

Lp(a)：傳統風險評估之外的下一個重點

台北慈濟醫院心臟內科 林雙金

根據衛生福利部於民國112年國人死因統計結果，心血管疾病高居台灣人主要死因第二位¹。儘管目前對傳統心血管風險因子已有相當了解，但實際上對於持續性風險(persistent risk)²，仍然有未滿足之處。雖然降低LDL-C以及管理高血壓、糖尿病等傳統風險因子已顯著成效，但臨床經驗依舊發現，仍有一部分病人在風險因子控制良好的情況下，依然發生心血管事件，透露出除傳統風險因子之外，仍有其他風險因子未被納入考慮。其中Lp(a)被認為是一個獨立致動脈粥狀硬化的心血管風險因子³，估計全世界大約有14億人的Lp(a)過高⁴，因此，提升對Lp(a)的認識與重視，成為當前心血管疾病預防與管理中不可或缺的一環。

Lp(a)是一種類似LDL的粒子，其結構由一個包裹富含脂質核心的ApoB顆粒，並透過雙硫鍵與一個Apo(a)顆粒結合而成（圖一）。Apo(a)上具有名為kringles的結構域，每個Apo(a)分子皆含有KIV₁至KIV₁₀的拷貝，其中KIV₂的拷貝數存在可變性，因此形成大小不一的異質型態。由於KIV₂重複次數的差異，人類血液中存在超過40種不同的Lp(a)異質型態。研究證實，KIV₂拷貝數較少時，會使Apo(a)蛋白較短，進而導致血漿中Lp(a)濃度相對升高（圖一）。此外，Lp(a)濃度90%以上由LPA基因所決定，環境因素如飲食與運動影響極微，因此其濃度在個體一生中相對穩定⁵⁻⁶。

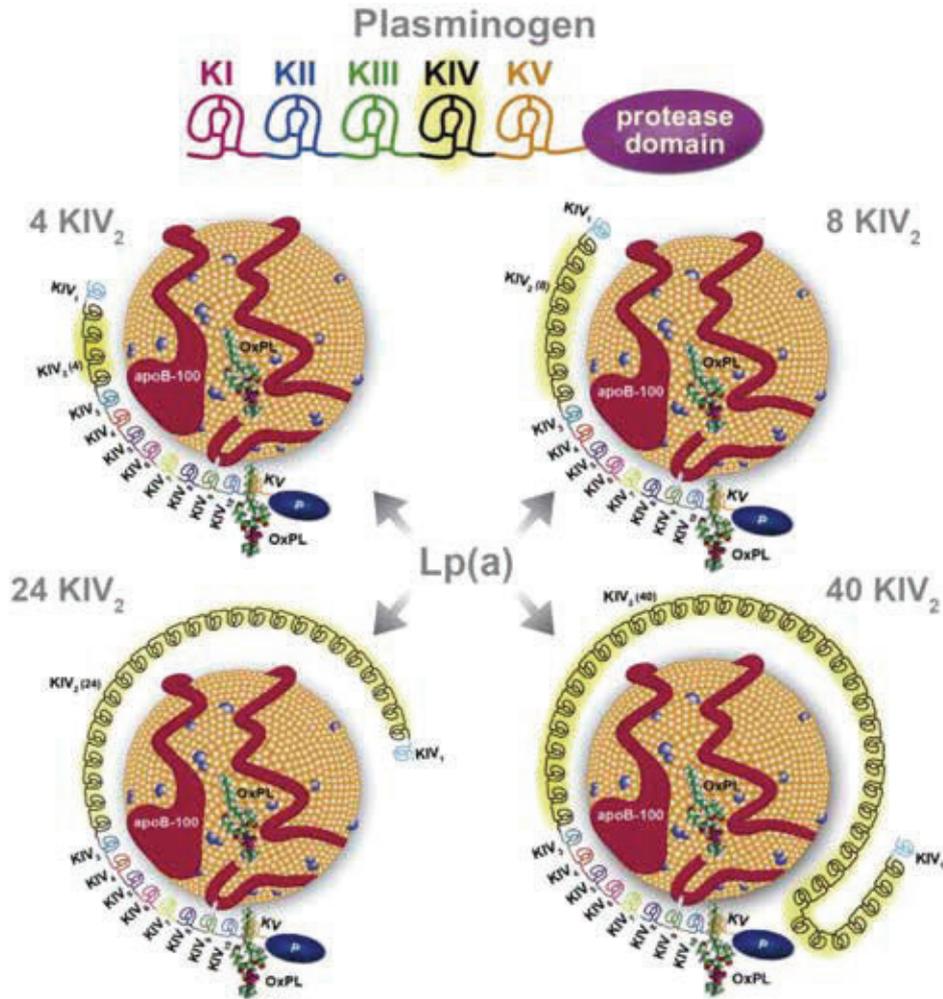
Lp(a)的致病機轉被認為是其促進動脈粥狀硬化、促發炎及促鈣化等多重效應所共同造成的。Lp(a)雖帶有與LDL相同由ApoB媒介

的心血管風險，但Björnson等人最近發表的一項孟德爾隨機化分析指出，Lp(a)的致粥狀硬化性可達LDL的六倍⁶⁻⁷，顯示其致病性不能僅以ApoB相關效應來解釋。Lp(a)因其Apo(a)特有的結構以及所攜帶的氧化磷脂，額外帶來心血管疾病風險（圖二）。Lp(a)透過Apo(a)與血小板上蛋白酶活化受體1(PAR-1, protease-activated receptor 1)的交互作用，以及由於其結構與纖維溶解酶原相似所產生Lp(a)還額外承載了由Apo(a)特有結構與氧化磷脂帶來的風險的抗纖維溶解效應，促進動脈粥狀硬化血栓形成。

Lp(a)所攜帶的氧化磷脂會透過單核球的聚集與活化，導致動脈壁發炎。Lp(a)也會促進單核球分泌更多發炎性細胞激素，使得單核球更易於附著於血管內皮，並穿越內皮層進入血管壁。最後，研究認為Lp(a)也在主動脈瓣鈣化中扮演關鍵角色。當主動脈瓣經機械性損傷後內皮受損，Lp(a)可透過Apo(a)上的賴氨酸結合位點與瓣膜組織結合。隨後，Lp(a)及其攜帶的氧化磷脂會進入內皮下空間，透過多種互補性途徑引發發炎與鈣化，包括泡沫細胞形成、巨噬細胞凋亡、膽固醇微晶沉積，以及促使瓣間細胞表現成骨基因、進而轉化為類骨

表一 與Lp(a)過高相關的心血管疾病⁴

1. 心肌梗塞 (Myocardial infarction)
2. 主動脈瓣狹窄 (Aortic stenosis)
3. 缺血性中風 (Ischemic stroke)
4. 周邊動脈疾病 (Peripheral artery disease)



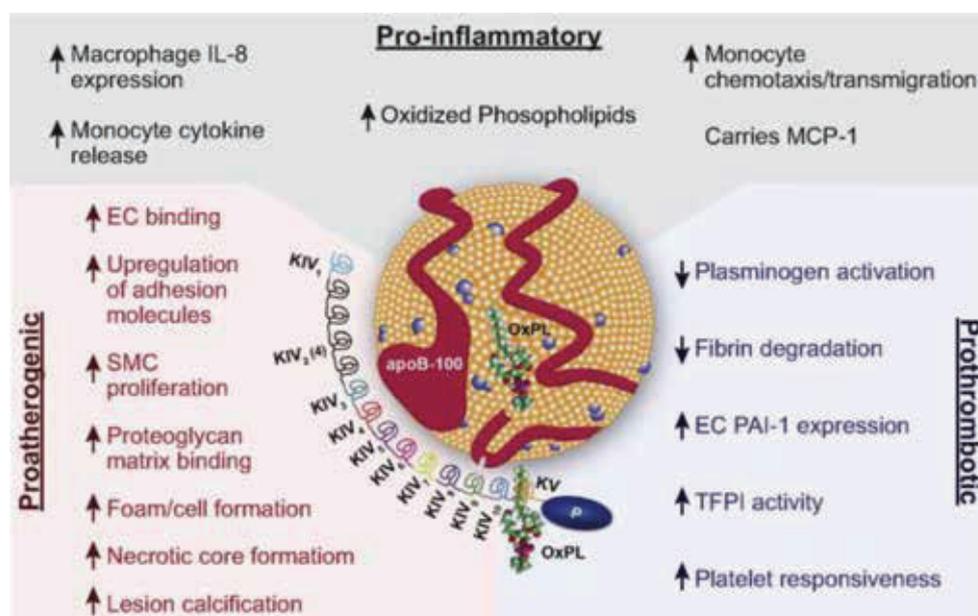
圖一 Lp(a)由ApoB-100與Apo(a)以共價鍵結合而成。Apo(a)包含10種KIV重複亞型，由 KIV₁單一拷貝、多個 KIV₂拷貝，以及KIV₃₋₁₀ 各一個拷貝所組成，並附帶KV及一個不具活性的類蛋白酶區域。在此例中，展示了含有4、8、24與40個KIV₂拷貝的Apo(a)異構型，分別對應於13、17、33與49個KIV重複總數。此外，OxPL可共價鍵結於Apo(a)，亦可溶解於ApoB-100中¹。

細胞。升高的Lp(a)水平促進了非鈣化壞死核心薄纖維帽冠狀動脈斑塊的發展與進展，這類斑塊特別容易破裂，且在促發炎環境下風險更高。Lp(a)在多項流行病學與遺傳研究中，已被確認為一項獨立且強力的心血管風險因子。根據一項包含超過5萬人、平均追蹤期間達15

年的前瞻性研究指出，Lp(a)濃度愈高，未來罹患心血管疾病的風險愈高，尤其當Lp(a)濃度高於50mg/dL時，風險提升更為顯著⁸。

Lp(a)冠狀動脈疾病與心肌梗塞

近年來，越來越多大型研究，包括族群研究、全基因體關聯研究與孟德爾隨機化分



圖二 Lp(a)在動脈粥樣硬化中的致病機轉示意圖。左側顯示其促動脈粥樣硬化作用(Pro-atherogenic)，包括與血管內皮結合、平滑肌細胞增殖、細胞外基質結合、泡沫細胞形成、壞死核心形成及鈣化等。上方顯示其促發炎作用(Pro-inflammatory)，如活化巨噬細胞IL-8表現、單核球細胞激素釋放、趨化與移行，以及攜帶OxPL。右側則為促血栓作用(Pro-thrombotic)，包括降低纖維蛋白溶解及增加血小板反應性等¹。

析，一致證實Lp(a)是一個獨立、基因調控，且具有因果關係的心血管風險因子，特別與冠狀動脈疾病與心肌梗塞密切相關。一項納入超過12萬人的統合分析也證實，高Lp(a)跟冠狀動脈疾病和心肌梗塞的發生率有明顯關聯，而且這種關聯是獨立存在的，不受其他傳統危險因子影響⁸。進一步的研究來自丹麥哥本哈根團隊，他們分析了超過4萬人的資料，研究發現Lp(a)濃度升高與心肌梗塞風險增加有明顯關聯，且Lp(a)濃度與Apo(a)上的KIV₂拷貝數成反比，而KIV₂拷貝數越少的人，心肌梗塞的風險也明顯升高，此結果首次證實LPA基因

型與心肌梗塞之間的因果關係⁵。此外，利用孟德爾隨機化的分析方法，進一步證實：降低Lp(a)濃度，確實能減少冠心病的發生率⁹，顯示Lp(a)不僅是風險標記，更可能是未來治療的重要標靶。

Lp(a)主動脈瓣狹窄

早期的觀察研究發現，非風濕性主動脈瓣狹窄患者的瓣膜組織中，富含脂質、鈣質與發炎細胞，推翻了主動脈瓣狹窄僅為單純老化退化的傳統看法。進一步的組織學分析證實，這些病變內含有Apo(a)與ApoB等脂蛋白，首次建立了循環中脂蛋白與主動脈瓣狹窄發生之間

的潛在機轉連結。隨後的流行病學研究也提供支持性證據。像是Gotoh等人進行的病例對照研究顯示，Lp(a)濃度較高(≥ 30 mg/dL)的人，主動脈瓣硬化的盛行率更高¹⁰。綜合目前資料，高Lp(a)可能透過先前提到的鈣化機轉與主動脈瓣狹窄的發生有明確因果關係，也可能促進疾病進展。然而，要明確證實降低Lp(a)是否能延緩主動脈瓣狹窄惡化，仍需更多高品質臨床試驗。正在進行的FRONTIER-CAVS試驗，將針對這個假說進行直接驗證。

Lp(a)與缺血性中風

Lp(a)與缺血性中風之間的關聯性在過去研究中呈現不一致的結果，EPIC-Norfolk與PRIME兩項大型前瞻性研究均未發現Lp(a)與中風風險有顯著關聯。然而在Smolders等人的統合分析（合併31項研究、56,010名受試者）顯示，中風患者的Lp(a)濃度顯著高於對照組(RR 1.22；95% CI, 1.04–1.43)。哥本哈根研究則提供了最有力的證據，在6萬餘名白人族群中，觀察到Lp(a)濃度及高風險基因型與缺血性中風具因果關聯¹¹。整體來看，儘管Lp(a)與中風的關聯性較其與冠心病為弱，但累積證據已強化Lp(a)在特定族群中對中風風險的重要性。

Lp(a)與周邊動脈疾病

目前關於Lp(a)與周邊動脈疾病的研究，雖然數量相對少於冠狀動脈疾病或主動脈瓣狹窄，但已有足夠證據支持兩者之間存在因果關係。在丹麥哥本哈根總體研究中，追蹤了超過

10萬名成人，發現Lp(a)升高會增加罹患周邊動脈疾病的風險。具體來說：Lp(a)位於99百分位以上的人，發生周邊動脈疾病的風險是低於50百分位者的約3倍。此外，基因分析也發現，攜帶高風險LPA基因型（如KIV₂拷貝數較少）的人，同樣有較高的周邊動脈疾病風險。進一步透過孟德爾隨機化分析，證實這種關聯是具有因果關係的¹²。總結來說，高Lp(a)濃度會增加周邊動脈疾病的發生風險。

Lp(a)在臨床指引中的最新地位

隨著越來越多證據證實Lp(a)是動脈粥狀硬化性心血管疾病及主動脈瓣狹窄的因子，全球主要心血管學會也逐步將Lp(a)納入臨床指引建議。

現行治療藥物對Lp(a)的影響

目前臨床上使用的降血脂藥物中，部分雖然對Lp(a)有益處，但並非專門針對Lp(a)設計。

Statin

作為最廣泛使用的降膽固醇藥物，已知能有效降低LDL-C，但卻可能使血漿Lp(a)濃度輕微上升（約增加10%）。儘管如此，對於Lp(a)升高的患者，透過降低LDL-C仍然可顯著減少心血管事件發生，顯示積極管理其他心血管危險因子依然重要。

Niacin

過去被視為能增加高密度脂蛋白膽固醇及降低三酸甘油脂的藥物，亦曾顯示可使

表二 各大心血管學會對Lp(a)的篩檢建議比較表

協會名稱	建議篩檢族群
歐洲心臟學會/歐洲動脈硬化學會 (ESC/EAS)	- 所有成年人（至少一次） - 年輕發生缺血性中風者 - 有早發ASCVD或不明高Lp(a)家族史者 - 家族性高膽固醇血症(FH)患者 - 直系親屬已知有高Lp(a)者（建議 cascade screening）
加拿大心臟學會(CCS)	- 所有進行首次血脂檢查者 - Lp(a)≥50mg/dL（或≥100 nmol/L）者，應積極控制其他風險因子
美國國家脂質協會	- 所有成年人（至少一次）
美國心臟學會/美國心臟協會 (ACC/AHA)	- 有早發ASCVD的家族史者 - 有ASCVD但無其他主要危險因子者

註：Lp(a)濃度換算時，1 mg/dL約等於2.4 nmol/L。

表三 建議接受Lp(a)檢測的族群分類

1. 有早發性心血管疾病家族史者
2. 有心血管疾病，但無其他明顯危險因子者
3. 年輕即發生缺血性中風者
4. 家族性高膽固醇血症患者
5. 所有成年人至少應檢測一次

Lp(a)濃度下降約20%。然而，大型隨機臨床試驗如AIM-HIGH試驗指出，雖然Niacin能降低Lp(a)，但並未顯著改善心血管結果試驗 (cardiovascular outcome trial)，因此目前臨床上使用niacin以控制Lp(a)的策略已不再被廣泛推薦。

Mipomersen/Lomitapide

Mipomersen是一種針對ApoB的反義寡核苷酸(Antisense oligonucleotides, ASOs)，可抑

制所有ApoB相關脂蛋白（包括LDL、VLDL及Lp[a]）的生成。在臨床試驗中，Mipomersen能使LDL-C降低30–50%，同時使Lp(a)濃度下降約20–30%。Lomitapide則為微粒體三酸甘油酯轉移蛋白(MTP)抑制劑，通過抑制肝臟與小腸中ApoB含脂脂蛋白的組裝，也達到降低LDL-C與Lp(a)的效果。儘管兩者在降低血脂方面展現良好效果，但因副作用如肝功能異常、脂肪肝變化風險較高，加上整體耐受性不佳，至今其臨床應用受到極大限制。目前mipomersen與lomitapide主要限用於治療同合子型家族性高膽固醇血症等極高風險且其他治療無效的病患族群，並非常規使用於一般高Lp(a)患者。

PCSK9 inhibitor

PCSK9抑制劑目前包含小干擾RNA(siRNA)療法與單株抗體療法兩大類。其中，inclisiran

為近年新興小干擾RNA藥物，透過抑制肝臟內PCSK9的合成，達到降低LDL的效果。Inclisiran每半年施打一次，具備長效且高順從性的優勢。根據ORION系列臨床試驗資料，Inclisiran除有效降低LDL-C外，也可使Lp(a)濃度下降約20%¹³。單株抗體類PCSK9抑制劑，包括evolocumab與alirocumab，則透過中和循環中的PCSK9蛋白，間接增加肝細胞表面LDL受體表現，促進LDL-C清除。臨床試驗FOURIER與ODYSSEY顯示，這些藥物除了顯著降低LDL-C外，亦能使Lp(a)濃度下降約20–30%。進一步的分析指出，在基線Lp(a)較高的患者中，PCSK9抑制劑治療後心血管事件風險的降低幅度更為明顯，且Lp(a)下降與臨床獲益呈正相關。

Apheresis

Lipoprotein apheresis目前是唯一經美國FDA核准，可針對Lp(a)顯著降低的治療方式。此技術透過物理方式直接去除血液中的ApoB及其相關脂蛋白，包括Lp(a)，單次治療後Lp(a)濃度可降低約70%。觀察性資料，如德國Lipoprotein Apheresis Registry報告，顯示接受apheresis的患者，心血管事件發生率有明顯下降。然而，由於缺乏隨機對照試驗，目前無法確立apheresis對心血管結局改善的直接因果關係。此外，apheresis需定期進行，費用高昂且資源受限，因此主要適用於極高風險且其他藥物無法有效控制的患者，如極高Lp(a)合併顯著動脈粥狀硬化者。

開發中Lp(a)藥物

Antisense Oligonucleotides(ASOs)

反義寡核苷酸是一類能夠選擇性結合目標mRNA，促進其降解，從而阻斷蛋白質合成的單股核酸分子。應用於Lp(a)治療上，單股反義寡核苷酸藥物如pelacarsen能夠專一性降解LPA mRNA，抑制Apo(a)蛋白生成，有效降低血漿中Lp(a)濃度。Pelacarsen採用GalNAc修飾技術，增強對肝細胞的選擇性，大幅提升療效與安全性。

二期臨床試驗顯示，Pelacarsen能依劑量依賴性地降低Lp(a)濃度，最高可達80%以上¹⁴。目前正在進行HORIZON Phase 3大型臨床試驗，以評估其對心血管事件的影響。此外，Pelacarsen亦正在FRONTIER-CAVS研究中，探討其在主動脈瓣狹窄進展中的潛在延緩作用。

Small Interfering RNAs(siRNAs)

Small interfering RNAs為雙股RNA分子，能透過RNA-induced silencing complex(RISC)專一性辨識並降解目標mRNA，達到持續抑制蛋白質合成的效果。用於Lp(a)治療上，GalNAc修飾的siRNA，如olpasiran、zerlasiran以及lepodisiran，均已在早期臨床試驗中展現出顯著且持久的Lp(a)降低效果。Olpasiran在第一期臨床試驗中，單次給藥即可使Lp(a)降低達90%，且效果可維持3至6個月¹⁵；OCEAN(a)-DOSE二期試驗證實在ASCVD患者中亦可持續大幅降低Lp(a)，且耐受性良好¹⁶。Zerlasiran

表四 針對Lp(a)的主要新興藥物一覽表

藥物名稱	機轉	試驗名稱	目標族群
Pelacarsen	Anti-Apo(a) ASO	HORIZON (Phase 3)	Lp(a)≥70 mg/dL，已確診ASCVD（心肌梗塞、中風或周邊動脈疾病）
Pelacarsen	Anti-Apo(a) ASO	CAVS (Phase 2)	Lp(a)≥175 nmol/L，輕至中度主動脈瓣狹窄，心血管風險控制良好者
Olpasiran	Anti-Apo(a) siRNA	OCEAN(a) (Phase 3)	Lp(a)≥200 nmol/L，已確診ASCVD（心肌梗塞、血管重建且有額外一個以上風險因子）
Zerlasiran	Anti-Apo(a) siRNA	ALPACAR-360 (Phase 2)	Lp(a)≥125 nmol/L，BMI 18–32，高ASCVD風險患者
Lepodisiran	Anti-Apo(a) siRNA	ACCLAIM-Lp(a) (Phase 3)	Lp(a)≥175 nmol/L，已確診ASCVD或高風險初次事件族群（含FH或多重風險因子）
Muvalaplin	口服小分子抑制劑（抑制ApoB與Apo(a)結合）	ALPACA (Phase 2)	Lp(a)≥175 nmol/L，穩定使用降脂或內分泌治療藥物者，BMI 18.5–40

註：Lp(a)濃度換算時，1 mg/dL約等於2.4 nmol/L。

與lepodisiran也已分別完成第一、二期試驗，顯示相近的降幅效果，未來大型第三期臨床試驗，包括OCEAN(a)與ACCLAIM-Lp(a)試驗，將進一步驗證這類藥物在高風險族群中的心血管保護效益。

Muvalaplin

Muvalaplin為以小分子口服方式干擾Lp(a)合成的藥物，機轉為阻斷ApoB與Apo(a)之間形成的雙硫鍵結合，從而防止Lp(a)粒子的生成。不同於ASO與siRNA皆需注射給藥，Muvalaplin具備口服給藥的便利性。

在Phase 1臨床試驗中，Muvalaplin在健康受試者中顯示可使Lp(a)濃度降低65%。整體耐受性良好，僅有輕微、暫時性的纖維溶酶原活性下降，且不影響其他脂蛋白濃度。儘管早期

數據令人期待，目前仍需進一步透過Phase 2與Phase 3試驗確認其在高Lp(a)族群中的長期心血管保護效果。

台灣Lp(a)檢測現況

台灣目前已具備Lp(a)檢測能力，且自2012年起健保已將此項檢驗納入給付（診療項目代碼：12164B，支付點數：275）。多數大型醫療院所及部分健康檢查中心皆已可提供Lp(a)檢測，整體可近性正逐步提升；若醫療單位尚未具備此檢測能力，亦可透過檢驗科協助進行安排。根據統計資料，民國113年Lp(a)檢驗量約為53,099件，同期LDL檢驗量則高達15,875,882件¹⁷，約為Lp(a)檢驗量的300倍。此一明顯差距反映出，儘管Lp(a)已被確認為獨立的心血管風險因子，在臨床實務中仍常被忽

略，潛在高風險患者未能及早識別。

結語

由於目前市面上尚無針對Lp(a)的特異性治療藥物，對於Lp(a)濃度升高的患者，建議應優化可調整的心血管危險因子控制，例如積極管理LDL-C，同時維持健康的生活型態，包括均衡飲食與規律運動。此策略已被證實能有效降低高Lp(a)患者的整體心血管風險，特別是在尚無專一治療選項的情況下，具有實質臨床價值。根據國際指引趨勢，特別是歐洲心臟學會及歐洲動脈硬化學會建議，針對年輕即發生缺血性中風者、有早發ASCVD或不明原因高Lp(a)家族史者，以及家族性高膽固醇血症患者，應優先進行Lp(a)檢測。同時，歐洲心臟學會及歐洲動脈硬化學會、加拿大心臟學會與美國國家脂質協會亦一致建議，所有成年人至少應於一生中篩檢一次Lp(a)，以利早期識別高風險族群，並及早介入管理。隨著新興治療策略（如反義寡核苷酸、小干擾RNA、口服小分子抑制劑）快速發展，臨床醫療界對於Lp(a)的重要性正持續提升，檢測需求亦呈現穩定成長的趨勢。展望未來，隨著醫療人員對

縮寫表

英文縮寫	全名	中文全名
Apo(a)	apolipoprotein (a)	脂蛋白(a)
ApoB	apolipoprotein B	脂蛋白B
ASO	Anti-sense nucleotide	反義寡核苷酸
Lp(a)	Lipoprotein (a)	脂蛋白小a
OxPL	Oxidized phospholipid	氧化磷脂
siRNA	Small interference RNA	小干擾RNA

Lp(a)臨床意義的持續深化認識，加上檢測技術的標準化與普及推動，相信將有更多潛在高風險患者能夠及早被篩檢並接受適當管理，進一步優化心血管疾病的預防與治療成效。

參考文獻

1. 衛生福利部112年國人死因統計結果。
2. Sotirios T: A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(6): 692-711.
3. Børge GN, John C, Ray K, et al: Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31(23): 2844-53.
4. Khalil A, Alexis B, George T: Lp(a) A clinical review *Clin Biochem* 2025 Jun ; 137: 110929.
5. Robert C, John FP, Jemma CH, et al: Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009; 361(26): 2518-28.
6. Rosenson RS, Koschinsky ML, Nordestgaard BG, et al: Hypercholesterolemia, Hyperlipoprotein(a), Hypertriglyceridemia, and Low HDL. In: Fuster V, Narula J, Vaishnava P, Leon MB, Callans DJ, Rumsfeld JS, Poppas A. eds. *Fuster and Hurst's The Heart*, 15e. McGraw-Hill Education; 2022. Accessed May 15, 2025.
7. Antonio G, Simone F, Marco S, et al: Lipoprotein(a) as a pharmacological target:

- premises, promises, and prospects. *Circulation* 2025 Feb 11; 151(6): 400-15.
8. Sebhat E, Stephen K, Perry PL, et al: Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302(4): 412-23.
9. Claudia L, Florian K, Lp(a)-GWAS-Consortium: Estimation of the required lipoprotein(a)-lowering therapeutic effect size for reduction in coronary heart disease outcomes: a Mendelian randomization analysis, *JAMA Cardiol* 2019 Jun 1; 4(6): 575-9.
10. Gotoh T, Kuroda T, Yamasawa M, et al: Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (the JMS Cardiac Echo and Cohort Study). *Am. J. Cardiol* 1995; 76 (12): 928-32.
11. Anne L, Børge GN, Pia RK: Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol* 2019 Jul 9; 74(1): 54-66.
12. Aniruddh PP, Minxian W, James PP, et al: Lp(a) (Lipoprotein[a]) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large national biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; 41(1): 465-74.
13. Scott RW, Ray KK, Frederick JR et al: Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2021 Mar 9; 77(9): 1182-93.
14. Sotirios T, Ewa KP, Ioanna GB, et al: Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2020 Jan 16; 382(3): 244-55.
15. Michael K, Patrick M, Seth JB, et al., Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a). *Nat. Med* 2022; 28 (1): 96-103.
16. Michelle LO, Robert SR, Baris G, et al: Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2022; 387 (20): 1855-64.
17. 健保署 (2025年4月29日)。民眾版全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準。取自 <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-5039-b2256-3030-1.html> ㊦

