

· 综 述 ·

脂蛋白(a)与糖尿病肾病相关性的研究进展

王素果, 黄高忠*

(上海交通大学附属第六人民医院特需医疗科, 上海 200233)

【摘要】 大量证据表明, 脂蛋白(a) [LP(a)] 与冠心病、脑卒中和钙化性主动脉瓣狭窄等心脑血管疾病密切相关。随着研究的深入, 发现 LP(a) 与糖尿病肾病也有一定的相关性, 可能在其发生发展、临床诊断及治疗上发挥一定的作用。本文就脂蛋白(a) 的结构特点、遗传、代谢及与糖尿病肾病的相关性最新进展予以综述。

【关键词】 脂蛋白(a); 糖尿病肾病; 综述

【中图分类号】 R587

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.04.066

Progress on relationship between lipoprotein (a) and diabetic nephropathy

WANG Su-Guo, HUANG Gao-Zhong*

(Department of VIP Clinic, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 A lot of evidence indicates that lipoprotein(a) [LP(a)] is related closely to coronary heart disease, stroke, calcified aortic valve disease and other cardio-cerebrovascular disease. With further research, the relationship between LP(a) and diabetic nephropathy (DN) is also discovered. LP(a) may play a certain role in the occurrence, development, clinical diagnosis and treatment of DN. In this article, we review the recent research progress in LP(a), in aspects of its structure properties, genetics, metabolism, and correlation with DN.

【Key words】 lipoprotein (a); diabetic nephropathy; review

Corresponding author: HUANG Gao-Zhong, E-mail: huanggaozhong@126.com

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最为常见且严重的微血管病变并发症之一, 在糖尿病患者中的发病率为 20%~40%。目前 DN 发病机制尚不明确, 一旦进入临床 DN 期很难逆转。在我国, DN 是导致终末期肾衰竭 (end-stage renal disease, ESRD) 的第二大病因^[1]。寻求敏感可靠的标志物, 早诊断、早干预, 从而有效延缓 DN 的发生发展成为重要研究方向。脂蛋白(a) [lipoprotein (a), LP(a)] 是一种低密度脂蛋白类似颗粒, 普遍认为可能有致动脉粥样硬化、促炎、促血栓形成等作用, LP(a) 与 DN 的发生发展具有相关性^[2]。本文拟对 LP(a) 的结构、遗传、代谢及与 DN 的相关性等方面进行综述。

1 LP(a) 的基本介绍

1.1 基本结构

LP(a) 是一种富含胆固醇的特殊血浆成分,

于 1963 年由挪威遗传学家 Berg^[3] 首次提出并命名。LP(a) 主要由胆固醇、甘油三酯等脂质和载脂蛋白 B-100 (apolipoprotein B-100, ApoB-100) 构成, 结构类似于低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL), 并含有 LDL 中没有的载脂蛋白(a) [apolipoprotein (a), Apo(a)], 整个结构通过 ApoB-100 和 Apo(a) 之间的单链二硫键共价连接而成。LP(a) 结构部分类似于 LDL, 但因其特有的 Apo(a) 成分, 所以 LP(a) 在功能上又存在其特殊性。Apo(a) 是在肝脏合成的一种高度糖化的蛋白质, 由 LPA [LP(a) 基因] 编码, 含有特征性的 Kringle 环状结构, 是 LP(a) 发挥生物学功能的主要组分^[4]。

1.2 遗传特点

LP(a) 存在于人类、猿类、旧大陆猴子及欧洲、非洲的刺猬中, 但在常见的试验动物如鼠、猪、兔中未见表达^[4], 这给 LP(a) 的研究带来了挑战。LP(a) 水平主要由 LPA 基因决定^[5], 因该基因内的 Kringle IV-2

(KIV-2)亚型存在3~40个不等的动态拷贝数突变(copy number variation, CNV)。KIV-2拷贝数决定了LP(a)的分子质量和水平。KIV-2拷贝数越少, Apo(a)蛋白直径越小, LP(a)血清浓度越高^[6]。另外,基因组学发现,人类LPA基因上的单核苷酸呈多态性,如rs10455872、rs3798220和rs7770628显著影响Apo(a)中KIV-2的拷贝数,影响LP(a)的水平^[7]。且rs10455872还与2型糖尿病的发生相关^[8]。LP(a)浓度也受其他遗传变异影响,如启动子区五核苷酸TTTTA重复序列拷贝数变化及编码区C/T多态性等^[9]。总之,对LPA的遗传分析表明,LP(a)浓度是由KIV-2 CNV基因与该基因所有主链(包括CNV)中的单核苷酸多态性的相互作用决定的,而其他因素(如饮食、运动等)仅起很小的作用。

1.3 代谢途径

LPA主要在肝脏中转录,已有研究证明LP(a)中Apo(a)几乎完全在肝脏中合成,因为肝移植患者中Apo(a)异质体大小随供体基因型不同而变化,但LP(a)中Apo(a)和ApoB-100的组装位点仍存在争议^[4]。LP(a)代谢清除的主要模式和位点仍不清楚,目前普遍认为其主要通过肝脏清除,此外,肾脏也分担了一部分清除任务。Sechi等^[10]发现,肾损害患者的LP(a)升高。Kostner等^[11]指出,肾脏动脉血浆LP(a)浓度具有差异,且在人尿液中发现了Apo(a)碎片,这说明肾脏也承担一部分清除任务。Cain等^[12]通过检测放射性标记的LP(a)及LDL在转基因鼠不同组织中的分布情况,也证明了肾脏有一定的清除LP(a)作用^[12]。还有不同细胞类型的受体,如低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)、Toll样受体等在其中也发挥一定作用。但是似乎这些代谢途径对血浆LP(a)水平影响较小^[13]。

2 LP(a)与DN的研究进展

2.1 LP(a)与DN的相关性

目前普遍认为LP(a)是动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的独立危险因素。越来越多研究发现,LP(a)可能还是DN的独立危险因素。一项病例对照研究发现^[14],LP(a)水平从正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组到临床肾病组逐渐升高,在临床肾病组明显升高;Pearson相关分析显示,LP(a)与尿白蛋白排泄率(urine albumin excretion rate, UAER)呈正相关,提示以LP(a)为主的脂质代谢紊乱在DN的发生和发展进程中具有非常重要的作用,血清中LP(a)水平

越高,可能越容易发生临床肾病。Senba等^[15]进行了一项横断面研究,结果发现LP(a)水平越高,DN患病率越高。王蕾^[16]研究也支持该结果,认为糖尿病患者的LP(a)水平是其并发肾病的危险因素,随着血清LP(a)水平的升高,患者并发肾病的风险越高。由此看来血清LP(a)水平可能是糖尿病患者并发肾病的独立危险因素。

LP(a)在DN的进展中也发挥作用。Lin等^[17]对2118例无肾脏并发症的早期糖尿病患者随访5年,发现LP(a)浓度 ≥ 30 mg/dl的患者,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)以每年 $2.75 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的速度下降;而LP(a)浓度 < 30 mg/dl的患者,GFR的下降速度明显减缓[每年 $1.01 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$],表明LP(a)浓度水平可能加速DN的发生及进展。一项前瞻性、纵向、观察性队列研究^[18]随访了560例糖尿病患者,按LP(a)基线浓度三分位水平分成3组,平均随访10.1年,结果显示,高浓度LP(a)组($31.6 \sim 65.3$ mg/dl)比低浓度LP(a)组($4.6 \sim 8.8$ mg/dl)的eGFR每年的下降速率明显加快[(1.74 和 2.43) $\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$], $P < 0.001$],而且与低浓度LP(a)组相比,高浓度LP(a)组与DN发生发展呈显著相关($HR = 2.12$, 95%CI: $1.33 \sim 3.36$; $P = 0.001$);但中间浓度的LP(a)组($13.0 \sim 19.4$ mg/dl)的eGFR每年的下降速率在3组中最低[$1.49 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]。由此推断,LP(a)需达到一定的浓度才会加快DN的进展^[10]。

但也有人提出体内高浓度LP(a)是DN产生的结果。一方面DN患者发生蛋白尿或者腹膜透析治疗等因素导致体内蛋白的大量丢失可刺激肝脏代偿性合成蛋白质,与临床上一些减少尿蛋白或者改善肾功能的药物可降低患者血清LP(a)水平的特点相吻合;另一方面肾脏作为LP(a)分解代谢的场所,发生病理改变时可能对LP(a)排泄能力下降致使LP(a)升高;还有报道指出DN的微生态炎症反应状态可刺激LP(a)等释放。推测DN与LP(a)水平相互作用:一方面DN常常导致脂质代谢紊乱,可能升高LP(a)水平;另一方面,LP(a)可能为DN的独立危险因素,高水平LP(a)可能加快DN的发生及进展。

2.2 LP(a)参与DN发生发展的可能机制

DN的发生和发展可能是炎症、代谢和血流动力学等多因素的相互作用,目前具体机制尚不确切。LP(a)参与DN发生发展的机制可能如下。(1)改变血流动力学。肾脏富含血管,也是LP(a)发挥功能的主要结构,早年便有学者发现^[19],从血浆转移

到血管内皮过程中,LP(a)比LDL更容易停留在动脉壁内,能与多种细胞外基质(如纤维蛋白、防御蛋白等)结合。有证据表明^[20],LP(a)能促进单核细胞黏附及向内皮细胞迁移,从而形成更大的动脉粥样硬化斑块,导致血管狭窄。另外,LP(a)结构与纤维蛋白溶解酶原(plasminogen,PLG)高度同源,可竞争性地抑制PLG,阻断纤溶进程,并有增强凝血的作用^[21],易形成血栓堵塞血管。(2)形成炎症环境。炎症被认为是参与DN发生的中心环节。Sotiriou等^[22]在体外实验研究发现,Apo(a)是一种促炎分子,通过Apo(a)直接与白细胞 $\beta 2$ -整合蛋白MAC-1相互作用,从而促进炎症细胞的聚集。这与Callow等^[23]在转基因小鼠模型中证实的LP(a)中Apo(a)组分介导炎症细胞聚集的观点一致。另外,LP(a)含有的脂蛋白相关的磷脂酶A2通过结合炎症前期氧化磷脂(oxidized phospholipids,OxPL)介导促炎反应^[24]。说明LP(a)通过Apo(a)可能造成炎症环境。(3)致组织纤维化。LP(a)可增加TGF- β 的表达,促进成纤维细胞增生,引起不可逆的组织纤维化。(4)反馈性加重肾损害。DN时尿蛋白的丢失又会刺激肝脏合成LP(a)增多,从而形成恶性循环,使血清LP(a)水平随着肾损害的加重而升高。

2.3 LP(a)在DN患者中的临床应用

2.3.1 LP(a)有望成为DN疗效评估指标 DN患者根据分期不同可采用药物治疗、肾脏透析治疗甚至是肾移植手术。Rosas等^[25]发现肾移植术后LP(a)水平迅速下降(2周内平均下降35.3%),而且肌酐每降低50%,LP(a)降低10.6%,表明肾移植能有效纠正LP(a)相关脂质代谢紊乱,LP(a)作为急性时相蛋白可评估肾移植术的手术疗效。王亮等^[26]研究发现,DN组经前列地尔治疗后,显效56例、有效32例、无效12例,治疗有效率为88.00%,治疗有效者治疗后的血清LP(a)水平及其下降百分比明显低于治疗前和无效者,表明DN患者经前列地尔治疗后血清LP(a)水平下降,检测该指标变化可能作为评估其疗效有效性的重要指标。但有报道指出,DN患者透析治疗前后LP(a)改变的差异无统计学意义^[27]。LP(a)作为DN的疗效评估指标还需进一步研究。

2.3.2 LP(a)可能是DN患者发生心血管事件风险的影响因素 DN发展终点为ESRD,但实际上DN患者在进行肾脏替代治疗之前已死于心血管疾病或感染。肾脏疾病的心血管疾病风险增加与血清LP(a)水平升高有关^[28]。2014年在《循环》杂志上美国心脏病学会公布了一项多中心研究结果^[29],指

出LP(a)是心血管疾病风险的显著决定因素,研究中也表明高水平LP(a)是DN合并心血管疾病的独立危险因素。2016年Konishi等^[30]纳入了首次行经皮冠状动脉介入治疗术的慢性肾病患者904例,根据中位LP(a)水平将患者分为高水平组($n=454$)和低水平组($n=450$),并进行了4.7年的随访,结果发现高水平LP(a)是慢性肾脏病发生心血管事件风险的独立危险因素($HR=1.35$,95%CI:1.01~1.82; $P=0.04$)。由此可见,DN患者中发现LP(a)异常不应忽视,控制LP(a)水平可能降低DN患者心血管疾病发生风险。

3 展望

LP(a)是动脉粥样硬化的独立危险因素之一,也是衡量肾脏疾病脂代谢紊乱的重要标志,LP(a)变化与糖尿病微血管病变有一定关系。目前阶段来说,对于DN患者的管理,肾功能的进展轨迹比慢性肾病的发病阶段更为重要,DN作为糖尿病远期并发症最好是能早期发现、早期干预,LP(a)可能是其独立影响因素,或许将来可纳入DN诊断的参考指标。另外,DN患者有很高的ASCVD发生风险,也是其死亡的常见原因。LP(a)作为一种新型的检测指标,可能是ASCVD独立危险因素,对于预测ASCVD的发病风险有一定的参考意义,控制好DN患者的LP(a)水平可能降低其心血管事件发生率。最后,LP(a)与DN的预后也有一定的相关性,对于预测DN的进展轨迹有指导意义,但目前关于LP(a)与DN相关性的具体机制尚不确切,还需要大量的研究支持。

【参考文献】

- [1] 浦丹凤,王霞娟,马坚,等.糖尿病视网膜病变合并糖尿病肾病的危险因素及其预测价值[J].中华老年多器官疾病杂志,2019,18(1):30-35. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2019.01.007.
- [2] Pu DF, Wang XJ, Ma J, *et al.* Risk factors for diabetic retinopathy complicated with diabetic nephropathy and their predictive values[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2019, 18(1): 30-35. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2019.01.007.
- [3] Hopewell JC, Haynes R, Baigent C. The role of lipoprotein (a) in chronic kidney disease[J]. J Lipid Res, 2018, 59(4): 577-585. DOI:10.1194/jlr.R083626.
- [4] Berg K. A new serum type system in man — the LP system[J]. Acta Pathol Microbiol Scand, 1963, 59: 369-382. DOI:10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x.
- [5] Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, *et al.* Structure, function, and genetics of lipoprotein (a)[J]. J Lipid Res, 2016, 57(8): 1339-1359. DOI:10.1194/jlr.R067314.
- [6] Saleheen D, Haycock PC, Zhao W, *et al.* Apolipoprotein (a) isoform size, lipoprotein (a) concentration, and coronary artery

- disease; a mendelian randomisation analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(7): 524–533. DOI: 10.1016/s2213-8587(17)30088-8.
- [6] Lu W, Cheng YC, Chen K, *et al.* Evidence for several independent genetic variants affecting lipoprotein (a) cholesterol levels[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(8): 2390–2400. DOI: 10.1093/hmg/ddu731.
- [7] Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) concentrations, isoform size, and risk of type 2 diabetes; a Mendelian randomisation study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(3): 220–227. DOI: 10.1016/s2213-8587(13)70064-0.
- [8] Tolbus A, Mortensen MB, Nielsen SF, *et al.* Kringle IV type 2, not low lipoprotein(a), as a cause of diabetes: a novel genetic approach using SNPs associated selectively with lipoprotein(a) concentrations or with Kringle IV type 2 repeats[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(12): 1866–1876. DOI: 10.1373/clinchem.2017.277103.
- [9] Mooser V, Scheer D, Marcovina SM, *et al.* The Apo(a) gene is the major determinant of variation in plasma Lp(a) levels in African Americans[J]. *Am J Hum Genet*, 1997, 61(2): 402–417. DOI: 10.1086/514851.
- [10] Sechi LA, Zingaro L, De Carli S, *et al.* Increased serum lipoprotein(a) levels in patients with early renal failure[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129(6): 457–461. DOI: 10.7326/0003-4819-129-6-199809150-00006.
- [11] Kostner KM, Clodi M, Bodlaj G, *et al.* Decreased urinary apolipoprotein(a) excretion in patients with impaired renal function[J]. *Eur J Clin Invest*, 1998, 28(6): 447–452. DOI: 10.1046/j.1365-2362.1998.00319.x.
- [12] Cain WJ, Millar JS, Himebauch AS, *et al.* Lipoprotein(a) is cleared from the plasma primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein(a)[J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(12): 2681–2691. DOI: 10.1194/jlr.M500249-JLR200.
- [13] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, *et al.* Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor; current status[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(23): 2844–2853. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq386.
- [14] 魏雯, 涂梅, 陈彤, 等. 脂蛋白(a)对糖尿病肾病早期诊断和病情监测的意义[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(1): 52–55. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.01.013.
Wei W, Tu M, Chen T, *et al.* Value of serum lipoprotein(a) in diagnosing and monitoring early diabetic nephropathy[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2016, 32(1): 52–55. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.01.013.
- [15] Senba H, Furukawa S, Sakai T, *et al.* Serum lipoprotein(a) levels and diabetic nephropathy among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(5): 923–927. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.02.006.
- [16] 王蕾. 2型糖尿病患者血清脂蛋白(a)水平与糖尿病肾病的独立相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(11): 1667–1669. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.11.059.
Wang L. Independent correlation between serum lipoprotein(a) level and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Lab Med Clin*, 2017, 14(11): 1667–1669. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.11.059.
- [17] Lin J, Khetarpal SA, Terembula K, *et al.* Relation of atherogenic lipoproteins with estimated glomerular filtration rate decline: a longitudinal study[J]. *BMC Nephrol*, 2015, 16: 130. DOI: 10.1186/s12882-015-0122-5.
- [18] Yun JS, Ahn YB, Song KH, *et al.* Lipoprotein(a) predicts a new onset of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 2016, 33(5): 639–643. DOI: 10.1111/dme.12862.
- [19] Lundstam U, Hurt-Camejo E, Olsson G, *et al.* Proteoglycans contribution to association of Lp(a) and LDL with smooth muscle cell extracellular matrix[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(5): 1162–1167. DOI: 10.1161/01.atv.19.5.1162.
- [20] Nielsen LB. Atherogenicity of lipoprotein(a) and oxidized low density lipoprotein: insight from *in vivo* studies of arterial wall influx, degradation and efflux[J]. *Atherosclerosis*, 1999, 143: 229–243. DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00064-7.
- [21] Feric NT, Boffa MB, Johnston SM, *et al.* Apolipoprotein(a) inhibits the conversion of Glu-plasminogen to Lys-plasminogen; a novel mechanism for lipoprotein(a)-mediated inhibition of plasminogen activation[J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(12): 2113–2120. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03183.x.
- [22] Sotiriou SN, Orlova VV, Al-Fakhri N, *et al.* Lipoprotein(a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin[J]. *FASEB J*, 2006, 20(3): 559–561. DOI: 10.1096/fj.05-4857fje.
- [23] Callow MJ, Verstuyft J, Tangirala R, *et al.* Atherogenesis in transgenic mice with human apolipoprotein B and lipoprotein(a)[J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(3): 1639–1646. DOI: 10.1172/jci118203.
- [24] van der Valk FM, 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. DOI: 10.1161/circulationaha.116.020838.
- [25] Rosas S, Joffe M, Wolfe M, *et al.* Effects of renal replacement therapy on plasma lipoprotein(a) levels[J]. *Am J Nephrol*, 2008, 28(3): 361–365. DOI: 10.1159/000112225.
- [26] 王亮, 张莉, 张麦浪. 糖尿病肾病患者经前列地尔治疗前后 LP-a, Hcy 水平变化及与疗效的关系[J]. *河北医药*, 2019, 41(5): 683–686. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.05.010.
Wang L, Zhang L, Zhang ML. Changes of LP-a and Hcy levels in patients with diabetic nephropathy before and after treatment with alprostadil and their relationship with curative effects[J]. *Hebei Med J*, 2019, 41(5): 683–686. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.05.010.
- [27] Kimak E, Solski J, Janicka L, *et al.* Concentration of Lp(a) and other apolipoproteins in predialysis, hemodialysis, chronic ambulatory peritoneal dialysis and post-transplant patients[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2000, 38(5): 421–425. DOI: 10.1515/CCLM.2000.061.
- [28] Ma KL, Gong TK, Hu ZB, *et al.* Lipoprotein(a) accelerated the progression of atherosclerosis in patients with end-stage renal disease[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 192. DOI: 10.1186/s12882-018-0986-2.
- [29] Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, *et al.* Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER trial (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin)[J]. *Circulation*, 2014, 129(6): 635–642. DOI: 10.1161/circulationaha.113.004406.
- [30] Konishi H, Miyauchi K, Tsuboi S, *et al.* Plasma lipoprotein(a) predicts major cardiovascular events in patients with chronic kidney disease who undergo percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 205: 50–53. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.12.007.