

# 血清载脂蛋白C3与心血管疾病

毕文丽 艾比班木·艾则孜 马依彤

**【摘要】** 载脂蛋白 C3 是天然脂蛋白酯酶抑制剂, 研究显示载脂蛋白 C3 在动脉粥样硬化、心肌梗死及代谢紊乱等疾病的病理生理过程中发挥重要作用。

**【关键词】** 载脂蛋白 C3 ; 血脂代谢紊乱; 动脉粥样硬化; 心血管疾病

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.05.006

载脂蛋白 C3 (APOC3) 于 1969 年由 Brown 等<sup>[1]</sup>首次发现并报道, 是 1 种含有 79 个氨基酸残基的糖蛋白<sup>[2]</sup>, 其基因位于第 11 号染色体长臂, 有 4 个外显子和 3 个内含子。研究发现, APOC3 的 C 端是其发挥生理功能的主要区域, APOC3 通过抑制脂蛋白脂肪酶 (LPL), 抑制肝脏对富含三酰甘油 (TG) 的脂蛋白 (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<sup>[3]</sup>。

APOC3 基因功能丧失或突变与 TG 水平显著降低以及冠状动脉钙化减少有关, 缺乏 APOC3 的个体不仅 TRL 水平较低, 并且对 TG 具有高效的脂解作用。血脂紊乱是公认的心血管疾病的危险因素, 因此, APOC3 是降低心血管风险的潜在目标<sup>[4]</sup>。

## 1 APOC3与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (AS) 是由包括低密度脂蛋白 (LDL) 在内的脂蛋白在内皮下积聚引发的脂质蓄积性疾病<sup>[5]</sup>。脂质蓄积在大中型动脉内皮下内膜层中, 导致管腔显著狭窄, 从而限制血流并导致严重的组织缺氧。

APOC3 主要存在于 TRL 中, 而 TRL 代谢的决定因素是内皮 LPL<sup>[6]</sup>。LPL 是 TG 分解为甘油和游离脂肪酸反应的限速酶, 而 APOC3 是 LPL 的关键抑制剂<sup>[7]</sup>。当 APOC3 基因受到各种因素导致表达水平上调时, 对 LPL 的抑制作用增强, 血浆 TG 水平升高。1 项动物实验将兔 APOC3 基因敲除后给予正常饮食或高胆固醇饮食, 喂食一段时间后发现, 正常饮食的 APOC3 基因敲除兔的 TG 水平显著

低于野生型兔, 而总胆固醇 (TC) 和高密度脂蛋白 (HDL) 水平无明显变化; 高胆固醇饮食的 APOC3 基因敲除兔的 TG 和 TC 水平持续显著低于野生型兔, 说明 APOC3 基因缺乏会降低高 TC 饮食诱导的高胆固醇血症<sup>[8]</sup>。

APOC3 可增加 LDL 与动脉壁蛋白多糖的亲合力<sup>[9]</sup>, 促进动脉壁中 LDL 的致 AS 作用。研究发现 LDL 在内皮下聚积后, 会被包括鞘磷脂酶 (SMase) 在内多种酶修饰, 这种修饰进一步促进了 LDL 的融合和聚集, 以及花生四烯酸 (AA) 等促炎代谢物的释放<sup>[10]</sup>。

## 2 APOC3与心血管疾病

APOC3 基因突变可降低血浆 TG, 具有心血管保护作用<sup>[11-12]</sup>。Lee 等<sup>[13]</sup>开展普伐他汀用于 LDL 水平持续升高患者心血管疫病二级预防的随机安慰剂对照试验, 发现 APOC3 是较血浆 TG 更好的预测心血管疾病的指标。2014 年 2 项具有重要意义研究为 APOC3 降低心血管疾病风险提供了具体证据。研究以 APOC3 基因杂合子功能丧失的变异携带者作为研究对象, 结果发现, 与非基因携带者相比, 携带者的血浆 TG 水平降低了约 40%, 并且这种脂质水平的降低与心血管疾病风险显著降低 (约 40%) 相关。由此推测, 血浆 APOC3 水平显著降低时, 血浆 TG 水平也较低, 心血管疾病发生风险也减少, 即血浆 APOC3 水平每降低 1 mg/dL, 罹患心血管疾病的风险降低 4%<sup>[4,14]</sup>。

Pollin 等<sup>[15]</sup>首次发现美国德裔移民兰开斯特阿米什人是富含 APOC3 基因无义突变的人群, 他们的血清 APOC3 水平较正常人降低 40%~50%, 空腹和餐后 TG 也降低。这种 APOC3 基因变异体在普通人群中比例较低 (约为 0.08%), 但是在 381 名

基金项目: 国家自然科学基金 (91957208); 新疆维吾尔自治区重点实验室开放课题 (2020D04008)

作者单位: 830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院心脏中心冠心病科

通信作者: 马依彤, E-mail: myt-xj@163.com

长寿的犹太人群中比例较高（约为 0.23%）<sup>[16]</sup>。Olkonen 等<sup>[17]</sup>分析了 APOC3 蛋白的作用，发现 APOC3 可以调节 TRL 及其脂解残留物的代谢，从而起心血管保护作用。

使 APOC3 功能丧失成为控制血脂异常和降低心血管疾病风险的新的、潜在的有效治疗方法<sup>[18]</sup>。目前临床应用较广的他汀类药物、贝特类药物虽然在一定程度上可降低 APOC3 和 TG 水平，但是基于 APOC3、高 TG 以及心血管疾病之间的关联，APOC3 被认为可能成为治疗的关键性目标<sup>[19]</sup>。

### 3 APOC3 与其他疾病

体外实验表明，所有血浆脂蛋白都可刺激凝血级联反应，凝血过程需通过与脂质结合加速级联反应<sup>[20]</sup>。研究发现 APOC3 血浆水平与凝血因子 II 和凝血因子 V 的活性相关，还与激活的凝血因子 X 生成增加有关<sup>[21]</sup>。循环中 APOC3 水平升高时凝血因子活性增加，进而增强凝血级联反应，在静脉血栓栓塞中起重要作用<sup>[22]</sup>。

分泌胰岛素的胰岛  $\beta$  细胞的破坏或功能障碍是糖尿病发病的核心机制。有研究指出，APOC3 水平增加使 L 型电压门控钙通道过度激活，导致钙进入  $\beta$  细胞内，使磷酸根沉淀，三磷酸腺苷（ATP）减少， $\beta$  细胞功能受损。Altomonte 等<sup>[23]</sup>对肝细胞进行培养，发现 Forkhead Box 1（Foxo1）可作用于人类 APOC3 启动子中特定的区域。Foxo1 是可上调 APOC3 表达的核转录因子，胰岛素可以增强 Foxo1 的磷酸化和核排斥，从而下调 APOC3 的表达，在胰岛素缺乏或胰岛素抵抗状态下，肝脏 Foxo1 表达失调，可观察到 APOC3 表达升高。胰岛素缺乏和抵抗与 APOC3 相互作用，从而促进糖尿病的发展。

### 4 APOC3 基因靶向治疗

他汀类药物是所有高脂血症患者的首选药物<sup>[24]</sup>，贝特类药物是 TG 降低剂，但是它们降低 APOC3 的作用均有限，且都存在不同程度的不良反应，如贝特类药物可能对肝脏和肾脏功能有不良影响<sup>[25]</sup>。

反义寡核苷酸（ASO）是由大约 20 个核苷酸组成的单链脱氧核糖寡核苷酸，于 1978 年首次在体外应用，可与互补的 mRNA 靶标进行配对，通过触发核糖核酸酶 H 介导的 RNA 切割或抑制翻译来阻止基因表达。通过皮下注射方式给药，ASO 可迅速分布全身<sup>[26]</sup>。Graham 等<sup>[27]</sup>在代谢功能障碍

和血脂异常的啮齿动物以及非人灵长类动物模型中发现，ASO 可阻止 APOC3 基因表达，ASO 治疗后 6 周循环 APOC3 和血浆 TG 水平均降低。

### 参 考 文 献

- [1] Brown WV, Levy RI, Fredrickson DS. Studies of the proteins in human plasma very low density lipoproteins[J]. J Biol Chem, 1969, 244(20):5687-5694.
- [2] Borén J, Packard CJ, Taskinen MR. The roles of ApoC-III on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in humans[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11:474.
- [3] Basu D, Goldberg IJ. Regulation of lipoprotein lipase-mediated lipolysis of triglycerides[J]. Curr Opin Lipidol, 2020, 31(3):154-160.
- [4] 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.
- [5] Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2019, 124(2):315-327.
- [6] Goyal S, Tanigawa Y, Zhang W, et al. Apoc3 genetic variation, serum triglycerides, and risk of coronary artery disease in Asian Indians, Europeans, and other ethnic groups[J]. Lipids Health Dis, 2021, 20(1):113.
- [7] Stitzel NO, Kanter JE, Bornfeldt KE. Emerging targets for cardiovascular disease prevention in diabetes[J]. Trends Mol Med, 2020, 26(8):744-757.
- [8] Yan H, Niimi M, Matsuhisa F, et al. Apolipoprotein C III deficiency protects against atherosclerosis in knockout rabbits[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(9):2095-2107.
- [9] Dib I, Khalil A, Chouaib R, et al. Apolipoprotein C-III and cardiovascular diseases: when genetics meet molecular pathologies[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(1):875-886.
- [10] Basu D, Bornfeldt KE. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis: using human research to guide mechanistic studies in animal models[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11:504.
- [11] Zewinger S, Reiser J, Jankowski V, et al. Apolipoprotein c3 induces inflammation and organ damage by alternative inflammasome activation[J]. Nat Immunol, 2020, 21(1):30-41.
- [12] Akoumianakis I, Zvintzou E, Kypreos K, et al. Angptl3 and apolipoprotein C-III as novel lipid-lowering targets[J]. Curr Atheroscler Rep, 2021, 23(5):20.
- [13] Lee SJ, Mahankali M, Bitar A, et al. A novel role for rar  $\alpha$  agonists as apolipoprotein c3 inhibitors identified from high throughput screening[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):5824.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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 Study[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(6):848-853.
- [17] Olkkonen VM, Sinisalo J, Jauhiainen M. New medications targeting triglyceride-rich lipoproteins: can inhibition of ANGPTL3 or apoC-III reduce the residual cardiovascular risk?[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 272:27-32.
- [18] Reeskamp LF, Tromp TR, Stroes ESG. The next generation of triglyceride-lowering drugs: will reducing apolipoprotein c-iii or angiopoietin like protein 3 reduce cardiovascular disease?[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2020, 31(3):140-146.
- [19] Hussain A, Ballantyne CM, Saeed A, et al. Triglycerides and ASCVD risk reduction: recent insights and future directions[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(7):25.
- [20] Muller MP, Wang Y, Morrissey JH, et al. Lipid specificity of the membrane binding domain of coagulation factor X[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(10):2005-2016.
- [21] 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.
- [22] Olivieri O, Turcato G, Moruzzi S, et al. Not just arterial damage: increased incidence of venous thromboembolic events in cardiovascular patients with elevated plasma levels of apolipoprotein CIII[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(2):e010973.
- [23] 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.
- [24] Nurmohamed NS, Dallinga-Thie GM, Stroes ESG. Targeting apoC-III and ANGPTL3 in the treatment of hypertriglyceridemia[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2020, 18(6):355-361.
- [25] Karásek D. Combined lipid-lowering therapy[J]. *Vnitr Lek*, 2019, 64(12):1177-1184.
- [26] Gouni-Berthold I. The role of antisense oligonucleotide therapy against apolipoprotein-ciii in hypertriglyceridemia[J]. *Atheroscler Suppl*, 2017, 30:19-27.
- [27] 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.
- ( 收稿:2021-12-10 修回:2022-08-06 )  
( 本文编辑:丁媛媛 )