

## 载脂蛋白 CⅢ的研究现状

靳景璐, 李建军, 郭远林

(中国医学科学院阜外医院 血脂异常与心血管病诊治中心, 北京市 100037)

[关键词] 载脂蛋白 CⅢ; 高甘油三酯血症; 动脉粥样硬化

[摘要] 载脂蛋白 CⅢ存在于多种脂蛋白颗粒中, 与人类高甘油三酯血症及心血管疾病密切相关, 其基因突变造成的保护效应更使得某些特殊人群因心血管病风险降低而获益。除外致动脉粥样硬化作用, 该蛋白还具有促炎症反应及细胞凋亡作用, 可作为降低心血管病风险新的治疗靶点。文章针对载脂蛋白 CⅢ与动脉粥样硬化的关系及其治疗做一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The Current Status of Research on Apoprotein CⅢ

JIN Jing-Lu, LI Jian-Jun, and GUO Yuan-Lin

(Centre for Dyslipidemia and Cardiovascular Disease & Fuwai Hospital CAMS & PUMC, Beijing 100037)

[KEY WORDS] Apoprotein CⅢ; Hypertriglyceridemia; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Apoprotein CⅢ exists in a variety of lipoprotein particles and has a close relationship with human hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. The protective effects caused by mutations of apoprotein CⅢ genes even result in benefits of lower cardiovascular risk in some particular group of people. Besides its role of atherogenesis, apoprotein CⅢ also promotes inflammatory and apoptosis, which makes it a new therapeutic target for lowering risk of cardiovascular disease. This article mainly summarizes the atherogenesis and therapeutic prospective of apoprotein CⅢ.

低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 水平升高与冠心病的关系业已明确, 多年来大量研究关注于通过降低血浆 LDLC 而降低冠心病的发病及死亡风险<sup>[1]</sup>。这些循证医学证据奠定了他汀类药物是冠心病防治的基石<sup>[2]</sup>。然而, 即使充分有效地使用他汀类药物降低 LDLC, 仍不能足够地降低冠心病风险, 该风险与包括高甘油三酯血症在内的诸多因素有关, 称为心血管残留风险<sup>[3]</sup>。早在 1979 年, Zilversmit 就提出了餐后甘油三酯剩余颗粒是动脉粥样硬化的危险因素, 亦有大量实验证明非禁食状态下的甘油三酯水平与冠心病风险密切相关, 而载脂蛋白 CⅢ (apoprotein CⅢ, ApoCⅢ) 是维持血浆甘油三酯水平的重要因素之一<sup>[4-6]</sup>。最近, 两项平行的大规模遗传流行病学研究证实, ApoCⅢ 基因功能缺失性突变可使人类缺

血性心血管疾病及冠心病的风险大幅度下降<sup>[6-7]</sup>。因此, 目前对如何通过降低血浆的高甘油三酯水平进一步降低冠心病风险, 再度引发动脉粥样硬化领域专家学者的极大重视。

ApoCⅢ是一种可转换的载脂蛋白, 胃肠道和肝脏均可产生 ApoCⅢ, 无论餐后还是饥饿状态下均可在乳糜微粒、极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 中发现该蛋白<sup>[8]</sup>。ApoCⅢ具有抑制脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 及干扰肝细胞上 LDL 受体对富含甘油三酯的脂蛋白剩余颗粒的清除功能<sup>[9]</sup>。ApoCⅢ还促进肝脏合成并分泌更大、富含更多甘油三酯的 VLDL 并且调节肠道脂肪的吸收<sup>[10]</sup>。这些功能令 ApoCⅢ成为高甘油三酯血症发生发展中的重要蛋白。

[收稿日期] 2015-11-24

[修回日期] 2016-02-01

[作者简介] 靳景璐, 硕士研究生, 研究方向为血脂异常与心血管病, E-mail 为 jinjinglu@me.com。李建军, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血脂异常与心血管病。通讯作者郭远林, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为血脂异常与心血管病, E-mail 为 dr.guofw@gmail.com。

## 1 ApoC III 与动脉粥样硬化的关系

### 1.1 ApoC III 基因的多态性及其与心血管病风险的关系

ApoC III 的基因位于染色体 11q23 中的 ApoA I/C III/AIV 的基因簇上<sup>[10]</sup>。全基因组的联合研究中已反复证实了 ApoA I/C III/AIV 基因簇上的基因有维持血浆甘油三酯水平及影响冠心病风险的功能<sup>[11-12]</sup>。在人类群体中 ApoC III 的基因存在许多变异,比如说,兰卡斯特的阿米什人, ApoC III 基因中富含 R19X 的无义突变,导致了 ApoC III 水平 40%~50% 的下降,并且禁食和餐后状态下的甘油三酯都有所下降<sup>[13]</sup>。随着 ApoC III 的水平下降,冠状动脉钙化的程度也明显下降<sup>[14]</sup>。R19X 的突变造成的保护效应也适用于其他无义突变,包括位于 ApoC III 基因启动子处的 641C 及其等位基因<sup>[15]</sup>。该突变不仅导致了血浆 ApoC III 和甘油三酯水平的降低,并且降低了高血压和胰岛素抵抗的风险<sup>[15]</sup>。

与此同时,在两项平行的大规模流行病学研究中证实 ApoC III 基因的突变可使人类缺血性心血管疾病及冠心病的风险大幅度下降<sup>[6-7]</sup>。在其中一项研究中,全基因组外显子测序项目中四种 ApoC III 的基因突变被认定为与实验参与者的甘油三酯水平相关。这些突变包括三种失去功能的突变: R19X 的无义突变, IVS2+1G→A 和 IVS3+1G→T 两种剪接位点突变以及第四种即 A43T 的错义突变。这些突变导致循环系统中的 ApoC III 水平降低 46%,并伴随着甘油三酯水平 39% 的降低。第二项研究中发现失去功能的突变的 ApoC III 基因携带者非禁食状态下甘油三酯水平较非携带者降低 44%,同时缺血性血管病的风险较之下降 41%,缺血性心脏病的风险较之下降 36%<sup>[7]</sup>。这些流行病学研究首先在大样本人类队列中证实 ApoC III 基因的突变以极低的概率存在于总体人群中,但因其大幅降低血浆甘油三酯及更重要的是降低心血管病风险而获益。

### 1.2 ApoC III 对血浆甘油三酯水平的影响及其作用机制

ApoC III 升高血浆甘油三酯的部分原因是由于它是 LPL 的抑制剂。ApoC III 非竞争性抑制 LPL,其部分可能是通过促血管生成素类似物蛋白 4 (angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4) 的作用, ANGPTL4 具备将 LPL 从富含甘油三酯的脂蛋白移除的能力,引导脂蛋白脂酶从有活性的二聚体转化为无活性的单体<sup>[16]</sup>。在人体动态观察中,与缺乏 ApoC III 的富含甘油三酯的脂蛋白相比较,包含 ApoC III 的含甘

油三酯的脂蛋白从血浆清除的速度更慢,并且此效应与脂蛋白活性并不相关而与肝脏吸收功能相关<sup>[17]</sup>。最近发现了一项 ApoC III 的新功能,在转基因小鼠中人类 ApoC III 的过表达降低了饮食摄取的甘油三酯向淋巴的转运,这造成了脂质在肠腔中的堆积<sup>[10]</sup>。可见, ApoC III 还具有调节饮食中脂质吸收的功能<sup>[18]</sup>。

### 1.3 ApoC III 与血浆极低密度脂蛋白、高密度脂蛋白的关系

ApoC III 促进 VLDL 的合成和分泌。在 McA-RH7777 细胞中 ApoC III 的过表达在脂质充足的条件下增加了 VLDL 的合成和分泌<sup>[19-20]</sup>。这些体外研究将 ApoC III 基因的表达与较大的 VLDL 颗粒在肝脏的合成和分泌联系起来。通过在成熟的 VLDL 分泌前促进更多的甘油三酯补充到新形成的 ApoB100 骨架上,增加了 VLDL 的分泌。在人体动态观察中,在肝脏脂质充足的条件下 ApoC III 同样也增加了 VLDL 颗粒的合成和分泌<sup>[21]</sup>。

在两项前瞻性的研究中,即护士健康情况研究及卫生专业人员随访研究中, HDL 的亚组(包含 ApoC III 和不包含 ApoC III 两类)与心血管疾病的相关性有所差别,富含 ApoC III 的 HDL 上升导致心血管疾病风险升高<sup>[22]</sup>。在另一项研究中从有冠心病的患者身上提取的 HDL 很明显含有更多的 ApoC III,并且与从健康人身上提取的 HDL 相比,呈现出不同的激活内皮凋亡的功能。预先用 ApoC III 抗体处理 HDL 则可阻断这些功能<sup>[23]</sup>。这些数据表明脂蛋白颗粒上 ApoC III 的缺失或存在可能将 HDL 的一种保护性脂蛋白转化为一种致动脉粥样硬化蛋白。ApoC III 在脂代谢中这一作用将可能解释为什么以升高 HDL 水平为目标的药物并不能降低心血管病风险,即实际上 HDL 具有多样性,包含 ApoC III 以及其他的因素都能够影响心血管病的风险<sup>[18]</sup>。

### 1.4 ApoC III 促炎症反应及细胞凋亡作用

心血管疾病不仅是一种与血脂异常相关性疾病,还是一种炎症反应相关性疾病。肥胖及患有心血管疾病的患者血浆 ApoC III 水平升高, ApoC III 的存在激发单核细胞通过血管细胞间黏附分子 1 的黏附并且激活血管内皮细胞中的蛋白激酶 C $\beta$  及核因子  $\kappa$ B<sup>[24-25]</sup>。富含 ApoC III 的 HDL 对单核细胞的黏附无保护作用,再一次提示这可能是一种定义不同组别 HDL 颗粒的方法,即分为致动脉粥样硬化的 HDL (富含 ApoC III) 和保护性的 HDL (缺乏 ApoC III)<sup>[24]</sup>。最近报道, ApoC III 的存在还伴随着血栓形

成因子2的活性增加<sup>[26]</sup>。因此,ApoCⅢ激发了内皮机能失调及黏附作用,并且增强了血液中潜在的不利的凝血机能。

此外,相关研究发现,在1型糖尿病患者中,血浆ApoCⅢ水平也会升高<sup>[27]</sup>。在1型糖尿病的啮齿动物模型中,ApoCⅢ水平在发病的动物中增高并促进胰岛B细胞凋亡<sup>[28]</sup>。ApoCⅢ在促细胞凋亡方面的作用需要进一步研究。

## 2 ApoCⅢ增高的干预

### 2.1 生活方式对血浆ApoCⅢ水平的影响

生活方式的干预在调脂治疗中占有重要地位,降低体重、调整饮食结构等方式同样是针对血浆ApoCⅢ增高的有效治疗方法。有实验证明,在绝经后妇女的人群中,体重的减低伴随着血浆ApoCⅢ水平及甘油三酯的降低<sup>[29]</sup>。体重减低致血浆ApoCⅢ水平降低的具体机制可能与胰岛素敏感性的增高及肝脏分泌ApoCⅢ量的减少有关<sup>[30]</sup>。现已证实,摄入富含单不饱和脂肪酸的食物可使血浆ApoCⅢ及空腹甘油三酯水平降低,反之以碳水化合物为主的饮食伴随着血浆ApoCⅢ及甘油三酯水平的升高<sup>[31-32]</sup>。饮食结构影响血浆ApoCⅢ的机制复杂,目前已知的是在肝脏中,通过转录过程中启动子部分的调节元件影响ApoCⅢ的表达,表现为胰岛素升高时ApoCⅢ的表达减少及血糖升高时ApoCⅢ的表达增加<sup>[33-34]</sup>。与此同时,肠道也是ApoCⅢ合成的重要场所,饮食结构的不同对ApoCⅢ在肠道的合成与代谢的影响机制尚待明确。

### 2.2 常用调脂药物对血浆ApoCⅢ水平的影响

他汀类药物能够降低血浆ApoCⅢ水平及胞内ApoCⅢ mRNA的水平<sup>[35]</sup>。有趣的是,尽管他汀治疗仅轻微的降低血浆ApoCⅢ水平,他汀能阻止ApoCⅢ通过血管细胞黏附分子1激活血管黏附作用<sup>[36]</sup>。他汀降低ApoCⅢ的机制目前还未完全明确,可能与其激活肝脏过氧化体增殖物激活型受体 $\alpha$ 有关<sup>[37]</sup>。同时,贝特类药物及鱼油中所含有的n-3不饱和脂肪酸除去降低血浆甘油三酯水平外也具有降低ApoCⅢ的作用,具体机制未明,同样可能与激活过氧化体增殖物激活型受体 $\alpha$ 有关<sup>[30]</sup>。亦有研究证实,依折麦布可明显降低血浆甘油三酯及ApoCⅢ水平,烟酸类药物能降低高脂血症患者含ApoCⅢ的VLDL水平,具体机制均有待进一步阐明<sup>[30,38]</sup>。

### 2.3 新型降脂药——ApoCⅢ抑制剂

ISIS医药公司针对降低ApoCⅢ水平正在研发一种新的反义寡核苷酸类药物,该药物作用于鼠类和人类的ApoCⅢ mRNA。该药物在以包括大鼠、小鼠、人类ApoCⅢ转基因小鼠和人类以外的灵长类动物为模型的临床前评估实验及以健康志愿者为研究对象的双盲、设立安慰剂对照组的1期临床实验中均能随用药剂量的增加相应降低ApoCⅢ,同时伴随着甘油三酯水平的降低,实验对象对该药物体现了良好的耐受性,且不伴有肝脏脂肪沉积的增加或肝功能的损害<sup>[39]</sup>。在以未接受过治疗的患者和规律接受贝特类药物治疗的患者为研究对象的随机、双盲、安慰剂对照、剂量控制的2期临床试验中,患者随机分别接受该药物100 mg、200 mg、300 mg或安慰剂的治疗,结果提示该药物对2.5~22.6 mmol/L范围内不同基线甘油三酯水平的患者均有治疗作用且未发现不良反应<sup>[40]</sup>。目前,该药物的3期临床试验正在进行中,该试验是以空腹甘油三酯水平 $\geq 5.7$  mmol/L的患者为研究对象,以随机、双盲、安慰剂对照为原则分为每周皮下注射该药物300 mg的治疗组和应用安慰剂的对照组,主要通过测量患者甘油三酯水平较基线的变化幅度评估药效,旨在进一步评价该药物的有效性及安全性。该药物3期临床试验预期将于2016年12月结束并公布结果。

## 3 小结

ApoCⅢ存在于多种脂质颗粒中,具有致动脉粥样硬化、促炎症反应及细胞凋亡作用等多重血管损伤机制,是冠心病的危险因素。ApoCⅢ在HDL分子中的发现更有可能部分解释了HDL的不同亚组在心血管病变中截然不同的保护和损伤作用。在充分的他汀治疗背景下,为进一步降低残余心血管风险,ApoCⅢ有望成为新的有效治疗靶点。对ApoCⅢ增加心血管疾病风险机制更加深入的研究,对各类药物及改善生活方式降低ApoCⅢ及心血管病风险能力的评估,乃至制定ApoCⅢ的治疗目标都是我们未来工作研究的方向。

### [参考文献]

- [1] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)[J]. *Lancet*, 1994, 344: 1 383-389.
- [2] Gupta A, Smith DA. The 2013 American College of Cardi-

- ology/American Heart Association guidelines on treating blood cholesterol and assessing cardiovascular risk: a busy practitioner's guide[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43: 869-892.
- [3] Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23: 799-807.
- [4] Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon [J]. *Circulation*, 1979, 60: 473-485.
- [5] Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, et al. Non-fasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up[J]. *J Intern Med*, 2011, 270: 65-75.
- [6] Crosby J, Peloso GM, Auer PL, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 22-31.
- [7] Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, et al. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 32-41.
- [8] Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, et al. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function [J]. *J Lipid Res*, 1984, 25: 1 277-294.
- [9] Sehayek E, Eisenberg S. Mechanisms of inhibition by apolipoprotein C of apolipoprotein E-dependent cellular metabolism of human triglyceride-rich lipoproteins through the low density lipoprotein receptor pathway [J]. *J Biol Chem*, 1991, 266: 18 259-267.
- [10] Wang F, Kohan AB, Dong HH, et al. Overexpression of apolipoprotein C-III decreases secretion of dietary triglyceride into lymph[J]. *Physiol Rep*, 2014, 2: e00 247.
- [11] Dallinga-Thie GM, Bu XD, van Linde-Sibenius Trip M, et al. Apolipoprotein A-I/C-III/A-IV gene cluster in familial combined hyperlipidemia: effects on LDL-cholesterol and apolipoproteins B and C-III [J]. *J Lipid Res*, 1996, 37: 136-147.
- [12] Qi L, Liu S, Rifai N, et al. Associations of the apolipoprotein A1/C3/A4/A5 gene cluster with triglyceride and HDL cholesterol levels in women with type 2 diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 192: 204-210.
- [13] Pollin T, Damcott C, Shen H, et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection [J]. *Science*, 2008, 322: 1 702-705.
- [14] Crawford DC, Dumitrescu L, Goodloe R, et al. Rare variant APOC3 R19X is associated with cardio-protective profiles in a diverse population-based survey as part of the Epidemiologic Architecture for Genes Linked to Environment (EAGLE) Study[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7: 848-853.
- [15] Atzmon G, Rincon M, Schechter CB, et al. Lipoprotein genotype and conserved pathway for exceptional longevity in humans[J]. *PLoS Biol*, 2006, 4: e113.
- [16] Larsson M, Vorrso E, Talmud P, et al. Apolipoproteins C-I and C-III inhibit lipoprotein lipase activity by displacement of the enzyme from lipid droplets [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288: 33 997-008.
- [17] Zheng C, Khoo C, Furtado J, et al. Apolipoprotein C-III and the metabolic basis for hypertriglyceridemia and the dense low-density lipoprotein phenotype [J]. *Circulation*, 2010, 121: 1 722-734.
- [18] Kohan AB. Apolipoprotein C-III: a potent modulator of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015, 22: 119-125.
- [19] Sundaram M, Zhong S, Bou Khalil M, et al. Expression of apolipoprotein C-III in McA-RH7777 cells enhances VLDL assembly and secretion under lipid-rich conditions [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51: 150-161.
- [20] Sundaram M, Zhong S, Bou Khalil M, et al. Functional analysis of the missense APOC3 mutation Ala23Thr associated with human hypotriglyceridemia [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51: 1 524-534.
- [21] Cohn JS, Patterson BW, Uffelman KD, et al. Rate of production of plasma and very-low-density lipoprotein (VLDL) apolipoprotein C-III is strongly related to the concentration and level of production of VLDL triglyceride in male subjects with different body weights and levels of insulin sensitivity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 3 949-955.
- [22] Jensen MK, Rimm EB, Furtado JD, et al. Apolipoprotein C-III as a potential modulator of the association between HDL-cholesterol and incident coronary heart disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1: e000 232.
- [23] Riwanto M, Rohrer L, Roschitzki B, et al. Altered activation of endothelial anti and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling [J]. *Circulation*, 2013, 127: 891-904.
- [24] Kawakami A, Aikawa M, Libby P, et al. Apolipoprotein C III in apolipoprotein B lipoproteins enhances the adhesion of human monocytic cells to endothelial cells [J]. *Circulation*, 2006, 113: 691-700.
- [25] Kawakami A, Aikawa M, Alcaide P, et al. Apolipoprotein C III induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells and increases adhesion of monocytic cells [J]. *Circulation*, 2006, 114: 681-687.

- [26] Olivieri O, Martinelli N, Baroni M, et al. Factor II activity is similarly increased in patients with elevated apolipoprotein CIII and in carriers of the factor II 20210A allele[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2: e000 440.
- [27] Juntti-Berggren L, Refai E, Appelskog I, et al. Apolipoprotein CIII promotes Ca<sup>2+</sup> dependent beta cell death in type 1 diabetes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 10 090-094.
- [28] Holmberg R, Refai E, Höög A, et al. Lowering apolipoprotein CIII delays onset of type 1 diabetes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108: 10 685-689.
- [29] Fernandez ML, Metghalchi S, Vega-Lopez S, et al. Beneficial effects of weight loss on plasma apolipoproteins in postmenopausal women[J]. *J Nutr Biochem*, 2004, 15: 717-721.
- [30] Ooi EM, Barrett PH, Chan DC, et al. apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor [J]. *Clin Sci*, 2008, 114(10): 611-624.
- [31] Desroches S, Ruel IL, Deshaies Y, et al. Kinetics of plasma apolipoprotein C-III as a determinant of diet-induced changes in plasma triglyceride levels[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2008, 62: 10-17.
- [32] Shin MJ, Blanche PJ, Rawlings RS, et al. Increased plasma concentrations of lipoprotein (a) during a low-fat, high-carbohydrate diet are associated with increased plasma concentrations of apolipoprotein C-III bound to apolipoprotein B-containing lipoproteins [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85: 1 527-532.
- [33] Caron S, Verrijken A, Mertens I, et al. Transcriptional activation of apolipoprotein CIII expression by glucose may contribute to diabetic dyslipidemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31: 513-519.
- [34] Chen M, Breslow J, Li W, et al. Transcriptional regulation of the apoC-III gene by insulin in diabetic mice: correlation with changes in plasma triglyceride levels[J]. *J Lipid Res*, 1994, 35: 1 918-924.
- [35] Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, et al. VLDL, apolipoproteins B, CIII and E and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial[J]. *Circulation*, 2000, 102: 1 886-892.
- [36] Zheng C, Azcutia V, Aikawa E, et al. Statins suppress apolipoprotein CIII induced vascular endothelial cell activation and monocyte adhesion [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 615-624.
- [37] Sakamoto J, Kimura H, Moriyama S, et al. Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 278(3): 704-711.
- [38] Kosoglou T, Statkevich P, Fruchart J C, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between fenofibrate and ezetimibe [J]. *Curr Med Res*, 2004, 20: 1 197-207.
- [39] Mark J, Graham, Richard G, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans [J]. *Circ Res*, 2013, 112: 1 479-490.
- [40] Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(5): 438-447.
- (此文编辑 许雪梅)