

# 富含甘油三酯脂蛋白代谢及其在动脉粥样硬化中的作用

熊芳<sup>1,2</sup>, 王宗保<sup>1,2</sup>, 唐朝克<sup>1</sup>

(南华大学 1. 心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室 医学研究实验中心  
湖南省分子靶标新药研究协同创新中心; 2. 药学院, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 甘油三酯; 富含甘油三酯脂蛋白; 脂蛋白脂酶; 动脉粥样硬化

[摘要] 甘油三酯(TG)主要存在于富含甘油三酯脂蛋白(TRLs)中,TRLs 代谢失调与动脉粥样硬化发生发展密切相关。脂蛋白脂酶(LPL)是一种由实质细胞分泌的糖蛋白,可将 TRLs 中的 TG 分解为游离脂肪酸。许多因子通过调控 LPL 表达与活性影响 TRLs 代谢及动脉粥样硬化进程。因此,阐明 TRLs 代谢及调控机制对于心血管疾病防治具有重要意义。

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

## Roles of lipoprotein lipase in triglyceride metabolism and atherosclerosis

XIONG Fang<sup>1,2</sup>, WANG Zongbao<sup>1,2</sup>, TANG Chaoke<sup>1</sup>

(1. Institute of Cardiovascular Disease, Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, Medical Research Center, Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study; 2. School of Pharmacy, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] triglyceride; triglyceride rich lipoproteins; lipoprotein lipase; atherosclerosis

[ABSTRACT] Triglyceride (TG) is predominantly present in triglyceride-rich lipoproteins (TRLs). Dysregulation of TRL metabolism is closely associated with the occurrence and development of atherosclerosis. Lipoprotein lipase (LPL), a glycoprotein secreted by parenchyma cells, can cleave TG within the TRLs to produce free fatty acid. A variety of factors are involved in TRL metabolism and atherosclerosis progression by regulating LPL expression and activity. Thus, clarifying the role of TRL metabolism and its regulatory mechanisms could have significant implications for the prevention and treatment of cardiovascular disease.

血浆甘油三酯(triglyceride, TG)水平升高是动脉粥样硬化的独立风险因子<sup>[1-2]</sup>。TG 主要存在于富含甘油三酯脂蛋白(triglyceride rich lipoproteins, TRLs)中,如极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、乳糜微粒(chylomicrons, CM)<sup>[3-4]</sup>。脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)是一种由脂肪细胞、心肌细胞、巨噬细胞等实质细胞合成分泌的糖蛋白,分子量为 60 kDa,进入血液循环后,形成二聚体,锚定于毛细血管腔面,发挥水解 TG 作用,从而降低循环中 TRLs 水平,其表达与活性受到多种因素调控。研究表明, S447X 是一种 LPL 功能获得型突变,这种突变体携带者由于脂解功能增加,动脉粥样硬化病变程度

降低 20%<sup>[5]</sup>;而 L303F 和 R243H 是 LPL 缺失型突变,其携带者心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)较正常人增加 30%以上<sup>[6-7]</sup>,这些研究表明 LPL 功能获得型突变减少 CVD 风险,其功能缺失型突变则增加 CVD 风险。由于 LPL 在 TRLs 代谢过程及 CVD 疾病中的具有重要作用,因此本综述将从 TRLs 代谢途径入手,对调控 LPL 表达与活性相关基因在 CVD 中的作用进行重点阐述。

## 1 TRLs 代谢途径

胆固醇酯(cholesterol ester, CE)和 TG 是最重要

[收稿日期] 2018-07-02

[修回日期] 2018-12-24

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81570408)

[作者简介] 熊芳,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化防治与机制, E-mail 为 774766689@qq.com。通信作者王宗保,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化的病因学及发病机理研究, E-mail 为 wzbscience@126.com。通信作者唐朝克,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化的病因学及发病机理研究, E-mail 为 tangchaoke@qq.com。

的两种循环脂质。由于它们的疏水特性,这两种脂质需要与蛋白质结合形成脂蛋白颗粒才能在血液中运输。几乎所有的脂蛋白均具有转运胆固醇的能力,但以高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)转运能力最强。TG在血浆中被特定的TRLs转运,主要包括VLDL、CM以及他们在新陈代谢期间产生的残余物。流行病学研究显示,TRLs每升高1 mmol/L, CVD风险增加2.8倍<sup>[8]</sup>。

TRLs是一类高度异质性的脂蛋白,大小、密度以及组成成分存在较大差异。TG和CE组成TRLs的中性核心,磷脂、游离胆固醇和脂肪酸组成表面单层。TRLs代谢主要包括两条途径:起源于小肠的外源性途径和受肝脏调控的内源性途径。在外源性途径中,膳食中的TG在摄入后被小肠细胞吸收,形成具有大TG核心(80%~95%)并含有apoB48的CM<sup>[9]</sup>。新合成的CM在进入血液循环之前通过周围淋巴液输出,与载脂蛋白apoC-II、apoC-III和apoE组装,进一步成熟。一旦进入血液循环,CM被锚定在毛细血管腔表面的LPL快速水解,产生游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)和CM残留物。FFA可被氧化产能,或者储存在脂肪组织中。CM残留物主要由CE和apoE组成,与低密度脂蛋白受体(LDL receptor, LDLR)或LDL受体相关蛋白(LDL receptor related protein, LRP)结合后,进入肝脏代谢<sup>[10-12]</sup>。

在内源性途径中,肝细胞中的FFA和甘油合成TG,并组装到含apoB的VLDL颗粒核心,在分泌期间,apoC-I、apoC-II、apoC-III和apoE等载脂蛋白进一步组装到VLDL颗粒的表面,形成成熟的VLDL颗粒。分泌入血的VLDL同样由LPL介导进行水解,逐渐产生更小的VLDL和中等密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)。脂解产生的IDL颗粒一部分被肝脏吸收,进而由肝脏脂肪酶分解,一部分被循环中的LPL分解,最终形成LDL颗粒<sup>[10]</sup>。

## 2 TRLs代谢调控在心血管疾病中的作用

LPL是TRLs代谢的限速酶,在分泌后,通过一种由毛细血管内皮细胞合成的糖基磷脂酰肌醇锚定的高密度脂蛋白结合蛋白1(glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1, GPIHBP1)转运至毛细血管腔<sup>[13-14]</sup>。腺病毒介导的LPL基因转移减少LDLR<sup>-/-</sup>小鼠斑块面积<sup>[15]</sup>,而

LPL基因敲除促进apoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化发展<sup>[16]</sup>。apoC-II作为LPL的辅因子在TRLs代谢中同样发挥重要作用。apoC-III、apoA-V、血管生成素样蛋白3(angiopoietin-like protein 3, ANGPTL3)、ANGPTL4和ANGPTL8等多种蛋白也能够调控LPL表达与活性。这些LPL调控子通过调控TRLs代谢在CVD发病过程中发挥重要作用。

### 2.1 GPIHBP1

既往研究认为硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycans, HSPG)通过与LPL相互作用,从而将LPL运送到血管腔中发挥水解TG的作用。但随着研究的深入,发现缺乏GPIHBP1的小鼠由于LPL不能脂解TRLs而表现为严重的高TG血症,同时发现GPIHBP1能够在毛细血管内皮细胞表达,并能够有效的与LPL结合<sup>[17]</sup>。进一步实验证实,GPIHBP1将LPL穿过内皮细胞运输到毛细血管腔<sup>[18]</sup>。TRLs必须在毛细血管腔表面停留,LPL才能够对其进行脂解作用。研究发现,野生型小鼠TRLs沿毛细血管边界分布,并与GPIHBP1和LPL存在共定位现象,而GPIHBP1<sup>-/-</sup>小鼠TRLs的边缘化现象几乎不存在<sup>[19]</sup>。

GPIHBP1含有LU结构域,这是其与LPL结合的关键位点。当LU结构域被CD59取代时,GPIHBP1则不能与LPL结合<sup>[20]</sup>。LU结构域包含10个半胱氨酸残基,任何一个残基突变都可以破坏GPIHBP1与LPL的结合,提示适当的二硫键形成和三指LU结构域的完整性对于GPIHBP1与LPL的结合是必需的。LPL的羧基末端(残基298-488)能够与GPIHBP1发生特异性结合,其中残基400-435对于两者的结合特别重要<sup>[20]</sup>。本课题组前期研究表明,miR-377通过靶向沉默DNA甲基转移酶1,上调GPIHBP1表达,减少血浆TG水平,进而抑制apoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化<sup>[21]</sup>。在CM血症患者中,LPL发生错义突变C418Y或E421K后,不能与GPIHBP1结合,无法转运至毛细血管腔面,其水解TRLs作用消失,这是形成CM血症的主要原因<sup>[22]</sup>。

### 2.2 ANGPTLs

血管生成素样蛋白(ANGPTL)是一类与血管生成素结构相似的蛋白质家族,共包括8个成员:ANGPTL1~ANGPTL8,其中ANGPTL3、ANGPTL4和ANGPTL8在调控TRLs代谢中具有重要作用。

ANGPTL3由N-末端卷曲螺旋结构域和纤维蛋白原样C末端结构域组成。ANGPTL3是脂蛋白代谢的主要调节因子,其主要生物学功能为抑制LPL

活性<sup>[23]</sup>。研究发现,ANGPTL3 失活导致 LPL 表达和活性增加,从而降低 30% 的 CVD 风险<sup>[24]</sup>。它也能抑制内脂酶(endothelial lipase, EL)活性,从而影响血清 HDLC 水平<sup>[25]</sup>。研究表明,ANGPTL3 功能缺失性突变有助于维持有益的血脂谱<sup>[26]</sup>。例如,相对于未携带者,S17X 纯合子突变携带者的血浆 LPL 水平和活性明显升高,血浆 FFA、胰岛素和葡萄糖水平相应降低。除了 S17X 外,ANGPTL3 基因中也存在其它功能缺失性突变,如 G400VfsX5、I19LfsX22、N147X、E95del、N147fsX1、E119fsX8 及 N121fsX9 等<sup>[27]</sup>。ANGPTL3 敲除通过减少肝细胞 apoB-100 分泌和增加肝细胞对富含 apoB-100 脂蛋白摄取,使血浆 LDL 水平降低,而肝脏摄取 apoB-100 增加主要是由于 LDLR 和 LRP-1 表达上调所致<sup>[28]</sup>。进一步研究表明,ANGPTL3 功能缺失性突变携带者具有较低血清 TG、HDL、LDL 浓度及 CVD 风险<sup>[29]</sup>。流行病学和临床研究表明,ANGPTL3 降低引起的血浆 TG 水平降低超过了其降低 HDLC 所带来的负面影响。ANGPTL3 有多种抑制剂,最重要的为反义寡核苷酸(ASO, IONIS-ANGPTL3-LRx)和 Evinacumab。临床研究显示, CVD 患者在使用不同浓度 ASO 治疗 6 周后,ANGPTL3 蛋白水平降低 46.6%~84.5%,甘油三酯降低 33.2%~63.1%,LDL 降低 1.3%~34.3%,VLDL 降低 27.9%~60.0%<sup>[30]</sup>。此外,Evinacumab 呈剂量依赖性降低空腹 TG 水平(76%)和 LDL 水平(23%)<sup>[31]</sup>。

ANGPTL4 也参与脂蛋白代谢和血管生成<sup>[32]</sup>。ANGPTL4 与 ANGPTL3 虽然都能够抑制 LPL 活性,但仍存在一些差异:(1) ANGPTL3 主要在肝细胞表达,而 ANGPTL4 在组织细胞中广泛表达;(2) ANGPTL3 主要在进食状态下抑制 LPL 活性,但 ANGPTL4 在进食和禁食状态中均发挥作用;(3) 与 ANGPTL3 不同,ANGPTL4 可充当 LPL 内分泌/自分泌/旁分泌的抑制剂;(4) ANGPTL3 是肝 X 受体的靶基因,而 ANGPTL4 表达受到 PPARs 的激活。因此,由于表达部位、营养状态和核受体对 ANGPTL3 和 ANGPTL4 的差异性调节可赋予两者在脂蛋白代谢中不同的作用<sup>[33]</sup>。在颈动脉斑块中,ANGPTL4 表达水平明显升高<sup>[34]</sup>。ANGPTL4 水平与非酯化脂肪酸(non-esterified fatty acid, NEFA)浓度呈正相关,而与血浆 TG 水平呈负相关。ANGPTL4 的纤维蛋白原样结构域中有 6 个与 TG 水平降低相关的点突变,分别为 G223R、T266M、R336C、W349C、G361S 和 R384W,而 P251T、R371Q 点突变可导致 TG 水平

升高<sup>[35]</sup>。

ANGPTL8 是 ANGPTLs 家族的一个新成员,缺乏纤维蛋白原样结构域、糖基化分子以及用于形成氨基酸的二硫键,但同样具有抑制 LPL 活性的作用。ANGPTL8 是调节血浆 TG 水平的肝细胞衍生循环因子,因而被认为是餐后脂肪酸向脂肪组织转运的关键介质。ANGPTL8 缺失小鼠血浆 TG 水平低,而 ANGPTL8 过表达则增加血浆 TG 水平。在合并亚临床动脉粥样硬化的 2 型糖尿病患者中,血浆 ANGPTL8 和 TG 水平升高,并且 ANGPTL8 水平与劲动脉内膜-中膜厚度呈正相关<sup>[36]</sup>。

### 2.3 载脂蛋白

ApoC-II 由肝脏合成,包含 79 个氨基酸残基,其 N-末端结构域与脂质结合有关,C-末端结构域与 LPL 活化有关,编码基因为 APOC2。ApoC-II 在血浆 TRLs 颗粒和 HDL 之间循环。ApoC-II 的 C-末端螺旋中的氨基酸残基 Tyr63、Ile66、Asp69 和 Gln70 对于 LPL 活化的影响是必需的<sup>[37]</sup>。血浆 apoC-II 水平升高可降低 TG 水平,表明 apoC-II 是 LPL 诱导剂,同时 ApoC-II 可能对于将 TRLs 引导至内皮细胞表面的 LPL 活性位点十分重要<sup>[38]</sup>。APOC2 功能缺失突变患者有严重的高 TG 血症,类似于 LPL 缺乏<sup>[39]</sup>。

ApoC-III 是 TRLs 的组成成分,由 APOC3 编码产生,通过延迟 TG 的脂肪分解和 TRLs 残余物的分解代谢来升高血浆 TG 水平<sup>[40]</sup>。研究证实,APOC3 功能缺失性突变能够降低血浆 TG 水平和减少 CVD 事件发生。动物实验表明,apoC-III 除了能够抑制 LPL 活性延迟 TRLs 残留清除之外,还可以促进肝脏 VLDL-TG 分泌<sup>[41]</sup>。由于 ApoC-III 是 CVD 的风险因子,一系列旨在降低 apoC-III 水平的药物已经被开发,主要包括他汀类药物、贝特类药物、噻唑烷二酮类药物、Omega-3 多不饱和酸(omega-3 polyunsaturated acids, n-3 PUFA)以及 ASO。研究发现,他汀类药物通过促进 apoC-III 分解,使 LPL 活性升高,血浆 TG 水平降低,进而抑制动脉粥样硬化发展<sup>[42]</sup>。进一步研究显示,他汀类药物仅能促进 apoC-III 分解代谢,不影响其合成<sup>[43]</sup>。n-3 PUFA 是一种必需脂肪酸,人体本身不能合成,仅能通过外源性途径获得,包括二十二碳六烯酸(DHA)和二十碳五烯酸(EPA)。临床研究发现,与安慰剂组比较,n-3 PUFA 治疗组血浆 apoC-III 水平降低 11%~14%,TG 降低 25%~31%<sup>[44]</sup>。与他汀类药物不同,n-3 PUFA 除了促进 apoC-III 降解外,还可以通过减少 apoC-III 产生来降低 CVD 风险。贝特类药物通过减少 VLDL



产生和增加 TRLs 分解代谢两种途径,使血浆 TG 水平降低 20%~50%。研究发现,贝特类药物可抑制肝细胞中 APOC3 的表达<sup>[45]</sup>及 apoC-III 的水平<sup>[46]</sup>。与贝特类药物似,噻唑二酮类药物中的吡格列酮不仅能够有效降低血浆 TG 水平,还可通过减少 apoC-III 的产生降低血浆 apoC-III 水平<sup>[47]</sup>。2013 年, Ionis 制药公司评估了 26 个靶向人 APOC3 的 ASOs,并筛选出一种能够在体内具有高度耐受性并能抑制 apoC-III 产生的 ASO,命名为 ISIS308401<sup>[48]</sup>。在啮齿动物和非人灵长类动物模型中, ISIS308401 能够显著降低血浆 apoC-III 和 TG 水平。健康志愿者的 I 期临床研究进一步表明这种 ASO 具有良好的安全性、耐受性和药代动力学。最近, Burdett 等<sup>[49]</sup>利用 ISIS308401 治疗 3 名家族性高 CM 血症患者,发现治疗后血浆 apoC-III 水平下降幅度超过 70%, 血浆 TG 下降幅度超过 55%; II 期临床试验进一步证实 ISIS308401 呈剂量依赖性降低高 TG 血症患者 apoC-III 和 TG 水平,并将其重新命名为 Volanesorsen。目前, 3 项关于 Volanesorsen 的 III 期临床试验 (NCT02658175, NCT02300233 和 NCT02527343) 正在进行中<sup>[50]</sup>。

ApoA-V 是一种主要由肝细胞产生的含 366 个氨基酸的蛋白质,由 APOA5 基因编码。虽然血浆 apoA-V 浓度非常低,但其在 TG 代谢中的作用仍然十分重要。研究表明 APOA5 基因位点或其附近的罕见变异与血浆 TG 水平和 CVD 风险密切相关<sup>[51]</sup>,而血浆 apoA-V 水平亦与人血浆 TG 水平相关<sup>[52]</sup>。将 apoA-V 重组 HDL 注射入 APOA5 缺失小鼠可以诱导血浆 TG 水平迅速下降,而对 GPIIBP1 缺失小鼠则没有影响,表明 apoA-V 主要介导 LPL 与 GPIIBP1 结合,从而促进 TG 水解<sup>[53]</sup>。

### 3 TRLs 在动脉粥样硬化炎症中的作用

之前研究显示当 TRLs 代谢发生障碍时,使得 TRLs 在主动脉壁中大量蓄积,进而加速动脉粥样硬化进程。最新研究发现 TRLs 在动脉壁中对于炎症反应也具有重要的作用<sup>[54]</sup>。TRLs 通过脂解作用产生的代谢产物脂肪酸是关键的炎症产物,特别是饱和脂肪酸<sup>[55]</sup>。脂肪酸能够与 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 和 TRL2 等炎症模式识别受体结合,从而激活炎症体,促进炎症因子产生<sup>[56-57]</sup>。Lehti 等<sup>[58]</sup>研究发现从人类动脉粥样硬化病变中分离出的细胞外脂蛋白能够诱导人单核细胞来源的巨噬细胞中的炎症体的激活,表明 TRLs 是动脉壁

中促炎性脂质的来源。

### 4 小结与展望

作为 TG 的主要载体,TRLs 通过多种机制促进动脉粥样硬化和 CVD 发展,如促成胆固醇在血管内膜沉积、加重血管慢性炎症反应、促凋亡和促凝血途径的激活等。TRLs 代谢是一个复杂的过程,主要受 LPL 调控。许多因子通过调控 LPL 表达与活性影响 TRLs 代谢和 CVD 风险。虽然一些药物已知被显示可促进 TRLs 分解代谢,但它们的临床效力和安全性仍需进一步证实。

#### [参考文献]

- [1] Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease[J]. Nat Genet, 2013, 45(11): 1345-1352.
- [2] Shahid SU, Shabana NA, Rehman A, et al. GWAS implicated risk variants in different genes contribute additively to increase the risk of coronary artery disease (CAD) in the Pakistani subjects[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 89.
- [3] Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease[J]. Vasc Health Risk Manag, 2016, 12(6): 171-183.
- [4] Kockx M, Kritharides L. Triglyceride rich lipoproteins[J]. Cardiol Clin, 2018, 36(2): 265-275.
- [5] Rip J, Nierman MC, Ross CJ, et al. Lipoprotein lipase S447X: a naturally occurring gain-of-function mutation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(6): 1236-1245.
- [6] Saika Y, Sakai N, Takahashi M, et al. Novel LPL mutation (L303F) found in a patient associated with coronary artery disease and severe systemic atherosclerosis[J]. Eur J Clin Invest, 2003, 33(3): 216-222.
- [7] Suzuki T, Sawada S, Ishigaki Y, et al. Lipoprotein lipase deficiency (R243H) in a type 2 diabetes patient with multiple arterial aneurysms[J]. Intern Med, 2016, 55(9): 1131-1136.
- [8] Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4): 427-436.
- [9] Lacey B, Herrington WG, Preiss D, et al. The role of emerging risk factors in cardiovascular outcomes [J]. Curr Atheroscler Rep, 2017, 19(6): 28.
- [10] Laatsch A, Merkel M, Talmud PJ, et al. Insulin stimulates hepatic low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) to increase postprandial lipoprotein clearance [J]. Atherosclerosis, 2009, 204(1): 105-111.
- [11] Romo ML, McCrillis AM, Brite J, et al. Pharmacologic

- androgen deprivation and cardiovascular disease risk factors: a systematic review[J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(5): 475-484.
- [12] Graham VS, Di Maggio P, Armengol S, et al. Inhibition of macrophage inflammatory cytokine secretion by chylomicron remnants is dependent on their uptake by the low density lipoprotein receptor [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1811(3): 209-220.
- [13] Cushing EM, Sylvers KL, Chi X, et al. Novel GPIHBP1-independent pathway for clearance of plasma TGs in Angptl4<sup>(-/-)</sup> Gpihbp1<sup>(-/-)</sup> mice[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(7): 1230-1243.
- [14] Davies BS, Beigneux AP, Barnes RH, et al. GPIHBP1 is responsible for the entry of lipoprotein lipase into capillaries[J]. *Cell Metab*, 2010, 12(1): 42-52.
- [15] Rip J, Sierts JA, Vaessen SF, et al. Adeno-associated virus LPL(S447X) gene therapy in LDL receptor knockout mice[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194(1): 55-61.
- [16] 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.
- [17] Beigneux AP, Davies BS, Gin P, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons[J]. *Cell Metab*, 2007, 5(4): 279-291.
- [18] Goulbourne CN, Gin P, Tatar A, et al. The GPIHBP1-LPL complex is responsible for the margination of triglyceride-rich lipoproteins in capillaries [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(5): 849-860.
- [19] Gin P, Yin L, Davies BS, et al. The acidic domain of GPIHBP1 is important for the binding of lipoprotein lipase and chylomicrons [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(43): 29554-29562.
- [20] Gin P, Goulbourne CN, Adeyo O, et al. Chylomicronemia mutations yield new insights into interactions between lipoprotein lipase and GPIHBP1[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(13): 2961-2972.
- [21] Chen LY, Xia XD, Zhao ZW, et al. MicroRNA-377 inhibits atherosclerosis by regulating triglyceride metabolism through the DNA methyltransferase 1 in apolipoprotein E-knockout mice[J]. *Circ J*, 2018, 82(11): 2861-2871.
- [22] Henderson H, Leisegang F, Hassan F, et al. A novel Glu421Lys substitution in the lipoprotein lipase gene in pregnancy-induced hypertriglyceridemic pancreatitis [J]. *Clin Chim Acta*, 1998, 269(1): 1-12.
- [23] Dijk W, Schutte S, Aarts EO, et al. Regulation of angiopoietin-like 4 and lipoprotein lipase in human adipose tissue[J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(3): 773-783.
- [24] Robciuc MR, Maranghi M, Lahikainen A, et al. Angptl3 deficiency is associated with increased insulin sensitivity, lipoprotein lipase activity, and decreased serum free fatty acids[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(7): 1706-1713.
- [25] Tikka A, Jauhiainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism [J]. *Endocrine*, 2016, 52(2): 187-193.
- [26] Pisciotta L, Favari E, Magnolo L, et al. Characterization of three kindreds with familial combined hypolipidemia caused by loss-of-function mutations of ANGPTL3 [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012, 5(1): 42-50.
- [27] Noto D, Cefalu AB, Valenti V, et al. Prevalence of ANGPTL3 and APOB gene mutations in subjects with combined hypolipidemia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(3): 805-809.
- [28] Xu YX, Redon V, Yu H, et al. Role of angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) in regulating plasma level of low-density lipoprotein cholesterol [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 268: 196-206.
- [29] Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(3): 211-221.
- [30] Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(3): 222-232.
- [31] Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(3): 296-297.
- [32] Singh AK, Aryal B, Chaube B, et al. Brown adipose tissue derived ANGPTL4 controls glucose and lipid metabolism and regulates thermogenesis[J]. *Mol Metab*, 2018, 11: 59-69.
- [33] Puthanveetil P, Wan A, Rodrigues B. Lipoprotein lipase and angiopoietin-like 4-cardiomyocyte secretory proteins that regulate metabolism during diabetic heart disease [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52(3): 138-149.
- [34] Katano H, Yamada K. Upregulation of ANGPTL4 messenger RNA and protein in severely calcified carotid plaques [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(5): 933-947.
- [35] Jonker JT, Smit JW, Hammer S, et al. Dietary modulation of plasma angiopoietin-like protein 4 concentrations in healthy volunteers and in patients with type 2 diabetes[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(2): 255-260.
- [36] Zheng T, Ge B, Liu H, et al. Triglyceride-mediated influence of serum angiopoietin-like protein 8 on subclinical atherosclerosis in type 2 diabetic patients: results from the GDMD study in China [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 84.

- [37] Sakurai T, Sakurai A, Vaisman BL, et al. Creation of apolipoprotein C-II (ApoC-II) mutant mice and correction of their hypertriglyceridemia with an ApoC-II mimetic peptide [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 356(2): 341-353.
- [38] Kei AA, Filippatos TD, Tsimihodimos V, et al. A review of the role of apolipoprotein C-II in lipoprotein metabolism and cardiovascular disease[J]. *Metabolism*, 2012, 61(7): 906-921.
- [39] Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, et al. Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia[J]. *J Intern Med*, 2012, 272(2): 185-196.
- [40] Amar MJ, Sakurai T, Sakurai-Ikuta A, et al. A novel apolipoprotein C-II mimetic peptide that activates lipoprotein lipase and decreases serum triglycerides in apolipoprotein E-knockout mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 352(2): 227-235.
- [41] Qin W, Sundaram M, Wang Y, et al. Missense mutation in APOC3 within the C-terminal lipid binding domain of human ApoC-III results in impaired assembly and secretion of triacylglycerol-rich very low density lipoproteins: evidence that ApoC-III plays a major role in the formation of lipid precursors within the microsomal lumen [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(31): 27769-27780.
- [42] Dallinga-Thie GM, Berk P, Bootsma AH, et al. Atorvastatin decreases apolipoprotein C-III in apolipoprotein B-containing lipoprotein and HDL in type 2 diabetes: a potential mechanism to lower plasma triglycerides[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(6): 1358-1364.
- [43] Chan DC, Nguyen MN, Watts GF, et al. Effects of atorvastatin and n-3 fatty acid supplementation on VLDL apolipoprotein C-III kinetics in men with abdominal obesity[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(4): 900-906.
- [44] Maki KC, Bays HE, Dicklin MR, et al. Effects of prescription omega-3-acid ethyl esters, coadministered with atorvastatin, on circulating levels of lipoprotein particles, apolipoprotein CIII, and lipoprotein-associated phospholipase A2 mass in men and women with mixed dyslipidemia[J]. *J Clin Lipid*, 2011, 5(6): 483-492.
- [45] Norata GD, Tsimikas S, Pirillo A, et al. Apolipoprotein C-III: from pathophysiology to pharmacology [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(10): 675-687.
- [46] Malmendier CL, Lontie JF, Delcroix C, et al. Apolipoproteins C-II and C-III metabolism in hypertriglyceridemic patients. Effect of a drastic triglyceride reduction by combined diet restriction and fenofibrate administration[J]. *Atherosclerosis*, 1989, 77(2-3): 139-149.
- [47] Nagashima K, Lopez C, Donovan D, et al. Effects of the PPARgamma agonist pioglitazone on lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1323-1332.
- [48] Graham MJ, Lee RG, Bell TA, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans [J]. *Circ Res*, 2013, 112(11): 1479-1490.
- [49] Burdett H. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia[J]. *Ann Clin Biochem*, 2016, 53(3): 415.
- [50] Khetarpal SA, Qamar A, Millar JS, et al. Targeting ApoC-III to reduce coronary disease risk[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(9): 54.
- [51] Kim M, Kim M, Yoo HJ, et al. Apolipoprotein A5 gene variants are associated with decreased adiponectin levels and increased arterial stiffness in subjects with low high-density lipoprotein-cholesterol levels [J]. *Clin Genet*, 2018, 94(5): 438-444.
- [52] Vaessen SF, Schaap FG, Kuivenhoven JA, et al. Apolipoprotein A-V, triglycerides and risk of coronary artery disease: the prospective Epic-Norfolk Population Study [J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(9): 2064-2070.
- [53] Shu X, Nelbach L, Weinstein MM, et al. Intravenous injection of apolipoprotein A-V reconstituted high-density lipoprotein decreases hypertriglyceridemia in apoA V<sup>-/-</sup> mice and requires glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(12): 2504-2509.
- [54] Oorni K, Lehti S, Sjoval P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins as a source of proinflammatory lipids in the arterial wall[J]. *Curr Med Chem*, 2018. Doi: 10.2174/0929867325666180530094819.
- [55] Schwartz EA, Reaven PD. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins, vascular inflammation, and atherosclerosis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(5): 858-866.
- [56] Lee JY, Zhao L, Youn HS, et al. Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1 [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(17): 16971-16979.
- [57] Wong SW, Kwon MJ, Choi AM, et al. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(40): 27384-27392.
- [58] Lehti S, Nguyen D, Belevich I, et al. Extracellular lipid accumulates in human carotid arteries as distinct three-dimensional structures with proinflammatory properties[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(2): 525-538.

(此文编辑 朱雯霞)