

载脂蛋白 C3 在代谢性心血管疾病中的研究进展

李俊¹ 李春霞² 陈瑞瑞² 张夏林² 杨志明³

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030607; 2. 山西白求恩医院, 山西 太原 030032; 3. 山西医科大学第二医院心内科, 山西 太原 030001)

【摘要】 载脂蛋白(Apo)C3 参与血脂代谢致动脉粥样硬化的作用是肯定的。近年来,研究还发现 ApoC3 通过参与炎症反应、内皮细胞功能障碍、凝血反应、胰岛素抵抗等过程进一步促进动脉粥样硬化的形成。随着对 *APOC3* 基因及信号通路的深入研究,反义寡核苷酸和 siRNA 的出现开启了降脂治疗的新篇章。现就 ApoC3 在代谢性心血管疾病中的作用机制、基因多态性及新治疗策略做以下综述。

【关键词】 载脂蛋白 C3; 动脉粥样硬化; 基因多态性; 反义寡核苷酸

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.12.016

Apolipoprotein C3 in Metabolic Cardiovascular Disease

LI Jun¹, LI Chunxia², CHEN Ruirui², ZHANG Xialin², YANG Zhiming³

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030607, Shanxi, China; 2. Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan 030032, Shanxi, China; 3. Department of Cardiology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China)

【Abstract】 It is an indisputable fact that apolipoprotein(Apo) C3 is involved in atherosclerosis caused by blood lipid metabolism. In recent years, studies have also found that ApoC3 further promotes the formation of atherosclerosis by participating in inflammatory reaction, endothelial cell dysfunction, coagulation reaction, insulin resistance and so on. With the gradual understanding of the gene sequence and signal pathway of *APOC3*, the emergence of antisense oligonucleotides and siRNA opened a new chapter in lipid-lowering therapy. This article reviews the mechanism, gene polymorphism and new therapeutic strategies of ApoC3 in metabolic cardiovascular disease.

【Key words】 Apolipoprotein C3; Atherosclerosis; Gene polymorphism; Antisense oligonucleotide

载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)C3 是位于人体 11 号染色体长臂 q23 区(11q23.3),由 *APOC3* 基因编码的一种相对分子质量 8.8×10^3 的 Apo,主要在肝脏和肠道中合成后释放到血液循环中,在 C 族 Apo 中浓度最高^[1]。ApoC3 因与血浆中甘油三酯(triglyceride, TG)浓度呈强正相关性而受到广泛研究,其主要是通过抑制脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)和肝脂肪酶(hepatic lipase, HL)等富含甘油三酯脂蛋白(triglyceriderich lipoprotein, TRL)的水解关键酶,从而抑制肝脏对 TRL 的水解以及减少肝脏对 TRL 代谢残余物的摄取,使血浆 TG 水平升高^[2]。近年来发现 ApoC3 是一种多功能蛋白,不仅在调节脂代谢过程中十分重要,也在炎症反应、内皮细胞功能障碍、糖代谢、动脉粥样硬化等代谢性心血管疾病中起关键作用。因此,如何使 ApoC3 降低是代谢性心血管疾病治疗中的潜在目标。

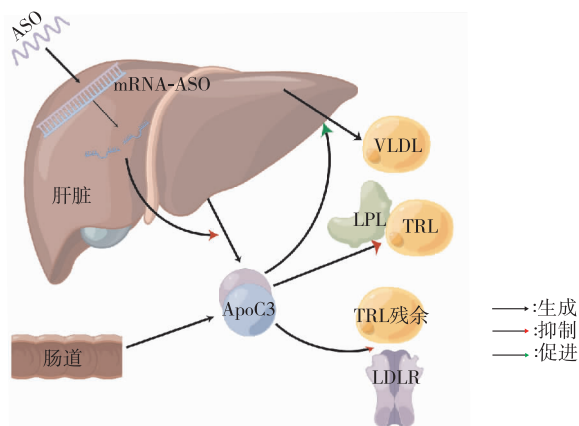
1 ApoC3 与脂代谢异常

TG 在吸收、储存、再包装、使用等过程中受到高度调控。ApoC3 作为 TG 合成代谢过程中的关键调控蛋白,在血脂正常的人群中大部分 ApoC3 与高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)结合,而在高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HGT)人群中则与 TRL 中的极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、乳糜微粒(chylomicron, CM)结合,说明 ApoC3 可以在 TRL 和 HDL 之间交换,在机体内处于一种动态平衡状态^[3]。Borén 等^[4]研究表明在肥胖人群的血浆中 ApoC3 升高是 TG 水平的主要决定因素,然而 Tang 等^[5]研究发现 ApoC3 的缺乏可使肝脏中 TRL 的分解代谢增强。目前研究表明 ApoC3 主要通过以下途径影响 TRL 的代谢:(1) ApoC3 通过其 C 末端的芳香族残基竞争 LPL 与 TRL 的结合,从而抑制 LPL 的活性,减少 TRL 降解^[6];(2) ApoC3 通过干扰 ApoE 与肝

基金项目:山西省基础研究计划(202103021223409)

通信作者:杨志明, E-mail: Zhimingyang800@sina.com

脏中内吞 TRL 残余物的低密度脂蛋白受体等主要受体结合,从而导致 TRL 残余物的延迟分解代谢^[7]; (3) ApoC3 促进肝脏中 VLDL 的组装和分泌,主要是通过增加富含 TG 的 VLDL1 的产生^[8], ApoC3 的抑制作用增加 TRL 及其残余物在血浆的浓度及停留时间(见图 1)。此外, ApoC3 还可能与 HDL 功能障碍有关, Luo 等^[9]研究发现血浆中 ApoC3-HDL 与 ApoC3 之比与胆固醇流出能力呈负相关, ApoC3 的存在会损害 HDL 介导的胆固醇流出能力; Morton 等^[10]研究表明 HDL 上的 ApoC3 强烈减弱 HDL 介导的胆固醇逆向转运。因此, ApoC3 的增加导致 HDL 的功能障碍,从而促进动脉粥样硬化的发生。



注: ASO, 反义寡核苷酸; LDLR, 低密度脂蛋白受体。

图 1 ApoC3 影响 TRL 的代谢机制及反义寡核苷酸靶向降低 ApoC3 的作用机制

目前大多数研究都集中于对肝源性 *APOC3* 的转录调控及对 TRL 代谢的影响, 而关于肠道中 *APOC3* 的转录调控及对血脂的影响研究甚少。肝脏中 ApoC3 表达通过多种途径进行调节, 葡萄糖通过激活转录因子肝细胞核因子 4 α 和碳水化合物反应原件结合蛋白上调 *APOC3* mRNA 的转录; 相反, 胰岛素通过磷酸化肝脏叉头框蛋白从而抑制 *APOC3* mRNA 的转录^[11]。然而, 动物实验研究^[12]表明肠道中 ApoC3 的表达不受葡萄糖、胰岛素或脂肪酸浓度改变的影响。研究^[13-14]发现基底外侧脂质底物转运通路在维持膳食脂质吸收和 CM 分泌方面发挥着重要作用, ApoC3 的过量表达会抑制基底外侧脂质底物转运通路和 CM 的分泌, 导致分泌更小、密度更低的 CM, 肠道在膳食脂质吸收过程中分泌更小的脂蛋白, 则更易穿透动脉壁致动脉粥样硬化的发生。

2 ApoC3 与动脉粥样硬化性心血管疾病

脂质代谢紊乱、血管内皮损伤和血栓形成, 是动脉粥样硬化性心血管疾病发生发展的主要原因。ApoC3 与心血管疾病存在因果关系, Framingham 心脏研究表明血浆 ApoC3 水平每升高 0.01 g/L, 心血管疾

病风险增加 4%, 并独立于传统的心血管疾病危险因素^[1]。有研究^[15]表明 *APOC3* 基因罕见突变携带者与非携带者相比较, 其血浆中 TG 水平降低 39%, ApoC3 水平降低 46%, 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平升高 22%, 同时他们患冠心病的风险降低 40%。ApoC3 通过抑制 LPL 的脂解作用以及阻止肝脏对 TRL 残余物的清除, 导致血浆中 TRL 和 TRL 残留物的水平上升。TRL 及其残余物可穿透动脉壁到达内皮下间隙, 导致内皮细胞脂质沉积, 而较小的 TRL 残余物不仅通过动脉壁运输, 还促进与结缔组织基质的结合, 二者在动脉中的滞留与动脉斑块的形成和进展相关^[16]。此外, TRL 残余物与低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 相比, 其胆固醇含量高出约 40 倍且更易诱导巨噬泡沫细胞的形成^[17]。

ApoC3 参与单核细胞与内皮细胞的黏附和平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 的增殖, 进一步促进动脉粥样硬化的形成。ApoC3 诱导的内皮细胞激活和单核细胞黏附是导致动脉粥样硬化的主要机制之一。核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是 200 多个炎症反应的关键调节因子, 可驱动各种致动脉粥样硬化物质的表达^[18]。Kawakami 等^[19]研究首次证明 ApoC3 通过激活 NF- κ B, 从而增加血管内皮细胞中血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和细胞间黏附分子-1 的表达, 进而激活内皮细胞和促进单核细胞黏附; NF- κ B 还促进单核细胞中整合素 β 1 的表达, 从而进一步促进单核细胞与内皮细胞的黏附, 加快动脉粥样硬化的进程^[20]。相反, Zheng 等^[21]研究表明 NF- κ B 是 ApoC3 诱导的内皮细胞激活的中央调节因子, 临床上一定浓度的他汀类药物可抑制 ApoC3 诱导的 VCAM-1 表达和单核细胞黏附, NF- κ B 信号通路的抑制可能是他汀类药物减少 ApoC3 诱导的内皮细胞激活的主要机制。脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 是心血管疾病的新生炎症生物标志物和潜在治疗靶点, ApoC3 还可通过 NF- κ B 信号通路上调 Lp-PLA2 的 mRNA 和蛋白表达, 并促进单核细胞释放肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等炎症因子, 进一步促进动脉粥样硬化的发生^[22]。ApoC3 还参与内质网氧化应激反应和 SMC 增殖促进动脉粥样硬化的发生, Yingchun 等^[23]在 *APOC3* 转基因小鼠模型中发现含有 ApoC3 的 TRL, 会以剂量依赖的方式诱导氧化应激以及内皮细胞和巨噬细胞中内质网应激相关蛋白的表达, 且含有 ApoC3 的 TRL 比不含有 ApoC3 的 TRL 在上述细胞中能诱导出更高的炎症水平。蛋白激酶 B 磷酸化的改

变是 SMC 增殖的主要途径之一,氧化应激是 SMC 增殖的重要促进因素,富含 ApoC3 的 TRL 可通过蛋白激酶 B 磷酸化和增加活性氧的产生促进 SMC 增殖导致动脉粥样硬化^[24]。

ApoC3 通过调节外源性和内源性凝血途径促进血管内血栓形成,进一步导致动脉粥样硬化性心血管疾病的发生。凝血因子 VII (factor VII, FVII)-抗凝血酶复合物是反映外源性凝血途径中活化凝血因子 VII (activated factor VII, FVIIa)-组织因子促血栓形成的潜在生物标志物, Martinelli 等^[25] 研究发现,在未服用抗凝药物的心血管病患者中, ApoC3 和 FVII-抗凝血酶复合物水平之间存在很强的相关性,在 ApoC3 血浆浓度较高的患者中血管内 FVIIa-组织因子复合体的数量增加且与其他危险因素无关。凝血因子 II, (factor II, FII) G20210A 基因突变是目前公认的静脉血栓形成的遗传性危险因素, Olivieri 等^[26] 研究表明 ApoC3 浓度增加与内源性凝血酶活性呈正相关;此外,一定浓度的 ApoC3 使 FII 活性增加的程度与 G20210A 基因变异的携带者相当。Olivieri 等^[27] 研究还发现,即使在使用华法林抗凝的高危心血管病患者中,高浓度的 ApoC3 依然会增加患者发生缺血性脑卒中的风险。因此, ApoC3 浓度升高是动静脉血栓形成的危险因素,但其中的复杂调节机制还需进一步研究。

3 ApoC3 与糖尿病相关心血管疾病

糖尿病不仅是糖代谢异常,而且是一种血糖血脂紊乱性疾病, ApoC3 参与糖尿病致冠状动脉粥样硬化的形成。循环中 ApoC3 的表达受葡萄糖、胰岛素的调节,在糖尿病患者中血糖升高、胰岛素抵抗和胰岛素缺乏都会上调 *APOC3* 的基因表达,导致血浆中 ApoC3 浓度增加,而 ApoC3 的过表达则会使胰岛素信号转导减弱和胰岛 β 细胞凋亡,加剧胰岛素抵抗和高血糖的发生^[28]。糖尿病患者的胰岛素抵抗、高血糖和氧化应激等复杂的病理生理过程导致冠状动脉血管内膜的钙化, Yahagi 等^[29] 和 Buckner 等^[30] 研究表明,糖尿病患者血浆中 ApoC3 浓度与胰岛素敏感性呈负相关,与冠状动脉钙化呈正相关。糖尿病患者相比于非糖尿病患者,其冠状动脉斑块负荷增加且具有更大的坏死核心区域。尽管糖尿病患者应用他汀类药物后血浆中 LDL-C 水平显著降低,但仍有很高的残余心血管疾病风险,主要表现为残余脂蛋白胆固醇 (residual lipoprotein cholesterol, RLP-C) 的增加^[31]。RLP-C 是含 ApoB48 的 CM 和含 ApoB100 的 VLDL 持续脂解的动态产物,且其胆固醇含量高于 LDL-C,生理情况下胰岛素刺激新合成的 ApoB 的降解,但糖尿病患者的胰岛素抵抗使肝脏对含 ApoB 的摄取减少以及相对胰岛素

缺乏使血浆中 ApoC3 的水平升高,共同来阻止肝脏对 TRL 及 RLP-C 的清除,使其在血浆中浓度增加促进动脉粥样硬化的形成^[32-33]。然而动物实验研究^[34] 表明经过 ApoC3 的反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO) 治疗后的糖尿病小鼠,病变处坏死核心区域显著减小。ApoC3 水平升高会加剧糖尿病的程度和阻碍血浆中 TRL 及 RLP-C 的清除,导致冠状动脉粥样硬化性心血管疾病的发生。因此,降低 ApoC3 水平可作为糖尿病相关心血管疾病治疗的新靶点。

4 *APOC3* 的基因多态性

APOC3 基因中常见的单核苷酸多态性包括启动子胰岛素反转录元件中的 T-455C (Rs2854116) 和 C-482T (Rs2854117), 外显子 3 中的 C1100T (Rs4520) 和 3'-非编码区的 SSTI (Rs5128) 等基因多态性位点在代谢性心血管疾病中被广泛研究^[35]。SSTI 是 *APOC3* 基因中发现的第一个多态性位点,其形成是因为 *APOC3* 基因的 3'-非编码区中核苷酸 3238 处从胞嘧啶 (cytosine, C) 到鸟嘌呤 (guanine, G) 的转换,导致限制性核酸内切酶的识别序列丢失,从而产生两个独立的等位基因 S1 (常见等位基因) 和 S2 (稀有等位基因)^[36]。研究^[37] 表明 *APOC3* 等位基因 SSTI 的多态性与发生冠心病风险显著相关, G 等位基因增强了 *APOC3* 的转录活性并导致血浆中更高的 ApoC3 水平,使 S2 携带者的血浆中总胆固醇、TG 和 LDL-C 水平显著升高。*APOC3* 基因启动子区域中 T-455C 和 C-482T 之间的序列与负性胰岛素反应元件有很强的同源性, T-455C 和 C-482T 可抵抗胰岛素介导的 *APOC3* 基因转录下调,导致 ApoC3 过表达、血浆中 TG 水平升高和胰岛素抵抗的发生;且研究表明 T-455C 多态性与冠心病的风险显著相关, C 等位基因使冠心病风险增加 22%^[36,38]。将多个单核苷酸多态性的信息聚合到一个遗传风险评分中,这已经成为检验已知基因座遗传变异对心血管疾病结局和相关表型的累积预测能力的有用工具^[39]。有研究^[15] 发现编码 *APOC3* 基因编码中存在 4 个罕见突变,分别是一个无义突变 (R19X)、两个剪接位点突变 (IVS2 + 1G→A 和 IVS3 + 1G→T) 和一个错义突变 (A43T), *APOC3* 基因中的罕见突变,使血浆中 TG、ApoC3 水平和心血管疾病的发病风险降低。Reyes-Soffer 等^[40] 研究表明无义突变 (R19X) 携带者血浆中 ApoC3 水平降低 50%、TG 水平降低 35%。因此, *APOC3* 基因中的罕见突变是基因层面治疗高脂血症、心血管疾病的基石。

5 降低 ApoC3 的治疗新策略

ApoC3 是 TRL 代谢中的主要调节因子,传统的他汀和贝特类降血脂药仅使血浆中 ApoC3 浓度平均下

降约 20%, 这使得发生心血管疾病的风险依然很高^[41]。随着遗传学、分析技术的进步以及对信号通路的深入了解, 单克隆抗体、ASO 和 siRNA 的工程改造已成为调节脂质代谢的现实。ApoC3 的单克隆抗体通过促进其与脂蛋白的解离和清除来降低血浆中 ApoC3, 但由于 ApoC3 在人血浆中含量高导致单克隆抗体难以靶向作用; 因此, ASO 和 siRNA 在如何降低 ApoC3 中被广泛研究^[42]。ApoC3 ASO 通过 Watson-Crick 杂交与 ApoC3 mRNA 互补结合, 激活核糖核酸酶 H1 使 ApoC3 mRNA 降解, 减少 ApoC3 的产生; ApoC3 siRNA 通过形成 RNA 诱导沉默复合物, 与同源反义序列的 ApoC3 mRNA 分子结合, 导致该 mRNA 的切割和降解, 从而减少 ApoC3 的生成^[42]。

Volanesorsen 是一种经 2'-O-甲基修饰和硫代磷酸酯取代的第二代抗 ApoC3 ASO, 相比于第一代 ASO 具有更高的 RNA 结合亲和力、更高的核酸酶降解抵抗性和更低的免疫刺激活性^[42]。一项对 Volanesorsen 的 2 期和 3 期临床试验荟萃分析^[43]表明, 与安慰剂治疗的对照组相比, 在接受 Volanesorsen 治疗的严重 HGT 患者中, 其血浆 TG 平均降低约 74%, VLDL-C 平均降低约 71%, ApoB48 平均降低约 69%, 并且发生急性胰腺炎的风险明显降低, 而 HDL-C 水平升高约 46%。Volanesorsen 于 2019 年已被欧盟批准用于治疗成年家族性高乳糜微粒血症综合征^[44]。Volanesorsen 不仅抑制肝脏中 ApoC3 的产生, 同时也使糖尿病患者的全身胰岛素敏感性提高, 减少糖尿病致动脉粥样硬化的发生^[45]。在 3 期临床 APPROACH 试验研究中发现与安慰剂治疗相比, Volanesorsen 治疗与血小板计数减少相关, 而 AKCEA-APOC III-L_{Rx} 的出现使 ApoC3 ASO 的安全性得到提高。AKCEA-APOC III-L_{Rx} 是一种与 N-乙酰半乳糖胺偶联, 靶向肝细胞中去唾液酸糖蛋白受体的 ASO。研究^[46]表明 APOC III-L_{Rx} 在降低血浆 ApoC3 和 TG 水平方面具有与 Volanesorsen 相当的力度, 但其更强的靶向性不仅降低给药频率和剂量, 也显示出更少的副作用。ApoC2 通过激活 LPL 促进脂质代谢, 其与 ApoC3 具有拮抗作用。然而, 研究^[47]发现 ApoC3 ASO 除降低血浆 ApoC3 外, 还将血浆中 ApoC2 降低大约一半。ApoC2 模拟肽的出现则弥补 ApoC3 ASO 降低血浆中 ApoC2 这一弊端, 动物实验研究^[48]表明 ApoC2 模拟肽通过激活 LPL 和拮抗 ApoC3 来降低 TG。ARO-ApoC31001 是一种抗 ApoC3 的 siRNA, 在目前的 1 期临床试验中也显示出对 ApoC3、TG 的明显降低作用。然而, 目前的临床试验尚缺乏靶向降低 ApoC3 的心血管疾病终点试验。

6 总结

ApoC3 不仅是血脂代谢过程中的关键调控蛋白,

同时也参与炎症、内皮细胞功能障碍、凝血级联反应、糖代谢等致动脉粥样硬化形成的过程。近年来, 降脂不仅局限于无机物分子水平, ApoC3 的 ASO 及 siRNA 已经表现出明显降低血浆 TG 和残余胆固醇的积极作用。然而, ASO 和 siRNA 在体内的靶向递送技术较为困难, 以及其安全性和不同患者的耐受性研究相对空缺。未来, 需要进一步明确 ApoC3 在代谢性心血管疾病中的不同作用机制, 阐明药物抑制 ApoC3 在治疗 HGT、糖尿病和心血管疾病方面的有效性和安全性。

参考文献

- [1] Ramms B, Gordts PLSM. Apolipoprotein C-III in triglyceride-rich lipoprotein metabolism[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2018, 29(3): 171-179.
- [2] Basu D, Goldberg IJ. Regulation of lipoprotein lipase-mediated lipolysis of triglycerides[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2020, 31(3): 154-160.
- [3] D'Erasmus L, di Costanzo A, Gallo A, et al. ApoC III: a multifaceted protein in cardiometabolic disease[J]. *Metabolism*, 2020, 113: 154395.
- [4] Borén J, Watts GF, Adiels M, et al. Kinetic and related determinants of plasma triglyceride concentration in abdominal obesity: multicenter tracer kinetic study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(10): 2218-2224.
- [5] Tang X, Zhou H, Yan H, et al. Is apoC-III lowering a double-edged sword? [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2022, 29(7): 1117-1124.
- [6] Meyers NL, Larsson M, Vörnsjö E, et al. Aromatic residues in the C terminus of apolipoprotein C-III mediate lipid binding and LPL inhibition[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(5): 840-852.
- [7] 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.
- [8] Yao Z. Human apolipoprotein C-III—A new intrahepatic protein factor promoting assembly and secretion of very low density lipoproteins[J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2012, 12(2): 133-140.
- [9] Luo M, Liu A, Wang S, et al. ApoC III enrichment in HDL impairs HDL-mediated cholesterol efflux capacity[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2312.
- [10] Morton AM, Koch M, Mendivil CO, et al. Apolipoproteins E and C-III interact to regulate HDL metabolism and coronary heart disease risk[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(4): e98045.
- [11] Hieronimus B, Stanhope KL. Dietary fructose and dyslipidemia: new mechanisms involving apolipoprotein C-III[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2020, 31(1): 20-26.
- [12] West G, Rodia C, Li D, et al. Key differences between apoC-III regulation and expression in intestine and liver[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(3): 747-753.
- [13] Jattan J, Rodia C, Li D, et al. Using primary murine intestinal enteroids to study dietary TAG absorption, lipoprotein synthesis, and the role of apoC-III in the intestine[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(5): 853-865.
- [14] Li D, Rodia CN, Johnson ZK, et al. Intestinal basolateral lipid substrate transport is linked to chylomicron secretion and is regulated by apoC-III[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(9): 1503-1515.
- [15] TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute; Crosby J, Peloso GM, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(1): 22-31.
- [16] Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, 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.

- [17] Miura Y, Suzuki H. Hypertriglyceridemia and atherosclerotic carotid artery stenosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24):16224.
- [18] Welty FK. How do elevated triglycerides and low HDL-cholesterol affect inflammation and atherothrombosis? [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2013, 15(9):400.
- [19] 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.
- [20] Kawakami A, Aikawa M, Nitta N, et al. Apolipoprotein CⅢ-induced THP-1 cell adhesion to endothelial cells involves pertussis toxin-sensitive G protein- and protein kinase C alpha-mediated nuclear factor-kappaB activation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(1):219-225.
- [21] 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.
- [22] Han X, Wang T, Zhang J, et al. Apolipoprotein CⅢ regulates lipoprotein-associated phospholipase A2 expression via the MAPK and NFκB pathways[J]. *Biol Open*, 2015, 4(5):661-665.
- [23] Yingchun H, Yahong M, Jiangping W, et al. Increased inflammation, endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in endothelial and macrophage cells exacerbate atherosclerosis in ApoCⅢ transgenic mice [J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1):220.
- [24] Li H, Han Y, Qi R, et al. Aggravated restenosis and atherogenesis in ApoCⅢ transgenic mice but lack of protection in ApoCⅢ knockouts; the effect of authentic triglyceride-rich lipoproteins with and without ApoCⅢ [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(4):579-589.
- [25] Martinelli N, Baroni M, Castagna A, et al. Apolipoprotein C-Ⅲ strongly correlates with activated factor VII-anti-thrombin complex; an additional link between plasma lipids and coagulation [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(2):192-202.
- [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(6):e000440.
- [27] Olivieri O, Turcato G, Cappellari M, et al. High plasma concentration of apolipoprotein C-Ⅲ confers an increased risk of cerebral ischemic events on cardiovascular patients anticoagulated with warfarin [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 8:781383.
- [28] Juntti-Berggren L, Berggren PO. Apolipoprotein CⅢ is a new player in diabetes [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(1):27-31.
- [29] Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2):191-204.
- [30] Buckner T, Shao B, Eckel RH, et al. Association of apolipoprotein C3 with insulin resistance and coronary artery calcium in patients with type 1 diabetes [J]. *J Clin Lipidol*, 2021, 15(1):235-242.
- [31] Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T, et al. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease [J]. *Diabetes*, 2020, 69(4):508-516.
- [32] Haas ME, Attie AD, Biddinger SB. The regulation of ApoB metabolism by insulin [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, 24(8):391-397.
- [33] Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(2):537-557.
- [34] Ginsberg HN, Reyes-Soffer G. Is APOC3 the driver of cardiovascular disease in people with type 1 diabetes mellitus? [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10):4074-4076.
- [35] Jo G, Kwak SY, Kim JY, et al. Association between genetic variant of apolipoprotein C3 and incident hypertension stratified by obesity and physical activity in Korea [J]. *Nutrients*, 2018, 10(11):1595.
- [36] Li Y, Li C, Gao J. Apolipoprotein C3 gene variants and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis [J]. *Meta Gene*, 2016, 9:104-109.
- [37] Song Y, Zhu L, Richa M, et al. Associations of the APOC3 rs5128 polymorphism with plasma APOC3 and lipid levels: a meta-analysis [J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14:32.
- [38] 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.
- [39] Smith JA, Ware EB, Middha P, et al. Current applications of genetic risk scores to cardiovascular outcomes and subclinical phenotypes [J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2015, 2(3):180-190.
- [40] Reyes-Soffer G, Sztalryd C, Horenstein RB, et al. Effects of APOC3 heterozygous deficiency on plasma lipid and lipoprotein metabolism [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(1):63-72.
- [41] Kim K, Ginsberg HN, Choi SH. New, novel lipid-lowering agents for reducing cardiovascular risk: beyond statins [J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(4):517-532.
- [42] Gareri C, Polimeni A, Giordano S, et al. Antisense oligonucleotides and small interfering RNA for the treatment of dyslipidemias [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(13):3884.
- [43] Calcaterra I, Lupoli R, di Minno A, et al. Volanesorsen to treat severe hypertriglyceridaemia: a pooled analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(11):e13841.
- [44] Paik J, Duggan S. Volanesorsen: first global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79(12):1349-1354.
- [45] Digenio A, Dunbar RL, Alexander VJ, et al. Antisense-mediated lowering of plasma apolipoprotein C-Ⅲ by volanesorsen improves dyslipidemia and insulin sensitivity in type 2 diabetes [J]. *Diabetes care*, 2016, 39(8):1408-1415.
- [46] Alexander VJ, Xia S, Hurh E, et al. N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APOC3 mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(33):2785-2796.
- [47] Pechlaner R, Tsimikas S, Yin X, et al. Very-low-density lipoprotein-associated apolipoproteins predict cardiovascular events and are lowered by inhibition of APOC-Ⅲ [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(7):789-800.
- [48] Wolska A, Lo L, Sviridov DO, et al. A dual apolipoprotein C-Ⅱ mimetic-apolipoprotein C-Ⅲ antagonist peptide lowers plasma triglycerides [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(528):eaaw7905.

收稿日期:2023-02-14