向巨噬细胞炎症性表型的转换<sup>[19]</sup>。Lp(a)对 SMC 的趋化作用部分通过 RhoA/ROCK 介导;Riches 等<sup>[20]</sup>的研究确定了  $\alpha v\beta 3$  和 RhoA 可作为潜在的治疗靶点,以减轻 Lp(a)对心血管疾病中血管 SMC 的不利影响。

### 2.3 单核/巨噬细胞活化

Lp(a)通过上调免疫应答,在循环单核细胞炎症基因表达谱中发挥作用。与其他脂蛋白类似,Lp(a)也易受氧化修饰,形成具有促炎和促动脉粥样硬化特质的“氧化磷脂、氧化胆固醇、及氧化脂质-蛋白质复合物”,称为“氧化特异性表位”(oxidation-specific epitopes, OSE);不同的 OSE 可被先天免疫细胞上的模式识别受体识别为损伤相关分子模式,介导多种炎症机制和激活促炎基因表达<sup>[21]</sup>。

Lp(a)通过单核细胞和巨噬细胞表面上的 Toll 样受体 2 和 4(TLR2 和 TLR4)以及 CD14 和 CD36 激活 ERK,与 JNK 共同激活 NF- $\kappa$ B 转录因子并诱导 IL-8 表达<sup>[22]</sup>。Lp(a)可以促进 M1 型巨噬细胞的分化,进而调节正常 T 细胞表达及分泌 RANTES, CCL5,激活 Th1 细胞和 NK 细胞<sup>[23]</sup>。单核细胞激活表型的临床研究表明,在动脉粥样硬化斑块形成的早期,Lp(a)可通过增强单核细胞跨内皮迁移来增强动脉壁炎症<sup>[22]</sup>。研究者们发现,在 Lp(a)水平较高的 CVD 患者的单核细胞中,TNF- $\alpha$  信号通路及干扰素(interferon, IFN)- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  应答基因的增加加剧;进一步利用反义寡核苷酸[AKCEA-APO(a)-LRx]降低 CVD 患者的 Lp(a)浓度,流式细胞术实验结果显示,低 Lp(a)浓度下单核细胞炎症基因表达下调<sup>[24]</sup>,支持 Lp(a)对先天免疫系统的促炎作用。

## 3 Lp(a) 的促血栓形成机制

血栓形成主要包括凝血及纤溶两部分,当凝血

增加而纤维蛋白溶解减少时,易形成血栓<sup>[25]</sup>。

### 3.1 凝血

Lp(a)通过多种机制影响凝血,包括促进单核细胞组织因子(tissue factor, TF)的表达进而激活凝血酶。TF是一种由巨噬细胞和SMC过表达的细胞表面糖蛋白,当EC屏障受损时,TF暴露于剥脱的内皮组织,激活外源性凝血途径,导致内膜纤维蛋白沉积及血栓形成<sup>[6]</sup>。TF会引发与各种疾病相关的血管内血栓形成,例如动脉粥样硬化、癌症和脓毒症<sup>[26-28]</sup>等;因此有望通过降低Lp(a)并抑制TF,改善多种疾病的不良结局。已证明,用Lp(a)或重组apo(a)处理单核细胞,TF的产生及与细胞表面关联增加两倍;这可能与整合素 $\alpha$ M $\beta$ 2和NF- $\kappa$ B信号通路的激活有关<sup>[29]</sup>。Lp(a)还可以结合并抑制组织因子通路抑制剂(tissue factor pathway inhibitor, TFPI),TFPI是控制凝血启动阶段的一种天然抗凝蛋白,它对外源性凝血途径具有特异性抑制作用<sup>[30]</sup>。Bilgen等<sup>[31]</sup>通过肝素给药增加TFPI的水平,评估在基础条件下(使用肝素前)和最大血浆TFPI可用性条件下(使用肝素后),TFPI抗原的Lp(a)与活性之间的关系;发现高低Lp(a)水平组患者的TFPI活性并无差异,这表明TFPI与Lp(a)的结合部分抑制了TFPI的活性。Lp(a)也被证明与其他血栓形成前蛋白相关,包括一种纤溶酶抑制剂 $\alpha$ 2-巨球蛋白,及组织纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, tPA)抑制剂SERPINA1等。血小板在凝血过程中起关键作用,任何对血小板活化或者聚集的干扰都可能影响凝血进程<sup>[32]</sup>。Lp(a)对血小板的活化和聚集的调节作用的相关研究结果是矛盾的,有研究表明,Apo(a)部分能够增强凝血酶受体激活肽SFLLRN介导的血小板聚集和颗粒释放<sup>[32]</sup>。然而,另一项体内研究表明,Lp(a)水平可以降低血小板中c-AMP和TxA2水平,干扰血小板聚集<sup>[33]</sup>。目前仍缺乏研究以阐明完整、血流流动状态血管内的血小板与Lp(a)的相互作用。

### 3.2 纤溶

PLG是纤溶酶的前体,可被多种激活剂激活,如尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase-like plasminogen activator, uPA)、tPA等;多种纤溶酶依赖反应增强了纤维蛋白的溶解,在纤溶过程中发挥重要作用<sup>[34]</sup>。Apo(a)与PLG具有高度同源性,可以竞争性地结合血小板表面上的PLG受体并阻止其与tPA间的相互作用,干扰PLG向纤溶酶转换,阻止纤溶

酶介导的血凝块溶解进而促进血栓形成。纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)是纤维蛋白溶解系统的主要抑制剂,Lp(a)能够刺激PAI-1的表达和活性进而抑制纤溶。Etingin等<sup>[35]</sup>曾进行一项体外研究,用Lp(a)和LDL分别处理人HUVECs,当Lp(a)水平为40  $\mu$ g/mL时,PAI-1活性增加;而使用大约等摩尔浓度的LDL处理,PAI-1活性无明显变化,表明PAI-1活性与相应患者的血浆Lp(a)水平有关,而与其他脂质或脂蛋白无关。

## 4 Lp(a)参与炎症、血栓形成的临床价值

综上,Lp(a)的促炎、促血栓形成生成能力逐渐被学界所认识,其重要的临床价值值得进一步探索。

### 4.1 影像

Van der Valk等<sup>[36]</sup>首次通过成像方法评估了体内Lp(a)浓度与血管炎症之间关系,在使用PET-CT/SPET-CT的受试者中,高Lp(a)水平(平均108 mg/dL)者颈动脉壁和升主动脉中的<sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)的表达摄取明显更高,反映动脉炎症增加。为了解释这一效应,研究者进一步用PET-CT/SPET-CT评估自体放射性标记的外周血单核细胞在主动脉和颈动脉中的积累,暴露于高Lp(a)患者外周血单核细胞的积累更加显著,该发现再次验证了Lp(a)通过单核细胞的促炎作用<sup>[36]</sup>。由冠状动脉血管造影衍生的生物标志物,如脂肪衰减指数可用于评估血管周围脂肪组织,进一步研究Lp(a)和血管炎症之间的关系<sup>[37]</sup>。

### 4.2 炎症、血栓前指标

Lp(a)在炎症中的作用在体外研究中得到广泛评估,IL-6和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平升高与Lp(a)值升高相关( $r = 0.103$ 和 $0.107$ )<sup>[38]</sup>。CRP是一种急性期反应指标,反映潜在的全身或局部炎症。哥本哈根城市心脏研究通过随访研究34 829名普通丹麦人群,发现Lp(a)与CRP水平呈正相关( $P < 0.001$ );CRP < 10 mg/L人群的中位Lp(a)为18.0 mg/dL,而CRP > 10 mg/L人群的中位水平为21.1 mg/dL,多变量分析结果显示二者独立相关<sup>[39]</sup>。通过对人类受试者的血清学测量( $n = 1153$ )进一步发现,血清IL-6升高的个体的Lp(a)水平升高,人肝活检的转录组学分析( $n = 57$ )进一步证明,典型的IL-6反应基因与体内LPA基因表达相关。高Lp(a)水平与包括类风湿性关节炎

(rheumatoid arthritis, RA)在内的多种炎症性疾病有关,RA 药物托珠单抗(Tocilizumab, TCZ)是一种针对 IL-6 受体的单克隆抗体,研究者发现,TCZ 可将 RA 患者的血清 Lp(a)水平降低 50%以上;在分子水平上,TCZ 抑制 IL-6 诱导的 LPA mRNA 在人肝细胞中的蛋白质表达。因此,Lp(a)与炎症关系的研究为理解药物靶向 RA 患者的促炎途径提供了新见解<sup>[38]</sup>。有研究评估了接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的患者的与血小板聚集和血栓形成的关联。研究者随访了 2 年内 6 601 例接受 PCI 及抗血小板治疗的人群,改良血栓弹力图结果示,Lp(a)水平较高的患者具有显著加速的纤维蛋白生成(较低的 K 时间和较大的  $\alpha$  角)和更大的凝块强度[较高的最大振幅(MA), $P < 0.001$ ]。此外,血栓弹力图血小板定位测定也表现了由二磷酸腺苷诱导的血小板聚集更高<sup>[40]</sup>。Cox 回归分析显示,较高 Lp(a)组患者的血小板聚集和缺血事件增加,发生主要不良心脑血管事件的风险高 16% (HR = 1.159, 95% CI: 1.005~1.337,  $P = 0.042$ )。在调整危险因素后,这种关联持续存在 (HR = 1.174, 95% CI: 1.017~1.355,  $P = 0.028$ )。因此,高 Lp(a)水平提示 PCI 患者需要长期抗血小板治疗<sup>[40]</sup>。

#### 4.3 Lp(a)与 COVID-19

COVID-19 大流行对全球医疗保健系统产生重大影响,COVID-19 相关急性呼吸窘迫综合征常伴有称为“细胞因子风暴”,表现为促炎细胞因子的急性增加。这种严重的炎症反应可以导致血管渗漏增加并引起促凝血状态<sup>[41]</sup>,高达 30% 的患者住院期间发现微血管病变,包括微血栓形成或明显的深静脉血栓和肺栓塞<sup>[42]</sup>。COVID-19 病程进展具有血栓形成和炎症的共性,细胞因子的持续升高预示着可能的不良结局;有猜想,Lp(a)升高导致 COVID-19 患者的临床结局更差。一项研究证明了这个猜想,研究者将 COVID-19 严重程度定义为轻度(门诊)、中度(住院,非 ICU)及重度(ICU 或死亡),通过 Spearman 相关性分析发现 Lp(a)水平与 COVID-19 严重程度显著相关( $r = 0.314$ ,  $P = 0.03$ )<sup>[43]</sup>。在另一项研究中,Maio 等<sup>[44]</sup>使用 SARS-CoV-2 大流行期间英国生物银行的数据,对包括 500 000 多名年龄 40~69 岁的受试者进行队列研究;发现 SARS-CoV-2 阳性组( $n = 6 937$ )和阴性对照组( $n = 435 104$ )的中位 Lp(a)浓度分别为 19.55 和 19.60 nmol/L,不同组间的 Lp(a)分布差异没有统计学意义( $P = 0.38$ )。

逻辑回归分析结果显示,SARS-CoV-2 感染强化了高 Lp(a)和缺血性心脏病(IHD)之间的关联,SARS-CoV-2 阳性患者患 IHD 的风险均随着 Lp(a)浓度的升高而增加 (OR = 1.07, 95% CI: 1.03~1.10,  $P < 0.01$ )。然而,该研究未发现 SARS-CoV-2 阳性患者 Lp(a)水平与血栓事件的关联( $P = 0.41$ )。部分研究者们建议将 Lp(a)评估应作为新型冠状病毒感染后常规监测的实验室指标,并考虑对 SARS-CoV-2 感染的住院患者进行预防性抗凝治疗。

## 5 Lp(a)的治疗

已知高 Lp(a)水平(定义为 $>30$  mg/dL)增加心血管疾病的风险<sup>[45]</sup>;有趣的是,有研究提示极低 Lp(a)浓度者(定义为 $<10$  mg/dL)患 2 型糖尿病的风险增加<sup>[46]</sup>。因此我们建议将高值降低到中值浓度(10~30 mg/dL)较为合适,许多新型降脂药物可以影响血浆 Lp(a)水平。

### 5.1 PCSK9 抑制剂

前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂可以抑制 PCSK9 与肝细胞表面的 LDL 受体结合,减少 LDL 受体的降解,使得血浆 LDL 水平减低;有研究表明,它也能降低 20%~40% 的 Lp(a)浓度<sup>[47-48]</sup>。目前,PCSK9 抑制剂有 3 款药物上市:(1)依洛尤单抗(Evolocumab),它是一种针对 PCSK9 的单克隆抗体,由转基因仓鼠细胞产生、分子量约 144 000<sup>[49]</sup>,于 2018 年在我国上市,商品名为“瑞百安”;(2)阿利西尤单抗(Alirocumab),作为另一种针对 PCSK9 的单克隆抗体,是美国首个获批的 PCSK9 抑制剂<sup>[50]</sup>,2019 年在我国获批上市,商品名为“波立达”;(3)英克司兰钠(Inclisiran)是一种靶向 PCSK9 信使 RNA 的小干扰 RNA,拥有 PCSK9 的 mRNA 互补序列,通过干扰 PCSK9 基因的表达,抑制 PCSK9 合成。该药物作用持续时间可达半年之久,已在包括美国和欧盟在内的全球 60 多个国家获得批准,在我国目前正在进行批准试验中<sup>[51]</sup>。

### 5.2 反义寡核苷酸

RNA 靶向药物是生物制药创新的战略性前沿领域,具有候选靶点丰富、研发周期短、药效持久、临床开发成功率高等优势。反义寡核苷酸可以沉默 LPA 基因表达,从而阻断 apo(a)合成,降低循环中的 Lp(a)水平。在已经完成的 I 期和 II 期临

床试验中,反义寡核苷酸将 Lp(a) 水平降低了 80%以上,并显示出良好的安全性和耐受性。目前,一项评估反义寡核苷酸对 Lp(a) 水平升高患者心血管结局影响的全球 III 期临床试验正在进行中(HORIZON 研究)。该研究是首个关注 Lp(a) 水平升高患者心血管终点的全球研究。此外,靶向 LPARNA 的小干扰 RNA 疗法仍处于早期研发阶段(NCT03626662)<sup>[52]</sup>。

### 5.3 其他

已证明脂质单采术[Lp(a) apheresis, LA]可显著降低血浆 Lp(a) 水平并改善血流病变,减少 apoE4 亚型和炎症标志物,包括 IL-6 和氧化磷脂等。在使用针对 Lp(a) 的高度特异性抗体吸附柱单采后的 18 个月内,Lp(a) 水平降低约 75%;同时,炎症因子高敏 C 反应蛋白降低约 40%,显示了 Lp(a) 单采可以一定程度逆转炎症<sup>[53]</sup>。FDA 批准对于已经采取最大程度降脂药物但仍有进行性冠脉粥样硬化恶化,并且 Lp(a) >60 mg/dL, LDL-C >125 mg/dL 的患者进行 LA 治疗<sup>[54]</sup>。

## 6 结 语

综上所述,Lp(a) 是一种结构复杂且功能特殊的脂蛋白,通过介导内皮细胞功能障碍、刺激单核/巨噬细胞的趋化激活及平滑肌细胞增殖参与炎症进程。Lp(a) 的 Ap(a) 组分与纤溶酶原具有高度的同源性,通过增加凝血及减少纤维蛋白溶解,促进血栓形成。学界逐渐认识其独特的病理生理作用与临床价值,越来越多的新型降脂药物研发以降低 Lp(a) 水平。我们应重视对 Lp(a) 的筛查,并探索更好、更有效的降低 Lp(a) 的方法,为相关疾病的治疗提供新的思路。

### 【参考文献】

[ 1 ] LEISCHIK R, DWORRAK B. Lipoprotein(a): importance for the fibrinolytic system and thromboembolic complications[J]. *Herz*, 2006,31(2): 144-152.

[ 2 ] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 非传统血脂指标与动脉粥样硬化性心血管疾病风险管理中国专家共识[J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56(4): 405-421.

[ 3 ] 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.

[ 4 ] WILSON D P, JACOBSON T A, JONES P H, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association[J]. *J Clin Lipidol*, 2022, 16(5): e77-e95.

[ 5 ] KAMSTRUP P R. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease[J]. *Clin Chem*, 2021,67(1): 154-166.

[ 6 ] FERRETTI G, BACCHETTI T, JOHNSTON T P, et al. Lipoprotein(a): a missing culprit in the management of athero-thrombosis? [J]. *J Cell Physiol*, 2018,233(4): 2966-2981.

[ 7 ] RUSCICA M, SIRTORI C R, CORSINI A, et al. Lipoprotein(a): knowns, unknowns and uncertainties [J]. *Pharmacol Res*, 2021,173: 105812.

[ 8 ] BUECHLER C, ULLRICH H, ASLANIDIS C, et al. Lipoprotein(a) downregulates lysosomal acid lipase and induces interleukin-6 in human blood monocytes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1642(1-2): 25-31.

[ 9 ] HOOVER-PLOW J, HUANG M G. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets[J]. *Metabolism*, 2013,62(4): 479-491.

[ 10 ] 陈志勇,陈宇涵,陈媛媛,等. 健康成人脂蛋白相关磷脂酶 A2 和髓过氧化物酶质量浓度参考区间的研究[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2021,42(6): 796-801.

[ 11 ] KOHN B, ASHRAF A P, WILSON D P. Should lipoprotein(a) be measured in youth? [J]. *J Pediatr*, 2021,228: 285-289.

[ 12 ] DI FUSCO S A, MAGGIONI A P, SCICCHITANO P, et al. Lipoprotein(a), inflammation, and atherosclerosis[J]. *J Clin Med*, 2023,12(7): 2529.

[ 13 ] 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.

[ 14 ] MU W, CHEN M Y, GONG Z S, et al. Expression of vascular cell adhesion molecule-1 in the aortic tissues of atherosclerotic patients and the associated clinical implications[J]. *Exp Ther Med*, 2015,10(2): 423-428.

[ 15 ] BOFFA M B, KOSCHINSKY M L. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019,16(5): 305-318.

- [16] TORZEWSKI M, RAVANDI A, YEANG C, et al. Lipoprotein (a) associated molecules are prominent components in plasma and valve leaflets in calcific aortic valve Stenosis[J]. JACC Basic Transl Sci, 2017,2(3): 229-240.
- [17] PELLEGRINO M, FURMANIAK-KAZMIERCZAK E, LEBLANC J C, et al. The apolipoprotein(a) component of lipoprotein (a) stimulates actin stress fiber formation and loss of cell-cell contact in cultured endothelial cells[J]. J Biol Chem, 2004,279(8): 6526-6533.
- [18] CHO T, ROMAGNUOLO R, SCIPIONE C, et al. Apolipoprotein (a) stimulates nuclear translocation of  $\beta$ -catenin: a novel pathogenic mechanism for lipoprotein(a)[J]. Mol Biol Cell, 2013,24(3): 210-221.
- [19] FASOLO F, JIN H, WINSKI G, et al. Long noncoding RNA *MIAT* controls advanced atherosclerotic lesion formation and plaque destabilization[J]. Circulation, 2021,144(19): 1567-1583.
- [20] RICHES K, FRANKLIN L, MAQBOOL A, et al. Apolipoprotein(a) acts as a chemorepellent to human vascular smooth muscle cells via integrin  $\alpha$ V $\beta$ 3 and RhoA/ROCK-mediated mechanisms [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013,45(8): 1776-1783.
- [21] CHÁVEZ-SÁNCHEZ L, MADRID-MILLER A, CHÁVEZ-RUEDA K, et al. Activation of TLR2 and TLR4 by minimally modified low-density lipoprotein in human macrophages and monocytes triggers the inflammatory response [J]. Hum Immunol, 2010,71(8): 737-744.
- [22] 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.
- [23] MANTOVANI A, BISWAS S K, GALDIERO M R, et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling [J]. J Pathol, 2013,229(2): 176-185.
- [24] STIEKEMA L C A, PRANGE K H M, HOOGEVEEN R M, et al. Potent lipoprotein (a) lowering following apolipoprotein(a) antisense treatment reduces the pro-inflammatory activation of circulating monocytes in patients with elevated lipoprotein (a) [J]. Eur Heart J, 2020,41(24): 2262-2271.
- [25] SUEISHI K, ICHIKAWA K, KATO K, et al. Atherosclerosis: coagulation and fibrinolysis [J]. Semin Thromb Hemost, 1998,24(3): 255-260.
- [26] PAWLINSKI R, MACKMAN N. Tissue factor, coagulation proteases, and protease-activated receptors in endotoxemia and sepsis [J]. Crit Care Med, 2004,32(5 Suppl): S293-S297.
- [27] YUAN H Q, HAO Y M, REN Z, et al. Tissue factor pathway inhibitor in atherosclerosis [J]. Clin Chim Acta, 2019,491: 97-102.
- [28] HISADA Y, MACKMAN N. Tissue factor and cancer: regulation, tumor growth, and metastasis [J]. Semin Thromb Hemost, 2019,45(4): 385-395.
- [29] MACKMAN N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004,24(6): 1015-1022.
- [30] CHOWDARY P. Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) therapy: a novel approach to the treatment of haemophilia [J]. Int J Hematol, 2020,111(1): 42-50.
- [31] BILGEN D, SÖNMEZ H, EKMEKÇI H, et al. The relationship of TFPI, Lp(a), and oxidized LDL antibody levels in patients with coronary artery disease [J]. Clin Biochem, 2005,38(1): 92-96.
- [32] KUIJPERS M J, VAN DER MEIJDEN P E, FEIJGE M A, et al. Factor XII regulates the pathological process of thrombus formation on ruptured plaques [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014,34(8): 1674-1680.
- [33] BARRE D E. The molecular nature and consequences of lipoprotein(a)'s association with platelets [J]. Protein Pept Lett, 2007,14(9): 839-842.
- [34] ROMAGNUOLO R, MARCOVINA S M, BOFFA M B, 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.
- [35] ETINGIN O R, HAJJAR D P, HAJJAR K A, et al. Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. A potential mechanism in thrombogenesis [J]. J Biol Chem, 1991,266(4): 2459-2465.
- [36] VAN DER VALK F M, 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.
- [37] ANTONOPOULOS A S, SANNA F, SABHARWAL N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat [J]. Sci Transl Med, 2017,9

- (398): eaal2658.
- [38] MÜLLER N, SCHULTE D M, TÜRK K, et al. IL-6 blockade by monoclonal antibodies inhibits apolipoprotein(a) expression and lipoprotein(a) synthesis in humans[J]. *J Lipid Res*, 2015,56(5): 1034-1042.
- [39] LANGSTED A, KAMSTRUP P R, NORDESTGAARD B G. Lipoprotein(a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk[J]. *Atherosclerosis*, 2014,234(1): 95-101.
- [40] KILLE A, NÜHRENBERG T, FRANKE K, et al. Association of lipoprotein(a) with intrinsic and on-clopidogrel platelet reactivity[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2022,53(1): 1-9.
- [41] LIPPI G, PLEBANI M. Cytokine “storm”, cytokine “breeze”, or both in COVID-19? [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020,59(4): 637-639.
- [42] BIKDELI B, MADHAVAN M V, GUPTA A, et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research[J]. *Thromb Haemost*, 2020,120(7): 1004-1024.
- [43] LIPPI G, SZERGYUK I, DE OLIVEIRA M H S, et al. The role of lipoprotein(a) in coronavirus disease 2019(COVID-19) with relation to development of severe acute kidney injury[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2022,53(3): 581-585.
- [44] DI MAIO S, LAMINA C, COASSIN S, et al. Lipoprotein(a) and SARS-CoV-2 infections: susceptibility to infections, ischemic heart disease and thromboembolic events[J]. *J Intern Med*, 2022,291(1): 101-107.
- [45] AMIRI M, RAEISI-DEHKORDI H, VERKAAR A J C F, et al. Circulating lipoprotein(a) and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Eur J Epidemiol*, 2023,38(5): 485-499.
- [46] KAMSTRUP P R, NORDESTGAARD B G. Lipoprotein(a) concentrations, isoform size, and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013,1(3): 220-227.
- [47] SBRANA F, BIGAZZI F, RIPOLI A, et al. Alirocumab in lipoprotein apheresis: a synergy for patients with high-Lp(a) [J]. *Transfus Apher Sci*, 2023,62(3): 103660.
- [48] LAMBERT G, SJOUBE B, CHOQUE B, et al. The PCSK9 decade[J]. *J Lipid Res*, 2012,53(12): 2515-2524.
- [49] O'DONOGHUE M L, GIUGLIANO R P, WIVIOTT S D, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease [J]. *Circulation*, 2022,146(15): 1109-1119.
- [50] SCHWARTZ G G, STEG P G, SZAREK M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018,379(22): 2097-2107.
- [51] HARDY J, NIMAN S, PEREIRA E, et al. A critical review of the efficacy and safety of inclisiran[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2021,21(6): 629-642.
- [52] YU A M, JIAN C, YU A H, et al. RNA therapy: are we using the right molecules? [J]. *Pharmacol Ther*, 2019,196: 91-104.
- [53] POKROVSKY S N, AFANASIEVA O I, SAFAROVA M S, et al. Specific Lp(a) apheresis: a tool to prove lipoprotein(a) atherogenicity[J]. *Atheroscler Suppl*, 2017,30: 166-173.
- [54] 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.