

脂蛋白脂酶降解与代谢异常性疾病

成海鹏, 尹卫东, 唐朝克

(南华大学心血管病研究所 动脉硬化湖南省重点实验室 湖南省分子靶标新药研究协同创新中心
医学研究中心, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 脂蛋白脂酶; 溶酶体降解; 动脉粥样硬化; 糖尿病心肌病; 肥胖

[摘要] 脂蛋白脂酶(LPL)的蛋白降解是调节机体 LPL 水平的重要途径之一, 新近研究发现 LPL 降解受到多种相关蛋白的调控, LPL 的降解过程主要包括细胞内降解和细胞外降解两部分。LPL 的细胞内降解主要是相关蛋白调控新生的 LPL 转移到溶酶体中降解; LPL 的细胞外降解包括细胞外成熟的 LPL 和循环中的 LPL 降解两个过程, 主要是 LPL 被重新摄取或转运至细胞内, 随内体聚集到溶酶体降解。因此, 本文针对不同时期的 LPL 降解及其调控进行归纳整理, 并阐述 LPL 降解与代谢异常性疾病之间的关系。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Lipoprotein lipase degradation and metabolic disorders

CHENG Hai-Peng, YIN Wei-Dong, TANG Chao-Ke

(Institute of Cardiovascular Disease, University of South China & Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province & Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study & Medical Research Center, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Lipoprotein lipase; Lysosomes degradation; Atherosclerosis; Diabetic cardiomyopathy; Obesity

[ABSTRACT] Lipoprotein lipase (LPL) degradation is one of the important ways to regulate the level of LPL. Recently, it has been found that LPL degradation is regulated by a variety of related proteins, the process of LPL degradation mainly includes two parts: intracellular degradation and extracellular degradation. The intracellular degradation of LPL means a large amount of newborn LPL which were transferred to the lysosome for degradation via the related proteins. The extracellular degradation of LPL means mature LPL which were re-uptaked or transported into the cell under the action of the related proteins, and then gathered into lysosomal for degradation. This article will review the LPL in the process of LPL protein synthesis, transportation and biological functions, and then elucidate the relationship between its degradation and metabolic syndrome.

脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)是调节脂质代谢的关键酶, 主要在脏器实质细胞如心肌细胞、骨骼肌细胞、脂肪细胞以及巨噬细胞等合成和分泌^[1], LPL 通过水解血浆中富含甘油三酯的脂蛋白(triglyceride-rich lipoproteins, TRL)如乳糜微粒(chylomicron, CM)和极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL), 为机体组织提供游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)氧化供能。LPL 表达受多种因素的调控, 其中

LPL 蛋白的降解是 LPL 表达调控的主要途径之一, 对机体 LPL 的产生、分布以及血浆甘油三酯水平具有重要作用。LPL 降解过程主要包括细胞内降解和细胞外降解两部分。LPL 细胞内降解主要是在新生 LPL 的合成和加工过程中受到相关蛋白调控, 新生 LPL 大量转移到溶酶体中进行降解。LPL 细胞外降解包括细胞外成熟的 LPL 和循环中的 LPL 降解两个过程, 主要是分泌至胞外的成熟 LPL 在相关蛋白作

[收稿日期] 2016-12-26

[修回日期] 2017-02-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81270269、81370377、81570408); 南华大学分子靶标新药研究协同创新中心研究生创新性实验项目(0223-0002-D0033)

[作者简介] 成海鹏, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治, E-mail 为 chenghp69@126.com。通讯作者尹卫东, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail 为 wdy20042004@126.com。通讯作者唐朝克, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail 为 tangchaok@qq.com。

用下被重新摄取或转运至细胞内,随内体聚集到溶酶体降解。改变 LPL 降解状态,LPL 蛋白水平会出现明显波动,最终导致血浆甘油三酯水平升高或降低,具有重要的生理学和病理学意义。因此,本文对 LPL 降解及其调控作一较全面的综述。

1 LPL 的产生与作用

LPL 是一种分泌型糖蛋白,成熟的同型二聚体 LPL 与肝素具有高亲和力。编码 LPL 的基因经转录后由粗面内质网合成加工生成高甘露糖寡糖形式的新生 LPL,粗面内质网合成的 LPL 为无活性的单体形式,在脂肪酶成熟因子 1 (lipase maturation factor 1, LMF1) 的作用下折叠成头对头形式的同型二聚体,这一过程还需要分子陪伴如钙联结蛋白、钙网蛋白的作用^[2]。新合成的 LPL 存留在核周围内质网,随后,新生 LPL 从其合成位点转运到内质网的细胞质面,随后异位到高尔基体上,其中天冬酰胺基团发生糖基化修饰后生成复合寡聚糖形式的活性二聚体 LPL,经高尔基体分选整理,转运至分泌小泡中,蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、蛋白激酶 D (protein kinase D, PKD) 以及丝氨酸-苏氨酸激酶在 LPL 分泌小泡形成过程中发挥重要作用,分泌小泡最终与细胞膜融合以胞吐的形式将 LPL 分泌至胞外。分泌至细胞外的 LPL 首先与细胞膜表面的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖 (heparan sulfate proteoglycan, HSPG) 结合暂时储存在细胞膜上^[2-3],内皮细胞分泌的乙酰肝素酶可以将 LPL 从实质细胞膜上的 HSPG 上解离下来,裂解释放后,游离的 LPL 在静电引力的作用下与糖基化磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1 (glycosylated phosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1, GPIHBP1) 结合,经 GPIHBP1 介导横跨内皮细胞转运至毛细血管内皮细胞腔面并锚定在内皮细胞表面,LPL 与 HSPG 和 GPIHBP1 共同构建形成脂解平台,捕获并结合血浆中游离的 TRL,发挥其水解甘油三酯的功能^[4]。

LPL 除了可以发挥水解酶的作用外,还具有非酶学的功能,越来越多的研究表明实质细胞表面的 LPL 还可以发挥非酶的“分子桥”作用。在肌肉细胞和脂肪细胞膜表面的 LPL 可以与细胞膜脂蛋白相关受体结合形成复合物,能够介导游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 等脂解产物进入细胞进行氧化功能和脂肪的重新合成;血管壁巨噬细胞表面的 LPL 还可以增加某些修饰的脂蛋白,诸如氧化型低密度脂蛋白、乙酰化低密度脂蛋白等在巨噬细胞表

面滞留与黏附,促进巨噬细胞摄取和吞噬这些脂蛋白,导致巨噬细胞泡沫化,从而促进泡沫细胞的形成以及炎症反应的发生。在肾脏(特别是在肾小球)的血管内皮中,LPL 具有强烈的免疫原性;在大脑中,LPL 通过运送胆固醇和脂质参与损伤后突触重塑;在乳腺细胞中,绝大多数的 LPL 以分泌蛋白的形式释放到血浆中,部分 LPL 具有促进乳脂储存的作用;在脂肪组织中,LPL 作为脂肪细胞分化的标记基因,对体重变化和脂肪分布具有直接调控作用^[5-6]。

2 LPL 的降解与调控

2.1 LPL 的细胞内降解

细胞内 LPL 的降解过程受到多种因素调节,SEL1L 是 E3 连接酶 Hrd1 在内质网相关降解 (endoplasmic reticulum associated degradation, ERAD) 过程中必要的衔接蛋白,SEL1L 能够在稳定 LPL 二聚体的同时与 LMF1 和 LPL 共同构成 SEL1L-LPL-LMF1 复合物介导 LPL 分泌出内质网,在 LPL 的成熟过程中发挥了重要作用,此外,SEL1L 还能影响机体脂肪的分布^[7]。研究发现,脂肪细胞 SEL1L 的缺乏不仅导致 ERAD 障碍和未折叠蛋白元件 (unfolded protein response, UPR) 激活,也会造成 LPL 在细胞内滞留和餐后血浆甘油三酯水平升高。在缺乏 SEL1L 的情况下,LPL 被保留在 ER 中形成蛋白质聚合物,聚合物能够抵抗内质网相关降解过程,最终通过内质网自噬降解。SEL1L 基因敲除小鼠经高脂饮食喂养 16 周后,基因敲除小鼠肝脏的重量和肝脏总甘油三酯水平明显高于 WT 小鼠,敲除小鼠血清甘油三酯水平也是显著升高的^[7]。

转运至高尔基体的 LPL 一部分经过糖基化修饰后分泌到胞外,而高尔基体中的另一部分非活性 LPL 则与高尔基体反面的网络结构 (trans Golgi network, TGN) 中的分类蛋白相关受体 A (sortilin-related receptor A, SorL A) 结合形成 SorL A-LPL 复合物,复合物可以被分泌到特定的囊泡中,然后异位到次级内体中,再经一系列作用,使 SorL A 与 LPL 分离, SorL A 重新回到 TGN 中循环利用, LPL 则转运至溶酶体中进行降解^[8]。研究发现,在表达 SorL A 的细胞中 LPL 的活性减少 80%,但是 LPL mRNA 水平没有变化,当用蛋白酶抑制剂如亮抑酶肽和胃酶抑素处理后,在表达 SorL A 的细胞内 LPL 活性增加了 90% 以上。免疫组织化学实验发现,在小鼠海马神经元细胞和皮质神经胶质细胞胞质的

不同囊泡中观察到点状 LPL 荧光染色,说明 LPL 主要存在于溶酶体中。而从 SorL A 基因敲除小鼠制备的神经元和神经胶质细胞胞质的囊泡中不存在这种点状荧光染色,说明 LPL 未被溶酶体降解。这反映了 SorL A 能够调节 LPL 运输及亚细胞定位^[8]。说明 SorL A 通过转运 LPL 到溶酶体促进 LPL 降解。

血管生成素样蛋白(angiotensin-like protein, ANGPTL)是一组与血管生成素在结构和功能上均十分相似的蛋白家族,目前已发现家族成员有 8 个,分别命名为 ANGPTL1-ANGPTL8,越来越多的研究发现 ANGPTL 在机体的糖脂代谢、血管新生等方面发挥重要的调节作用^[9-10]。近期研究发现,ANGPTL4 在脂肪组织中,通过影响细胞内新生 LPL 在高尔基体中的糖基化修饰,抑制二聚体活性 LPL 和分泌小泡的形成,减少 LPL 分泌至胞外,同时促进无活性的新生 LPL 由高尔基体反面的网络结构向次级内体转运,最终新生 LPL 在溶酶体中聚集并降解^[3]。综上所述,细胞内 LPL 降解受到诸如 SELIL、SorL A 以及 ANGPTL4 等蛋白调控,影响新生 LPL 的合成与分泌。

2.2 细胞膜表面的 LPL 降解

胞外 LPL 降解主要是通过多种相关蛋白介导的细胞内吞作用将聚集在细胞膜表面和细胞间隙的 LPL 内化到细胞内经溶酶体降解。大多数新合成的活性 LPL 结合在细胞表面,细胞膜上 HSPG 可作为 LPL 临时贮库。研究发现,如果 LPL 长时间保持 LPL-HSPG 复合物形式,LPL 将随复合物一起被细胞降解,这一过程与 HSPG 结合位点的数目以及 LPL 在 HSPG 上停留的时间有关^[11]。此外,肝素在胞外 LPL 降解的过程中发挥着重要作用,通过促进 LPL 从细胞膜表面 HSPG 上释放到细胞间隙,有利于 LPL 与 GPIHBP1 结合转运,从而降低胞外 LPL 降解速率^[1]。ANGPTL8 能够促进 ANGPTL3 裂解形成具有催化活性的蛋白形式,并与 ANGPTL3 一起作用以不可逆的方式抑制 LPL 活性;ANGPTL4 则形成同源寡聚体,促进活性二聚体 LPL 转换成无活性单体 LPL^[12]。ANGPTL 能够有效抑制细胞膜表面 LPL 与 GPIHBP1 结合,降低 LPL 与 GPIHBP1 之间的亲和力,使得 LPL 游离出来并聚集在细胞间隙,加速 LPL 细胞外降解^[10,13-14]。

LPL 可以与低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor related protein, LRP)结合形成复合物,LRP 能介导胞外的 LPL 被摄取到细胞内进行降解^[11]。Lillis 等^[15]研究发现细胞外基质中 LDL 可以通过人单核细胞源性巨噬细胞和血管平

滑肌细胞膜上的 LRP1 进行内化从而被细胞摄取,LPL 作为 LRP 的配体一同被摄取到细胞内并被溶酶体降解。研究发现 Sortilin 和低密度脂蛋白受体家族也可以促进胞外的 LPL 被重新摄取到胞内形成初级内体,与 SorL A 结合进一步形成次级内体,LPL 最终被转运至溶酶体中降解,而受体相关蛋白(receptor-associated protein, RAP)可以抑制由 LRP、VLDL 受体和 LDL 受体介导的 LPL 内化和降解^[16]。Obunike 等^[16]用²⁵¹I 标记 LPL 评估 HSPG、LRP 和 GPIHBP1 对细胞表面 LPL 摄取和降解的影响,发现蛋白聚糖和 RAP 敏感的受体介导脂肪细胞表面 LPL 降解过程。

另一方面,在毛细血管管腔面的内皮细胞膜上由 HSPG、LPL、GPIHBP1 所共同构建的脂解平台中,LPL 能被血浆中诸如肝素、ANGPTL4 等调节因子所抑制,通过竞争性地与 LPL 结合或者将 LPL 由有活性的二聚体形式转变成无活性的单体从而破坏脂解平台的组成结构,LPL 与 GPIHBP1 相互结合形成的复合物也会受到破坏,两者之间的亲和力降低,从而使得 LPL 由内皮细胞表面游离出来,返回到循环中^[3,17]。综上所述,结合在细胞膜上的 LPL 则受到诸如 HSPG、ANGPTL3、ANGPTL4、ANGPTL8、LRP1、Sortilin 以及 RAP 等蛋白调控,影响胞外 LPL 的水平及其功能。

2.3 循环中的 LPL 降解

循环中的 LPL 以同源二聚体形式存在,LPL 不仅影响甘油三酯水解,还能充当与细胞表面脂蛋白颗粒的受体相结合的配体。血浆中富含甘油三酯的 CM 和 VLDL 被 LPL 水解后,生成游离脂肪酸的同时还伴随着残余脂蛋白(remnant lipoprotein, RLP)的形成,肝素后 LPL 可与 RLP 结合,由于 LPL 能够同时结合于受体和肝素样物质,可以有效地介导脂蛋白结合到细胞表面,因此 LPL 可以作为肝脏吸收 RLP 的标志蛋白^[18],Nykaer 等^[19]发现二聚体 LPL 是脂蛋白与 LRP1 结合的唯一中间体。研究表明有两种不同类型的 LPL 二聚体存在于肝素后血浆中,一种是活性形式 LPL,大多结合在毛细血管管腔面的内皮细胞上;另一种是无活性的 LPL,约占总量的 80%,存在于与 RLP 结合形成的 RLP-LPL 复合物中^[18]。LRP1 和 VLDL 受体介导肝细胞摄取 RLP 进入肝细胞内进行代谢分解,LPL 随同 RLP 一起被肝细胞摄取并转运至初级内体中,经次级内体进入到溶酶体中进行降解。

动物研究发现 ANGPTL 显著影响 LPL 活性和血浆甘油三酯水平,其影响在进食状态下最为明显。

ANGPTL4 基因敲除小鼠经高脂饮食喂养后血浆 LPL 水平明显高于 WT 小鼠,腺病毒介导小鼠 ANGPTL8 过表达能够显著升高血浆甘油三酯水平^[20-21]。而在 ANGPTL8 基因敲除小鼠和抗体介导 ANGPTL8 失活的模型小鼠中,LPL 的活性显著升高且血浆甘油三酯水平明显降低^[22-23]。ANGPTL 在不同营养状态下能促进活性 LPL 二聚体转变为非活性 LPL 单体,而血浆中单体形式的 LPL 是否也是通过与 LPL 二聚体相似的过程被降解,目前尚不清楚。综上所述,循环中二聚体形式的 LPL 依赖于 RLP、LRP1 和 VLDL 受体等介导被肝细胞摄取并降解,而单体形式的 LPL 降解过程还有待进一步研究。

3 LPL 降解与代谢异常性疾病的关系

大量文献报道 LPL 是动脉粥样硬化的独立危险因素,具有抗动脉粥样硬化的作用^[24]。在血浆中,LPL 具有水解血浆甘油三酯和升高高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的作用,对防治动脉粥样硬化病变有利^[25];在动脉粥样硬化动物研究中发现,LPL 过表达可抑制因饮食诱导的高胆固醇血症和动脉粥样硬化的发展,反之,小鼠 LPL 活性的降低可增加动脉粥样硬化斑块面积^[26-27]。本课题组发现,LPL 激动剂 NO-1886 也具有明显的抗动脉粥样硬化作用^[28]。但在动脉壁内,细胞基质中的 LPL 具有滞留蛋白的作用;巨噬细胞膜上的 LPL 能促进 LDL 和 VLDL 摄取进入细胞内,促进巨噬细胞泡沫化,表现出致动脉粥样硬化作用。本课题组研究发现,包括 miR-590、miR-134 和 miR-467b 等多种 microRNA 通过调控巨噬细胞 LPL 表达水平影响动脉粥样硬化的发生发展^[29-31]。以上均提示 LPL 对动脉粥样硬化的发生发展及其防治具有重要作用。LPL 降解是与 LPL 生物合成相一致的重要调控过程,一方面,促进巨噬细胞源性 LPL 降解有利于防止巨噬细胞摄入过多的 LDL、VLDL 及修饰的脂蛋白,防止泡沫细胞形成,也可以下调 IL-6 和 TNF- α 等炎症因子表达。另一方面,抑制 LPL 降解可以增强 LPL 的稳定性和酶活性,更稳定地发挥 LPL 水解功能,降低血浆甘油三酯水平,抑制动脉粥样硬化形成。调控 LPL 降解可以作为预防和治疗动脉粥样硬化性心血管疾病新的突破口。

LPL 表达的组织特异性所导致的不同分布使得 LPL 发挥不同的功能。研究发现,糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)与心肌细胞的能量代谢密切相关,而心肌细胞供能主要是利用由 LPL

水解循环中富含甘油三酯脂蛋白产生的 FFA 进行氧化分解;在糖尿病时,由于胰岛素抵抗而导致心肌组织供能不足,为了弥补这一不利情况,机体会通过一系列调控机制上调心肌 LPL 活性,促进甘油三酯水解产生大量 FFA,加强脂代谢功能以满足心肌组织的能量需求^[32]。当心脏长期处于高浓度 FFA 环境中,由于心肌细胞摄入的 FFA 过多,引起氧化损伤的同时破坏心肌脂质平衡导致心肌脂毒性,并引起心肌组织发生一系列形态学及代谢方面的改变,最终导致 DCM 的发生^[33]。研究发现,糖尿病动物模型中,心肌 LPL mRNA 和蛋白水平并无明显改变,但心肌 LPL 活性显著升高^[34]。通过加速心肌 LPL 降解过程可以有效限制心肌 LPL 的水平和酶活性,在一定程度上缓解高浓度 FFA 引起的心肌脂毒性,为 DCM 的防治提供新的切入点。

LPL 催化甘油三酯水解的产物如脂肪酸和单酰甘油,一方面,可以为骨骼肌和心肌组织氧化供能;另一方面,可以被脂肪组织摄取并以中性脂质的形式储存于脂肪组织^[6,35-36]。研究发现,在脂肪组织中,胰岛素刺激和餐后状态会导致脂肪组织 LPL 增加,而禁食状态下脂肪组织 LPL 水平会下降。在人类和啮齿类动物肥胖时,脂肪组织产生的 LPL 会增加,LPL 对膳食状态和胰岛素刺激的灵敏度降低,这将导致脂肪分布到其它组织增加,引发胰岛素抵抗和肥胖症^[6]。组织特异性脂酶缺失和过表达的小鼠模型已经证实 LPL 对调控体重变化和脂肪分布具有直接作用,LPL 是一个肥胖基因。研究发现,血浆中 ANGPTL4 水平与后天肥胖的形成过程呈负相关,而 ANGPTL4 是影响 LPL 表达水平的调控因子,能够促进胞内和细胞外 LPL 的降解过程。改变 LPL 降解程度可以为寻找胰岛素抵抗和肥胖症等代谢性疾病提供新的借鉴。

4 总结与展望

机体调控 LPL 蛋白降解的途径十分复杂(图 1),一方面,在细胞内新生 LPL 的合成和加工过程中,SEL1L、SorL A 及 ANGPTL4 等调控胞内 LPL 蛋白降解水平;另一方面,HSPG、ANGPTL3、ANGPTL4、ANGPTL8、LRP1、Sortilin 以及 RAP 等影响结合在细胞膜上的 LPL 蛋白水平;此外,循环中二聚体形式的 LPL 依赖于 RLP、LRP1 和 VLDL 受体等介导被肝细胞摄取并降解,而单体形式的 LPL 降解过程还有待于进一步研究。加速 LPL 降解过程会降低机体 LPL 蛋白水平,最终导致血浆甘油三

酯水平升高,而甘油三酯又是多种代谢异常性疾病的风险因素。LPL 降解是影响机体 LPL 总体水平的重要途径,可以作为一个新的切入点,为寻找诸如动脉粥样硬化、糖尿病心肌病和肥胖等代谢性疾病提供新的治疗手段和策略。

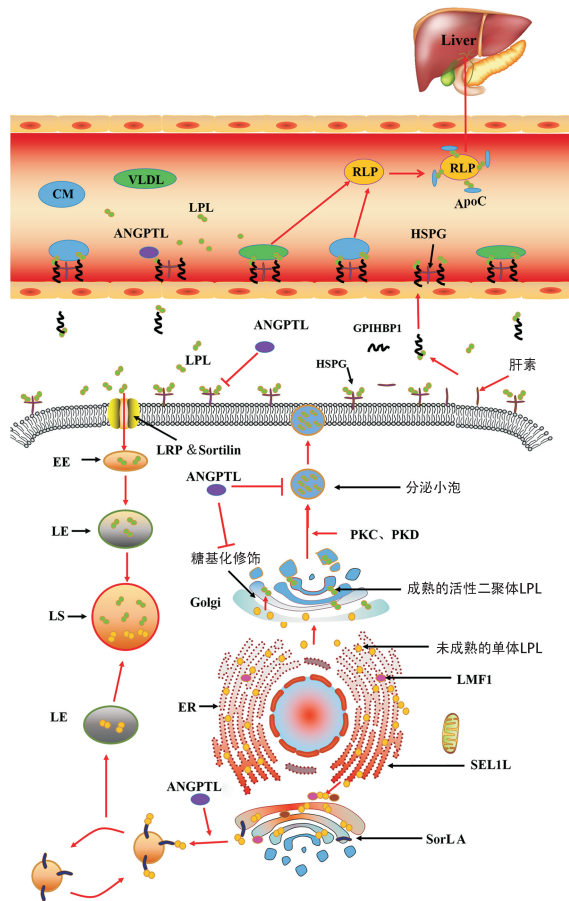


图 1. LPL 降解模式图 ER: 内质网; Golgi: 高尔基体; LPL: 脂蛋白脂酶; LMF1: 脂肪酶成熟因子 1; PKC: 蛋白激酶 C; PKD: 蛋白激酶 D; ANGPTL: 血管生成素样蛋白; SEL1L: suppressor of lin-12-like protein; SorLA: 分类蛋白相关受体; TGN: 高尔基体反面的网状结构; Sortilin: 分拣蛋白; HSPG: 硫酸乙酰肝素蛋白; GPIHBP1: 糖基化磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1; CM: 乳糜微粒; VLDL: 极低密度脂蛋白; LRP: 低密度脂蛋白受体相关蛋白; RLP: 残余脂蛋白; ApoC: 载脂蛋白 C1 和 C3; EE: 初级内体; LE: 次级内体; LS: 溶酶体。

Figure 1. LPL degradation pattern

[参考文献]

[1] Li Y, He PP, Zhang DW, et al. Lipoprotein lipase: from gene to atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237 (2): 597-608.
[2] Ben-Zeev O, Mao HZ, Doolittle MH. Maturation of lipoprotein lipase in the endoplasmic reticulum. Concurrent forma-

tion of functional dimers and inactive aggregates [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(12): 10 727-738.
[3] Dijk W, Beigneux AP, Larsson M, et al. Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) promotes intracellular degradation of lipoprotein lipase in adipocytes [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57 (9): 1 670-683.
[4] Vallerie SN, Bornfeldt KE. GPIHBP1: two get tangled [J]. *Circ Res*, 2015, 116(4): 560-562.
[5] Olivecrona G, Olivecrona T. Triglyceride lipases and atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2010, 21(5): 409-415.
[6] Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity [J]. *Am J Physiol Endoc Metab*, 2009, 297(2): E 271-288.
[7] Sha H, Sun S, Francisco AB, et al. The ER-associated degradation adaptor protein SEL1L regulates LPL secretion and lipid metabolism [J]. *Cell Metab*, 2014, 20 (3): 458-470.
[8] Klinger SC, Glerup S, Raarup MK, et al. SorLA A regulates the activity of lipoprotein lipase by intracellular trafficking [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(7): 1 095-105.
[9] Dijk W, Kersten S. Regulation of lipid metabolism by angiopoietin-like proteins [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27 (3): 249-256.
[10] Zhang Y, Li S, Donelan W, et al. Angiopoietin-like protein 8 (betatrophin) is a stress-response protein that down-regulates expression of adipocyte triglyceride lipase [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(2): 130-137.
[11] Hoogewerf AJ, Cisar LA, Evans DC, et al. Effect of chlorate on the sulfation of lipoprotein lipase and heparan sulfate proteoglycans. Sulfation of heparan sulfate proteoglycans affects lipoprotein lipase degradation [J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(25): 16 564-571.
[12] Lafferty MJ, Bradford KC, Erie DA, et al. Angiopoietin-like protein 4 inhibition of lipoprotein lipase: evidence for reversible complex formation [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (40): 28 524-534.
[13] Dijk W, Kersten S. Regulation of lipoprotein lipase by ANGPTL4 [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(3): 146-155.
[14] Li Y, Teng C. Angiopoietin-like proteins 3, 4 and 8: regulating lipid metabolism and providing new hope for metabolic syndrome [J]. *J Drug Target*, 2014, 22 (8): 679-687.
[15] Lillis AP, Muratoglu SC, Au DT, et al. LDL receptor-related protein-1 (LRP1) regulates cholesterol accumulation in macrophages [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128903.
[16] Obunike JC, Sivaram P, Paka L, et al. Lipoprotein lipase degradation by adipocytes: receptor-associated protein (RAP)-sensitive and proteoglycan-mediated pathways

- [J]. *J Lipid Res*, 1996, 37(11): 2 439-449.
- [17] Chi X, Shetty SK, Shows HW, et al. Angiopoietin-like 4 modifies the interactions between lipoprotein lipase and its endothelial cell transporter GPIHBP1 [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(19): 11 865-877.
- [18] Sato K, Okajima F, Miyashita K, et al. The majority of lipoprotein lipase in plasma is bound to remnant lipoproteins: A new definition of remnant lipoproteins [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 461: 114-125.
- [19] Nykjaer A, Bengtsson-Olivecrona G, Lookene A, et al. The alpha 2-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein binds lipoprotein lipase and beta-migrating very low density lipoprotein associated with the lipase [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(20): 15 048-055.
- [20] Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, et al. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(48): 19 751-756.
- [21] Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 424(4): 786-792.
- [22] Fu Z, Abou-Samra AB, Zhang R. A lipasin/ANGPTL8 monoclonal antibody lowers mouse serum triglycerides involving increased postprandial activity of the cardiac lipoprotein lipase [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18502.
- [23] Wang Y, Quagliarini F, Gusarova V, et al. Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(40): 16 109-114.
- [24] 杨永宗, 刘录山. 中国动脉粥样硬化研究纪事(一) [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(1): 95-104.
- [25] Gotoda T. Genetic basis of primary hypertriglyceridemia [J]. *Nihon Rinsho*, 2013, 71(9): 1 558-564.
- [26] Zhang X, Qi R, Xian X, et al. Spontaneous atherosclerosis in aged lipoprotein lipase-deficient mice with severe hypertriglyceridemia on a normal chow diet [J]. *Circ Res*, 2008, 102(2): 250-256.
- [27] Xian X, Ding Y, Zhang L, et al. Enhanced atherothrombotic formation after oxidative injury by FeCl₃ to the common carotid artery in severe combined hyperlipidemic mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 385(4): 563-569.
- [28] Yin W, Tsutsumi K. Lipoprotein lipase activator NO-1886 [J]. *Cardiovasc Drug Re*, 2003, 21(2): 133-142.
- [29] Tian GP, Tang YY, He PP, et al. The effects of miR-467b on lipoprotein lipase (LPL) expression, pro-inflammatory cytokine, lipid levels and atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(2): 428-434.
- [30] Lan G, Xie W, Li L, et al. MicroRNA-134 activates lipoprotein lipase-mediated lipid accumulation and inflammatory response by targeting angiopoietin-like 4 in THP-1 macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 472(3): 410-417.
- [31] He PP, Ouyang XP, Tang YY, et al. MicroRNA-590 attenuates lipid accumulation and pro-inflammatory cytokine secretion by targeting lipoprotein lipase gene in human THP-1 macrophages [J]. *Biochimie*, 2014, 106: 81-90.
- [32] van den Brom CE, Bulte CS, Loer SA, et al. Diabetes, perioperative ischaemia and volatile anaesthetics: consequences of derangements in myocardial substrate metabolism [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 42.
- [33] 刘翔宇, 尹卫东, 唐朝克. 脂蛋白脂酶与糖尿病心脏病 [J]. *生理科学进展*, 2014, 45(1): 16-20.
- [34] Wang Y, Puthanveetil P, Wang F, et al. Severity of diabetes governs vascular lipoprotein lipase by affecting enzyme dimerization and disassembly [J]. *Diabetes*, 2011, 60(8): 2 041-050.
- [35] Monika P, Geetha A. The modulating effect of Persea americana fruit extract on the level of expression of fatty acid synthase complex, lipoprotein lipase, fibroblast growth factor-21 and leptin—A biochemical study in rats subjected to experimental hyperlipidemia and obesity [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(10): 939-945.
- [36] Walton RG, Zhu B, Unal R, et al. Increasing adipocyte lipoprotein lipase improves glucose metabolism in high fat diet-induced obesity [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(18): 11 547-556.

(此文编辑 文玉珊)