

本文引用: 蔡雅杰, 范晓迪, 白瑞娜. 乳糜微粒在动脉粥样硬化防治中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(9): 799-805, 820. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.09.009.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-09-0799-08

· 文献综述 ·

乳糜微粒在动脉粥样硬化防治中的作用

蔡雅杰¹, 范晓迪², 白瑞娜¹

(中国中医科学院西苑医院 1. 心血管科, 2. 基础医学研究所, 北京市 100091)

[摘要] 乳糜微粒作为肠源性富含甘油三酯脂蛋白及其残余物的主要来源, 可促进动脉粥样硬化病变的发生发展。因此, 减少乳糜微粒及其残余物有望成为降低心血管疾病残余风险的有效方法之一。本文系统阐述乳糜微粒产生过程中的关键蛋白及其分子机制、中西医药物治疗进展, 以期对动脉粥样硬化防治提供可靠的新思路。

[关键词] 乳糜微粒; 动脉粥样硬化; 脂质代谢

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

Role of chylomicron in the prevention and treatment of atherosclerosis

CAI Yajie¹, FAN Xiaodi², BAI Ruina¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, 2. Academy of Basic Medicine, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[ABSTRACT] Chylomicrons, as the main source of intestinal triglyceride-rich lipoproteins and their remnants, can promote the occurrence and development of atherosclerosis. Therefore, reducing chylomicrons and their remnants are expected to be one of the effective methods to reduce the residual risk of cardiovascular disease. This review describes the key proteins in the production of chylomicrons and their molecular mechanisms, as well as the progress of Chinese and Western medicine therapy systematically in order to provide reliable new ideas for the prevention and treatment of atherosclerosis.

[KEY WORDS] chylomicron; atherosclerosis; lipid metabolism

随着强化降脂、抗血小板等药物的普及应用, 动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)性心血管疾病的临床预后得到显著改善, 但其 1 年急性心血管事件发生率仍高达 10%~15%, 造成了巨大的社会经济负担^[1]。血脂代谢异常尤其是低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平升高是 As 常见危险因素之一, 尽管强化降脂使目前 LDLC 水平整体降低, 但 As 残余风险仍然存在^[2]。新近研究显示富含甘油三酯的脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein, TRL)及其残余物可显著增加动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)风险^[3]。乳糜微粒(chylomicron,

CM)是肠源性 TRL 的重要来源, 其经血管内脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)分解后的残余物含载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)及胆固醇, 可致 As, 故减少 CM 产生有望降低血浆 TRL 及其残余物水平, 减缓 As。本文围绕 CM 产生、CM 对 As 的影响及药物靶向 CM 治疗 As 的相关研究依次展开论述, 以期对 As 防治提供可靠的治疗思路。

1 乳糜微粒产生

CM 生成包括肠腔脂质吸收、肠细胞内脂质合成、CM 组装三个重要过程(图 1)。甘油三酯(tri-

[收稿日期] 2022-09-08

[修回日期] 2022-10-25

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82174216); 中国中医科学院优秀青年科技人才(创新类)培养专项(ZZ13-YQ-005)

[作者简介] 蔡雅杰, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合心血管病学, E-mail: 3186273850@qq.com。通信作者范晓迪, 博士, 副研究员, 研究方向为中医药防治心脑血管药理学, E-mail: xiaodi.1018@163.com。通信作者白瑞娜, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为中西医结合心血管病学, E-mail: brmtel@126.com。

glyceride, TG) 和胆固醇酯 (cholesterol ester, CE) 是饮食脂质的主要成分, 肠细胞摄入 TG 和 CE 利于 CM 形成。摄入肠细胞内的游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 和胆固醇需重新合成 TG 和 CE 进而组装成 CM。调控 CM 生成过程中 TG 和 CE 吸收、合成及组装的任一环节均有可能减缓 As 进程。

1.1 肠腔膳食脂质吸收

1.1.1 膳食甘油三酯吸收 膳食 TG 被消化酶分解为 FFA 和单酰甘油, 一部分通过浓度梯度被动扩散进入肠细胞内, 另一部分通过脂肪酸转运体如脂肪酸转运蛋白 1/4 (fatty acid transporter protein 1/4, FATP1/4)^[4]、CD36^[5-6]、质膜相关脂肪酸结合蛋白 (plasma membrane-associated fatty acid-binding protein, FABPPM)^[7]、FAT/CD36 等摄取入肠细胞。其中, CD36 多在十二指肠和空肠表达, CD36 基因敲除 (CD36 knockout, CD36^{-/-}) 小鼠表现出 CM 分泌受损, 但整体脂质吸收未见缺陷^[8], 这可能是由于远端肠道有独立于 CD36 的代偿机制。此外, FFA 与 CD36 结合会激活 ERK1/2 介导的信号传导, 导致微粒体甘油三酯转移蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein, MTP) 和载脂蛋白 B48 (apolipoprotein B48, ApoB48) 表达增加^[9], 促进 CM 产生。

脂肪酸被肠细胞摄取后, 通过脂肪酸结合蛋白 1 (fatty acid-binding protein 1, FABP1) 和脂肪酸结合蛋白 2 (fatty acid-binding protein 2, FABP2) 运输至细胞内质网重新合成 TG。FABP2^{-/-} 小鼠体脂量少^[10], 相较于野生型小鼠, 喂食高脂食物的 FABP1^{-/-} 小鼠粪便中含有更多与肥胖相关的菌群^[11], 小鼠体质量增加^[10], 呈现出易致 As 的表型。

1.1.2 膳食胆固醇吸收 膳食 CE 被消化酶水解为游离胆固醇和脂肪酸, 尼曼-匹克 C1 型类蛋白 (Niemann-Pick C1-like 1, NPC1L1) 的甾醇传感结构域可结合胆固醇分子, 促进肠上皮摄取游离胆固醇。NPC1L1 蛋白水平受到泛素-蛋白酶体和溶酶体依赖性降解及 ERK1/2 依赖性途径的调节^[12], 这些途径均可作用于 NPC1L1 抑制胆固醇吸收^[13], 降低血浆胆固醇^[14]。

与 NPC1L1 类似, B 类 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SR-B I) 也是肠上皮细胞摄取游离胆固醇的转运体, 但 SR-B I 在胆固醇摄取中的作用存在争议, 上调小鼠肠道 SR-BI 的表达会增加肠道胆固醇的吸收^[15], 但敲除 SR-BI 的小鼠未表现出胆固醇吸收降低^[16]。此外, SR-B I 作为脂质传感器, 在肠道脂质胶束刺激下, 肠上皮细胞 SR-B I 依赖性脂质感知过程的筏状结构域的脂质

和蛋白质组成发生变化, 可促进肠细胞胆固醇运输及 CM 组装和分泌^[17]。

与胆固醇摄取转运体相反, 胆固醇外流转运体腺苷三磷酸结合盒转运体 G5/G8/A1 (ATP binding cassette transporter G5/G8/A1, ABCG5/G8/A1) 限制胆固醇吸收。ABCG5/G8 在内质网中形成异源二聚体, 转运至肝细胞小管膜和肠细胞顶端膜^[18]。肠细胞中的 ABCG5/G8 可将肠细胞内的游离胆固醇排至肠腔, 此外, 肠细胞中的游离胆固醇也可以通过 ABCA1 转运到载脂蛋白 A I (Apolipoprotein A I, ApoA I) 上, 从而减少 CM 中胆固醇含量。

1.2 甘油三酯合成

摄入肠细胞内的 FFA, 在脂肪酸转运蛋白 4 (fatty acid transport protein 4, FATP4) 作用下转化为脂肪酰辅酶 A, 脂肪酰辅酶 A 可通过单酰甘油途径参与 TG 合成。在单酰甘油途径中, 脂肪酰辅酶 A 和单酰甘油在单酰甘油酰基转移酶 (monoacylglycerol acyltransferase, MGAT) 催化下转化成甘油二酯, 而甘油二酯又可以在二酰甘油酰基转移酶 (diacylglycerol acyltransferase, DGAT) 的作用下转化为 TG。MGAT 和 DGAT 是催化 TG 合成的关键酶^[19]。

在 MGAT 家族中, MGAT2 在啮齿类动物和人类肠道高表达, 而 MGAT3 仅在人类肠道高表达^[20]。MGAT2^{-/-} 小鼠免受高脂饮食诱导的代谢紊乱^[21-22], 提示抑制 MGAT2 活性或可改善代谢性疾病。此外, MGAT2^{-/-} 小鼠不仅减少了肠细胞内 TG 的合成, 还减少了肠腔单酰甘油的吸收^[23], 其具体机制尚不清楚, 可能与单酰甘油途径中 TG 的合成减少有关。

DGAT (DGAT1 和 DGAT2) 催化甘油二酯转化为 TG^[24]。相较于 DGAT1, DGAT2 对 TG 合成影响较大。然而, 这并不代表 DGAT1 可有可无, 相反, DGAT1 处在 TG 和 CE 代谢的交叉点。在 ApoE^{-/-} 小鼠肠道中破坏 DGAT1 活性, 不仅可缩小 CM 尺寸使其更易被清除, 还可增加经肠胆固醇排泄, 降低血浆胆固醇水平^[25-26]。但人类 DGAT1 缺失会出现 FA 代谢失调产生细胞毒性和内质网应激, 损害肠屏障, 引发腹泻^[27], 而 DGAT2 的过表达可部分代偿 DGAT1 缺失诱导的肠细胞内质网应激^[28]。总之, 作用于 MGAT 和 DGAT 可能是减少 CM 及其 TG 含量的有效策略之一。

1.3 乳糜微粒组装

CM 组装大致可分为两步, 首先形成内含 ApoB48 的贫脂颗粒, 然后微粒体甘油三酯转移蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein, MTP) 促进 TG、CE 等脂质与 ApoB48 结合, 加快 CM 组装。ApoB48、

MTP 和 ApoAIV 是参与 CM 组装的关键蛋白。

胞嘧啶脱氨基酶 (RNA cytosine deaminase, APOBEC1) 编辑 ApoB mRNA 中的单个核苷酸可产生 ApoB48, ApoB48 与 ASCVD 密切相关, 减少 ApoB48 的产生可能是治疗 ASCVD 的方向之一^[29]。此外, MTP 促进脂质运输至 ApoB48, 进而组装 CM, 抑制 MTP 可促进 ApoB48 降解, 减少 ApoB48^[30]。

除了 ApoB48 外, ApoAIV 也是 CM 上的载脂蛋白, 不仅能调节 ApoB 分泌还能促进脂质运输到

CM, 增加 CM 尺寸。在大鼠肝癌细胞的内质网中抑制 ApoAIV 表达, 可使从内质网运输到高尔基体的 ApoB 数量减少, 导致 CM 分泌减少, 相反, 大鼠 ApoAIV 的过度表达增加了 ApoB、CM 的分泌及 CM 尺寸^[31]。此外, 组装在 CM 上的 ApoAIV 随着 CM 进入循环, 在循环中, ApoAIV 存在于 CM 残余物、高密度脂蛋白及其无脂质形式上, 循环中的 ApoAIV 可促进胆固醇逆向转运、抗炎和抗氧化, 在循环和外周组织中表现出预防 As 的作用^[32]。

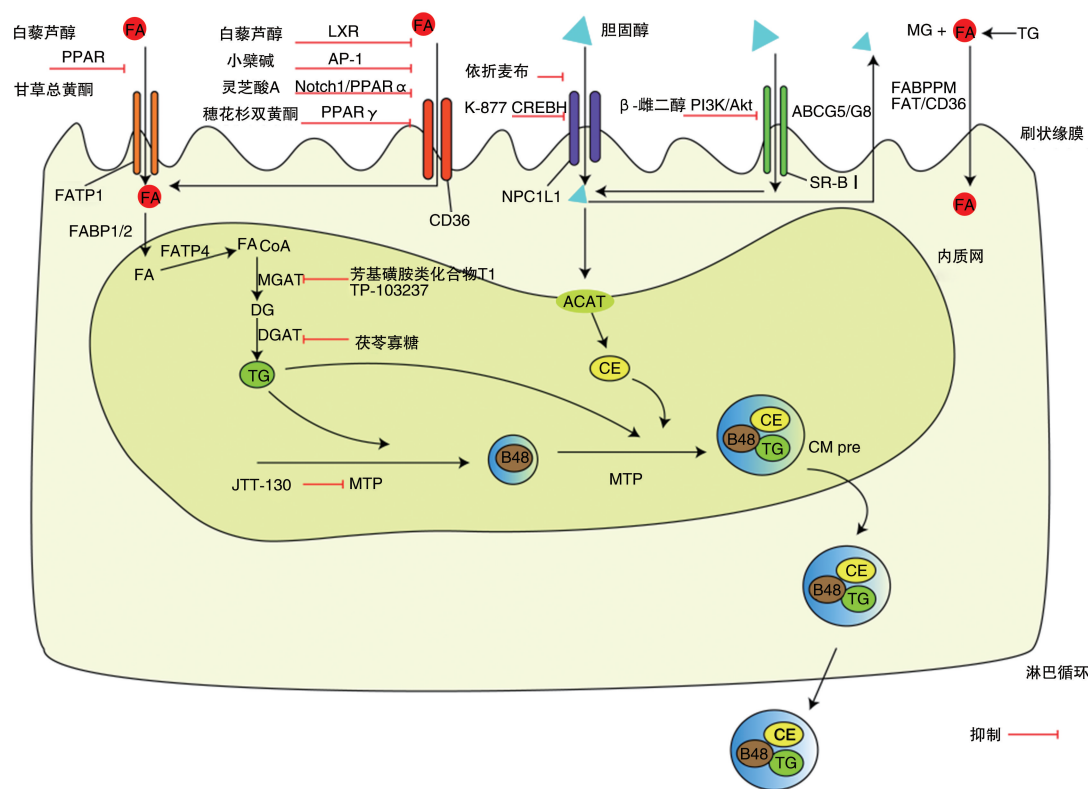


图 1. 乳糜微粒生成及药物作用机制示意图(修改自 Dash 等^[33])

Figure 1. Schematic diagram of chylomicron generation and drug mechanism of action (revised from Dash et al^[33])

2 乳糜微粒的过多产生易致动脉粥样硬化

CM 过多产生可升高血浆 CM 及 TG 水平, 甚至发展为高甘油三酯血症或乳糜微粒血症, 此外, CM 经血管内 LPL 分解后的残余物富含 ApoB 及胆固醇, 且残余物尺寸较小可直接进入血管内皮诱导内皮损伤以促进 As 形成。

2.1 血浆乳糜微粒与动脉粥样硬化

既往研究发现, 过高的血清 CM 水平可促进 As 斑块进展^[34]。Gpihbp1^{-/-}小鼠由于脂质分解缺陷表现出严重的乳糜微粒血症, 呈现出进行性 As^[35]。此外, CM 还影响极低密度脂蛋白 (very low density

lipoprotein, VLDL) 中 TG 和 ApoB100 的代谢, CM 的过多产生会抑制 VLDL 脂解速率, 并增加 ApoB100 的血浆浓度^[36], 而 ApoB 脂蛋白是致 As 的核心脂蛋白。除 ApoB 脂蛋白外, CM 还可影响餐后血清 TG 水平。近期对三类可降低血清 TG 的药物 (贝特类、烟酸和 Omega-3 脂肪酸) 进行荟萃分析显示, TG 的降低与较低的心血管事件风险有关^[37]。尽管对空腹 TG ≥ 1.7 mmol/L 人群行降脂治疗可提供心血管受益, 但人体大部分时间处于餐后状态, 而 CM 过多产生易致餐后高甘油三酯血症, 这被认为是 ASCVD 的危险因素之一^[38]。餐后高甘油三酯血症可增加血管炎症与氧化应激^[39], 随着血清 TG 浓度升高,

含 ApoB48 的脂蛋白不仅在血清中停留时间延长,而且 ApoB48 在 VLDL1 和 VLDL2 中浓度升高^[36],增加了 As 风险。此外,非禁食 TG 水平是 ASCVD 风险的独立预测因子^[40],越来越多的流行病学和临床证据表明,当其他传统危险因素(即空腹 TG、HDLc、血糖)处于正常范围内时,餐后 TG 与心血管疾病的风险密切相关^[41],行餐后 TG 检测有利于心血管疾病的防治^[42]。一项对丹麦 7 587 例女性和 6 394 例男性进行 25 年随访研究发现,随着餐后 TG 水平的增加,残余脂蛋白胆固醇水平升高,研究人群发生心肌梗死等 ASCVD 风险也增加^[43]。

2.2 乳糜微粒残余物与动脉粥样硬化

进入循环中的 CM 在血管 LPL 介导的脂解过程中产生 FFA 和残余物。过多的 FFA 会促进内皮炎症^[44];CM 残余物的主要构成是 ApoB48 和 CE,残余物尺寸较小易进入血管内皮下间隙,促进内皮下 ApoB48 沉积和巨噬细胞泡沫化,这是 As 的关键步骤^[45-46]。残余物还能通过促进氧化应激致祖细胞衰老和凋亡,影响内皮功能^[47],加速 As。

除了促炎作用外,CM 作为肠源性 TRL 及其残余物的重要来源,不仅可导致内皮功能障碍,还能激活凝血级联反应,导致更多的血小板聚集及血栓因子浓度增加,如纤维蛋白原和纤溶酶原激活物抑制物^[48]。此外,TRL 的产生速度受到代谢因素的影响,而 CM 产生过多、血清 TG 水平升高的患者往往伴有 2 型糖尿病或腹型肥胖等代谢性疾病,增加了 TRL 的分泌^[49],进一步增加了患者 As 易感性。

3 乳糜微粒的药物疗法

3.1 调控肠腔脂质吸收以减少乳糜微粒脂质含量

CD36 和 FATP 是摄取肠腔 FFA 的转运体,这些转运体的激活与过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)的诱导密切相关。白藜芦醇通过激活 PPAR,既能抑制 FATP1^[4],也能通过上调肝 X 受体(liver X receptor, LXR)抑制 CD36^[50],从而减弱细胞中 FFA 和 TG 积累。此外,小檗碱^[51]通过下调活化蛋白 1(activated protein-1, AP-1)抑制 CD36,灵芝酸 A^[52]通过抑制 Notch1/PPAR α /CD36 信号传导,穗花杉双黄酮^[53]通过作用于 PPAR γ /CD36 信号通路均可减少巨噬细胞泡沫化,延缓 As 进展。摄取到肠细胞内的 FFA 需经 FABP1/2 运输到内质网参与 TG 合成进而组装成 CM。甘草总黄酮通过激活 PPAR 调节 FABP1 进而减少 TG 合成,对尼罗罗非鱼肠道高脂肪饮食诱

导的脂质代谢紊乱有缓解作用^[54]。

NPC1L1 和 SR-B I 是肠上皮摄取游离胆固醇的转运体。依折麦布抑制 NPC1L1 可减少 CM 及其残余物的数量和其中胆固醇含量^[55]。除依折麦布外, NPC1L1 的表达也受多种转录因子调控,PPAR 激动剂 K-877 可调节环磷腺苷效应元件结合蛋白 H(cyclophosphoglycoside effector element binding protein H, CREBH)直接与 NPC1L1 的启动区结合来调控 NPC1L1 表达^[56],调节胆固醇含量延缓 As。 β 雌二醇可通过激活 ER β 和 GPR30 介导的 PI3K/Akt 通路,降低小鼠空肠 SR-B I 水平缓解绝经后血脂异常减缓 As^[15],这为女性 As 防治提供了线索。川陈皮素可激活 AMP 活化蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK)上调肝 X 受体 α (liver X receptor alpha, LXR α)以促进 ABCA1 的表达,增加肠细胞内游离胆固醇的外排,从而减少细胞内脂质堆积预防 As^[50,57]。

3.2 调控甘油三酯合成以减少乳糜微粒中脂质含量

MGAT 催化脂肪酰辅酶 A 和单酰甘油转化成甘油二酯。使用高通量质谱法鉴定出芳基磺胺类化合物 T1 可抑制人类肠道 MGAT2 表达^[58];TP-103237 是一种新型单酰甘油酰基转移酶抑制剂,对 MGAT2 的选择性抑制作用无明显物种差异,可降低 CM 中 TG 含量,预防饮食诱导的肥胖^[59],减少 As 危险因素。

DGAT 催化甘油二酯转化为 TG,茯苓寡糖通过调节肠道微生物群及 DGAT 等肠道脂肪酸合成的调节因子,可改善高脂饮食喂养小鼠的脂代谢紊乱,预防 As^[60]。目前有关药物靶向 MGAT、DGAT 来延缓 As 进展的研究较少,这可能与敲除 MGAT、DGAT 会带来较大不良反应相关。

3.3 调控乳糜微粒组装以减少乳糜微粒产生

2020 年欧洲动脉粥样硬化学会共识提出减少 ApoB 产生可能是实现减缓 As 斑块的最佳方法之一^[3]。既往实验研究表明敲低兔肠道 ApoB 基因表达,使 ApoB48 及餐后 CM 合成水平降低,兔体脂总量减少,呈现出持续的瘦表型,且未出现任何明显的生理紊乱^[61]。这表明基于 ApoB 的基因疗法可能是未来治疗 As 的方向之一。MTP 促进脂质运送至 ApoB48,抑制 MTP 可加快 ApoB48 降解, JTT-130 作为一种新型肠道特异性 MTP 抑制剂,可抑制 MTP 进而改善高脂血症动物的脂质代谢,且无肝脂肪变性风险^[62],可能是潜在的抗 As 药物(图 1 和表 1)。

表 1. 靶向乳糜微粒生成的药物
Table 1. Drugs targeting chylomicron production

药理作用	化合物名称	成分分类	靶点	机制	实验模型	文献
抑制肠腔 FA 摄取	白藜芦醇	多酚	FATP1 CD36	PPAR/FATP1 LXR/CD36	细胞	[4,46]
	小檗碱	异喹啉生物碱	CD36	AP-1/CD36	细胞	[47]
	灵芝酸 A	三萜类	CD36	Notch1/PPAR α /CD36	细胞	[48]
	穗花杉双黄酮	黄酮	CD36	PPAR γ /CD36	细胞	[49]
	甘草总黄酮	黄酮	FATP1	PPAR/FATP1	罗非鱼	[50]
减少 CM 数量及其中胆固醇含量	依折麦布	—	NPC1L1	—	人类	[51]
	K-877	—	NPC1L1	CREBH/NPC1L1	细胞	[52]
	β 雌二醇	—	SR-B I	PI3K/Akt/SR-B I	小鼠	[13]
增加肠细胞胆固醇外排	川陈皮素	黄酮	ABCA1	AMPK/LXR α /ABCA1	细胞	[46,53]
抑制 TG 合成, 减少 CM 中 TG 含量	芳基磺胺类化合物 T1	磺胺类	MGAT2	—	人类	[54]
	TP-103237	—	MGAT2	—	小鼠	[55]
	茯苓寡糖	寡糖	DGAT	—	小鼠	[56]
抑制 CM 组装, 减少 CM 产生	JTT-130	—	MTP	—	兔	[58]

注:“—”表示无法获取。

4 问题与展望

2019 ESC/EAS 血脂管理指南强调了 LDLC 和所有含 ApoB 的脂蛋白与 ASCVD 系因果关系^[63]。CM 作为含 ApoB48 的脂蛋白,其过多产生,使血浆 TG 浓度升高,造成餐后高甘油三酯血症;此外,CM 还可在血管 LPL 作用下分解产生大量的 FFA 造成内皮炎症,CM 分解后的残余物主要成分是 ApoB48 及胆固醇,这与斑块内主要成分一致^[64]。同时共识指出减少 ApoB 的产生可能是治疗 As 的最佳办法之一^[3],抑制 MTP 可加快 ApoB48 降解,故针对 ApoB48 产生的基因疗法及靶向下调 MTP 的药物有利于防治 As。洛美他派是已经研制出能靶向下调 MTP 活性的药物,可减少 ApoB48 分泌,但会造成肝脂代偿性增加,限制其仅可用于严重的高胆固醇血症^[65];JTT-130 的出现改善了这一状况,它不仅能抑制 MTP 活性还不会诱发肝脂肪变性^[62],但其临床长期获益还有待研究。因此,针对 ApoB48 和 MTP 的药物仍有待进一步探索。

TG、CE 是 CM 上占比较多的脂质,其中 CE 在血管内存留时间长,CE 分解代谢产生的血管炎症较持久,且 CE 易被巨噬细胞吞噬转化为泡沫细胞,这是斑块的重要成分之一,因此减少 CM 中的 CE 含量可减缓 As。NPC1L1 和酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶是肠道胆固醇形成的关键蛋白,靶向这两个蛋白分别研发出的依折麦布和阿伐麦布降低了胆固醇水平,但它们对心血管患者远期受益和安全情况还需进一步观察。此外,虽然 CD36 摄取 FFA 的能力及 SR-B I 摄取游离胆固醇的能力较低,但 CD36 和 SR-B I 在脂质胶束刺激下,能作为脂质传感器发挥作用,激活相应信号传导,促进 CM 组装及分泌。故抑制 CD36 和 SR-B I 的新药研发在防治 As 上仍可能具有较大潜力。

总之,肠腔内脂质吸收、肠细胞内脂质合成、脂质组装是 CM 形成的重要环节,未来进一步深入探索调控这些环节的关键蛋白,尤其是影响 ApoB48、TG 和 CE 产生的关键蛋白及分子机制,有利于研发降低血浆 CM 及其残余物水平的药物,这对防治 As

有一定的重要意义。

[参考文献]

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990—2019; a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222.
- [2] KRAMER W. Antilipidemic drug therapy today and in the future [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2016, 233: 373-435.
- [3] GINSBERG H N, PACKARD C J, CHAPMAN M J, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants; metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies; a consensus statement from the European atherosclerosis society[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(47): 4791-4806.
- [4] YE G Z, GAO H, WANG Z C, et al. PPAR α and PPAR γ activation attenuates total free fatty acid and triglyceride accumulation in macrophages via the inhibition of FATP1 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 39.
- [5] HUANG C C, CHOU C A, CHEN W Y, et al. Empagliflozin ameliorates free fatty acid induced-lipotoxicity in renal proximal tubular cells via the PPAR γ /CD36 pathway in obese mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12408.
- [6] MARKOVIC M A, SRIKRISHNARAJ A, TSANG D, et al. Requirement for the intestinal epithelial insulin-like growth factor-1 receptor in the intestinal responses to glucagon-like peptide-2 and dietary fat[J]. *FASEB J*, 2020, 34(5): 6628-6640.
- [7] LIU M, SHEN L, YANG Q, et al. Sexual dimorphism in intestinal absorption and lymphatic transport of dietary lipids[J]. *J Physiol*, 2021, 599(22): 5015-5030.
- [8] NASSIR F, WILSON B, HAN X L, et al. CD36 is important for fatty acid and cholesterol uptake by the proximal but not distal intestine[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(27): 19493-19501.
- [9] TRAN T T T, POIRIER H, CLÉMENT L, et al. Luminal lipid regulates CD36 levels and downstream signaling to stimulate chylomicron synthesis [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(28): 25201-25210.
- [10] LAGAKOS W S, GAJDA A M, AGELLON L, et al. Different functions of intestinal and liver-type fatty acid-binding proteins in intestine and in whole body energy homeostasis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300(5): G803-G814.
- [11] WU G J, TAWFEEQ H R, LACKEY A I, et al. Gut microbiota and phenotypic changes induced by ablation of liver- and intestinal-type fatty acid-binding proteins [J]. *Nutrients*, 2022, 14(9): 1762.
- [12] MALHOTRA P, SONI V, YAMANASHI Y, et al. Mechanisms of Niemann-Pick type C1 like 1 protein degradation in intestinal epithelial cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(4): C559-C566.
- [13] HAGHIKIA A, ZIMMERMANN F, SCHUMANN P, et al. Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(6): 518-533.
- [14] ZHANG R S, LIU W J, ZENG J, et al. Niemann-Pick C1-Like 1 inhibitors for reducing cholesterol absorption [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 230: 114111.
- [15] MENG Q H, LI J, CHAO Y, et al. β -estradiol adjusts intestinal function via ER β and GPR30 mediated PI3K/AKT signaling activation to alleviate postmenopausal dyslipidemia [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 180: 114134.
- [16] NGUYEN D V, DROVER V A, KNOPFEL M, et al. Influence of class B scavenger receptors on cholesterol flux across the brush border membrane and intestinal absorption[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(11): 2235-2244.
- [17] MOREL E, GHEZZAL S, LUCCHI G, et al. Cholesterol trafficking and raft-like membrane domain composition mediate scavenger receptor class B type 1-dependent lipid sensing in intestinal epithelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(2): 199-211.
- [18] WANG J, MITSCHKE M A, LÜTJOHANN D, et al. Relative roles of ABCG5/ABCG8 in liver and intestine[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(2): 319-330.
- [19] MCFIE P J, PATEL A, STONE S J. The monoacylglycerol acyltransferase pathway contributes to triacylglycerol synthesis in HepG2 cells[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 4943.
- [20] YUE Y G, CHEN Y Q, ZHANG Y Y, et al. The acyl coenzyme A: monoacylglycerol acyltransferase 3 (MGAT3) gene is a pseudogene in mice but encodes a functional enzyme in rats[J]. *Lipids*, 2011, 46(6): 513-520.
- [21] BANH T, NELSON D W, GAO Y, et al. Adult-onset deficiency of acyl CoA: monoacylglycerol acyltransferase 2 protects mice from diet-induced obesity and glucose intolerance[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(2): 379-389.
- [22] OKUMA C, OHTA T, TADAKI H, et al. JTP-103237, a monoacylglycerol acyltransferase inhibitor, prevents fatty liver and suppresses both triglyceride synthesis and de novo lipogenesis[J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 128(3): 150-157.
- [23] NELSON D W, GAO Y, YEN M I, et al. Intestine-specific deletion of acyl-CoA:monoacylglycerol acyltransferase (MGAT) 2 protects mice from diet-induced obesity and glucose intolerance[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(25): 17338-17349.
- [24] CHEN G Q, HARWOOD J L, LEMIEUX M J, et al. Acyl-CoA: diacylglycerol acyltransferase: properties, physiological roles, metabolic engineering and intentional control [J]. *Prog Lipid Res*, 2022, 88: 101181.
- [25] SACHDEV V, LEOPOLD C, BAUER R, et al. Novel role of a triglyceride-synthesizing enzyme: DGAT1 at the crossroad between triglyceride and cholesterol metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(9 Pt A): 1132-1141.
- [26] VUJIĆ N, KORBELIUS M, SACHDEV V, et al. Intestine-specific DGAT1 deficiency improves atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice by reducing systemic cholesterol burden[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 310: 26-36.
- [27] TAKEMOTO K, FUKASAKA Y, YOSHIMOTO R, et al. Diacylglycerol acyltransferase 1/2 inhibition induces dysregulation of fatty acid metabolism and leads to intestinal barrier failure and diarrhea in mice[J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(15): e14542.

- [28] VAN RIJN J M, VAN HOESEL M, DE HEUS C, et al. DGAT2 partially compensates for lipid-induced ER stress in human DGAT1-deficient intestinal stem cells[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(10): 1787-1800.
- [29] FERENC B A, KASTELEIN J J P, CATAPANO A L. Lipids and lipoproteins in 2020[J]. *JAMA*, 2020, 324(6): 595-596.
- [30] PAN X Y, HUSSAIN M M. Gut triglyceride production[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(5): 727-735.
- [31] WEINBERG R B, GALLAGHER J W, FABRITIUS M A, et al. ApoA-IV modulates the secretory trafficking of ApoB and the size of triglyceride-rich lipoproteins [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(4): 736-743.
- [32] SCHWAIGER J P, KOLLERITS B, STEINBRENNER I, et al. Apolipoprotein A-IV concentrations and clinical outcomes in a large chronic kidney disease cohort; results from the GCKD study[J]. *J Intern Med*, 2022, 291(5): 622-636.
- [33] DASH S, XIAO C T, MORGANTINI C, et al. New insights into the regulation of chylomicron production [J]. *Annu Rev Nutr*, 2015, 35: 265-294.
- [34] TOMKIN G H, OWENS D. The chylomicron; relationship to atherosclerosis[J]. *Int J Vasc Med*, 2012, 2012: 784536.
- [35] WEINSTEIN M M, YIN L Y, TU Y P, et al. Chylomicronemia elicits atherosclerosis in mice; brief report[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(1): 20-23.
- [36] BJÖRNSON E, PACKARD C J, ADIELS M, et al. Apolipoprotein B48 metabolism in chylomicrons and very low-density lipoproteins and its role in triglyceride transport in normo- and hypertriglyceridemic human subjects [J]. *J Intern Med*, 2020, 288(4): 422-438.
- [37] MARSTON N A, GIUGLIANO R P, IM K A, et al. Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes; a systematic review and Meta-regression analysis of randomized controlled trials [J]. *Circulation*, 2019, 140(16): 1308-1317.
- [38] XIAO C T, HSIEH J, ADELI K, et al. Gut-liver interaction in triglyceride-rich lipoprotein metabolism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301(3): E429-E446.
- [39] KOLOVOU G, OOI T C. Postprandial lipemia and cardiovascular disease[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2013, 28(4): 446-451.
- [40] NORDESTGAARD B G, VARBO A. Triglycerides and cardiovascular disease[J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 626-635.
- [41] KOLOVOU G D, WATTS G F, MIKHAILIDIS D P, et al. Postprandial hypertriglyceridaemia revisited in the era of non-fasting lipid profile testing; a 2019 expert panel statement, narrative review[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2019, 17(5): 515-537.
- [42] SCIARRILLO C M, KOEMEL N A, KEIRNS B H, et al. Who would benefit most from postprandial lipid screening? [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(7): 4762-4771.
- [43] NORDESTGAARD B G, BENN M, SCHNOHR P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women[J]. *JAMA*, 2007, 298(3): 299-308.
- [44] WANG L M, GILL R, PEDERSEN T L, et al. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFA that induce endothelial cell inflammation [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(2): 204-213.
- [45] 彭雪英, 武怀珠, 王敏杰, 等. 高脂血症、单核细胞亚型与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(9): 815-822.
- PENG X Y, WU H Z, WANG M J, et al. Hyperlipidemia, monocyte subtypes and atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(9): 815-822.
- [46] MORITA S Y. Metabolism and modification of apolipoprotein B-containing lipoproteins involved in dyslipidemia and atherosclerosis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(1): 1-24.
- [47] LIU L, WEN T, ZHENG X Y, et al. Remnant-like particles accelerate endothelial progenitor cells senescence and induce cellular dysfunction via an oxidative mechanism [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(2): 405-414.
- [48] SANDESARA P B, VIRANI S S, FAZIO S, et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(2): 537-557.
- [49] NORDESTGAARD B G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease; new insights from epidemiology, genetics, and biology[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 547-563.
- [50] TSUBOI T, LU R, YONEZAWA T, et al. Molecular mechanism for nobilletin to enhance ABCA1/G1 expression in mouse macrophages[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 297: 32-39.
- [51] YANG X J, LIU F, FENG N, et al. Berberine attenuates cholesterol accumulation in macrophage foam cells by suppressing AP-1 activity and activation of the Nrf2/HO-1 pathway[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75(1): 45-53.
- [52] WANG T, LU H H. Ganoderic acid A inhibits ox-LDL-induced THP-1-derived macrophage inflammation and lipid deposition via Notch1/PPAR γ /CD36 signaling[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(10): 1031-1041.
- [53] ZHUANG J L, LIU Y Y, LI Z Z, et al. Amentoflavone prevents ox-LDL-induced lipid accumulation by suppressing the PPAR γ /CD36 signal pathway[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 431: 115733.
- [54] DU J L, CAO L P, JIA R, et al. Alleviative effects of total flavones of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch on oxidative stress and lipid metabolism disorder induced by high-fat diet in intestines of *Tilapia* (*Oreochromis niloticus*) [J]. *3 Biotech*, 2021, 11(7): 348.
- [55] HU M Q, YANG F, HUANG Y W, et al. Structural insights into the mechanism of human NPC1L1-mediated cholesterol uptake [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(29): eabg3188.
- [56] NAKAGAWA Y S I, SHIMANO H. CREBH regulates systemic glucose and lipid metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1396.
- [57] 王玉香, 燕燕, 李永芳, 等. 沉默 MAP4K4 通过调控 PPAR γ /ABCA1 通路缓解 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞损伤[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(1): 54-59.
- WANG Y X, YAN Y, LI Y F, et al. Silencing of MAP4K4 alleviated ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury via regulating PPAR γ /ABCA1 signaling [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(1): 54-59.

- ocrinol, 2020, 514: 110878.
- [34] AARUP A, PEDERSEN T X, JUNKER N, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α expression in macrophages promotes development of atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9): 1782-1790.
- [35] PARATHATH S, YANG Y, MICK S, et al. Hypoxia in murine atherosclerotic plaques and its adverse effects on macrophages [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2013, 23(3): 80-84.
- [36] NA T Y, LEE M O. 27 Positive cross-talk between hypoxia inducible factor-1 α and liver X receptor α induces formation of triglyceride-loaded foam cells [J]. *Atheroscler Suppl*, 2011, 12(1): 6.
- [37] SAIGUSA R, WINKELS H, LEY K. T cell subsets and functions in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(7): 387-401.
- [38] PANDIT M, TIMILSHINA M, CHANG J H. LKB1-PTEN axis controls Th1 and Th17 cell differentiation via regulating mTORC1 [J]. *J Mol Med*, 2021, 99(8): 1139-1150.
- [39] MICHALEK R D, GERRIETS V A, JACOBS S R, et al. Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4⁺ T cell subsets [J]. *J Immunol*, 2011, 186(6): 3299-3303.
- [40] SHEHADE H, ACOLTY V, MOSER M, et al. Cutting edge: hypoxia-inducible factor 1 negatively regulates Th1 function [J]. *J Immunol*, 2015, 195(4): 1372-1376.
- [41] SUN L, ZHANG W, ZHAO Y, et al. Dendritic cells and T cells, partners in atherogenesis and the translating road ahead [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1456.
- [42] DANG E V, BARBI J, YANG H Y, et al. Control of TH17/Treg balance by hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Cell*, 2011, 146(5): 772-784.
- [43] FELDHOFF L M, RUEDA C M, MORENO-FERNANDEZ M E, et al. IL-1 β induced HIF-1 α inhibits the differentiation of human FOXP3⁺ T cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 465.
- [44] ZHANG J B, JIN H, XU Y, et al. Rapamycin modulate Treg/Th17 balance via regulating metabolic pathways: a study in mice [J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(6): 2136-2140.
- [45] GHOSH R, SAMANTA P, SARKAR R, et al. Targeting HIF-1 α by natural and synthetic compounds: a promising approach for anti-cancer therapeutics development [J]. *Molecules*, 2022, 27(16): 5192.
- [46] WANG J, CHEN L Q, LI H F, et al. Clopidogrel reduces apoptosis and promotes proliferation of human vascular endothelial cells induced by palmitic acid via suppression of the long non-coding RNA HIF1A-AS1 *in vitro* [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 404(1/2): 203-210.
- [47] BAE M K, KIM S H, JEONG J W, et al. Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1 [J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(6): 1557-1562.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第 805 页)

- [58] ADACHI R, ISHII T, MATSUMOTO S, et al. Discovery of human intestinal MGAT inhibitors using high-throughput mass spectrometry [J]. *SLAS Discov*, 2017, 22(4): 360-365.
- [59] OKUMA C, OHTA T, TADAKI H, et al. JTP-103237, a novel monoacylglycerol acyltransferase inhibitor, modulates fat absorption and prevents diet-induced obesity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 758: 72-81.
- [60] ZHU L, YE C, HU B F, et al. Regulation of gut microbiota and intestinal metabolites by *Poria cocos* oligosaccharides improves glycolipid metabolism disturbance in high-fat diet-fed mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 107: 109019.
- [61] JOLIVET G, BRAUD S, DASILVA B, et al. Induction of body weight loss through RNAi-knockdown of APOBEC1 gene expression in transgenic rabbits [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106655.
- [62] MERA Y, KAWAI T K H, OGAWA N, et al. JTT-130, a novel intestine-specific inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein, ameliorates lipid metabolism and attenuates atherosclerosis in hyperlipidemic animal models [J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 129(3): 169-176.
- [63] Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias; lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 290: 140-205.
- [64] RUSSO M, JANG I K. Cholesterol crystals in atherosclerotic plaques: a future target to reduce the risk of plaque rupture? [J]. *Int J Cardiol*, 2022, 365: 30-31.
- [65] STEFANUTTI C. Lomitapide-a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor for homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(8): 38.
- (此文编辑 许雪梅)