

本文引用: 李雯思, 刘婷婷, 刘微, 等. 脂蛋白(a)在血管钙化中的作用机制及治疗进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(12): 1019-1025. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.12.002.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-12-1019-07

· 脂蛋白(a)与心血管疾病专栏 ·

脂蛋白(a)在血管钙化中的作用机制及治疗进展

李雯思¹, 刘婷婷², 刘微³, 王蕾⁴

1. 山西医科大学第三医院(山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院),

2. 山西白求恩医院(山西医学科学院 同济山西医院 山西医科大学第三医院)放射科, 山西省太原市 030032;

3. 山西医科大学公共卫生学院, 山西省晋中市 030600;

4. 山西白求恩医院(山西医学科学院 同济山西医院 山西医科大学第三医院)老年医学科, 山西省太原市 030032

[摘要] 脂蛋白(a) [Lp(a)] 是一种低密度脂蛋白(LDL)样颗粒, 由载脂蛋白 B100(ApoB100)与载脂蛋白 A(ApoA)通过共价键结合而成。近年来研究表明, Lp(a)水平升高是心血管疾病的独立危险因素, 与此同时, 血管钙化也会导致心血管疾病死亡率上升以及心血管事件风险增加。血管钙化是一种主动的、受高度调控的钙磷盐异常沉积于血管壁的病理过程, 涉及血管平滑肌细胞(VSMC)向成骨/成软骨细胞的转分化, 导致磷酸钙盐在动脉壁中积聚。现有证据表明, Lp(a)可通过多途径促进血管钙化的发生与发展, 本文旨在综述 Lp(a)的基本结构及其促进血管钙化的机制, 并探讨其与血管钙化的关联性以及潜在的治疗进展。

[关键词] 脂蛋白(a); 血管钙化; 心血管疾病

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The mechanistic role of lipoprotein(a) in vascular calcification and advances in therapy

LI Wensi¹, LIU Tingting², LIU Wei³, WANG Lei⁴

1. Third Hospital of Shanxi Medical University (Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital), 2. Department of Radiology, Shanxi Bethune Hospital (Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Third Hospital of Shanxi Medical University), Taiyuan, Shanxi 030032, China; 3. School of Public Health, Shanxi Medical University, Jinzhong, Shanxi 030600, China; 4. Department of Geriatric Medicine, Shanxi Bethune Hospital (Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Third Hospital of Shanxi Medical University), Taiyuan, Shanxi 030032, China

[ABSTRACT] Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a low density lipoprotein(LDL)-like particle formed by the covalent bonding of apolipoprotein B100(ApoB100) and apolipoprotein A(ApoA). Recent studies have shown that elevated Lp(a) levels are an independent risk factor for cardiovascular diseases. At the same time, vascular calcification contributes to increased mortality from cardiovascular diseases and a higher risk of cardiovascular events. Vascular calcification is an active, highly regulated pathological process characterized by abnormal deposition of calcium-phosphate salts in the vascular wall. It involves the transdifferentiation of vascular smooth muscle cells(VSMC) into osteogenic/chondrogenic lineages, leading to the accumulation of calcium-phosphate salts in the arterial wall. Existing evidence indicates that Lp(a) promotes the initiation and progression of vascular calcification through multiple pathways. This review aims to summarize the basic structure of Lp(a) and its mechanisms in promoting vascular calcification, as well as to explore its association with vascular calcification and potential therapeutic advances.

[KEY WORDS] lipoprotein(a); vascular calcification; cardiovascular diseases

[收稿日期] 2025-09-17

[修回日期] 2025-10-13

[基金项目] 山西省基础研究计划自然科学研究面上项目(202203021211068)

[作者简介] 李雯思, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化及其发病机制, E-mail: 13822529451@163.com。通信作者王蕾, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压及靶器官损伤的相关机制研究, E-mail: wang_leicn2021@163.com。

心血管疾病是全球范围内的主要死亡原因^[1]。血管钙化作为心血管疾病发展的关键过程,会显著增加患者的死亡风险,因而成为临床关注的焦点。近年来,脂蛋白(a) [lipoprotein(a), Lp(a)] 水平升高被证实与血管钙化相关,成为新兴的研究热点^[2]。本文将从 Lp(a) 的主要结构入手,系统阐述其在血管钙化中的致病机制,并结合基础研究及临床证据,分析其关键作用通路,进而探讨潜在的治疗方向,旨在为突破血管钙化的治疗瓶颈提供新思路。

1 Lp(a) 主要结构

Lp(a) 是一种由肝脏独立合成的致动脉粥样硬化脂蛋白,其脂质核心由胆固醇酯和三酰基甘油组成,外壳由氧化磷脂 (oxidized phospholipid, OxPL)、游离胆固醇及载脂蛋白 B100 (apolipoprotein B100, ApoB100) 组成,还携带一个独特的以二硫键与 ApoB100 共价连接的载脂蛋白 A (apolipoprotein A, ApoA) (图 1)^[3]。与低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 不同, Lp(a) 的合成依赖于肝细胞内新生的含 ApoB100 脂蛋白前体与 ApoA 的组装过程,而非来源于循环中已存在的 LDL 颗粒的修饰。这种独特的结构赋予 Lp(a) 促进血栓形成和增强炎症反应的双重病理作用,使其成为独立于 LDL 的遗传性心血管疾病危险因素。

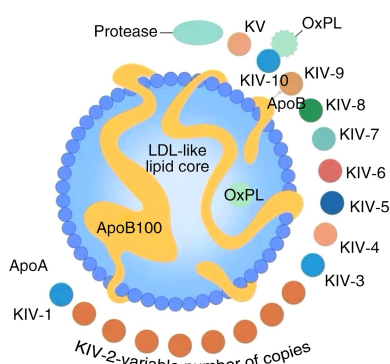


图 1. Lp(a) 的结构

Figure 1. Structure of Lp(a)

1.1 ApoA

ApoA 是 Lp(a) 的特征性蛋白成分,由 LPA 基因编码,其结构包含一个失活的蛋白酶样结构域、一个 kringle V (KV) 结构域和多个 kringle IV (KIV) 重复结构域^[4]。在 KIV 的 10 个亚型中, KIV-2 亚型的拷贝数变异是决定 ApoA 分子量大小及血清

Lp(a) 水平的关键因素,也是 Lp(a) 呈右偏态分布的核心机制^[5]。此外, Lp(a) 的清除与合成速率均受到 ApoA 分子量大小的影响^[6]。目前研究多集中在 ApoA 的 KIV 与 KV 结构域与纤溶酶原的同源性^[7]。然而,并无直接证据表明 ApoA 参与生理性纤溶调节;相反,它更可能通过这种分子拟态机制,干扰纤溶酶原与其受体的结合,从而参与血栓形成和相关疾病的病理过程。研究表明, ApoA 通过其 KIV-10 结构域上的强赖氨酸结合位点,诱导内皮屏障功能障碍,促进动脉粥样硬化的发生与发展^[8]。因此,深入揭示 ApoA 与内皮细胞相互作用的分子机制,不仅为开发心血管疾病新型疗法提供潜在靶点,也将为研发特异性降低 Lp(a) 水平的药物开辟新的视角。

1.2 ApoB100

ApoB100 是 Lp(a) 的核心蛋白组分,其分子结构由球状 N 端结构域和两性性 β -折叠片组成,后者以带状形式缠绕并包裹 LDL 颗粒^[9]。动物研究表明, ApoB100 第 3 359 ~ 3 369 位氨基酸 (即 B 位点) 可通过静电作用结合血管蛋白聚糖,从而介导含 ApoB100 的脂蛋白在血管内膜下的滞留,这一过程被认为是动脉粥样硬化的关键起始步骤^[10]。然而, ApoB 基因突变会显著影响 ApoB100 的表达和功能。部分突变 (如与家族性高胆固醇血症和家族性 ApoB100 缺陷相关的突变) 可导致脂蛋白水平升高,并与早发性动脉粥样硬化密切相关;而无义突变则常导致脂蛋白水平显著降低,如在家族性低 β 脂蛋白血症中所见^[11]。此外, ApoB100 已被确认与心血管疾病存在因果关系,相关靶向药物研发亦取得进展,如前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂在临床上显示出减少心血管事件的潜力^[12]。然而, ApoB100 在动脉粥样硬化早期阶段的具体作用机制尚未完全阐明,其在预防与早期干预策略中的应用价值仍有待进一步深入研究。

1.3 OxPL

Lp(a) 是人体内 OxPL 的主要载体,约 85% 的循环 OxPL 由其结合并转运,这可能是 Lp(a) 致病性的关键机制之一。在钙化性主动脉瓣疾病 (calcific aortic valve disease, CAVD) 中, Lp(a) 通过其携带的 OxPL 诱导瓣膜间质细胞 (valvular interstitial cell, VIC) 向成骨细胞转化。实验研究支持这一机制,减少细胞对 OxPL 的摄取可延缓瓣膜钙化的进程^[13]。临床样本分析进一步显示, CAVD 患者瓣膜组织中的 OxPL 含量与血清 Lp(a) 水平呈

显著正相关($P < 0.05$),印证了 Lp(a)/OxPL 信号通路在 CAVD 病理进展中的重要作用^[14]。另有研究指出,在同时表达 ApoB100 和 ApoA 的转基因小鼠中,观察到更严重的易损动脉粥样硬化斑块表型,进一步证实 Lp(a)/OxPL 信号通路在血管病变中具有促炎与促钙化作用^[15]。此外,OxPL 水平与主动脉瓣狭窄(aortic stenosis,AS)的发生风险增加有关。尽管目前尚不确定升高的 Lp(a)与 OxPL 是否直接驱动疾病进展,但基于两者与疾病的紧密关联及潜在的促炎和促钙化机制,未来灭活 Lp(a)上的 OxPL 或从 ApoA 结构域中去除 OxPL,可能成为治疗干预的方向。

2 Lp(a)与血管钙化机制的研究进展

近年研究证实,Lp(a)与血管钙化密切相关,其致病机制涉及多重通路,包括刺激血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,VSMC)向成骨样细胞转化,以及调控多种炎症与钙化相关基因的表达,从而主动驱动血管及瓣膜组织的钙化进程等(图2)。本部分将系统综述 Lp(a)参与血管钙化的分子机制最新研究进展,并深入探讨其作为潜在治疗靶点的临床转化前景。

2.1 Lp(a)与 ATX 成分促进钙化的机制

自分泌运动因子(autotaxin,ATX)是由 ENPP2 基因编码的溶血磷脂酶 D,可由多种细胞分泌并存在于血浆中。ATX 可将溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine,LysoPC)水解为具有重要生物学活性的溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid,LysoPA),后者参与调控细胞迁移、炎症反应、组织纤维化及钙化等过程。研究显示,与 LDL 相比,Lp(a)中 ATX 的酶活性和 LysoPA 的含量均显著更高,提示 Lp(a)可能通过 ATX 介导的机制参与钙化性主动脉瓣狭窄(calcific aortic valve stenosis,CAVS)的发病^[16]。进一步的体外实验发现,ATX 在极低浓度下即可与 Lp(a)中的 ApoA 结构域结合,表明 ATX 可能在 Lp(a)组分中发生富集,并伴随 Lp(a)进入 CAVD 患者的主动脉瓣组织^[17]。在钙化的主动脉瓣组织中,另一种炎症相关酶——脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2,Lp-PLA2)被发现与 ATX 存在共定位现象,两者协同上调骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein-2,BMP-2)的表达,从而促进细胞外钙化。此外,人源 VIC 本身也高表达 ATX,提示除循环 Lp(a)来源的 ATX 外,瓣膜自身细胞产生的 ATX 也共同参与 CAVD 的

病理进程。Lp(a)的促炎特性主要归因于其富含 OxPL。与此同时,ATX 的下游产物 LysoPA 可促进主动脉瓣瓣叶内钙盐沉积及局部酸性微环境形成,进而诱导细胞钙化,该过程可被白细胞介素 6(interleukin-6,IL-6)信号通路抑制剂所阻断。综上所述,在 Lp(a)驱动的血管钙化机制中,靶向抑制 ATX 可能是一种具有潜力的治疗策略,值得进一步开展研究和药物开发。

2.2 Lp(a)与 Notch1/BMP-2/Smad1/5/9 信号通路激活

在一项对比实验中,研究者分别使用转化生长因子 β (transforming growth factor- β ,TGF- β)和从血清中分离的 Lp(a)处理血管内皮细胞,通过检测 IL-6、BMP-2 和 Runt 相关转录因子 2(Runt related transcription factor 2,Runx2)等关键炎症因子的基因表达水平,评估其对 VIC 成骨转化的影响。结果显示,与 TGF- β 相比,Lp(a)处理使 IL-6 表达升高 2.1 倍($P = 0.009$)、BMP-2 升高 3.2 倍($P < 0.05$)、Runx2 升高 2.2 倍($P < 0.05$)。此外,将 Lp(a)与可中和 OxPL 的 E06 单克隆抗体预孵育后,其诱导 VIC 成骨转化的能力显著减弱,提示 OxPL 在此过程中发挥重要调控作用^[13]。进一步研究表明,Lp(a)可通过上调 BMP-2 和磷酸化 Smad1/5/9 信号通路,促进 VSMC 向成骨样细胞转化。Peng 等^[18]研究表明,Lp(a)可激活 Notch1 受体,上调 VSMC 中 BMP-2 和骨桥蛋白(osteopontin,OPN)的表达,显著增强碱性磷酸酶活性和钙盐沉积。同时,Lp(a)所诱导的核因子 κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)磷酸化增强可被 Notch1 抑制剂 DAPT 所消除,说明该过程依赖于 Notch1 信号通路。综上所述,Lp(a)可通过激活 Notch1/NF- κ B 与 Notch1/BMP-2/Smad1/5/9 两条信号通路,协同促进血管钙化进程,表明 Notch1 受体可能成为干预血管钙化的潜在治疗靶点。

2.3 Lp(a)通过诱导细胞外囊泡释放促进钙化的机制

细胞外囊泡(extracellular vesicle,EV)是由几乎所有类型细胞分泌的脂质双分子层膜性囊泡,直径约为 50 ~ 1 000 nm,能够将其所携带的生物活性分子转运到远端组织并发挥其作用。使用 Lp(a)处理原代人冠状动脉平滑肌细胞(human coronary artery smooth muscle cell,HCASMC)和 VIC,发现细胞释放的 EV 组成发生改变,其中 CD29⁺/tetraspanin⁻表型微囊泡的释放量显著增加。该研究进一步利用定制化的单囊泡水平 EV 微阵列平台,成功区分了来源于多囊体的外泌体与由质膜出芽形成的微囊泡。结果显示,Lp(a)刺激可促进 HCASMC 和 VIC 释放

EV, 这些 EV 在无细胞三维胶原水凝胶模型中更容易发生钙化, 从而模拟了人类动脉粥样硬化血管和狭窄主动脉瓣细胞外基质中出现的异位微钙化灶的形成过程^[19]。另一项研究通过在原代人 VIC 中使用 E06 抗体进行干预, 证实其可抑制 Lp(a) 介导的细胞钙化, 提示炎症信号通路在 Lp(a) 介导的心血管细胞钙化过程中发挥重要作用^[13]。为进一步探究钙化相关分子机制, 定量 PCR 结果显示, 在含

Lp(a) 的钙化培养基中培养的 HCASMC 和 VIC 中, 组织非特异性碱性磷酸酶的 mRNA 水平显著上升, 表明这一关键钙化诱导基因在 Lp(a) 驱动的钙化过程中发挥关键调控作用。综上所述, EV 的释放及其组成成分的改变可能是 Lp(a) 促进心血管细胞钙化的重要中介机制之一, 推测其作为干预靶点具有潜在的抗钙化治疗价值。

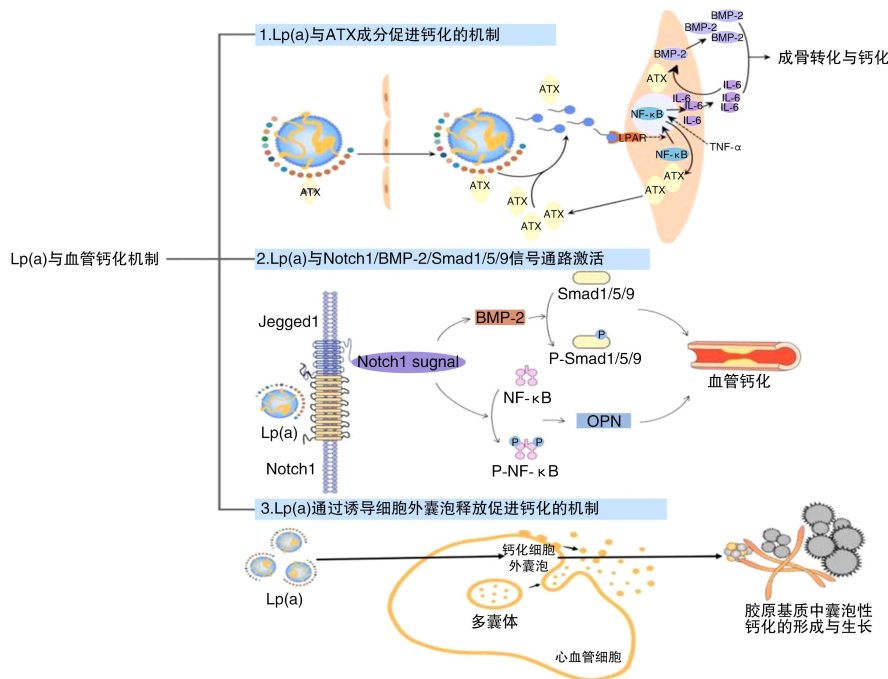


图 2. Lp(a) 与血管钙化机制总结图

LPAR: 溶血磷脂酸受体 (lysophosphatidic acid receptor)

Figure 2. Summary diagram of the mechanisms underlying Lp(a) involvement in vascular calcification

2.4 其他

Lp(a) 在病理状态下可富集 ApoC3, 后者已被证实与 Lp(a) 介导的瓣膜钙化疾病相关。研究表明, ApoC3 不仅上调超氧化物歧化酶 2 的蛋白表达, 还促进多种线粒体与氧化应激相关蛋白以及炎症级联反应元件 (TGF- β 1 和 IL-6ST) 的表达。这些变化提示, ApoC3 可能通过诱发线粒体功能障碍、增强氧化应激及激活炎症信号通路, 进而促进 VIC 的钙化, 其中炎症介导的 BMP 表达上调可能是驱动钙化的重要机制之一^[20]。遗传学研究表明, Lp(a) 暴露会导致 VSMC 中线粒体呼吸链复合物活性下降超过 40%, 同时显著上调糖酵解关键限速酶 (如己糖激酶 2 和乳酸脱氢酶 A) 的表达, 引发类似“Warburg 效应”的代谢重编程^[21-22]。这种代谢转变不仅降低了细胞对氧化磷酸化的依赖, 还通过积累乳酸等酸

性代谢产物并改变能量供应模式, 为钙化微环境的形成和钙化进展创造了有利条件。

3 Lp(a) 与血管钙化的相关临床疾病研究进展

3.1 Lp(a) 与主动脉瓣钙化

Bhatia 等^[14] 研究表明, 在 Lp(a) 水平升高的个体中, ApoB 上所富集的 OxPL 是与主动脉瓣钙化 (aortic valve calcification, AVC) 显著相关的预后生物标志物, 有望成为 CAVD 的新型治疗靶点。一项队列研究进一步揭示, Lp(a) 与基线状态及新发 AVC 密切相关, 但与既有 AVC 的进展无关, 提示降低 Lp(a) 的干预措施可能在 CAVD 前期阶段最为有效^[23]。随访研究指出, 与 Lp(a) 水平 <125 nmol/L 的患者相比, Lp(a) \geq 125 nmol/L 的患者接受主动

脉瓣置换术、发生心源性死亡以及心血管/瓣膜复合事件的风险均显著升高($P < 0.001$), 该研究证实高水平的 Lp(a) 预示着更差的瓣膜与心血管临床结局^[24]。解婧等^[25]提出, Lp(a) 及其携带的 OxPL 可促进 AVC 并加速 AS 的进展, 而通过降低 Lp(a) 水平或中和 OxPL 活性, 可能有助于延缓血管钙化进程, 为临床治疗提供了新的思路。

3.2 Lp(a) 与冠状动脉钙化

研究表明, 较高的 Lp(a) 水平与冠状动脉钙化负荷增加呈持续正相关, 而靶向降低 Lp(a) 水平有助于减轻全身动脉粥样硬化负担^[26]。一项多种族研究进一步证实, Lp(a) 升高与冠状动脉钙化体积的绝对年增量显著相关 [Lp(a) ≥ 300 mg/L: 年增 3.21 mm^3 ; Lp(a) ≥ 500 mg/L: 年增 4.45 mm^3], 但与钙化体积的相对变化率无关^[27]。综合现有证据表明, Lp(a) 与冠状动脉钙化评分均可作为动脉粥样硬化性心血管疾病的独立预测因子, 二者联合应用有助于优化一级预防的治疗决策。此外, 有研究报道 Lp(a) 升高与冠状动脉斑块存在独立关联, 但该研究样本量有限 ($n = 35$), 结论存在明显局限性, 需要进行更大规模的研究加以验证^[28]。

近期部分研究发现, Lp(a) 水平升高与新发冠状动脉钙化或已有冠状动脉钙化的进展并无显著关联^[29]。这一结果与部分既往研究不一致, 造成差异的原因可能包括研究人群的异质性, 如女性样本量不足及平均年龄偏低等, 因此仍需要更多的研究明确两者关系。总体而言, 多数现有研究结果表明 Lp(a) 可作为冠状动脉钙化的潜在生物标志物, 因此在评估心血管疾病风险时, 对于 Lp(a) 水平升高但冠状动脉钙化评分较低的患者, 建议采取综合评估与个性化风险管理策略, 以期获得更佳的心血管保护效益。

3.3 Lp(a) 与胸主动脉钙化

尽管冠状动脉钙化和胸主动脉钙化具有相似的危险因素, 但二者在胚胎起源及病理累及部位上存在显著差异: 冠状动脉钙化仅发生于血管内膜, 而胸主动脉钙化则可同时累及血管内膜和中膜。研究发现, 升高的 Lp(a) 水平与胸主动脉钙化的患病率及其进展风险均无显著相关性^[30]。此外, LPA 基因多态性 (如 rs10455872) 可解释 90% 的 Lp(a) 水平个体差异。孟德尔随机化分析研究表明, LPA 基因拷贝数减少与冠状动脉钙化风险增加 14.5% 相关 ($P < 0.05$), 但在胸主动脉钙化中未观察到类似关联^[31]。上述结果表明, Lp(a) 在不同血管床的钙化过程中存在差异化调控网络。

4 基于调控 Lp(a) 水平的血管钙化治疗策略

全球约有 1.4 亿人存在 Lp(a) 水平升高, 在中国人群中, Lp(a) > 300 mg/L 的约占 18.67%, 因此该水平常被作为高风险筛查的临界值^[32-33]。目前, 靶向降低 Lp(a) 水平的药物主要包括: ①单克隆抗体; ②反义寡核苷酸 (如 Mipomersen 和 Pelacarsen); ③小干扰 RNA (如 Olpasiran、Zerlasiran 和 Lepodisiran); ④小分子抑制剂 (如 Muvalaplin); 此外, 针对 PCSK9 的基因编辑疗法也处于探索阶段^[34]。这些药物可降低低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 和肝脏中 ApoA 的合成。关于他汀类药物对 Lp(a) 水平的影响, 现有研究结论尚不一致。有研究显示, 受试者在服用阿托伐他汀后, Lp(a) 水平降低了 13%, 然而, 在斯堪的纳维亚辛伐他汀生存研究中, Lp(a) 水平却增加了 15%^[35]。尽管他汀类药物可能会轻度升高 Lp(a) 水平, 但其在显著降低 LDLC 及心血管事件风险方面的获益明确, 因此不应因其对 Lp(a) 的潜在影响而停用他汀类药物。

目前备受关注的 PCSK9 抑制剂 (Evolocumab、Alirocumab、Inclisiran、Lerodalcibep 和 MK0616) 通过阻止低密度脂蛋白受体降解, 可间接降低 Lp(a) 水平约 27% ~ 30%, 其机制涉及脂质代谢调节^[36]。现有研究提示, PCSK9 抑制剂还可能通过其他途径影响血管钙化过程, 但其具体机制仍需进一步验证^[37]。其他降脂药物如依折麦布、贝特类及烟酸, 在降低 Lp(a) 水平方面均无显著作用。有研究提示 ApoC3 可作为新的干预靶点, 目前已有 Volanesorsen 和 Olezarse 等反义寡核苷酸及 Plozasiran 等小干扰 RNA 药物处于研发阶段。此外, 鉴于 ApoA 结构在促钙化机制中的核心作用, 胆固醇酯转运蛋白抑制剂 Obicetrapib 成为当前研发中最有效的候选药物之一^[36]。最新研究辅佐证明, 口服小分子 Lp(a) 抑制剂可能成为高 Lp(a) 水平合并动脉粥样硬化性心血管疾病或 CAVD 风险患者的潜在治疗选择^[38]。

综上所述, 本文所讨论的治疗策略主要基于“降低 Lp(a) 水平可能延缓血管钙化进展”的逻辑前提, 但直接逆转已形成的钙化病变仍面临重大挑战。目前临床上尚缺乏能够有效阻止或逆转血管钙化的特异性药物, 现有干预仍以控制危险因素、使用钙通道阻滞剂及靶向 VSMC 衰老等为主。本研究通过机制阐释揭示了多个潜在靶点, 如抑制 ATX、干预 Notch1 受体活性和调控 EV 释放等, 为血管钙化的预防和治疗提供了新方向。未来研究应

整合多组学技术、纳米靶向递送系统及疾病模型,深入验证这些靶点的有效性和安全性,从而为血管钙化的精准防治开辟新范式。

5 总结与展望

血管钙化是受多因素调控的病理过程, Lp(a) 在其中发挥重要作用, 其机制涉及促进炎症反应、增强氧化应激以及诱导 VSMC 向成骨样细胞转化等。尽管 Lp(a) 是否为血管钙化的主要因果因素仍有待进一步确认, 但日益增多的基础与临床证据支持其作为干预靶点的合理性。此外, Lp(a) 水平升高可能广泛参与多个部位的血管钙化进程。因此, 在临床实践中, 对于 Lp(a) 升高的人群, 应系统评估其多部位血管钙化情况, 而非仅关注单一血管区域, 并且应提高无症状但 Lp(a) 升高人群对血管钙化的认知, 以提升对血管钙化的早期预防意识。目前, 关于通过靶向降低 Lp(a) 水平来预防或治疗血管钙化的临床证据仍不充分, 凸显出进一步开展相关研究的重要性。随着新型药物的研发和临床试验的推进, 深入揭示 Lp(a) 的作用机制、探索其个体化干预策略并推动临床转化, 将成为突破当前血管钙化及相关心血管疾病治疗瓶颈的关键所在, 有望为众多患者带来新的治疗希望。

[参考文献]

- [1] VADUGANATHAN M, MENSAH G A, TURCO J V, et al. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(25): 2361-2371.
- [2] ZHANG P, WANG W, XU Q, et al. Genetic association of circulating lipids and lipid-lowering drug targets with vascular calcification[J]. *Atherosclerosis*, 2025, 403: 119136.
- [3] CORREA Y, NZEKWE F, WODAJE T, et al. Structural, functional and biochemical characterisation of apolipoprotein (a)-containing low-density lipoproteins[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2026, 701: 138760.
- [4] FOGACCI F, DI MICOLI V, AVAGIMYAN A, et al. Assessment of apolipoprotein(a) isoform size using phenotypic and genotypic methods[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 13886.
- [5] MA L, CHAN D C, OOI E M M, et al. Apolipoprotein(a) kinetics in statin-treated patients with elevated plasma lipoprotein(a) concentration[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(12): 6247-6255.
- [6] MATVEYENKO A, MATIENZO N, GINSBERG H, et al. Relationship of apolipoprotein(a) isoform size with clearance and production of lipoprotein(a) in a diverse cohort[J]. *J Lipid Res*, 2023, 64(3): 100336.
- [7] KOSTNER G M. Lp(a) biochemistry, composition, and structure[M]//KOSTNER K, KOSTNER G M, TOTH P P. *Lipoprotein(a)*. Cham: Humana, 2023: 39-54.
- [8] CHO T, JUNG Y, KOSCHINSKY M L. Apolipoprotein(a), through its strong lysine-binding site in KIV(10'), mediates increased endothelial cell contraction and permeability via a Rho/Rho kinase/MYPT1-dependent pathway[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(45): 30503-30512.
- [9] BERNDSEN Z T, CASSIDY C K. The structure of apolipoprotein B100 from human low-density lipoprotein[J]. *Nature*, 2025, 638(8051): 836-843.
- [10] SKÅLÉN K, GUSTAFSSON M, RYDBERG E K, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis[J]. *Nature*, 2002, 417(6890): 750-754.
- [11] BORÉN J, CHAPMAN M J, KRAUSS R M, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European atherosclerosis society consensus panel[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24): 2313-2330.
- [12] KONG X, CAI Y, LI Y, et al. Causal relationship between apolipoprotein B and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: a mendelian randomization analysis[J]. *Health Inf Sci Syst*, 2025, 13(1): 13.
- [13] 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.
- [14] BHATIA H S, DWECK M R, CRAIG N, et al. Oxidized phospholipids and calcific aortic valvular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(25): 2430-2441.
- [15] QUE X, HUNG M Y, YEANG C, et al. Oxidized phospholipids are proinflammatory and proatherogenic in hypercholesterolaemic mice[J]. *Nature*, 2018, 558(7709): 301-306.
- [16] BOURGEOIS R, DEVILLERS R, PERROT N, et al. Interaction of autotaxin with lipoprotein(a) in patients with calcific aortic valve stenosis[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(9): 888-897.
- [17] BOUCHARÉB 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.
- [18] PENG J, LIU M M, LIU H H, et al. Lipoprotein(a)-mediated vascular calcification: population-based and *in vitro* studies[J]. *Metabolism*, 2022, 127: 154960.
- [19] ROGERS M A, ATKINS S K, ZHENG K H, et al. Lipo-

- protein (a) induces vesicular cardiovascular calcification revealed with single-extracellular vesicle analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 778919.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] LI L, WANG M, MA Q, et al. Role of glycolysis in the development of atherosclerosis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 323(2): C617-C629.
- [23] 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.
- [24] GIRARD A S, PAULIN A, MANIKPURAGE H D, et al. Impact of lipoprotein (a) on valvular and cardiovascular outcomes in patients with calcific aortic valve stenosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2025, 14(6): e038955.
- [25] 解婧, 郝春艳, 解倩. 脂蛋白(a)与钙化性主动脉瓣疾病的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(6): 539-542.
- XIE J, HAO C Y, XIE Q. Research progress of lipoprotein (a) and calcified aortic valve disease[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(6): 539-542.
- [26] SINGH S S, VAN DER TOORN J E, SIJBRANDS E J G, et al. Lipoprotein(a) is associated with a larger systemic burden of arterial calcification[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2023, 24(8): 1102-1109.
- [27] ONG K L, MCCLELLAND R L, ALLISON M A, et al. Lipoprotein (a) and coronary artery calcification: prospective study assessing interactions with other risk factors [J]. *Metabolism*, 2021, 116: 154706.
- [28] MSZAR R, CAINZOS-ACHIRICA M, VALERO-ELIZONDO J, et al. Lipoprotein(a) and coronary plaque in asymptomatic individuals: the Miami heart study at Baptist health south Florida[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2024, 17(7): e016152.
- [29] SUNG D E, RHEE E J, LEE J Y, et al. Elevated lipoprotein(a) is not linked to coronary artery calcification incidence or progression[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2025, 32(9): 746-755.
- [30] GARG P K, GUAN W, KARGER A B, et al. Lipoprotein (a) and risk for calcification of the coronary arteries, mitral valve, and thoracic aorta; the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2021, 15(2): 154-160.
- [31] PECHLIVANIS S, MAHABADI A A, HOFFMANN P, et al. Association between lipoprotein(a) (Lp(a)) levels and Lp(a) genetic variants with coronary artery calcification[J]. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1): 62.
- [32] MAN S, ZU Y, YANG X, et al. Prevalence of elevated lipoprotein(a) and its association with subclinical atherosclerosis in 2.9 million Chinese adults[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2025, 85(21): 1979-1992.
- [33] LI J J, MA C S, ZHAO D, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease in Chinese population: a Beijing heart society expert scientific statement[J]. *JACC Asia*, 2022, 2(6): 653-665.
- [34] GRECO A, FINOCCHIARO S, SPAGNOLO M, et al. Lipoprotein(a) as a pharmacological target: premises, promises, and prospects[J]. *Circulation*, 2025, 151(6): 400-415.
- [35] LAFFIN L J, NISSEN S E. Lp(a)-an overlooked risk factor [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2024, 34(3): 193-199.
- [36] BALLANTYNE C M, NORATA G D. The evolving landscape of targets for lipid lowering: from molecular mechanisms to translational implications [J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(44): 4737-4750.
- [37] 龚熙, 向琼, 陈彦宇, 等. PCSK9: 心血管钙化的新治疗靶点? [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(9): 798-804.
- GONG X, XIANG Q, CHEN Y Y, et al. PCSK9: a new therapeutic target for cardiovascular calcification? [J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(9): 798-804.
- [38] DIAZ N, PEREZ C, ESCRIBANO A M, et al. Discovery of potent small-molecule inhibitors of lipoprotein(a) formation[J]. *Nature*, 2024, 629(8013): 945-950.

(此文编辑 王颖)