

# ApoCⅢ与动脉粥样硬化性心血管疾病相关性的研究进展

陈瑞瑞<sup>1</sup>, 周 华<sup>2</sup>

(1.山西医科大学,山西省太原市 030000;2.山西医科大学第二医院心内科,山西省太原市 030000)

[关键词] 载脂蛋白 CⅢ; 动脉粥样硬化; 基因治疗

[摘要] 载脂蛋白 CⅢ (ApoCⅢ) 不仅通过脂代谢紊乱参与动脉粥样硬化 (As) 等心血管疾病的发生、发展,近年来还作为一个独立的促炎和致 As 角色被重新认识,不仅临床研究发现 ApoCⅢ 与心血管疾病相关,其与心血管疾病的相关细胞效应也在基础研究中得到证实。值得庆幸的是,除了传统治疗策略,如生活方式的改变和降脂药物治疗,专门针对 ApoCⅢ-mRNA 的反义寡核苷酸药物 (ASO) 开启了降低 ApoCⅢ 及心血管疾病治疗的新时代。文章就有关 ApoCⅢ 的临床意义及未来治疗方向进行以下综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Research progress of the relationship between ApoCⅢ and atherosclerosis cardiovascular diseases

CHEN Ruirui<sup>1</sup>, ZHOU Hua<sup>2</sup>

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China; 2. Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China)

[KEY WORDS] apolipoprotein CⅢ; atherosclerosis; gene therapy

[ABSTRACT] Apolipoprotein CⅢ (ApoCⅢ) not only participates in the occurrence and development of atherosclerosis cardiovascular diseases (ASCVD) through lipid metabolism disorders, but also has been recognized as an independent factor of inflammatory and atherosclerosis. Clinical studies have found that ApoCⅢ was linked with cardiovascular disease (CVD), and its cellular effects related with CVD are also confirmed in basic research. Fortunately, in addition to traditional therapeutic strategies, such as lifestyle changes and lipid-lowering drug treatments, antisense oligonucleotides specifically targeting ApoCⅢ mRNA have opened the door to a new era of reducing ApoCⅢ and the treatment of CVD. Therefore, this paper summarizes the clinical significance of ApoCⅢ and the future treatment direction.

心血管疾病严重威胁人类健康,而动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)作为心血管疾病最重要的病理基础,始于脂质代谢紊乱和内皮损伤,继而引发血管壁的慢性炎症过程。而 ApoAⅠ/ApoAⅣ/ApoAⅤ基因簇所编码的载脂蛋白 CⅢ (apolipoprotein CⅢ, ApoCⅢ) 蛋白与 As 等心血管疾病的关系已经在基础研究、临床研究和基因组学研究中得到证实<sup>[1-3]</sup>。ApoCⅢ除了通过影响脂代谢发挥致 As 作用外,其作为一种独立的致炎及致 As 角色被认识和重视<sup>[4]</sup>,此外 ApoCⅢ还通过胰岛素抵抗介导心血管疾病的发生、发展<sup>[5]</sup>,本文就近年来 ApoCⅢ 相关研究进展作一综述,以期为中心血管疾病基础研究和临

床治疗提供思路。

## 1 ApoCⅢ的结构与代谢

ApoCⅢ是由 79 个氨基酸残基组成的糖蛋白,主要由肝脏合成,部分由小肠分泌,人 ApoCⅢ 基因长约 3.1 kB,位于 11q23 ApoAⅠ/ApoAⅣ/ApoAⅤ 基因簇中,含有 3 个内含子及 4 个外显子,根据其所带唾液酸个数不同,又分为 ApoCⅢ0、CⅢ1、CⅢ2 三个亚型,但其血浆半衰期、代谢及功能类似<sup>[6]</sup>。ApoCⅢ存在于富含甘油三酯的脂蛋白 (triglyceride rich lipoprotein, TRL) 及 HDL 表面,可在 TRL 及

[收稿日期] 2018-03-19

[修回日期] 2018-05-12

[作者简介] 陈瑞瑞,硕士研究生,研究方向为脂蛋白代谢异常与动脉粥样硬化,E-mail 为 1285750620@qq.com。通信作者周华,博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,主要研究方向为脂蛋白代谢异常与动脉粥样硬化,E-mail 为 zhouhua032670@sina.com。

HDL 之间快速交换,健康人空腹状态下,ApoCⅢ主要和 HDL 结合,进食状态下快速向乳糜微粒(chylomicron,CM)及极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein,VLDL)转移,餐后 6~8 h 恢复,在高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia,HTG)和冠心病(coronary heart disease,CHD)患者体内,ApoCⅢ则主要存在于TRL 中<sup>[7]</sup>。胰岛素通过上调肝脏叉头框样蛋白(forkhead box O1,Fox1)而抑制 ApoCⅢ mRNA 及蛋白表达<sup>[8]</sup>,相反葡萄糖通过激动肝细胞核因子 4(hepatic nuclear factor-4,HNF-4)促进 ApoCⅢ mRNA 及蛋白表达<sup>[9]</sup>,而过氧化体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ ,PPAR $\alpha$ )激动剂通过下调 HNF-4 抑制 ApoCⅢ 基因转录<sup>[10]</sup>,体外研究证明法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor,FXR)激动剂的治疗能够抑制肝脏 ApoCⅢ 基因表达<sup>[11]</sup>。

## 2 ApoCⅢ和动脉粥样硬化性心血管疾病的关系

Ito 等人<sup>[12]</sup>的研究发现 ApoCⅢ 基因过表达,引起 TRL 蓄积、HTG 和 As。相反,有学者<sup>[13]</sup>发现 ApoCⅢ 基因敲除的小鼠,TRL 代谢清除加速,空腹和餐后甘油三酯(triglyceride,TG)水平均显著降低,显示出对心血管功能的保护作用。Kavo 等人<sup>[14]</sup>的研究发现早发心肌梗死患者血浆中 ApoCⅢ 明显升高,Knowlton 等人<sup>[15]</sup>的研究进一步发现循环中 ApoCⅢ 及携带有 ApoCⅢ 的 ApoB 在校正其他因素后仍然是心血管疾病的独立危险因素。近年 ApoCⅢ 和心血管疾病的关系也在基因组学研究中得到证实。致病性及保护性基因位点被陆续发现。致病性 ApoCⅢ 基因多态性位点主要包括 C3238G 和 T-455C 位点,C3238G 即 SSTI 多态性,位于 ApoCⅢ 基因 3' 端非编码区多态性位点(rs5128),T-455C 是分布于 ApoCⅢ 基因 5' 端启动子的多态性位点,且两者都与循环中高水平的 ApoCⅢ、TG 及 LDL 密切相关<sup>[16]</sup>。Lin 等<sup>[16]</sup>荟萃分析发现:C3238G 的 G 等位基因与亚洲人群 CHD 及心肌梗死风险增加密切相关;T-455C 的 C 等位基因轻度增加 CHD 及心肌梗死风险。近年来,得益于人类基因组测序技术的巨大进步,研究人员发现编码 ApoCⅢ 蛋白的基因存在 4 个较为罕见的突变,包括三个功能丧失性突变:R19X 无义突变和两个剪接位点突变(IVS2+1G→A 和 IVS3+1G→T),还有一个唯一的错义突变(A43T)。尽管仅有少部分人携带这些罕见的突变

(1/150),但与非携带者相比,携带这些罕见突变基因的人群,循环血中 TG、ApoCⅢ 及 CHD 风险显著降低<sup>[17]</sup>。这为 ApoCⅢ 反义寡核苷酸药物及单克隆抗体的开发提供了思路。

## 3 ApoCⅢ通过脂代谢紊乱介导 As

Zilversmit<sup>[18]</sup>在 1979 年首次阐明了 TG 的致 As 作用后,还有多项研究证明 TG 升高与 CHD 风险增加呈正相关,近年来的研究<sup>[19]</sup>表明,餐后 TRL 水平是 CHD 的独立危险因素。而循环中 ApoCⅢ 水平与 TRL 浓度成正相关关系。与 TRL 相比,含有 ApoCⅢ 的 TRL 是 CHD 更强有力的预测因子。但有关 TG 治疗策略一直存在争议,ACCORD 研究<sup>[20]</sup>中非诺贝特与联合辛伐他汀治疗可引起血浆 TG 水平的降低,并没有显示出额外的心血管获益,而人类自然发生 ApoCⅢ 某些基因突变的终生携带者 ApoCⅢ、TG 水平及 CHD 发病风险显著降低<sup>[3,17]</sup>,提示以 ApoCⅢ 为靶点降低 TG 水平,可以引起心血管疾病风险的降低。ApoCⅢ 与 TRL 代谢密切相关,过去的观点<sup>[21]</sup>认为,ApoCⅢ 主要通过抑制脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase,LPL)活性而减少 TRL 降解。其次,竞争性抑制 ApoE 与肝脏 ApoE 受体结合,阻碍 ApoE 介导的肝脏对 CM 和 VLDL 残粒摄取<sup>[7]</sup>。此外,ApoCⅢ 还能刺激 VLDL 的合成与分泌<sup>[22]</sup>。然而最近的一项临床研究<sup>[23]</sup>显示,二代 ApoCⅢ 反义寡核苷酸(ASO)也能够降低 LPL 基因缺陷即家族性乳糜微粒血症综合征(familial hyperchylomicronemia syndrome,FCS)患者血浆 TG 水平。Gordts 等人<sup>[24]</sup>的研究进一步发现 ApoCⅢ 破坏肝脏清除 TG 的能力主要是通过一种非 LPL 依赖的途径即通过抑制低密度脂蛋白受体/低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(low density lipoprotein receptor/low density lipoprotein receptor related protein1,LDLR/LRP1)轴介导的肝脏 TRL 的清除,这一机制的发现能够解释 ApoCⅢ 反义寡核苷酸药物使 FCS 患者获益的原因。

HDL 通过抗炎、抗氧化、抗凋亡、抑制平滑肌细胞增殖、促进胆固醇逆向转运等功能而发挥心血管保护作用,但其功能可被自身组分及机体的病理生理状态所改变,功能失调的 HDL 反而会促进动脉粥样硬化性心血管疾病的发生<sup>[25]</sup>。相关基础研究表明 ApoCⅢ 可使 HDL 由抗炎、抗凋亡向促炎、促凋亡转化<sup>[26-27]</sup>。Holzer 等人<sup>[28]</sup>发现维持性血液透析患者血浆 HDL 中的 ApoCⅢ 含量很高,与 HDL 介导的

胆固醇外排能力 (cholesterol efflux capacity CEC) 呈明显的负相关关系。此外, Luo 等人<sup>[29]</sup> 研究发现 HDL-ApoC III 与 CHD 患者 CEC 也呈明显的负相关关系。Yamamoto 等人<sup>[30]</sup> 的研究表明 HDL-ApoC III 与颈动脉内膜中膜厚度呈明显的负相关关系。在台湾 ChinShan 社区心血管队列研究<sup>[31]</sup> 中, 较传统载脂蛋白或脂质因子相比, HDL ApoC III 与 VLDL ApoC III 比值被认为是预测心血管疾病更可靠的指标 (OR = 2.04, 95% CI: 1.46 ~ 2.84)。Jensen 等人<sup>[32]</sup> 的大型临床研究发现含有 ApoC III 的 HDL 亚型与 CHD 风险增加相关 (合并相对风险 ([RR]/SD = 1.09, 95% CI: 1.01 ~ 1.08), 而缺乏 ApoC III 的 HDL 亚型则与 CHD 风险降低相关 (RR = 0.76, 95% CI: 0.75 ~ 0.83), 缺乏 ApoC III 的 HDL 相对风险比总的 HDL 的风险要更低 (RR = 0.80, 95% CI: 0.74 ~ 0.87)。上述研究有望为改善 HDL 功能, 进一步降低与 HDL 功能障碍相关的心血管剩余风险提供治疗靶点。

#### 4 ApoC III 独立于脂代谢紊乱的机制介导 As

单核细胞和内皮细胞之间的相互作用是 As 病变的第一步。Kawakami 课题组<sup>[33]</sup> 发现 ApoC III 可通过 PTX-G/PC-PLC/DAG 途径, 活化 PKC- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号转导通路, 增加单核细胞  $\beta$ 1 整合素的表达; 此外, ApoC III 还激活内皮细胞中 PKC $\beta$ /NF- $\kappa$ B 信号转导通路活化, 使血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 表达上调, 进而导致单核细胞募集及内皮细胞功能障碍<sup>[34]</sup>。上述发现不仅在静态条件下, 而且在层流状态下也被证明。郑等<sup>[35]</sup> 研究, 将实验从静脉内皮延伸到冠状动脉内皮, 并通过体内实验证明 ApoC III 对内皮的促炎作用具有显著的时间和剂量依赖性, 他汀类药物通过减少 NF- $\kappa$ B 和 VCAM-1 的表达, 抑制内皮细胞活化和单核细胞黏附, 进而对血浆 ApoC III 升高人群产生独立于降脂以外的心血管保护作用。国外学者<sup>[36]</sup> 的研究发现, 不含 ApoC III 的 HDL 能减少向血管内皮细胞的黏附, 而含 ApoC III 的 HDL 无此功能; 不含 ApoC III 的 VLDL 或 LDL 对内皮细胞并没有显著的促炎作用, 含 ApoC III 的 VLDL 或 LDL 则能够显著地促进单核细胞向血管内皮细胞的黏附, 更进一步证明 ApoC III 独立的致炎及致 As 作用。Kawakami 课题组<sup>[37]</sup> 还发现 ApoC III 和富含 ApoC III 的 VLDL 抑制胰岛素诱导的胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 酪氨酸磷酸化, 减少人脐静脉内皮细胞 PI3K/Akt/eNOS 活化, 损害胰岛素刺激的

NO 产生; 同时 ApoC III 可激活 PKC $\beta$ , 影响 IRS 丝氨酸磷酸化, PI3K/Akt/eNOS 活化障碍, MAPK/ERK/ET1 上调; 进而引起内皮依赖性血管舒张功能障碍, 因此 ApoC III 可通过链接脂代谢异常、胰岛素抵抗和内皮功能障碍, 加速 As 进程。

平滑肌细胞增殖在 As 和内膜增生中发挥关键作用, 最近有学者<sup>[1]</sup> 首次利用 ApoC III 转基因及基因敲除小鼠模型证明了含有 ApoC III 的 TRL 可以引起 PI3K/Akt、MAPK/ERK、MAPK/P38 活化, 最终通过 ROS 依赖的途径促进平滑肌细胞增殖, 动脉内皮剥脱术后内膜新生及粥样硬化形成。与 ApoC III 基因敲除和野生型 (wide type, WT) 相比, ApoC III 转基因小鼠内膜增生更显著, 但目前的相关研究并未发现 ApoC III 基因敲除与 WT 之间的差异, 这似乎与部分人群研究结果相矛盾, 在人群研究当中, ApoC III 丧失功能的突变 (R19X) 对心血管系统具有保护作用<sup>[3]</sup>, 这种不一致可能归因于小鼠和人类脂代谢的差异。因此在以后的研究当中, 需要尝试更多与人类脂代谢相似的模型。

凝血系统及血小板与动脉粥样硬化性心血管事件的发生密切相关。Olivieri 等人<sup>[38]</sup> 对 663 例血管造影证实的 CHD 患者的前瞻性研究结果表明, 血浆 ApoC III  $\geq 10.5$  mg/dL 是 5 年全因死亡和心血管死亡的独立危险因素, 该研究的亚组分析揭示了升高的 ApoC III 与增强的凝血酶产生独立关联。Olivieri 等人<sup>[39]</sup> 对维罗纳心脏研究 933 例患者进行的回顾性研究发现, 即使在校正其它危险因素后, ApoC III 浓度升高与血浆凝血酶活性增强相关, 且 ApoC III  $\geq 12.6$  mg/dL 时其对凝血因子 II (F II) 活性的影响与 G20210A 基因变异 (促进 F II 生成最重要的遗传因子) 携带者相当, 值得注意的是凝血酶活性与 TRL 之间没有显著相关性。此外, 细胞表面连接黏附分子 (junctional adhesion molecule-1, JAM-1) 除了位于内皮细胞紧密连接处之外, 也存在于血小板及白细胞表面, Tao 等人<sup>[40]</sup> 的研究表明 ApoC III 通过刺激 TNF- $\alpha$ /JAM-1, 促进血小板向炎性内皮黏附及聚集, 介导 As。因此 ApoC III 通过作用于凝血及血小板系统在动脉粥样硬化性心血管事件的发生中发挥重要作用。

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 是预测心血管疾病发生和粥样硬化斑块不稳定性的炎症相关因子, 在人体循环中主要通过 LDL 结合促进粥样硬化发生, 国内学者 Han 等<sup>[41]</sup> 研究发现 ApoC III 转基因猪血液中, Lp-PLA2 的活性是对照组的 3 倍, 以浓度和时间依



赖性方式,通过 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路,促进人类单核细胞 Lp-PLA2 mRNA 和蛋白表达增多及炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 MCP-1 表达增加。因此 ApoC III 可与 Lp-PLA2 作用而影响斑块的稳定性,但其潜在的分子机制有待进一步研究。

## 5 降低 ApoC III 的治疗策略

### 5.1 生活方式的改善及传统降脂药物治疗

生活方式的改变在降脂治疗中起着至关重要的作用。有研究表明绝经后女性群体中,体重减少与血浆 ApoC III 和 TG 水平降低有关<sup>[42]</sup>,但其确切机制尚不明确。此外,增加富含单不饱和脂肪酸食物的摄入,可能导致血浆 ApoC III 减少;相反,高碳水化合物饮食可能导致血浆 ApoC III 浓度升高<sup>[43]</sup>。

非诺贝特、omega-3 通过激活 PPAR $\alpha$ ,吡格列酮通过激动 PPAR $\gamma$ ,抑制 ApoC III mRNA 的转录及蛋白表达,进而引起血浆 TG 水平的降低<sup>[44-45]</sup>。替格列扎通过对 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  的双重激活,最终引起血浆 ApoC III、TG 水平降低及胰岛素抵抗的改善<sup>[46]</sup>。他汀类药物抑制 VLDL-ApoC III 产生,增加其分解代谢,通过这两种机制导致代谢综合征及糖尿病患者他汀治疗后 TG 浓度显著下降,并削弱 ApoC III 所致的单核细胞黏附过程,尽管他汀类药物降低 ApoC III 的机制尚未完全明了,有研究表明它可能与 PPAR $\alpha$  的活化有关<sup>[47]</sup>。但是,所有这些药理学方法仅能使血浆 ApoC III 水平降低 10%~30%。正如遗传所观察到的,血浆 ApoC III 水平降低 50%,其冠状动脉疾病风险显著降低。因此寻找更强降低血浆 ApoC III 方法,才能转化为更大的临床获益<sup>[3]</sup>。

### 5.2 单克隆靶向 ApoC III 蛋白疗法

Rader 团队通过对 ApoC III A43T 杂合子人群及人 ApoC III A43T 转基因小鼠的研究,探索了 A43T 突变对降低 ApoC III 及 TG 水平的机制,结果发现 A43T 突变的人群 ApoC III 蛋白与脂蛋白结合障碍,血浆游离 ApoC III 增多,经肾脏代谢清除加速,促进循环系统中 TRL 的分解。以此保护机制为基础,Rader 团队针对结合了 TRL 的 ApoC III 蛋白又开发了一个单克隆抗体 STT5058,对实验鼠进行 ApoC III 蛋白靶向结合,促进其与脂蛋白解离,结果有效的降低了实验鼠血浆 ApoC III 蛋白及 TG 水平,且这种抗体在体内可以高效利用,达到较长久的降 TG 作用。因此,本研究表明降低 TG 的单克隆靶向 ApoC III 蛋白疗法显然存在巨大潜能<sup>[48]</sup>。

### 5.3 ApoC III 反义寡核苷酸疗法

人体循环中高水平的 ApoC III (10~20 mg/dL)

限制了 ApoC III 单克隆抗体的使用,通过基因沉默技术减少 ApoC III mRNA 转录来降低循环及细胞中 ApoC III 水平,可能会转化成更大的临床获益。ApoC III 反义寡核苷酸 (ASO) (volanesorsen),通过招募核苷酸酶 H 来降解与其配对的 mRNA,最终可导致循环及肝脏中 ApoC III 蛋白生成减少。

不同动物模型 ApoC III 物种特异性 ASO 的多个临床前试验,以及在健康志愿者双盲、安慰剂对照的 I 期临床研究中,人类 ApoC III ASO (volanesorsen) 的给药,均可引起 ApoC III 和 TG 显著的时间和剂量依赖性降低,且并没有增加肝脏脂肪变性、肝酶升高等风险<sup>[49]</sup>。II 期研究<sup>[50]</sup>中,研究人员评估了 Volanesorsen 单药疗法及 Volanesorsen 联合稳定剂量的贝特类药物对严重或不受控制的 HTG 的有效性安全性。两组患者的 TG 平均基线水平分别为  $6.6\pm 3.3$  mmol/L 和  $4.2\pm 2.1$  mmol/L。当 Volanesorsen 单药治疗,导致血浆 ApoC III 水平剂量依赖性降低 (100 mg 组减少  $40.0\%\pm 32.0\%$ ,200 mg 组减少  $63.8\%\pm 22.3\%$ ,300 mg 组为  $79.6\%\pm 9.3\%$ ,而安慰剂组为  $4.2\%\pm 41.7\%$ ),Volanesorsen 联合非诺贝特治疗组 (在 200 mg 组中减少  $60.2\%\pm 12.5\%$ ,300 mg 组为  $70.9\%\pm 13.0\%$ ,安慰剂组为  $2.2\%\pm 25.2\%$ ) TG 水平观察到 31.3%至 70.9%的一致性降低。且在此项短期研究中没有发现安全问题。

COMPASS<sup>[51]</sup> 的随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验在为期 26 周的试验中,研究人员评估了 Volanesorsen 在 113 例 TG 水平严重偏高患者中的疗效。在试验开始后的 13 周,研究人员发现 75 例接受治疗的患者, TG 水平与基线相比平均下降幅度为 71.2%,而对照组的 38 例患者只下降了 0.9%。这一显著的临床疗效一直保持到了 26 周试验结束。APPROACH 研究<sup>[52]</sup>为随机、双盲、安慰剂对照的临床 3 期试验,共纳入 67 例 FCS 患者,随机分组接受 Volanesorsen 皮下注射或安慰剂治疗,两组的基线 TG 水平分别为 25.6 mmol/L 和 24.3 mmol/L。治疗 3 个月后,Volanesorsen 组的空腹 TG 水平较基线时降低 77%,安慰剂组则增高 18% ( $P<0.0001$ )。Volanesorsen 组患者的胰腺炎和腹痛发生率均显著降低。Volanesorsen 组有 5 例患者因严重血小板减少而提前终止试验,停药后均恢复正常。研究者认为,FCS 患者的血小板计数经常有明显波动,因此难以区分这些患者的血小板减少是本身疾病的表现还是由 Volanesorsen 引起。这些结果证明了靶向 ApoC III mRNA 疗法降低 TG 水平的潜在临床价值。对家族性部分脂肪营养不良综合征患者疗效的

BROADEN 研究结果目前暂未公布。

## 6 结 语

ApoCⅢ不仅可以通过调节脂代谢,而且可以通过其直接的致炎及致 As 作用影响动脉粥样硬化性心血管疾病的发展。因此,通过特定干预降低循环中 ApoCⅢ有望成为未来心血管疾病的重要治疗靶点。

### [参考文献]

- [1] Li H, Han Y, Qi R, et al. Aggravated restenosis and atherogenesis in ApoCⅢ transgenic mice but lack of protection in ApoCⅢ knock-outs; the effect of authentic triglyceride-rich lipoproteins with and without ApoCⅢ [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(4): 579-589.
- [2] Jensen MK, Aroner SA, Mukamal KJ, et al. HDL subspecies defined by presence of apolipoprotein C-Ⅲ and incident coronary heart disease in four cohorts [J]. *Circulation*, 2017, 57575.
- [3] 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(1): 32-41.
- [4] 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(8): 615-624.
- [5] Åvall K, Ali Y, Leibiger IB, et al. Apolipoprotein CⅢ links islet insulin resistance to  $\beta$ -cell failure in diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(20): E2611-2619.
- [6] Norata GD, Tsimikas S, Pirillo A, et al. Apolipoprotein C-Ⅲ: from pathophysiology to pharmacology [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(10): 675-687.
- [7] Ooi E M, Barrett P H, Chart D C, et al. Apolipoprotein C-Ⅲ: understanding an emerging cardiovascular risk factor [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2008, 114(10): 611-624.
- [8] Altomonte J, Cong L, Harbaran S, et al. Foxo1 mediates insulin action on apoC-Ⅲ and triglyceride metabolism [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(10): 1493-1503.
- [9] 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.
- [10] Hertz R, Bishara-Shieban J, Bar-Tana J. Mode of action of peroxisome proliferators as hypolipidemic drugs. Suppression of apolipoprotein C-Ⅲ [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(22): 13470-13475.
- [11] Claudel T, Inoue Y, Barbier O, et al. Farnesoid X receptor agonists suppress hepatic apolipoprotein CⅢ expression [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(2): 544-555.
- [12] Ito Y, Azrolan N, O'Connell A, et al. Hypertriglyceridemia as a result of human apo CⅢ gene expression in transgenic mice [J]. *Science*, 1990, 249(4970): 790-793.
- [13] Maeda N, Li H, Lee D, et al. Targeted disruption of the apolipoprotein C-Ⅲ gene in mice results in hypotriglyceridemia and protection from postprandial hypertriglyceridemia [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(38): 23610-23616.
- [14] Kavo AE, Rallidis LS, Sakellaropoulos GC, et al. Qualitative characteristics of HDL in young patients of an acute myocardial infarction [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220: 257-264.
- [15] Knowlton N, Wages JA, Centola MB, et al. Apolipoprotein B-containing lipoprotein subclasses as risk factors for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64: 993-1000.
- [16] Lin B, Huang Y, Zhang M, et al. Association between apolipoprotein C3 Sst I, T-455C, C-482T and C1100T polymorphisms and risk of coronary heart disease [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(1): e004156.
- [17] 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.
- [18] Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon [J]. *Circulation*, 1979, 60: 473-485.
- [19] Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, et al. Nonfasting 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.
- [20] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1563-1574.
- [21] Larsson M, Vörnsjö 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: 3399.
- [22] 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.
- [23] Yang X, Lee S-R, Choi Y-S, et al. Reduction in lipoprotein-associated apoC-Ⅲ levels following volanesorsen therapy: phase 2 randomized trial results [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(4): 706-713.
- [24] Gordts PL, Nock R, Son NH, et al. ApoC-Ⅲ inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(8): 2855-2866.
- [25] Rosenson RS, Brewer Jr HB, Ansell B, et al. Translation of high-density lipoprotein function into clinical practice: current prospects and future challenges [J]. *Circulation*, 2013, 128: 1256-1267.
- [26] Xiong X, Liu H, Hua L, et al. The association of HDL-apoCⅢ with coronary heart disease and the effect of statin treatment on it [J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14: 127.
- [27] Riwayanto M, Rohrer L, Roschitzki B, et al. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling [J]. *Circulation*, 2013, 127(8): 891-904.
- [28] Holzer M, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, et al. Uremia alters HDL composition and function [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 1631-1641.
- [29] Luo M, Liu A, Wang S, et al. ApoCⅢ enrichment in HDL impairs HDL-mediated cholesterol efflux capacity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7

- (1): 2312.
- [30] Yamamoto R, Sacks FM, Hu FB, et al. High density lipoprotein with apolipoprotein C-III is associated with carotid intima-media thickness among generally healthy individuals [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 269: 92-99.
- [31] Chang PY, Lee CM, Hsu HC, et al. Identification of the HDL-ApoC III to VLDL-ApoC III ratio as a predictor of coronary artery disease in the general population: The Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort (CCCC) study in Taiwan [J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 11: 162.
- [32] Jensen MK, Aroner SA, Mukamal KJ, et al. HDL subspecies defined by presence of apolipoprotein C-III and incident coronary heart disease in four cohorts [J]. *Circulation*, 2018, 137: 1364-1373.
- [33] Kawakami A, Aikawa M, Nitta N, et al. Apolipoprotein C-III-induced THP-1 cell adhesion to endothelial cells involves pertussis toxin-sensitive G protein and protein kinase C-mediated nuclear factor- $\kappa$ B activation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27: 219-225.
- [34] 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.
- [35] Zheng C, Azcutia V, Aikawa E, et al. Statins suppress apolipoprotein C-III-induced vascular endothelial cell activation and monocyte adhesion [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 615-624.
- [36] Kawakami A, Yoshida M. Apolipoprotein C-III links dyslipidemia with atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2009, 16(1): 6-11.
- [37] Kawakami Akio, Osaka Mizuko, Tani Mariko, et al. Apolipoprotein C-III links hyperlipidemia with vascular endothelial cell dysfunction [J]. *Circulation*, 2008, 118(7): 731-742.
- [38] Olivieri O, Martinelli N, Girelli D, et al. Apolipoprotein C-III predicts cardiovascular mortality in severe coronary artery disease and is associated with an enhanced plasma thrombin generation [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8: 463-471.
- [39] Olivieri O, Martinelli N, Baroni M, et al. Factor II activity is similarly increased in patients with elevated apolipoprotein C-III and in carriers of the factor II 20210A allele [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(6): e000440.
- [40] Tao Y, Xiong Y, Wang H, et al. APOC3 induces endothelial dysfunction through TNF- $\alpha$  and JAM-1 [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 153.
- [41] Han X, Wang T, Zhang J, et al. Apolipoprotein C-III regulates lipoprotein-associated phospholipase A2 expression via the MAPK and NF- $\kappa$ B pathways [J]. *Biology Open*, 2015, 4(5): 661-665.
- [42] Fernandez ML, Metghalchi S, Vega-López S, et al. Beneficial effects of weight loss on plasma apolipoproteins in postmenopausal women [J]. *J Nutr Biochem*, 2004, 15(12): 717-721.
- [43] 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(6): 1527-1532.
- [44] Morton AM, Furtado JD, Lee J, et al. The effect of omega-3 carboxylic acids on apolipoprotein C-III containing lipoproteins in severe hypertriglyceridemia [J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(6): 1442-1451.
- [45] Soccio RE, Chen ER, Rajapurkar SR, et al. Genetic variation determines PPAR $\gamma$  function and antidiabetic drug response in vivo [J]. *Cell*, 2015, 162(1): 33-44.
- [46] Schuster H, Fagerberg B, Edwards S, et al. Tesaglitazar, a dual peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha/\gamma$  agonist, improves apolipoprotein levels in non-diabetic subjects with insulin resistance [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197: 355-362.
- [47] Ooi EMM, Watts GF, Chan DC, et al. Dose-dependent effect of rosuvastatin on VLDL-apolipoprotein C-III kinetics in the metabolic syndrome [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(8): 1656-1661.
- [48] Khetarpal SA, Zeng X, Millar JS, et al. A human APOC3 missense variant and monoclonal antibody accelerate apoC-III clearance and lower triglyceride-rich lipoprotein levels [J]. *Nature Med*, 2017, 23(9): 1086-1094.
- [49] 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: 1479-1490.
- [50] Yang X, Lee SR, Choi YS, et al. Reduction in lipoprotein-associated apoC-III levels following volanesorsen therapy: phase 2 randomized trial results [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57: 706-713.
- [51] Ioanna G-B, Veronica A, Andres D, et al. Apolipoprotein C-III inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (COM-PASS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(3): 794-795.
- [52] Gaudet D, Digenio A, Alexander VJ, et al. The APPROACH study: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of volanesorsen administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS) [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11: 814-815.

(此文编辑 许雪梅)