

- pendent strong risk factor for the occurrence of coronary thrombosis[J]. *Mol Genet Metab*, 2003, 79(3):229-230.
- [15] 夏大胜,郭倩玉,刘燕强,等. 5-羟色胺转运体基因启动子连锁多态区多态性与早发心肌梗死及血小板膜糖蛋白 I b 的关系[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2009, 26(1):31-34.
- [16] Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene[J]. *Science*, 2003, 301(5631):386-389.
- [17] Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region[J]. *Science*, 1996, 274(5292):1527-1531.
- [18] Golimbet VE, Volel' BA, Dolzhikov AV, et al. The role of the 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene in the development of depression in patients with coronary heart disease [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2012, 112(8):63-69.
- [19] Nakatani D, Sato H, Sakata Y, et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2005, 150(4):652-658.
- [20] 郭晓,明庆森,姚树桥. 5-羟色胺转运体基因多态性与抑郁的关系研究进展[J]. *中国临床心理学杂志*, 2013, 4:532-534.
- [21] 范毅. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物研究进展[J]. *药物评价研究*, 2012, 2:126-129.
- [22] Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2001, 104(16):1894-1898.
- [23] Yamada S, Akita H, Kanazawa K, et al. T102C polymorphism of the serotonin (5-HT) 2A receptor gene in patients with non-fatal acute myocardial infarction [J]. *Atherosclerosis*, 2000, 150(1):143-148.
- [24] Ramasubbu R. Serotonin transporter gene functional polymorphism: a plausible candidate gene for increased vascular risk in depression[J]. *Med Hypotheses*, 2003, 61(1):36-44.

收稿日期:2015-01-12 修回日期:2015-06-04

载脂蛋白 C-Ⅲ在心血管疾病中的研究进展

冉丹 综述 余强 审校

(重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400001)

Progress of Apolipoprotein C-Ⅲ in Cardiovascular Diseases

RAN Dan, SHE Qiang

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400001, China)

文章编号:1004-3934(2015)05-0613-04

中图分类号:R54

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.023

摘要: 血脂异常会导致心血管疾病风险增加,降脂可减少动脉粥样硬化及其并发症的发生发展。他汀类药物能有效降低低密度脂蛋白,然而,许多患者在低密度脂蛋白很低的情况下仍发生心血管事件,载脂蛋白 C-Ⅲ有直接导致动脉粥样硬化的作用,促发炎症因子的表达释放,是心血管疾病独立危险因素,因而载脂蛋白 C-Ⅲ抑制剂为心血管疾病的治疗提供新的干预方式。

关键词: 载脂蛋白 C-Ⅲ;血脂调节;心血管疾病

Abstract: Dyslipidemia can increase the risk of cardiovascular disease, and lowering lipids may reduce the development of atherosclerosis and its complications. Statins can reduce low density lipoprotein, however, many patients with cardiovascular events still occur with cases of low density lipoprotein. Apolipoprotein C-Ⅲ has a direct role in causing atherosclerosis, and it can prove the release of inflammatory factors. Also, it is an independent risk factor for cardiovascular disease. Thus apolipoprotein C-Ⅲ inhibitors provide new interventions for the treatment of cardiovascular diseases.

Key words: apolipoprotein C-Ⅲ; lipid regulation; cardiovascular disease

在心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)日益突发的今天,血脂异常是最重要的 CVD 危险因素之一,其中低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)被公认为是导致动脉粥样硬化的重要因素,多项研究表

明他汀类药物的应用能减少 LDL 从而降低 CVD 的发生^[1-2],但仍有许多患者在 LDL 低的情况下发生 CVD^[3]。载脂蛋白 C-Ⅲ有直接导致动脉粥样硬化的作用,最近有两项研究在网上公布,载脂蛋白 C-Ⅲ功

能缺失型突变患者的血浆三酰甘油水平及 CVD 发生率均降低^[4-5],因此,降低血浆载脂蛋白 C-Ⅲ浓度将成为临床治疗冠心病的一个重要治疗靶点。以下将对载脂蛋白 C-Ⅲ在 CVD 诊治方面的研究进展做一综述。

1 载脂蛋白 C-Ⅲ的结构及代谢

血浆载脂蛋白 C-Ⅲ是一个由 79 个氨基酸组成的糖蛋白,主要在富含三酰甘油的脂蛋白(triglyceride-rich lipoproteins, TRLs)中存在,包括极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)和乳糜微粒(chylomicron),极少部分存在于高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)和 LDL。它主要在肝脏中合成,少部分在肠道合成,乳糜微粒及 VLDL 通过脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)在毛细血管及肝外组织水解成脂蛋白残余物(含有其原始三酰甘油的一小部分),最终,在肝脏通过受体介导机制重新将残余物摄取,而血浆载脂蛋白 C-Ⅲ通过对 LPL 的辅因子的非竞争性抑制作用而阻断 TRLs 水解,同时,它也可抑制肝脏对 TRLs 残余物的摄取^[6],从而使得 TRLs 及其残余物在血浆中滞留时间延长,血浆三酰甘油水平升高,它亦可调节肠道脂质吸收及促进肝脏合成和分泌更大、更富含三酰甘油的 VLDL,这些作用使血浆载脂蛋白 C-Ⅲ成为致高三酰甘油血症重要因素。

2 载脂蛋白 C-Ⅲ基因突变与 CVD 风险

载脂蛋白 C-Ⅲ基因位于真核细胞染色体 11q23,长约 3.1kb,有 4 个外显子和 3 个内含子。它最初在孤立人群中被发现,例如,阿米什族具有富含 R19X 无义突变的载脂蛋白 C-Ⅲ基因,这类人群的载脂蛋白 C-Ⅲ水平降低了 40%~50% 并且空腹和餐后的三酰甘油水平亦减少^[7]。载脂蛋白 C-Ⅲ降低与冠状动脉钙化减少有着重要的联系,Crawford 等^[8]发现这种突变体载脂蛋白 C-Ⅲ在一般人群中水平很低,与非携带者相比,其血浆三酰甘油水平降低 50%,HDL 增加 20%。所述 R19X 突变体的保护作用可延伸到其他无效突变,包括位于载脂蛋白 C-Ⅲ启动子区域内的-641C 等位基因^[9]。它在超长寿命的德系犹太人中被大量发现,其血浆中载脂蛋白 C-Ⅲ水平和血浆三酰甘油均降低,并且对高血压和胰岛素抵抗的风险降低^[9]。最近,在两个平行的大规模流行病学研究中,载脂蛋白 C-Ⅲ基因突变导致心血管缺血事件和冠状动脉疾病风险大大降低^[4-5],在第一项研究中,针对 3 734 例欧美裔和非裔人群进行 18 666 个蛋白质编码区域测序,有 4 个载脂蛋白 C-Ⅲ基因的突变被鉴定为与血浆三酰甘油的水平有关。这些突变包括三个功能缺失型突变:无义突变(R19X)和两个剪接位点突

变(IVS2 + 1G→A 和 IVS3 + 1G→T)和一个错义突变(A43T)。这些突变导致了循环载脂蛋白 C-Ⅲ水平 46% 的跌幅。与非携带者相比,载脂蛋白 C-Ⅲ表达减少且三酰甘油水平降低 39%,其 CVD 的风险降低了 40%^[4]。第二项研究(纳入 75 725 人的普通人群队列)发现,载脂蛋白 C-Ⅲ功能缺失型突变患者非空腹三酰甘油水平降低 44%,同时,缺血性血管疾病风险降低了 41%,缺血性心脏疾病风险降低 36%^[5]。以上研究均说明,载脂蛋白 C-Ⅲ水平与 CVD 的风险有独立的关系,并且存在着因果关系。

3 载脂蛋白 C-Ⅲ致炎症反应作用

CVD 不仅仅是血脂代谢紊乱引起的疾病,也是炎症因子介导引起的疾病。载脂蛋白 C-Ⅲ是各种促炎途径的关键调节剂,在肥胖和有 CVD 的患者中其载脂蛋白 C-Ⅲ水平升高^[10],不管是游离还是富含在 VLDL 或 LDL 上的载脂蛋白 C-Ⅲ均能刺激血管黏附分子-1 表达上调,并且激活血管内皮细胞的蛋白激酶 C β 和核因子 κ B,使单核细胞对血管内皮细胞的黏附性增加^[11],富含载脂蛋白 C-Ⅲ的 HDL 对单核细胞的黏附无保护作用,再次提示富含载脂蛋白 C-Ⅲ的 HDL 缺乏抗动脉粥样硬化的作用,缺乏载脂蛋白 C-Ⅲ的 HDL 有抗动脉粥样硬化的作用^[11]。有研究认为载脂蛋白 C-Ⅲ水平的增加与凝血因子 II 的活性相关联^[12]。因此,载脂蛋白 C-Ⅲ可导致内皮功能障碍和使其黏连性增加,并促进潜在的凝血性能,通过调节促炎途径而引起疾病。在大鼠 1 型糖尿病模型中,载脂蛋白 C-Ⅲ水平升高还会促进 B 细胞程序性细胞死亡及增加糖尿病发病率^[13]。其机制可能也是与其调控炎症反应途径有关。

4 载脂蛋白 C-Ⅲ致动脉粥样硬化作用

除了升高血浆三酰甘油水平外,载脂蛋白 C-Ⅲ还有致动脉粥样硬化的作用,Sacks 等^[14]认为随着 VLDL 或 LDL 中载脂蛋白 C-Ⅲ含量增加,致命或非致命的心肌梗死风险显著增加,Jensen 等^[15]在护士健康研究与健康专业人士随访研究中观察到,HDL 亚组(富含载脂蛋白 C-Ⅲ的 HDL 和缺乏载脂蛋白 C-Ⅲ的 HDL)在 CVD 相关上存在差异,且富含载脂蛋白 C-Ⅲ的 HDL 人群中有较高的 CVD 的风险。在另一项研究中,HDL 是从健康人群和那些正在接受治疗的冠状动脉疾病患者血浆中提取。观察到从冠状动脉疾病患者中提取的 HDL 富含更多的载脂蛋白 C-Ⅲ,并且改变激活内皮细胞程序性细胞死亡比健康人群多^[16]。含有载脂蛋白 C-Ⅲ的 LDL 与 CVD 的发展高度相关,究其原因可能确实是由于亚群中含载脂蛋白 C-Ⅲ^[17],并且肥胖患者的富含载脂蛋白 C-Ⅲ的 HDL 比健康人群高,这些数据表明,富含载脂蛋白 C-Ⅲ可能是使原本

是保护性脂蛋白的 HDL 转变为致动脉粥样硬化作用的 HDL,此外,LDL 或 HDL 上载脂蛋白 C-Ⅲ的含量决定了致动脉粥样硬化的程度,载脂蛋白 C-Ⅲ状态可解释为什么针对 HDL 水平的药物不能成功降低 CVD 的风险,因为含有载脂蛋白 C-Ⅲ的脂蛋白是负责调节 CVD 危险的异构体,载脂蛋白 C-Ⅲ的存在与否(或剂量)决定其风险。

5 载脂蛋白 C-Ⅲ抑制剂

正如前述,载脂蛋白 C-Ⅲ能够通过调节促炎途径,诱导动脉粥样硬化,是 CVD 的独立危险因素,前述两项大型的孟德尔随机流行病学调查^[4-5]已证实载脂蛋白 C-Ⅲ功能缺失型突变患者在 CVD 风险上降低,此为载脂蛋白 C-Ⅲ的反义寡核苷酸抑制剂(apoC-Ⅲ antisense oligonucleotides, apoC-Ⅲ ASO, ISIS 308401)干扰治疗提供支持,ISIS 304801 是一个第二代 2-对甲氧基修饰的反义抑制剂。Graham 等^[18]建立了啮齿类动物和人类所专有的第二代反义寡核苷酸抑制剂动物模型,在三酰甘油正常的猕猴中,每周分别给与 ISIS 308401 4 mg/kg、8 mg/kg、12 mg/kg 和 40 mg/kg 腹腔注射,13 周后载脂蛋白 C-Ⅲ mRNA 分别降低了 47%、51%、80% 和 89%;在另一组三酰甘油升高的猕猴中,每周分别给与 ISIS 308401 10 mg/kg、20 mg/kg 和 40 mg/kg 腹腔注射,12 周后观察到载脂蛋白 C-Ⅲ和血浆三酰甘油水平均减少。接着针对健康志愿者人群进行的 1 期试验中,主要是观察 ISIS 308401 在健康人群中的安全性,其药代动力学特性以及随着其剂量增加而产生的不同药理作用变化,结果表明:随着 ISIS 308401 剂量增加,血浆三酰甘油和载脂蛋白 C-Ⅲ呈剂量依耐性降低,而且脂肪肝及肝毒性并未增加。在 2014 年 12 月公布的 2 期实验结果^[19-20],有糖尿病的高三酰甘油血症患者、单纯血浆三酰甘油水平重度升高患者、单纯家族高胆固醇血症患者中单独使用 ISIS 308401 300 mg/周,或在单纯血浆三酰甘油水平重度升高患者中与贝特类药物联合应用进行为期 13 周的观察,载脂蛋白 C-Ⅲ与基线相比分别降低了 88%、80%、81%、71%;三酰甘油水平降低了 69%、71%、69%、64%;HDL-C 水平升高了 42%、46%、78%、52%;其表明无论是单独使用还是联合贝特类药物,ISIS 308401 均能够有效的降低载脂蛋白 C-Ⅲ水平及血浆三酰甘油水平。ISIS 308401 主要不良反应为注射部位反应,为常见腹腔内注射不良反应,没有类似流感症状不良反应,不会使肝酶学指标升高,安全性及耐受性良好。

6 总结和前景

载脂蛋白 C-Ⅲ有直接致动脉粥样硬化作用,是各

种促炎途径的关键调节剂,是 CVD 发生的独立危险因素,这使得载脂蛋白 C-Ⅲ成为临床药物治疗的又一项靶目标。这也解释了在规范化他汀治疗后的 CVD 残余风险存在。通过动物和人类的试验研究,我们已经知道降低血浆载脂蛋白 C-Ⅲ水平可以干预 CVD 的发生。就其长期安全性、有效性还待进一步研究,且它在其他炎性疾病中的作用,包括糖尿病,将是未来一个重要的研究方向。

【参考文献】

- [1] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [J]. *Lancet*, 1994, 344 (8934): 1383-1389.
- [2] Gupta A, Smith DA. The 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines on treating blood cholesterol and assessing cardiovascular risk: a busy practitioners guide [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43 (4): 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 (9): 799-807.
- [4] TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, Grosby J, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (1): 22-31.
- [5] 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.
- [6] Sehaye 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 (27): 18259-18267.
- [7] Pollin TI, Damcott CM, Shen H, et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection [J]. *Science*, 2008, 322 (5908): 1702-1705.
- [8] 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 (6): 848-853.
- [9] Atzmon G, Rincon M, Schechter CB, et al. Lipoprotein genotype and conserved pathway for exceptional longevity in humans [J]. *PLoS Biol*, 2006, 4 (4): e113.
- [10] Luc G, Fievet C, Arveiler D, et al. Apolipoproteins C-Ⅲ and E in apoB- and non-apoB-containing lipoproteins in two populations at contrasting risk for myocardial infarction: the ECTIM study. Etude Cas Témoins sur l'Infarctus du Myocarde [J]. *J Lipid Res*, 1996, 37 (3): 508-517.
- [11] Kawakami A, Aikawa M, Alcaide P, et al. Apolipoprotein CⅢ induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells and increases adhesion of monocytic cells [J]. *Circulation*, 2006, 114 (7): 681-687.
- [12] 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 (6): e000440.
- [13] Holmberg R, Refai E, Hög A, et al. Lowering apolipoprotein CⅢ delays onset of type 1 diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (26): 10685-10689.

- [14] 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(16):1886-1892.
- [15] 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(2). pii: jah3-e000232.
- [16] Riwayanto 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(8):891-904.
- [17] Mendivil CO, Rimm EB, Furtado J, et al. Low-density lipoproteins containing apolipoprotein C-Ⅲ and the risk of coronary heart disease [J]. *Circulation*, 2011, 124(19):2065-2072.
- [18] 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.
- [19] Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23):2200-2206.
- [20] 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.

收稿日期:2015-03-27

蛋白质组学在心肌梗死中的研究进展

王铁华¹ 郑景辉² 综述 莫云秋² 审校

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530011)

Research Progress of Proteomics in Myocardial Infarction

WANG Tiehua¹, ZHENG Jinghui², MO Yunqiu²

(1. *Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China*; 2. *Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi, China*)

文章编号:1004-3934(2015)05-0616-04

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.024

摘要: 心肌梗死是一种高致残率和致死率的疾病之一。其机制的初步探明已经为疾病的预防、诊断、药物靶点和治疗提供一些重要的信息,但更深层次的分子机制未明。该研究概述了动物模型与人类的心肌梗死组织蛋白质组学的研究进展,以及动物模型与人类的心肌梗死血清蛋白质组学的研究进展,并就心肌梗死蛋白质组学存在的问题以及发展方向进行探讨。

关键词: 心肌梗死;蛋白质组学;组织;血液

Abstract: Myocardial infarction is a high morbidity and mortality disease. Its molecular mechanisms have initially provided important information for disease detection, diagnosis and rehabilitation, however, its mechanism is unknown at a deeper level. This study summarized the research progress of the animal model with human myocardial infarction tissue proteomics. As well the animal model with human myocardial infarction blood serum proteomics and existing problems and development direction in myocardial infarction proteomics were discussed.

Key words: myocardial infarction; proteomics; tissue; blood

蛋白质组的概念是由澳大利亚学 Wilkins 等^[1]于 1994 年提出。通过蛋白质组学研究,比较正常和病理情况下细胞或组织中蛋白质在表达位置、表达数量和修饰状态上的差异可以发现与病理改变有关的差异蛋白质和疾病特异性蛋白质,这些蛋白质即可为疾病

发病机制提供线索,也可作为疾病诊断的分子标记,还可作为治疗和药物开发的靶标^[2]。国内外已经有很多学者将蛋白质组学应用于临床疾病的相关研究,心肌病等方面的研究已成为热点之一。蛋白质组学技术也正逐步由传统的二维电泳(Z-DE)技术向高通

基金项目: 国家自然科学基金(81360535);广西科学研究与技术开发计划项目(桂科合 1347004-26);广西自然科学基金课题(2013GXNSFAA019126)

作者简介: 王铁华(1989—),硕士,主要从事冠心病介入治疗的研究。Email: visaly520@163.com

通信作者: 莫云秋,主任医师,硕士,主要从事心血管疾病预防研究。Email: moyq3785@126.com