

本文引用: 蔡煜炜, 汪静, 丁虎. 高脂蛋白(a)血症与血浆炎症因子水平和冠状动脉病变程度的关联分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(12): 1026-1032. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.12.003.

· 脂蛋白(a)与心血管疾病专栏 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-12-1026-07

## 高脂蛋白(a)血症与血浆炎症因子水平和冠状动脉病变程度的关联分析

蔡煜炜, 汪静, 丁虎

华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科, 湖北省武汉市 430000

**[摘要]** **[目的]** 探索高脂蛋白(a)血症与炎症因子水平和冠状动脉病变程度的相关性。**[方法]** 将462例接受冠状动脉造影检查的患者根据脂蛋白(a) [Lp(a)] 水平分为高Lp(a)组 ( $\geq 75$  nmol/L) 和正常Lp(a)组 ( $< 75$  nmol/L)。收集患者的临床资料、血脂谱、Gensini评分及12种炎症因子水平。采用Spearman相关分析和Logistic回归模型评估高Lp(a)水平与血浆炎症因子水平及冠状动脉病变程度之间的相关性。**[结果]** 与正常Lp(a)组相比, 高Lp(a)组 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )、白细胞介素4(IL-4)和白细胞介素5(IL-5)等9种炎症因子水平显著升高, 冠心病和高Gensini评分比例显著增多( $P < 0.05$ )。Spearman相关分析和Logistic回归分析显示, 高Lp(a)水平与IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-5、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素12P70(IL-12P70)、白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素8(IL-8)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平呈正相关( $P < 0.05$ )。多因素Logistic回归分析显示, 高Lp(a)水平是冠心病( $OR = 2.483, 95\% CI: 1.548 \sim 4.060$ )和高Gensini评分( $OR = 2.102, 95\% CI: 1.332 \sim 3.344$ )的独立危险因素。**[结论]** 高Lp(a)血症会导致多个炎症因子水平升高, 从而增加冠心病发病风险并加重冠状动脉病变程度。

**[关键词]** 高脂蛋白(a)血症; 脂蛋白(a); 冠心病; 炎症因子; Gensini评分

**[中图分类号]** R5

**[文献标识码]** A

### Association analysis between hyperlipoproteinemia(a) and plasma inflammatory factor levels and the severity of coronary heart disease

CAI Yuwei, WANG Jing, DING Hu

Department of Cardiovascular Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430000, China

**[ABSTRACT]** **Aim** To explore the correlation between hyperlipoproteinemia (a) and levels of inflammatory factors and the severity of coronary artery lesions. **Methods** A total of 462 patients undergoing coronary angiography were stratified into a high lipoprotein(a) [Lp(a)] group ( $\geq 75$  nmol/L) and a normal Lp(a) group ( $< 75$  nmol/L). Clinical data, blood lipid profile, Gensini score, and levels of 12 inflammatory factors from patients were collected. Spearman correlation analysis and Logistic regression model were used to evaluate the correlation between high Lp(a) levels and plasma levels of inflammatory factors and the severity of coronary heart disease. **Results** Compared with the normal Lp(a) group, the high Lp(a) group showed significant increases in the levels of 9 types of inflammatory factors, such as interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukin-4 (IL-4) and interleukin-5 (IL-5) (all  $P < 0.05$ ), as well as a significant increase in the proportion of patients of coronary heart disease and high Gensini scores (both  $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis and Logistic regression analysis showed that high levels of Lp(a) were positively correlated with levels of IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5, interleukin-6 (IL-6), interleukin-12P70 (IL-12P70), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (all  $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that high levels of Lp(a) were independent risk factors for coronary heart disease ( $OR = 2.483, 95\% CI: 1.548 \sim 4.060$ ) and high Gensini scores ( $OR = 2.102, 95\% CI: 1.332 \sim 3.344$ ). **Conclusion** Hyperlipoproteinemia(a) can lead to elevated levels of

**[收稿日期]** 2025-04-08

**[修回日期]** 2025-08-13

**[基金项目]** 国家科技重大专项课题(2023ZD0503404)

**[作者简介]** 蔡煜炜, 硕士, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail: cyw12621@163.com. 通信作者丁虎, 博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail: huding@tjh.tjmu.edu.cn.

multiple inflammatory factors, thereby increasing the risk of coronary heart disease and worsening the severity of coronary heart disease.

[KEY WORDS] hyperlipoproteinemia (a); lipoprotein (a); coronary heart disease; inflammatory factor; Gensini score

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是我国居民死亡的首要原因,其残余风险防控仍是重大挑战<sup>[1-2]</sup>。尽管低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)相关风险在使用他汀类药物后可以显著降低,但脂蛋白(a)[Lipoprotein(a), Lp(a)]作为独立的遗传性危险因素,与ASCVD的发病率及严重程度密切相关<sup>[3-4]</sup>。Lp(a)由低密度脂蛋白颗粒和载脂蛋白(a)组成,其血浆水平高度依赖于遗传性(LPA基因的多态性),并存在种族差异,传统降脂药物对其疗效有限<sup>[5-8]</sup>。

值得注意的是,高水平的Lp(a)通过氧化磷脂沉积,加速动脉粥样硬化的进程,并增强促炎及促栓反应<sup>[6-7,9]</sup>。目前,针对高Lp(a)人群的研究仍存在明显不足:其一,高Lp(a)水平的炎症因子谱、脂质代谢特征差异缺乏系统比较;其二,高Lp(a)人群与冠心病冠状动脉病变严重程度的关联模式有待阐明。本研究纳入接受冠状动脉造影的不同Lp(a)水平人群,通过分析炎症标志物、血脂谱及冠状动脉影像学数据,旨在揭示Lp(a)不同水平下的炎症反应程度和冠状动脉斑块负荷的差异,为ASCVD的风险分层与精准干预提供科学依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

回顾性纳入自2023年1月至2024年9月就诊于本院心血管内科的冠心病患者。纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 周岁;②入院后接受冠状动脉造影检查;③具备完整的Lp(a)血清学检测数据。排除标准:①合并严重肝肾功能不全者;②活动性恶性肿瘤或血液系统疾病(含骨髓增殖异常综合征、白血病等)者;③妊娠期、哺乳期及精神障碍等特殊生理/病理状态人群。根据我国Lp(a)的分布特征将75 nmol/L作为其阈值来划分正常Lp(a)组和高Lp(a)组<sup>[6,10-13]</sup>。此方案经本院医学伦理委员会审核批准(批准号:TJ-IRB202409081),所有入组患者均签署书面知情同意书,研究数据经去标识化处理并严格保密;所有操作均符合《赫尔辛基宣言》及患者隐私保护规范。

### 1.2 资料收集

本研究数据源自本院结构化电子病历数据库,采用标准化病历报告表采集以下信息:①人口特征学指标:年龄、性别;②基础生理指标:体质指数(body mass index, BMI)、收缩压和舒张压;③生活方式与既往史:吸烟史是指平均每日吸烟 $\geq 1$ 支且持续 $>6$ 个月,或曾达此标准且戒烟不足半年;饮酒史是指平均每周饮酒 $\geq 1$ 次且持续 $>6$ 个月,或曾达此标准且戒烟不足半年;高血压诊断依据《高血压精准化诊疗中国专家共识(2024)》,糖尿病诊断依据《中国老年糖尿病诊疗指南(2024)》,高脂血症诊断依据《中国血脂管理指南(基层版2024年)》;既往经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)史;④实验室指标:包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、LDLC、Lp(a)、载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, ApoA1)及载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)血脂七项检测。上述指标的血浆浓度均在患者入院后24 h内(未要求空腹状态)由本院检验科使用Roche Cobas 8000仪器测定,其中TC、TG、HDLC和LDLC采用直接酶法测定,ApoA1、ApoB和Lp(a)采用免疫透射比浊法测定。

冠心病诊断标准为冠状动脉造影显示至少1支主要冠状动脉[包括左主干(left main, LM)、左前降支(left anterior descending, LAD)、左回旋支(left circumflex, LCX)和右冠状动脉(right coronary artery, RCA)]狭窄程度 $\geq 50\%$ 。采用Gensini评分系统量化评估冠心病严重程度,该体系通过加权计算不同冠状动脉节段狭窄程度及其解剖学权重得出综合评分,鉴于样本量及均衡性需求,采用中位数二分法优化统计效能,Gensini评分大于中位数者定义为高Gensini评分<sup>[14]</sup>。数据采集由经统一培训的心内科医师执行双人独立录入,建立研究数据库后实施三级质控:①逻辑校验排除矛盾数据;②极值核查;③随机抽样复核(比例 $\geq 10\%$ ),确保数据的完整性与准确性。

### 1.3 炎症因子检测

采用流式微球阵列技术(flow cytometric bead array, FCBA)定量检测外周血12种细胞因子谱。使

用 ABclonal 公司的 ABplex Human Cytokine 12-Plex Assay Kit (RK04296) 同步检测趋化因子激活、炎症级联反应和免疫调节稳态关键指标<sup>[15]</sup>。每批检测均包含校准曲线以及低、中、高浓度的质控品,以校正板间差异。所有因子的批内变异系数 (coefficient of variation, CV) 范围为 2.6% ~ 8.2%, 回收率则达到 72.33% ~ 96.42%。所有样本随机分配至检测板以避免批次效应,同一受试者的样本在同一批次内完成检测,数据分析时采用内部参考标准校正批间差异。检测指标包括白细胞介素 (interleukin, IL) 1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12P70 和 IL-17A、 $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 和  $\alpha$  干扰素 (interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ ), 以及肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )。基于 12 种炎症因子的中位数,将样本按各炎症因子的浓度水平二分为高/低组,用于系统性炎症表型研究。

#### 1.4 统计学分析

采用 R4.4.2 进行统计分析。正态分布和非正态分布的连续变量分别以  $\bar{x} \pm s$  和中位数 (四分位间距) 表示,组间比较则分别采用单因素方差分析和 Mann-Whitney *U* 检验;分类变量以例数 (%) 表示,

组间比较采用卡方检验。通过 Spearman 秩相关分析评估 Lp(a) 浓度与炎症因子的相关性。采用单因素及多因素 Logistic 回归模型分析 Lp(a) 与冠心病严重程度及炎症因子的相关性,并绘制 ROC 曲线,计算曲线下面积 (area under the curve, AUC)。模型协变量通过具有明确临床意义的变量和双向逐步回归法确定的变量综合确定,最终多因素 Logistic 回归调整的混杂因素为年龄、性别、BMI、收缩压、吸烟史、糖尿病、TC、TG、LDLC 和 HDLC<sup>[16-17]</sup>。采用 Benjamini-Hochberg 法进行错误发现率 (false discovery rate, FDR) 校正,以双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料比较

相较于正常 Lp(a) 组,高 Lp(a) 组男性占比和舒张压显著降低, ApoB 水平、冠心病占比和高 Gensini 评分显著升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),其他指标比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ; 表 1)。

表 1. 不同 Lp(a) 水平组间基线特征比较

Table 1. Comparison of baseline characteristics stratified by Lp(a) levels

项目	总计 ( $n=462$ )	正常 Lp(a) 组 ( $n=331$ )	高 Lp(a) 组 ( $n=131$ )	<i>P</i>
年龄/岁	60.61 $\pm$ 10.56	60.37 $\pm$ 10.44	61.20 $\pm$ 10.86	0.448
男性/[例(%)]	291(62.99)	223(67.37)	68(51.91)	0.003
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	24.83 $\pm$ 3.31	24.91 $\pm$ 3.31	24.65 $\pm$ 3.31	0.464
收缩压/mmHg	134.45 $\pm$ 19.73	135.33 $\pm$ 19.71	132.22 $\pm$ 19.66	0.127
舒张压/mmHg	82.77 $\pm$ 12.74	83.65 $\pm$ 12.64	80.53 $\pm$ 12.77	0.017
吸烟史/[例(%)]	140(30.30)	100(30.21)	40(30.53)	1.000
饮酒史/[例(%)]	99(21.43)	69(20.85)	30(22.90)	0.719
高血压/[例(%)]	293(63.42)	216(65.26)	77(58.78)	0.232
糖尿病/[例(%)]	160(34.63)	119(35.95)	41(31.30)	0.401
高脂血症/[例(%)]	174(37.66)	118(35.65)	56(42.75)	0.189
既往 PCI 史/[例(%)]	83(17.97)	53(16.01)	30(22.90)	0.109
TC/(mmol/L)	4.10 $\pm$ 1.13	4.07 $\pm$ 1.17	4.17 $\pm$ 1.03	0.355
TG/(mmol/L)	1.60(1.13, 2.45)	1.63(1.18, 2.57)	1.53(1.07, 2.24)	0.254
HDLC/(mmol/L)	1.14 $\pm$ 0.30	1.14 $\pm$ 0.31	1.13 $\pm$ 0.28	0.786
LDLC/(mmol/L)	2.51 $\pm$ 1.01	2.46 $\pm$ 1.04	2.64 $\pm$ 0.91	0.071
ApoA1/(g/L)	1.28 $\pm$ 0.26	1.30 $\pm$ 0.26	1.25 $\pm$ 0.25	0.096
ApoB/(g/L)	0.82 $\pm$ 0.27	0.80 $\pm$ 0.27	0.86 $\pm$ 0.25	0.035
Lp(a)/(nmol/L)	19.50(6.50, 154.30)	9.70(5.60, 22.55)	222.80(165.05, 240.00)	<0.001
冠心病/[例(%)]	285(61.69)	189(57.10)	96(73.28)	0.002
Gensini 评分/分	14.00(0.25, 48.00)	10.00(0.00, 47.00)	25.00(5.00, 56.50)	0.005
高 Gensini 评分/[例(%)]	230(49.78)	148(44.71)	82(62.60)	0.001

2.2 炎症因子水平比较

相较于正常 Lp(a) 组, 高 Lp(a) 组 IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-6、IL-17A、IL-12P70、IL-5、IL-8、IFN- $\alpha$  和 TNF- $\alpha$  水平显著升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 而 IL-2、IL-10

和 IL-1 $\beta$  水平在两组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。此外, 在不同 Lp(a) 水平下, 炎症因子在冠心病组与非冠心病组之间的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ; 表 2)。

表 2. 不同 Lp(a) 水平组间炎症因子水平比较  
Table 2. Comparison of inflammatory factor levels stratified by Lp(a) levels

炎症因子	正常 Lp(a) 组				高 Lp(a) 组				$P^c$
	总计 ( $n=331$ )	非冠心病组 ( $n=142$ )	冠心病组 ( $n=189$ )	$P^a$	总计 ( $n=131$ )	非冠心病组 ( $n=35$ )	冠心病组 ( $n=96$ )	$P^b$	
IFN- $\gamma$	3.66(3.37,4.10)	3.70(3.45,4.16)	3.60(3.29,4.07)	0.207	3.94(3.47,4.31)	3.75(3.39,4.18)	3.97(3.56,4.36)	0.574	0.012
IL-2	1.81(1.47,2.31)	1.81(1.55,2.33)	1.80(1.42,2.26)	0.288	2.00(1.56,2.40)	1.93(1.38,2.36)	2.02(1.58,2.40)	0.574	0.101
IL-4	2.04(1.44,2.82)	2.13(1.60,3.13)	1.98(1.37,2.72)	0.207	2.48(1.83,3.16)	2.17(1.73,2.94)	2.52(1.95,3.24)	0.574	0.006
IL-6	2.29(1.83,3.13)	2.24(1.82,2.94)	2.32(1.87,3.43)	0.288	2.54(2.03,3.39)	2.27(1.84,3.07)	2.68(2.16,3.48)	0.574	0.015
IL-17A	2.77(2.26,3.41)	2.86(2.34,3.46)	2.71(2.19,3.38)	0.222	3.04(2.44,3.66)	2.86(2.21,3.54)	3.19(2.49,3.67)	0.574	0.019
IL-12P70	1.41(1.21,1.68)	1.44(1.23,1.69)	1.37(1.18,1.66)	0.207	1.53(1.31,1.73)	1.48(1.26,1.67)	1.53(1.35,1.74)	0.574	0.012
IL-10	8.39(6.05,10.94)	8.25(6.04,10.47)	8.49(6.08,11.46)	0.288	8.38(6.08,10.81)	7.75(5.44,10.45)	8.71(6.17,11.34)	0.574	0.954
IL-5	3.20(2.89,3.61)	3.22(2.95,3.67)	3.16(2.79,3.59)	0.222	3.45(3.03,3.85)	3.18(2.98,3.84)	3.49(3.06,3.84)	0.574	0.012
IL-1 $\beta$	0.60(0.28,1.63)	0.58(0.25,1.75)	0.61(0.30,1.58)	0.881	0.67(0.29,1.93)	0.76(0.26,1.98)	0.66(0.30,1.90)	0.925	0.504
IL-8	5.05(3.32,8.98)	4.98(3.42,8.03)	5.22(3.24,9.61)	0.951	6.13(4.48,12.01)	5.96(3.76,17.51)	6.17(4.66,11.37)	0.925	0.006
IFN- $\alpha$	1.45(1.15,1.85)	1.54(1.25,1.92)	1.40(1.06,1.81)	0.207	1.65(1.33,1.98)	1.51(1.29,1.95)	1.69(1.35,2.03)	0.574	0.012
TNF- $\alpha$	3.78(2.87,4.94)	3.81(3.03,4.88)	3.77(2.78,4.95)	0.737	4.24(3.21,5.52)	3.89(2.67,5.68)	4.28(3.57,5.39)	0.574	0.019

注: a 为正常 Lp(a) 组内冠心病组与非冠心病组比较; b 为高 Lp(a) 组内冠心病组与非冠心病组比较; c 为正常 Lp(a) 组与高 Lp(a) 组比较。

2.3 高 Lp(a) 与炎症因子水平正相关且为高炎症状态的独立危险因素

Spearman 相关分析显示, Lp(a) 水平与 IFN- $\gamma$  ( $r=0.12, P < 0.01$ )、IL-4 ( $r=0.14, P < 0.01$ )、IL-6 ( $r=0.10, P < 0.05$ )、IL-12P70 ( $r=0.11, P < 0.05$ )、IL-5 ( $r=0.12, P < 0.01$ )、IL-1 $\beta$  ( $r=0.12, P < 0.05$ )、IL-8 ( $r=0.14, P < 0.01$ ) 和 TNF- $\alpha$  ( $r=0.12, P < 0.05$ ) 水平呈正相关, 并且各炎症因子间均呈正相关 ( $P < 0.001$ ; 图 1)。

单因素 Logistic 回归分析显示, 高 Lp(a) 水平是高 IFN- $\gamma$ 、高 IL-2、高 IL-4、高 IL-6、高 IL-17A、高 IL-12P70、高 IL-5、高 IL-8、高 IFN- $\alpha$  和高 TNF- $\alpha$  的危险因素 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。多因素 Logistic 回归分析显示, 高 Lp(a) 水平是高 IFN- $\gamma$ 、高 IL-2、高 IL-4、高 IL-6、高 IL-12P70、高 IL-5、高 IL-8、高 IFN- $\alpha$  和高 TNF- $\alpha$  的独立危险因素 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ; 图 2)。

2.4 高 Lp(a) 为冠心病及高 Gensini 评分风险的独立危险因素

单因素 Logistic 回归分析显示, 高 Lp(a) 水平是冠心病 ( $OR=2.061, 95\% CI: 1.332 \sim 3.244, P < 0.01$ ) 及高 Gensini 评分 ( $OR=1.673, 95\% CI: 1.113 \sim 2.520, P < 0.05$ ) 的危险因素; 多因素 Logistic 回归分析显示,

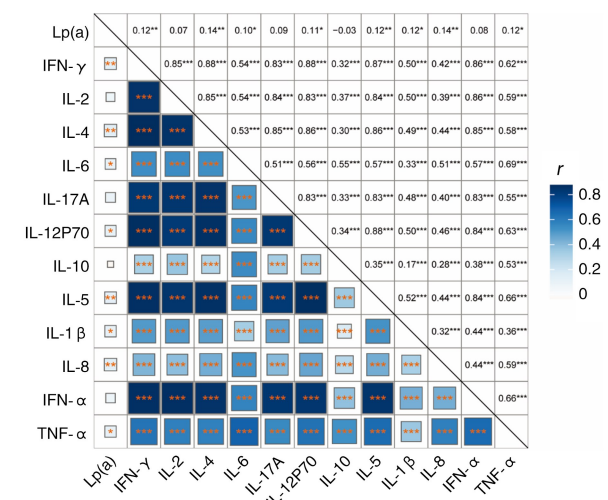


图 1. 脂蛋白(a)与炎症因子相关性分析热图  
对角线上方显示相关系数 r, 下方图块大小及颜色代表其对称位置 r 的强度及方向;  
 $P < 0.05$  用 \* 表示,  $P < 0.01$  用 \*\* 表示,  $P < 0.001$  用 \*\*\* 表示。

Figure 1. Correlation heatmap between Lp(a) and inflammatory factors

高 Lp(a) 水平是冠心病 ( $OR=2.483, 95\% CI: 1.548 \sim 4.060, P < 0.001$ ) 及高 Gensini 评分 ( $OR=2.102, 95\% CI: 1.332 \sim 3.344, P < 0.01$ ) 的独立危险因素;

另外,收缩压、糖尿病也是冠心病及高 Gensini 评分的独立危险因素( $P < 0.01$ ;图 3)。

ROC 曲线分析结果显示,高 Lp(a)水平联合心血

管疾病传统危险因素预测冠心病发生和高 Gensini 评分的 AUC 分别为 0.706 (95% CI: 0.658 ~ 0.754;图 4A) 和 0.724 (95% CI: 0.678 ~ 0.771;图 4B)。

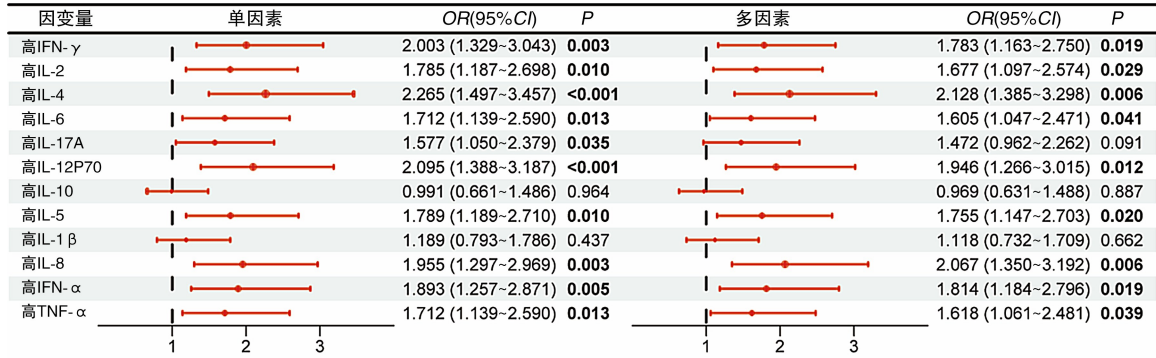


图 2. 炎症因子的 Logistic 回归分析森林图

Figure 2. Forest plot of Logistic regression analysis for inflammatory factors

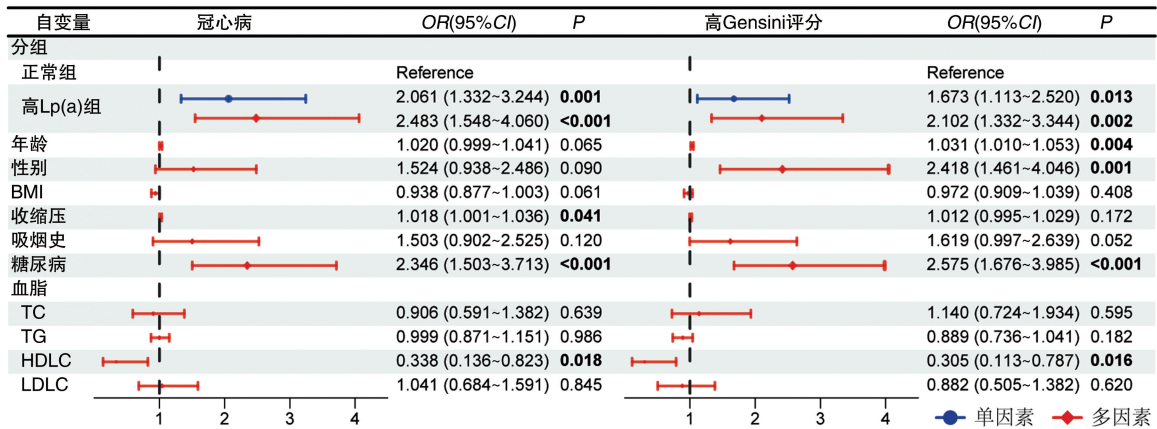


图 3. 冠心病和高 Gensini 评分的 Logistic 回归分析森林图

Figure 3. Forest plot of Logistic regression analysis for high Gensini score and coronary heart disease

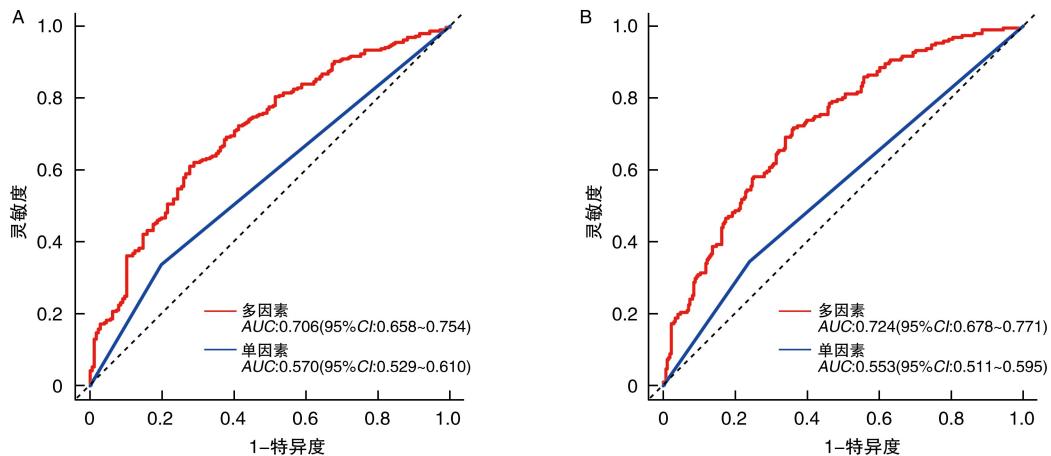


图 4. 高 Lp(a) 水平联合传统危险因素预测冠心病和高 Gensini 评分的 ROC 曲线

Figure 4. ROC curves of high Lp(a) levels combined with traditional risk factors for predicting coronary heart disease and high Gensini scores

### 3 讨论

本研究通过系统性地评估 462 例冠状动脉造影患者的炎症因子谱与冠心病表型,在中国汉族人群中揭示:高 Lp(a) ( $\geq 75$  nmol/L) 与 8 项促炎因子(包括 IFN- $\gamma$ 、IL-4 及 IL-5)相关,且独立增加冠心病风险 ( $OR = 2.483$ ) 及高 Gensini 评分风险 ( $OR = 2.102$ ),为 Lp(a) 介导的残余炎性风险提供了新证据<sup>[18-19]</sup>。

当前研究将血栓形成、胆固醇代谢障碍和慢性炎症视为心血管残余风险的主要因素。其中 Lp(a) 因其通过氧化磷脂沉积促进动脉粥样硬化进展并增强促炎/促栓反应而被视为 ASCVD 的独立危险因素<sup>[7,20]</sup>。近期多项大型研究进一步证实,炎症、胆固醇、Lp(a) 三者联合可预测女性 30 年心血管事件的发生,且 Lp(a) 驱动的心血管风险独立于高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)<sup>[21-23]</sup>。Lp(a) 作为氧化磷脂的主要载体,其通过多种血管细胞表面的模式识别受体上调 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  等炎症因子表达,并且靶向先天免疫的 IL-1 $\beta$ /IL-6 通路抑制剂在未联合降脂治疗时仍显示心血管获益,提示 Lp(a) 通过非 hs-CRP 依赖的炎症通路驱动心血管损伤<sup>[24-27]</sup>。

本研究创新性地分析了不同 Lp(a) 水平人群的炎症因子谱及其相关性,研究结果显示,高 Lp(a) 水平同时激活了促炎与免疫调节通路。其与 IL-8、IL-6、IL-12P70、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  及 TNF- $\alpha$  正相关,共同驱动巨噬细胞浸润并加剧斑块不稳定性<sup>[28-29]</sup>;同时介导 Th2 细胞分化的 IL-4 与调控 Treg 功能的 IL-2 同步上调,进一步证实了获得性免疫在 Lp(a) 致动脉粥样硬化机制中的关键作用,补充了炎症调控的证据链<sup>[30-31]</sup>。

本研究在中国汉族人群中系统性地探讨了高 Lp(a) 血症对冠心病严重程度及炎症反应的差异化影响,提示临床干预应根据 Lp(a) 水平进行分层。对于高 Lp(a) 水平患者,需特别关注抗炎靶点。这一发现为针对不同 Lp(a) 水平的个体化干预策略提供了新的科学依据。未来亟需开展多中心前瞻性队列验证,并借助基因编辑动物模型阐明 Lp(a) 调控特定趋化因子的分子通路。

总之,本研究系统性地阐述了高 Lp(a) 水平作为炎症因子谱活化、冠心病风险增加及斑块负荷加重的独立危险因素,为高 Lp(a) 血症患者个体化心血管风险管理提供了循证决策支持。

### [参考文献]

- [1] GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021 [J]. *Lancet*, 2024, 403 (10440): 2100-2132.
- [2] BAY B, TANNER R, GAO M, et al. Residual cholesterol and inflammatory risk in statin-treated patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(32): 3167-3177.
- [3] CREA F. High-density lipoproteins, lipoprotein (a), and remnant cholesterol: new opportunities for reducing residual cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44 (16): 1379-1382.
- [4] BHATIA H S, WANDEL S, WILLEIT P, et al. Independence of lipoprotein (a) and low-density lipoprotein cholesterol-mediated cardiovascular risk: a participant-level meta-analysis[J]. *Circulation*, 2025, 151(4): 312-321.
- [5] NORDESTGAARD B G, LANGSTED A. Lipoprotein (a) and cardiovascular disease[J]. *Lancet*, 2024, 404(10459): 1255-1264.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.  
WANG J, LI X, JIA L, et al. Lipoprotein (a) level is independently correlated with vulnerable plaques in patients with coronary heart disease[J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(4): 293-300.
- [9] BHATIA H S, BECKER R C, LEIBUNDGUT G, et al. Lipoprotein (a), platelet function and cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(5): 299-311.
- [10] VINCI P, DI GIROLAMO F G, PANIZON E, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular diseases: pathophysiology and treatment perspectives[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(18): 6721.
- [11] 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.
- [12] NORDESTGAARD B G, CHAPMAN M J, RAY K, et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current

- status[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(23): 2844-2853.
- [13] DUARTE LAU F, GIUGLIANO R P. Lipoprotein (a) and its significance in cardiovascular disease: a review [J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(7): 760-769.
- [14] LEISTNER D M, LAGUNA-FERNANDEZ A, HAGHIKIA A, et al. Impact of elevated lipoprotein (a) on coronary artery disease phenotype and severity [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2024, 31(7): 856-865.
- [15] CHEN Y, XU Y, CHI Y, et al. Efficacy and safety of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in the treatment of refractory immune thrombocytopenia: a prospective, single arm, phase I trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 102.
- [16] 郭明秋, 殷晓捷, 刁殿琰, 等. 脂质代谢水平与冠状动脉粥样硬化病变的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(2): 149-155.
- GUO M Q, YIN X J, DIAO D Y, et al. Relationship between the levels of lipid metabolism and coronary atherosclerotic lesions [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(2): 149-155.
- [17] SÁNCHEZ-CABO F, FUSTER V, SILLA-CASTRO J C, et al. Subclinical atherosclerosis and accelerated epigenetic age mediated by inflammation: a multi-omics study [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(29): 2698-2709.
- [18] 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.
- [19] LARSSON S C, WANG L, LI X, et al. Circulating lipoprotein (a) levels and health outcomes: phenome-wide mendelian randomization and disease-trajectory analyses [J]. *Metabolism*, 2022, 137: 155347.
- [20] 王梦艳, 刘杰, 黄聿, 等. 非血管性疾病与动脉粥样硬化: 内皮炎症和氧化应激的关键作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4): 287-296.
- WANG M Y, LIU J, HUANG Y, et al. Non-vascular diseases and atherosclerosis: the critical role of endothelial inflammation and oxidative stress [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(4): 287-296.
- [21] RIDKER P M, MOORTHY M V, COOK N R, et al. Inflammation, cholesterol, lipoprotein (a), and 30-year cardiovascular outcomes in women [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(22): 2087-2097.
- [22] SMALL A M, POURNAMDARI A, MELLONI G E M, et al. Lipoprotein (a), C-reactive protein, and cardiovascular risk in primary and secondary prevention populations [J]. *JAMA Cardiol*, 2024, 9(4): 385-391.
- [23] HARRIS E. High lipoprotein (a) may increase CVD risk even without inflammation [J]. *JAMA*, 2024, 331(10): 821.
- [24] 曹子彤, 陈彦君, 谈世铭, 等. 氧化型脂蛋白(a)通过抑制细胞色素 b 表达促进血管内皮细胞焦亡 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(7): 558-566.
- CAO Z T, CHEN Y J, TAN S M, et al. Oxidized lipoprotein (a) induces endothelial cell pyroptosis by inhibiting the expression of cytochrome b [J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(7): 558-566.
- [25] TARDIF J C, KOUZ S, WATERS D D, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26): 2497-2505.
- [26] RIDKER P M, MACFADYEN J G, EVERETT B M, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10118): 319-328.
- [27] TSIMIKAS S, WITZTUM J L. Oxidized phospholipids in cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(3): 170-191.
- [28] DÖRING Y, VAN DER VORST E P C, WEBER C. Targeting immune cell recruitment in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(11): 824-840.
- [29] XING Y, LIN X. Challenges and advances in the management of inflammation in atherosclerosis [J]. *J Adv Res*, 2025, 71: 317-335.
- [30] FERNÁNDEZ-GALLEGO N, CASTILLO-GONZÁLEZ R, MÉNDEZ-BARBERO N, et al. The impact of type 2 immunity and allergic diseases in atherosclerosis [J]. *Allergy*, 2022, 77(11): 3249-3266.
- [31] SAIGUSA R, WINKELS H, LEY K. T cell subsets and functions in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(7): 387-401.
- (此文编辑 文玉珊)