

脂蛋白(a)与钙化性主动脉瓣疾病的研究进展

解婧¹, 郝春艳^{1,2}, 解倩³

(1. 山西医科大学研究生院, 山西省太原市 030000; 2. 山西医科大学附属第一医院老年病科, 山西省太原市 030000; 3. 吉林大学研究生院, 吉林省长春市 130000)

[关键词] 脂蛋白(a); 主动脉瓣狭窄; 钙化性主动脉瓣疾病

[摘要] 钙化性主动脉瓣疾病是常见的心血管疾病,随着人口老龄化的日益加剧其逐渐成为主要的医疗负担。瓣膜置换术是该病的主要治疗方法,但高龄群体手术风险较大,并发症发生率高。且目前仍缺少预防或减缓疾病进展的有效药物。研究发现,脂蛋白(a)在瓣膜钙化的病理过程中起关键作用,脂蛋白(a)水平升高是钙化性主动脉瓣疾病的重要危险因素,显著增加主动脉瓣狭窄的患病风险。本文综述了脂蛋白(a)在钙化性主动脉瓣疾病的病理机制中的作用及其与治疗方面的相关性。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress of lipoprotein (a) and calcified aortic valve disease

XIE Jing¹, HAO Chunyan^{1,2}, XIE Qian³

(1. Graduate School, Shanxi Medical University, Shanxi, Taiyuan 030000, China; 2. Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi, Taiyuan 030000, China; 3. Graduate School of Jilin University, Jilin, Changchun 130000, China)

[KEY WORDS] lipoprotein (a); aortic stenosis; calcified aortic valve disease

[ABSTRACT] Calcified aortic valve disease is a common cardiovascular disease. With the aging of the population, it becomes a major medical burden. Valve replacement is the main treatment of the disease, but the elderly group has a high risk of operation and a high incidence of complications. There are still no drugs to prevent or slow the progression of the disease. It has been found that lipoprotein (a) plays a key role in the pathophysiology of valvular calcification. The increase of lipoprotein (a) level is an important risk factor for calcified aortic valve disease and can increase the risk of aortic stenosis. This article reviews the pathological mechanism of lipoprotein (a) involved in calcified aortic valve disease, and the therapy of calcified aortic valve disease.

1 概述

脂蛋白 a [lipoprotein (a), Lp(a)] 是 Bergmark 在 1963 年发现的一种特殊类型的脂蛋白。Lp(a) 是由 6 号染色体上的 LPA 基因调控的,仅在灵长类动物中表达,与纤溶酶原高度同源,受饮食、运动、生活方式及降脂药物的影响较小。有学者发现, Lp(a) 是由载脂蛋白 A (apolipoprotein A, ApoA) 和载脂蛋白 B100 (apolipoprotein B100, ApoB100) 通过二硫键共价结合形成的复合物。Lp(a) 是氧化磷脂 (oxidized phospholipid, oxPL) 的主要载体^[1],与主动

脉瓣狭窄 (aortic stenosis, AS) 的发生率增加有关^[2-3]。

钙化性主动脉瓣疾病 (calcific aortic valve disease, CAVD) 在老年人群中较为常见,是指瓣膜小叶钙化程度较轻 (即主动脉瓣硬化) 到严重钙化 (即主动脉瓣狭窄并伴有血流动力学不稳定) 的一类疾病^[4]。AS 是最常见的瓣膜性疾病,传统上被认为是一种被动的退行性疾病,由瓣膜的持续磨损和撕裂引起,但目前越来越多证据表明,这种疾病具有显著的炎症反应,然后是瓣膜的纤维钙化性重构,进而使主动脉瓣口进行性狭窄^[5]。随着 AS 进展导致心脏后负荷增加,进而引起左心室肥厚,最终出现

[收稿日期] 2020-02-04

[修回日期] 2020-12-28

[基金项目] 山西省自然科学基金面上项目 (编码 201601D011119)

[作者简介] 解婧, 硕士研究生, 研究方向为老年医学, E-mail 为 249667101@qq.com。通信作者郝春艳, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, E-mail 为 haochunyan68@126.com。

心力衰竭、晕厥、心绞痛,甚至死亡。

2 Lp(a)参与钙化性主动脉瓣疾病的病理生理学机制

基础和临床研究证据表明 AS 可分为启动期和增殖期两个阶段。启动期,与动脉粥样硬化相似,以内皮损伤、脂质浸润、慢性炎症和微钙化为特征;增殖期则表现为主动脉瓣内最丰富的细胞群——主动脉瓣间质细胞(valvular interstitial cell, VIC)呈现成骨样表型分化,并形成与骨骼肌相似的瓣膜钙化^[6-7]。

在主动脉瓣中,始发事件是机械、氧化、剪切应力或其他危险因素引起的瓣膜内皮损伤,局部炎症和剪切应力导致瓣膜通透性增加,使低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、Lp(a)等浸润、保留,同时使炎症细胞(如 T 淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞)聚集到瓣膜内。炎症细胞和脂质聚集浸润后,在主动脉瓣内层炎症环境诱导下在内皮受损部位出现微钙化,进而导致细胞死亡和凋亡小体释放^[8-11]。这些凋亡小体通过触发促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 等分泌可促进羟基磷灰石晶体的形成^[12-14]。一旦炎症导致钙沉积形成,瓣膜顺应性降低,将进一步增加机械应力和损伤,进一步促进钙沉积,形成恶性循环。

增殖期的主要特征是 VIC 向成骨细胞样表型分化^[8]。Zheng 等^[15]认为 oxPL 在介导 Lp(a)诱导的 VIC 钙化中起关键作用。为了进一步阐明这种 oxPL 介导的钙化, Bouchareb 等提出 Lp(a)及其相关的 oxPL 是通过溶磷脂受体(lysophosphatidic receptor, LPAR)诱导 VIC 钙化。VIC 等多种细胞可分泌酶自分类素(autotaxin, ATX), ATX 能将溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)转化成溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA),而 LPA 结合其受体 LPAR 可启动炎症级联反应。研究发现 AS 患者瓣膜的 LPA 和 ATX 显著升高,对 AS 患者瓣膜进行免疫组化分析发现, ATX 与 oxPL 和 Apo(a)高度共表达,提示 ATX 存在于 Lp(a)上^[16]。因此, Lp(a)的积累使得 ATX 可以将 LPC 转换成 LPA,并通过与 LPAR 结合直接作用于 VIC,从而启动成骨环境。此外,在 Lp(a)中富集的脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2),具有水解 oxPL 成 LPC 的能力, LPC 可激活 VIC 矿化^[17]。而没有 oxPL 的 Lp(a)颗粒也被证明能够通过几种途径诱导 VIC 的成骨分化,包括丝裂原激活

蛋白激酶的磷酸化等。

3 Lp(a)的遗传因素与钙化性主动脉瓣疾病相关

全基因组关联研究报告了 LDLC 或 Lp(a)遗传水平升高与 CT 测量的主动脉瓣硬化、AS 发病率之间的关系,提示两者之间存在因果关系。研究发现, LPA 基因位点上的 rs10455872 遗传变异与较高的 Lp(a)水平相关,增加了主动脉瓣硬化和 AS 的患病风险(95% CI 为 1.10 ~ 2.26)^[18-21]。瑞典一项研究探讨了 AS 在普通人群中家族风险的概率,兄弟姐妹有 AS 病史的人患该病的风险增加 3.5 倍,而配偶有 AS 病史的人患病风险仅略微增加^[22]。研究显示 LPA 基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)、血浆 Lp(a)水平升高、主动脉瓣钙化和 AS 患病风险增加之间存在显著相关性^[23]。

4 Lp(a)是主动脉瓣狭窄的重要危险因素

1995 年 Gotoh 等在日本岐阜市瓦拉村的研究中发现,在 Lp(a)水平 >300 mg/L 的受试者中超声心动图显示主动脉瓣钙化的患病率增加了两倍,由此提出了 Lp(a)和 AS 之间的相关性。2014 年欧洲癌症前瞻性调查-诺福克研究在对 17 553 例患者进行了平均 11.7 年的随访后发现,调整年龄、性别、吸烟和 LDLC 等混杂因素后, Lp(a) \geq 500 mg/L 发生 AS 的风险增加 1.98 倍(95% CI 为 1.25 ~ 3.09),表明 Lp(a)是 AS 的强危险因素^[24]。Kamstrup 等^[25]在综合两个大规模前瞻性研究后发现, Lp(a) >900 mg/L 的患者发生 AS 的风险增加了 2.9 倍(95% CI 为 1.8 ~ 4.9)。最近一项研究将正电子发射断层扫描、计算机断层扫描和超声心动图结合起来,以调查 oxPL、高水平的 Lp(a)、瓣膜钙化活性和 AS 进展之间的关系。研究表明, Lp(a)、oxPL-ApoB 的升高与葡萄糖类似物氟脱氧葡萄糖(一种预测 AS 进展的微钙化指标)摄取增加独立相关。而在一年后的随访中发现, Lp(a)水平越高的患者表现为主动脉瓣硬化程度越严重,瓣膜置换术发生率和死亡的风险也增加^[15,26]。冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)是 AS 的一个已知危险因素,然而,即使在已经建立 CAD 的患者中, Lp(a)仍然是 AS 的危险因素,进一步说明 Lp(a)是 AS 的独立危险因

素^[27-29]。这些结果表明,升高的 Lp(a) 水平在 AS 的发展中起着因果作用。

5 Lp(a) 与钙化性主动脉瓣疾病的治疗

虽然 AS 的相关危险因素与动脉粥样硬化相似,但在三项随机对照试验中,他汀类药物并不能减缓 AS 的进展^[30-31]。肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS) 抑制剂被认为是一种抑制心肌细胞肥大的药物。中重度 AS 患者中使用 RAS 抑制剂能延缓瓣膜狭窄的进展,但仍需要更多的随机试验和足够的随访时间来验证^[32-33]。目前瓣膜置换术是 AS 的主要治疗方法,然而高龄群体手术风险较大,并发症发生率高,开发新的治疗方法来预防或延缓疾病进展具有重要意义。

升高的 Lp(a) 水平不仅与增加 AS 发病率有关,还与疾病进展速度有关^[15]。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9) 抑制剂近几年引起了人们的关注。研究发现,PCSK9 抑制剂能够降低 LDLC 和 Lp(a) 水平。PCSK9 R46L 功能缺失性突变会导致 AS、心肌梗死患病风险降低。人钙化主动脉瓣中 PCSK9 的表达量与未钙化主动脉瓣相比较,而实验数据表明 PCSK9 也可能直接促进 VIC 的钙化^[34],这些都提示 PCSK9 抑制剂可能是治疗 AS 的一个选择。除此之外,烟酸是为数不多的能够降低 Lp(a) 水平的药物,目前正在研究缓释烟酸对主动脉瓣硬化或轻度狭窄患者主动脉瓣 CT 钙化评分进展的影响^[2]。此外,反义寡核苷酸疗法的出现,使降低 Lp(a) 水平成为可能,可能为 AS 治疗提供一种新思路。

由于 Lp(a) 及其相关的 oxPL 是通过 LPAR 诱导 VIC 钙化,由此想到了另一种治疗策略即 LPAR 拮抗剂。有学者发现,缺乏 LPAR 的小鼠成骨细胞分化减少,导致骨量减少、成骨能力下降。LPAR 拮抗剂会降低 VIC 的矿化率^[16],对抗 LPAR 信号,可能为 AS 治疗提供一种思路。一些潜在的药物靶点已经在临床模型中进行了研究。由于 oxPL 是 Lp(a) 诱导 VIC 钙化的关键介质,靶向 oxPL 为 AS 治疗提供了方向。现在有证据表明,通过特异性抗体灭活 oxPL 可以改善动脉粥样硬化、AS 等,从而发挥潜在的治疗作用^[3]。

此外,流行病学和实验研究表明,针对骨质疏松症的药物可能是治疗 AS 的有效方法。研究表明,使用双膦酸盐与减少心血管钙化和延缓 AS 进

展相关。抗炎治疗也可能是治疗 AS 的一个选择,有研究表明,AS 患者瓣膜置换术后血浆 IL-6 水平较低,提示中和 IL-6 可能有利于延缓疾病进展^[35]。

6 总结与展望

AS 作为中老年群体的一种常见疾病,除了疾病最后阶段的瓣膜置换术外,仍缺乏预防或延缓疾病进展的药物。目前,已经有越来越多的证据表明 Lp(a) 是 AS 的重要危险因素,Lp(a) 和 oxPL 可导致主动脉瓣钙化和加快 AS 疾病进展,而降低 Lp(a) 或失活 oxPL 可能会延缓其进展,为临床治疗提供了新思路。虽然从宏观上看,钙沉积在 CAVD 的后期出现,但需要注意的是,Lp(a) 依赖的主要机制可能在疾病初期就已经存在,这强调了对 AS 进行早期干预的必要性。总之,针对 Lp(a) 的靶向治疗可能成为治疗 CAVD 的新思路,进而减少瓣膜置换术的实施,减轻家庭和社区的医疗及经济负担。

[参考文献]

- [1] BERGMARK C, DEWAN A, ORSONI A, et al. A novel function of lipoprotein (a) as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma[J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(10): 2230-2239.
- [2] 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.
- [3] QUE X, HUNG M Y, YEANG C, et al. Oxidized phospholipids are proinflammatory and proatherogenic in hypercholesterolaemic mice [J]. *Nature*, 2018, 558(779): 301-306.
- [4] NÄPÄNKANGAS J, OHTONEN P, OHUKAINEN P, et al. Increased mesenchymal podoplanin expression is associated with calcification in aortic valves[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2019, 39: 30-37.
- [5] 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.
- [6] ZHENG K H, TZOLOS E, DWECK M R. Pathophysiology of aortic stenosis and future perspectives for medical therapy[J]. *Cardiol Clin*, 2020, 38(1): 1-12.
- [7] TA P D, NEWBY D, DWECK M R. Calcification in aortic stenosis: the skeleton key[J]. *J Coll Cardiol*, 2015, 66: 561-577.
- [8] 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.
- [9] ZHONG S, LI L, SHEN X, et al. An update on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 144: 266-278.
- [10] PEETERS FEEM, MEEX S J R, DWECK M R, et al. Calcific aortic valve stenosis; hard disease in the heart; a biomolecular ap-

- proach towards diagnosis and treatment [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(28): 2618-2624.
- [11] HJORTNAES J, BUTCHER J, FIGUEIREDO J L, et al. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: a role for inflammation [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(16): 1975-1984.
- [12] DEMER L L, TINTUT Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease [J]. *Circulation*, 2008, 117(22): 2938-2948.
- [13] HUTCHESON J D, GOETTSCHE C, BERTAZZO S, et al. Genesis and growth of extracellular-vesicle-derived microcalcification in atherosclerotic plaques [J]. *Nat Mater*, 2016, 15(3): 335-343.
- [14] NEW S E, AIKAWA E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification [J]. *Circ Res*, 2011, 108(11): 1381-1391.
- [15] ZHENG K H, ARSENAULT B J, KAISER Y, et al. ApoB/ApoA-I ratio and Lp(a) associations with aortic valve stenosis incidence: insights from the EPIC-Norfolk prospective population study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(16): e013020.
- [16] BOUCHARREB 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.
- [17] BLENCOWE C, HERMETTER A, KOSTNER G M, et al. Enhanced association of platelet-activating factor acetylhydrolase with lipoprotein (a) in comparison with low density lipoprotein [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(52): 31151-31157.
- [18] CAIRNS B J, COFFEY S, TRAVIS R C, et al. A replicated, genome-wide significant association of aortic stenosis with a genetic variant for lipoprotein(a): meta-Analysis of published and novel data [J]. *Circulation*, 2017, 135(12): 1181-1183.
- [19] CHEN H Y, DUFRESNE L, BURR H, et al. Association of LPA variants with aortic stenosis: a large-scale study using diagnostic and procedural codes from electronic health records [J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(1): 18-23.
- [20] SMITH J G, LUK K, SCHULZ C, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis [J]. *JAMA*, 2014, 312(17): 1764-1771.
- [21] 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.
- [22] MARTINSSON A, LI X, ZÖLLER B, et al. Familial aggregation of aortic valvular stenosis: a nationwide study of sibling risk [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017, 10(6): e001742.
- [23] HELGADOTTIR A, THORLEIFSSON G, GRETARSDOTTIR S, et al. Genome-wide analysis yields new loci associating with aortic valve stenosis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 987.
- [24] ARSENAULT B J, BOEKHOLDT S M, DUBE M P, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective mendelian randomization study and replication in a case-control cohort [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(3): 304-310.
- [25] KAMSTRUP P R, TYBJÆRG-HANSEN A, NORDESTGAARD B L. And risk of aortic valve stenosis in the general population [J]. *J Coll Cardiol*, 2014, 63: 470-477.
- [26] DWECK M R, JENKINS W S, VESEY A T, et al. ¹⁸F-sodium fluoride uptake is a marker of active calcification and disease progression in patients with aortic stenosis [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(2): 371-378.
- [27] 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.
- [28] 王钧, 李幸, 贾璐, 等. 脂蛋白(a)水平与冠心病患者易损斑块独立相关 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(4): 293-300.
- [29] 陆强彬, 陆梦茹, 朱祖福, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2、脂蛋白(a)与脑梗死进展及头颈部血管狭窄的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(12): 1270-1272.
- [30] CHAN K L, TEO K, DUMESNIL J G, et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial [J]. *Circulation*, 2010, 121(2): 306.
- [31] ZHOU Q, LIAO J K. Pleiotropic effects of statins-basic research and clinical perspectives [J]. *Circ J*, 2010, 74(5): 818-826.
- [32] BULL S, LOUDON M, FRANCIS J M, et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial) [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(8): 834-841.
- [33] HELSKE-SUIHKO S, LAINE M, LOMMI J, et al. Is blockade of the renin-angiotensin system able to reverse the structural and functional remodeling of the left ventricle in severe aortic stenosis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(3): 233-240.
- [34] POGGIO P, SONGIA P, CAVALLOTTI L, et al. PCSK9 involvement in aortic valve calcification [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(24): 3225-3227.
- [35] SEXTON T, ALKHASOVA M, DE BEER M, et al. Changes in thromboinflammatory profiles across the generations of transcatheter aortic heart valves [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 47(2): 174-178.

(此文编辑 秦旭平)