

# Current Status of Lipoprotein (a) Treatment and the Latest Research Direction

Limin Zhao<sup>1</sup> Xingsheng Zhao<sup>2\*</sup>

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China  
2. People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

## Abstract

Lipoprotein (a) is an independent risk factor for cardiovascular disease and an important cause of residual cardiovascular risk after LDL cholesterol optimization. Traditional treatments, such as lifestyle changes, do not achieve the desired efficacy; statin therapy does not reduce lipoprotein (a) levels and even increases them; niacin reduces lipoprotein (a) levels, but not reduces cardiovascular risk. New treatment modalities, such as the proprotein convertase enzyme subtilisin 9 inhibitors, antisense oligonucleotides, and small interfering nucleotides targeting lipoprotein (a), not only reduce lipoprotein (a) levels, but also are important in reducing cardiovascular risk. This paper mainly focuses on the development of the treatment of elevated lipoprotein (a).

## Keywords

lipoprotein (a); proprotein converting enzyme subtilisin 9 inhibitor; lipoprotein separation; antisense oligonucleotides; small interfering nucleotides

# 脂蛋白 (a) 治疗现状及最新研究方向

赵丽敏<sup>1</sup> 赵兴胜<sup>2\*</sup>

1. 内蒙古医科大学研究生院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000  
2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

## 摘要

脂蛋白 (a) 是心血管疾病的独立危险因素, 是低密度脂蛋白胆固醇优化后, 残余心血管风险的重要原因。传统的治疗方法, 如生活方式的改变没有达到预期的疗效; 他汀类药物不仅不会降低脂蛋白 (a) 水平, 甚至还会使其升高; 烟酸虽可降低脂蛋白 (a) 水平, 但无降低心血管风险的作用。新型的治疗方式, 如前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂、反义寡核苷酸、靶向脂蛋白 (a) 的小干扰核苷酸, 不仅可降低脂蛋白 (a) 水平, 还在降低心血管风险方面具有重要意义。论文主要针对脂蛋白 (a) 升高的治疗研究进展进行阐述。

## 关键词

脂蛋白 (a); 前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂; 脂蛋白分离术; 反义寡核苷酸; 小干扰核苷酸

## 1 引言

血脂异常管理是预防动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的关键治疗策略。尽管降脂治疗可有效降低低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平, 但在 LDL-C 水平控制良好的情况下, 持续的心血管残余风险由脂蛋白 (a) [lipoprotein(a), Lp(a)] 相关风险主导。目前 Lp(a) 代谢过程、致病机制尚未完全明确, 对于 Lp(a) 治疗方面尚处于探索阶段, 多种药物均对 Lp(a) 水平有一定的降低作用, 但目前尚缺乏有关药物降低 Lp(a) 介导的心血管风险的证据。

【作者简介】赵丽敏 (1996-), 女, 中国内蒙古包头人, 在读硕士, 从事心血管内科研究。

【通讯作者】赵兴胜 (1962-), 男, 中国内蒙古乌兰察布人, 博士, 主任医师, 从事心血管内科研究。

## 2 脂蛋白 (a) 的结构、代谢及分布

Lp(a) 是一种杂合脂蛋白, 由 LDL 样颗粒组成, 其内的载脂蛋白 (B-100) [apolipoprotein(B-100), apo(B-100)] 与载脂蛋白 [apolipoprotein(a), apo(a)] 通过二硫键共价结合<sup>[1]</sup>。其中 apo(a) 作为 Lp(a) 的关键组成部分, 赋予了 Lp(a) 独特的合成、分解代谢、功能特征, 以及异质性<sup>[2]</sup>。

Lp(a) 的合成仅发生在肝脏中, 主要受 LPA 基因调控<sup>[2]</sup>。大致过程为 apo(a) 在肝细胞中合成并在内质网中进行翻译后修饰<sup>[3]</sup>; 随后, 被转移到高尔基体进一步 N-糖基化和 O-糖基化后被分泌出来。在 apo(a) 分泌后 Lp(a) 开始进行组装。而 Lp(a) 的分解代谢过程仍然是一个谜, 它可能主要发生在肝脏, 与五种假定的受体: “经典”脂蛋白受体, toll 样受体, 清道夫受体, 凝集素和纤溶酶原受体有关<sup>[4]</sup>。

Lp(a) 水平主要由 LPA 基因中 kringle IV (KIV) 的重复数量决定, 呈偏态分布, 有地域、种族、性别差异。目前公认的阈值是 Lp(a) 水平 < 30mg/dl<sup>[5]</sup>, 但我国国人 Lp(a) 水

平普遍偏低,这个值可能要再低一些。

### 3 脂蛋白(a)与心血管疾病关系

多项研究证明 Lp(a) 水平与大部分心血管疾病密切相关。Welsh 等人研究发现无论基线心血管疾病状态如何,将 Lp(a) 水平高于 175nmol/L 患者的 Lp(a) 水平降低约 80%, 可使心血管事件风险降低 23.1% (95% CI 14.9%~30.5%), 冠心病的风险降低 28.3%(95% CI 22.8%~33.4%)<sup>[6]</sup>。一项随访 14 年的回顾性研究证实了 Lp(a) 水平升高带来的心血管风险是连续的,在 Lp(a)  $\geq$  90 mg/dL 似乎最具有临床意义<sup>[7]</sup>。2019 年 ESC/EAS 指南建议对所有接受心血管疾病风险筛查的人至少进行一次 Lp(a) 测量。

目前认为 Lp(a) 通过以下 4 种机制促进 ASCVD 和钙化性主动脉瓣狭窄<sup>[2-4]</sup>: 促进动脉粥样硬化,诱导血管炎症,促进钙化和血栓形成。第一, Lp(a) 是 LDL 样颗粒,可能通过其氧化的 LDL 部分来促进动脉粥样硬化斑块的形成。第二, Lp(a) 可以通过 apo(a) 与细胞外基质蛋白结合并选择性地保留在动脉壁,通过增强内皮通透性,渗出,细胞因子产生,凋亡和血管壁重塑来诱导炎症。第三, Lp(a) 是氧化磷脂的重要载体,它可能将氧化磷脂输送到受伤的血管和主动脉瓣小叶,引起内皮功能障碍,脂质积聚、钙化和炎症。第四, Lp(a) 上 apo(a) 的纤溶酶原样结构,可能会干扰纤维蛋白溶解,从而促进血栓形成。Lp(a) 可能是动脉粥样硬化,主动脉瓣狭窄和血栓形成之间缺失的联系。

### 4 脂蛋白(a)升高的治疗

#### 4.1 传统治疗

虽然脂蛋白单采具有抗动脉粥样硬化、抗炎、抗血栓形成的作用,可能会打破由 Lp(a) 诱导的动脉粥样硬化的恶性循环,但是它的缺点也很突出:在脂蛋白单采后的两周内 Lp(a) 水平容易迅速反弹至基线水平,需要每周重复、昂贵的疗程,且治疗机会有限。

#### 4.2 新型治疗

##### 4.2.1 前蛋白转化酶枯草杆菌素( PCSK9) 抑制剂

阿利西尤单抗和依洛尤单抗,两种针对前蛋白转化酶枯草杆菌素 Kexin 9 型( proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 的完全人类单克隆抗体,已被证实可诱导 Lp(a) 水平降低 25%~30% 及 LDL-C 水平降低 50%~60%。

近期多项研究表明 PCSK9 抑制剂可减少 Lp(a) 介导的 ASCVD 风险。O' Donoghue 等人研究发现依洛尤单抗可将冠心病死亡、心肌梗死或紧急血运重建的风险降低 23% (OR 0.77; 95%, CI: 0.67~0.88)<sup>[15]</sup>。Bittner 等人发现阿利西尤单抗使 Lp(a) 降低 1mg/dl 与 0.994 的主要心血管不良事件风险危害比率相关(95% CI: 0.990~0.999;  $P=0.0081$ )<sup>[16]</sup>。但目前这些药物没有获得降低 Lp(a) 水平的许可。

就 PCSK9 抑制剂降低 Lp(a) 水平的机制而言:目前支持 PCSK9 (以及 PCSK9 抑制剂) 通过不同的分子途径调节 LDL

和 Lp(a) 的代谢。研究发现 apo(a) 的大小与 PCSK9 抑制剂诱导 Lp(a) 水平的降低之间存在正相关 ( $r=0.363$ ,  $P=0.0001$ ), 每个 kringle 结构域与 Lp(a) 水平 3% 的降低相关联<sup>[17]</sup>。

##### 4.2.2 inclisiran

Inclisiran 是一种通过抑制 PCSK9 mRNA 翻译的长效小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA), 通过选择性基因表达沉默的自然途径来减少 LDL-C 的靶标 PCSK9 蛋白的合成。在随机, 单盲, 安慰剂对照的 Inclisiran I 期试验中, 300mg 或更多的剂量显著降低了 Lp(a) 的水平 (30.7%)<sup>[18]</sup>。在第 2 期的多中心、双盲、安慰剂对照、多剂量递增 inclisiran 试验中, 与基线相比, 接受 200mg inclisiran 的实验组在 180 天 Lp(a) 水平下降 25.6%<sup>[19]</sup>。因为 inclisiran 与 PCSK9 抑制剂有共同的作用机制且导致减少的脂质组分也大致相等, 所以他们在降低 Lp(a) 介导的 ASCVD 风险的影响方面也应该相似。

##### 4.2.3 米泊美生

米泊美生是一种抑制 apoB mRNA 的反义寡核苷酸 (Antisense oligonucleotides, ASO), 可降低包含 apoB100 的所有脂蛋白水平, 已被美国 FDA 批准为饮食和他汀类药物的辅助药物。一项评估米泊美生治疗杂合子家族性高胆固醇血症的安全性和有效性的双盲实验显示: 与安慰剂相比, 米泊美生 70mg 每周三次给药可使 Lp(a) 水平显著降低 27.7% ( $P < 0.001$ )。因注射部位反应和流感样症状导致 21.2% (200mg)、17.6% (70mg) 和 5.8% (安慰剂) 的参与者停药, 并有 21.2% (200mg)、21.6% (70mg) 和 1.0% (安慰剂) 的参与者的丙氨酸转氨酶升高 ( $\geq 3$  倍正常上限至少一次)<sup>[20]</sup>。虽然米泊美生对降低 Lp(a) 水平效果明显, 但与其他降脂药物相比, 它的不良反应较多, 这可能会受到限制。

##### 4.2.4 pelacarsen

Pelacarsen 是一种 N-乙酰半乳糖胺 (N-acetylgalactosamine, GalNAc3) 偶联的靶向 apo(a)mRNA 的 ASO。在一项随机, 双盲, 安慰剂对照的 I 期研究中发现, 与安慰剂相比, Pelacarsen 多剂量治疗使 Lp(a) 水平从基线到第 5 周结束时呈显著剂量依赖性降低 (100mg: 39.6%, 200mg: 59.0%, 300mg: 77.8%)。在 II 期试验中, 将 64 名 Lp(a) 水平高的参与者随机分配治疗 (100mg, 200mg 和 300mg, 每周一次, 共 4 周) 或注射生理盐水安慰剂 (每周一次, 共 12 周)。在第 85/99 天, 参与者的 Lp(a) 水平降低 66.8%~71.6%。在 II 期随机对照实验中, 每周或每月皮下给予 pelacarsen 治疗导致心血管疾病患者的 Lp(a) 水平呈剂量依赖性降低; 在所有研究剂量下, Lp(a) 水平降低都很显著, 最高剂量 (每周 20mg) 平均减少 80%。而且血浆中 apo B 和 apo(a) 上的氧化磷脂水平也呈剂量依赖性降低, 最高剂量 (每周 20mg) 平均减少 88%。一项 3 期临床试验 (NCT04023552) 目前正在评估 pelacarsen 治疗对心血管不良事件的影响, 预计 2025 年完成。这项实验将确认

pelacarsen 治疗是否可以降低心血管不良事件的发生,从而确定 Lp(a) 水平降低在未来降脂指南中的位置。

#### 4.2.5 olpasiran

olpasiran 是一种与双链 N-乙酰半乳糖胺 (GalNAc) 结合 siRNA, 通过直接抑制肝细胞中 LPA mRNA 翻译并有效降低血浆 Lp(a) 水平。在 64 名健康成年人的 I 期试验中, Lp(a) 持续降低至 90%, 耐受性好且没有重大安全性问题。在 290 例 ASCVD 患者中研究 4 种剂量的 olpasiran (AMG890) 的 2 期试验已经完成招募, 并有望 2023 年完成 (NCT04270760)。

#### 4.2.6 SLN360

SLN360 是一种靶向 LPA mRNA 的 siRNA。SLN360 是一种 19 聚体 siRNA, 与三触角 N 共价连接 - 乙酰半乳糖胺 (GalNAc) 部分。GalNAc 结合物与去唾液酸糖蛋白受体结合, 这些受体几乎只在肝细胞上表达。这种方法导致 SLN360 在肝细胞中的选择性摄取和浓缩, 使药物能够结合和降解编码 apo(a) 的 mRNA。在一项对 32 名 Lp(a) 水平升高且没有已知心血管疾病的参与者中进行的 1 期研究显示, SLN360 具有良好的耐受性, 并且观察到血浆 Lp(a) 水平呈剂量依赖性降低。

## 5 总结与展望

Lp(a) 水平升高与 ASCVD 和主动脉瓣狭窄呈线性正相关。到目前为止, 降低 Lp(a) 水平的选择很少, 新的临床测试的针对 Lp(a) 的靶向治疗药物可能会改变这种模式。如果 2025 年到期的 pelacarsen 的 3 期试验能显示出对 ASCVD 的益处, 即可以消除 Lp(a) 介导的残余心血管风险的主要部分。将来, 可以对 Lp(a) 水平高于 50mg/dL 的高危患者 (如家族性高胆固醇血症, 慢性肾脏疾病, 糖尿病和二级预防患者) 进行治疗。随着当前临床治疗的发展, Lp(a) 可能会成为未来几十年降低 ASCVD 风险的新靶点。

### 参考文献

- [1] Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES. Emerging RNA therapeutics to lower blood levels of Lp (a): JACC Focus Seminar 2/4[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2021, 77(12): 1576-1589.
- [2] Jawi MM, Frohlich J, Chan SY. Lipoprotein(a) the Insurgent: A New Insight into the Structure, Function, Metabolism, Pathogenicity, and Medications Affecting Lipoprotein(a) Molecule[J]. Journal of lipids, 2020(2020): 3491764-3491790.
- [3] Chemello K, Chan D C, Lambert G, et al. Recent advances in demystifying the metabolism of lipoprotein (a)[J]. Atherosclerosis, 2022(349): 82-91.
- [4] McCormick SPA, Schneider WJ. Lipoprotein (a) catabolism: a case of multiple receptors[J]. Pathology, 2019, 51(2): 155-164.
- [5] 李建军.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] Welsh P, Welsh C, Celis-Morales CA, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: prediction, attributable risk fraction, and estimating benefits from novel interventions[J]. European journal of preventive cardiology, 2020, 28(18): 1991-2000.
- [7] Littmann K, Hagström E, Häbel H, et al. Plasma lipoprotein(a) measured in the routine clinical care is associated to atherosclerotic cardiovascular disease during a 14-year follow-up[J]. European journal of preventive cardiology, 2021, 28(18): 2038-2047.
- [8] Pottle A, Thompson G, Barbir M, et al. Corrigendum to "Lipoprotein apheresis efficacy, challenges and outcomes: A descriptive analysis from the UK Lipoprotein Apheresis Registry, 1989–2017"[J]. Atherosclerosis, 2019(290): 44-51.
- [9] Zhao L, Gao Y, Liu G, et al. Lipoprotein apheresis in patients with familial hypercholesterolemia: a single center research[J]. Zhonghua xin xue guan bing za zhi, 2022, 50(6): 585-590.
- [10] Sahebkar A, Reiner Ž, Simental-Mendía LE, et al. Effect of extended-release niacin on plasma lipoprotein(a) levels: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. Metabolism, 2016, 65(11): 1664-1678.
- [11] Parish S, Hopewell JC, Hill MR, et al. Impact of Apolipoprotein(a) Isoform Size on Lipoprotein(a) Lowering in the HPS2-THRIVE Study[J]. Circulation. Genomic and precision medicine, 2018, 11(2): e001696-e001705.
- [12] Cegla J, Neely RDG, France M, et al. Corrigendum to "HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action"[J]. Atherosclerosis, 2019, 291: 62-70.
- [13] Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels[J]. European heart journal, 2020, 41(24): 2275-2284.
- [14] De Boer LM, Oorthuys AOJ, 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.
- [15] O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk[J]. Circulation, 2019, 139(12): 1483-1492.
- [16] Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2020, 75(2): 133-144.
- [17] Watts GF, Chan DC, Pang J, et al. PCSK9 Inhibition with alirocumab increases the catabolism of lipoprotein(a) particles in statin-treated patients with elevated lipoprotein(a)[J]. Metabolism, 2020, 107(prepublish): 154221-154229.
- [18] Fitzgerald K, Kallend D, Simon A. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9[J]. The New England journal of medicine, 2017, 376(18): e38-e48.
- [19] Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol[J]. The New England journal of medicine, 2017, 376(15): 1430-1440.
- [20] Reeskamp LF, Kastelein JJP, Moriarty PM, et al. Safety and efficacy of mipomersen in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. Atherosclerosis, 2018, 280: 109-117.