

血管生成素样蛋白3与脂质代谢 及动脉粥样硬化的关系

王静巧^{1,2} 王双双² 王建安^{1,3} 陈晓敏^{1,2*}

(¹浙江大学医学院, 杭州 310000; ²浙江大学宁波医院心血管内科, 宁波 315000;
³浙江大学医学院附属第二医院心血管内科, 杭州 310009)

摘要 血脂异常是动脉粥样硬化和冠心病的重要危险因素, 调脂治疗是冠心病治疗的基石。血管生成素样蛋白3(angiopoietin-like protein 3, ANGPTL3)被认为是有效、有前景的降脂治疗靶点。靶向抑制ANGPTL3具有降低血浆脂质水平、抑制动脉粥样硬化的作用。该文主要就血管生成素样蛋白3与脂质代谢及动脉粥样硬化的关系进行综述。

关键词 血管生成素样蛋白3; 脂质代谢; 动脉粥样硬化; 血脂异常; 降脂治疗

Relationship Between Angiopoietin-Like Protein 3, Lipid Metabolism and Atherosclerosis

Wang Jingqiao^{1,2}, Wang Shuangshuang², Wang Jianan^{1,3}, Chen Xiaomin^{1,2*}

(¹Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, China; ²Department of Cardiology, Ningbo Hospital of Zhejiang University, Ningbo 315000, China; ³Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

Abstract Dyslipidemia is a major risk factor for atherosclerosis and atherosclerotic cardiovascular disease, lipid-lowering therapy is always the foundation of atherosclerotic cardiovascular disease treatment. Angiopoietin-like protein 3 is considered to be an effective and promising lipid-lowering therapeutic target. Targeted inhibition of ANGPTL3 has the effect of lowering plasma lipid levels and inhibiting atherosclerosis. This article reviews the relationship between ANGPTL3 and lipid metabolism and atherosclerosis.

Keywords ANGPTL3; lipid metabolism; atherosclerosis; dyslipidemia; lipid-lowering treatment

血脂异常是动脉粥样硬化及冠心病的独立危险因素。2011年, 我国血脂异常管理和胆固醇达标情况调查显示, 仅大约39%的血脂异常患者接受降脂治疗, 其中大多数使用他汀类药物。而这些接受治疗的患者的低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)达标率仅为25.8%^[1]。结合临床经验, 常用调脂药物如他汀类、依折麦布

等并不能达到理想的降脂水平。2017年美国心脏病学会年会上, 有研究显示, 前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂——PCSK9单克隆抗体evolcumab在降低LDL-C的同时能降低心血管病终点事件, 引领了降脂治疗的新方向和新热潮^[2]。血管生成素样蛋白(angiopoietin-like proteins, ANGPTLs)家族包含

收稿日期: 2018-09-29 接受日期: 2019-01-16

浙江省自然科学基金(批准号: LY19H310002、LY19H020003)、宁波市医疗卫生品牌学科(批准号: PPKX2018-01)和浙江省医药卫生科研基金(批准号: 2017KY575)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0574-87085001, E-mail: chxmin@hotmail.com

Received: September 29, 2018 Accepted: January 16, 2019

This work was supported by the Zhejiang Natural Science Foundation (Grant No.LY19H310002, LY19H020003), the Ningbo Medical and Health Brand Discipline (Grant No.PPKX2018-01) and the Zhejiang Medical and Health Research Foundation (Grant No.2017KY575)

*Corresponding authors. Tel: +86-574-87085001, E-mail: chxmin@hotmail.com

网络出版时间: 2019-06-13 18:09:18 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190613.1809.034.html>

ANGPTL1~ANGPTL8 8种分泌蛋白, 因与血管生成素结构相似而得名。其中, ANGPTL3被发现与脂质代谢密切相关, 主要通过可逆地抑制脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)和内皮脂肪酶(endothelial lipase, EL)来升高血浆脂质水平, 有望成为继PCSK9之后有效的新型降脂治疗靶点。本文围绕ANGPTL3对脂质代谢及动脉粥样硬化的影响进行综述。

1 ANGPTL3概述

1999年, Conkli等^[1]从人的胎儿肝/脾cDNA库分离出了ANGPTL3 cDNA, 推断ANGPTL3蛋白由460个氨基酸组成, 且与血管生成素有类似的结构。同时, 他们发现小鼠Angptl3蛋白由455个氨基酸组成, 与人ANGPTL3有76%的氨基酸序列相同。人类ANGPTL3基因定位于1号染色体短臂(1p30.3), 小鼠的Angptl3基因定位于4号染色体, 均包含7个外显子^[1]。ANGPTL3主要在肝脏表达, 人体组织的Northern印记杂交显示肝脏中有4种ANGPTL3的转录产物, 大小分别约4.5 Kb、3.0 Kb、2.8 Kb和1.7 Kb, 其中1.7 Kb的ANGPTL3 mRNA在人肾脏足细胞中也有微量表达^[1]。小鼠中除了肝脏, 其肺和肾脏中也微量表达Angptl3。

人ANGPTL3和小鼠Angptl3的蛋白结构均包括N-端信号肽序列、N-端螺旋结构域、连接区和C-端纤维蛋白原样结构域^[1]。N-端螺旋结构域(17~207氨基酸)通过可逆地抑制LPL的催化活性升高血浆甘油三酯(triglyceride, TG)水平, 该结构域的过表达也可提高小鼠的血浆TG水平; C-端纤维蛋白原样结构域(207~460氨基酸)与整合素 $\alpha v\beta 3$ 受体结合可以影响血管生成, 而血管生成素家族成员通过与Tie2受体结合调节血管形成^[4]; 连接区(221~222氨基酸和224~225氨基酸)是弗林蛋白酶(furin)的切割位点, 有研究提示, ANGPTL3的剪切形式可能对LPL的抑制作用更强^[5]。

ANGPTL3与血脂的关系最早于2002年由Koiishi等^[6]提出, 他们在具有肥胖、高血糖、高血脂的KK小鼠中发现了低血脂表现的KK/San小鼠。这一亚群小鼠的血浆TG、总胆固醇(total cholesterol, TC)和游离脂肪酸(non-esterified fatty acid, NEFA)水平均低于KK小鼠。通过基因测序, 研究发现KK/San小鼠基因的6号外显子插入了一个4 bp片段, 引入了终止密码子, 导致该基因编码提前终止, 因而

KK/San小鼠几乎不表达Angptl3。随后, 诱导KK/San小鼠Angptl3基因过表达, 或静脉注射纯化的Angptl3蛋白又提高了其血浆TG、TC和NEFA水平, 这证实了Angptl3基因是KK/San小鼠低血脂表现的责任基因^[6]。

人群中存在ANGPTL3基因(OMIM: 604774)的天然突变个体, ANGPTL3基因突变会导致家族性低 β 脂蛋白血症2型(familial hypobetalipoproteinemia-2, FHBL2, OMIM: 605019)。这是一种以极低的血浆TG、LDL-C和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平为特征的常染色体隐性遗传病。Musunuru等^[7]对低 β 脂蛋白血症家族的两个成员进行了基因组测序, 发现这两个患者ANGPTL3基因的第三个外显子上携带无义突变S17X和E129X, 且两人血液中几乎检测不到ANGPTL3, 进而提出了ANGPTL3基因的功能缺失型突变为FHBL2的病因。继发现上述突变型后, 多种导致FHBL2的ANGPTL3错义、无义、移码和剪接突变型被相继报道^[8-10]。这些突变干扰ANGPTL3的合成或分泌, 或者干扰ANGPTL3抑制LPL的能力^[11]。有研究者观察并随访了数名FHBL2患者, 发现他们均长期处于健康状态, 且未患脂肪肝、严重颈动脉硬化或狭窄、肝功能异常等疾病^[8,12], 提示FHBL2本身对人体健康无明显不良影响。

ANGPTL3功能缺失型突变的纯合子携带者的血浆中检测不到ANGPTL3, 血脂水平也显著降低^[13], 而杂合子携带者的血脂谱表现各异。Noto等^[9]对78名血脂偏低的患者进行ANGPTL3基因测序, 鉴定出了8名携带ANGPTL3的无义和/或错义突变且无APOB基因突变的患者(APOB基因缺陷导致常染色体显性遗传病: 低 β 脂蛋白血症hypobetalipoproteinemia, FHBL1, OMIM: 615558)。与无ANGPTL3突变的患者相比, ANGPTL3杂合突变携带者TG水平较低, 但TC、LDL-C和HDL-C水平无明显差异^[9], 由此Noto等认为ANGPTL3仅影响血浆TG水平。而Minicocci等^[12]报道, ANGPTL3杂合突变携带者的血浆ANGPTL3水平较无突变患者减少了42%, 仅有TC和HDL-C显著降低。2017年, Dewey等^[13]对来自DiscoverEHR研究的58 335名参与者进行了ANGPTL3测序, 在0.33%的冠状动脉疾病患者和0.45%的对照组中发现ANGPTL3突变, 与正常对照相比, ANGPTL3突变杂合子的血浆TG、HDL-C和LDL-C水平均显

著降低。*ANGPTL3*杂合突变者的血脂降低程度不尽相同,尤其是LDL-C和HDL-C水平,推测*ANGPTL3*基因的不同突变型对脂质代谢的影响可能不同,未来需要对*ANGPTL3*基因中可能存在的功能域进行更多的探索。

2 ANGPTL3与脂质代谢

2.1 ANGPTL3对血脂清除的影响

ANGPTL3主要通过抑制血脂清除来升高血浆TG和HDL-C水平,但其使LDL-C升高的机制仍不清楚。

一方面,ANGPTL3通过抑制LPL的活性来调节富含TG的脂蛋白的代谢^[14],减少TG清除,升高血浆TG水平。LPL位于肝外组织的毛细血管内皮细胞表面,能使极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)和乳糜微粒中携带的TG逐步水解并产生甘油和脂肪酸(图1)。ANGPTL3的N-端螺旋结构域是LPL活性的有效抑制剂,其N-端的氨基酸残基Asn47、Gln52和His55能介导与LPL的结合,促使LPL解折叠,使具有催化活性的LPL二聚体解离成无活性的LPL单体^[15]。ANGPTL3失活后,LPL活性增高,介导富含TG的脂蛋白清除增加,导致血浆TG水平降低。不同遗传背景的*Angptl3*^{-/-}小鼠(包括KK/San小鼠)的血浆TG水平都显著降低。在体外,重组ANGPTL3能有效抑制LPL活性^[5],这证实了ANGPTL3对LPL的抑制作用。使用单克隆抗体evinacumab灭活ApoE^{-/-}和Ldlr^{-/-}小鼠的ANGPTL3,均能有效降低血浆TG和胆固醇水平^[16],进一步验证了抑制ANGPTL3对降低血脂的作用。此外,进食并不影响肝脏中*ANGPTL3*基因的表达,但ANGPTL3失活后LPL活性增强在进食时最为显著。这一现象可能与进食诱导*ANGPTL8*的转录有关^[17],已有研究表明,ANGPTL8能提高ANGPTL3对LPL的抑制能力^[18];当缺少ANGPTL8时,ANGPTL3升高血浆TG水平的作用明显减弱,并且在*Angptl3*^{-/-}小鼠体内过表达ANGPTL8也不能升高TG水平^[19],这说明了ANGPTL3与ANGPTL8在升高血脂上具有协同作用,但这种协同作用并不是通过抑制LPL活性实现的,具体机制有待进一步探究。

另一方面,ANGPTL3还可以通过抑制EL的活性来升高血浆HDL-C水平。EL也位于血管内皮细胞的腔侧,与LPL有44%的同源性,但不同于LPL水

解TG的作用,EL在水解脂蛋白磷脂方面更具特异性,尤其针对HDL颗粒,即EL可通过水解HDL磷脂降低HDL水平(图1),阻碍胆固醇逆向转运^[8]。*Angptl3*^{-/-}小鼠的EL活性显著高于野生型小鼠,HDL水平显著降低,且补充外源性*Angptl3*后,血浆HDL水平较前升高^[20],说明*Angptl3*可通过抑制EL活性进而抑制HDL的清除。ANGPTL3对EL的抑制作用能部分解释为何*Angptl3*^{-/-}小鼠与人类*ANGPTL3*突变携带者的HDL-C水平较低,但相关研究较少,未来需要有更多研究阐述ANGPTL3对HDL-C的影响。

ANGPTL3缺失导致LDL-C水平降低的机制仍不清楚,但许多研究表明,ANGPTL3缺失,降低LDL-C与LDL受体无关^[16,21]。最近的一项研究中有研究者在各种小鼠模型和人肝癌细胞中,用小干扰RNA特异性地沉默小鼠肝脏表达*Angptl3*蛋白,探索*Angptl3*缺失导致LDL-C降低的有关机制,并证实了ANGPTL3缺陷可减少ApoB-100分泌并增强LDL/VLDL的摄取,表明含ApoB脂蛋白分泌减少和摄取增加可能是ANGPTL3缺陷降低LDL-C水平的原因^[22]。同时该研究认为LDL代谢的改善是由于肝LDL受体和LDL受体相关蛋白1表达增加所致,该观点与先前研究结果相矛盾,因此ANGPTL3缺失导致LDL-C降低的机制,以及与LDL受体的关系还需进一步探究。

2.2 ANGPTL3对血脂生成的影响

ANGPTL3可能会刺激脂肪组织的脂解。人*ANGPTL3*功能缺失型突变的杂合子和纯合子携带者的血浆NEFA水平较非携带者相对降低^[23],可能与ANGPTL3缺失后脂肪组织脂解减少有关。但该现象在动物研究中未获得相似的结论。一方面, KK/San小鼠的血浆NEFA和甘油水平显著低于对照小鼠,在引入外源性ANGPTL3后两者血浆水平较前提提高^[6]。C57Bl6/J小鼠中,腺病毒介导的*Angptl3*过表达也导致了血浆NEFA水平升高^[24]。但另一方面,也有研究结果显示,*Angptl3*^{-/-}小鼠与野生型小鼠的血浆NEFA水平相似^[25]。因此,关于ANGPTL3对脂肪组织的作用还有待进一步研究。

食物是血脂的重要来源,ANGPTL3可能调控进食时不同组织对外源性脂质的摄取。进食时,*Angptl3*^{-/-}小鼠的白色脂肪组织、棕色脂肪组织、心脏及肝脏中的LPL活性均升高,但与野生型小鼠相比,仅*Angptl3*^{-/-}小鼠的白色脂肪组织对VLDL来源的TG摄取减少,而棕色脂肪组织、心脏及肝脏摄取却有

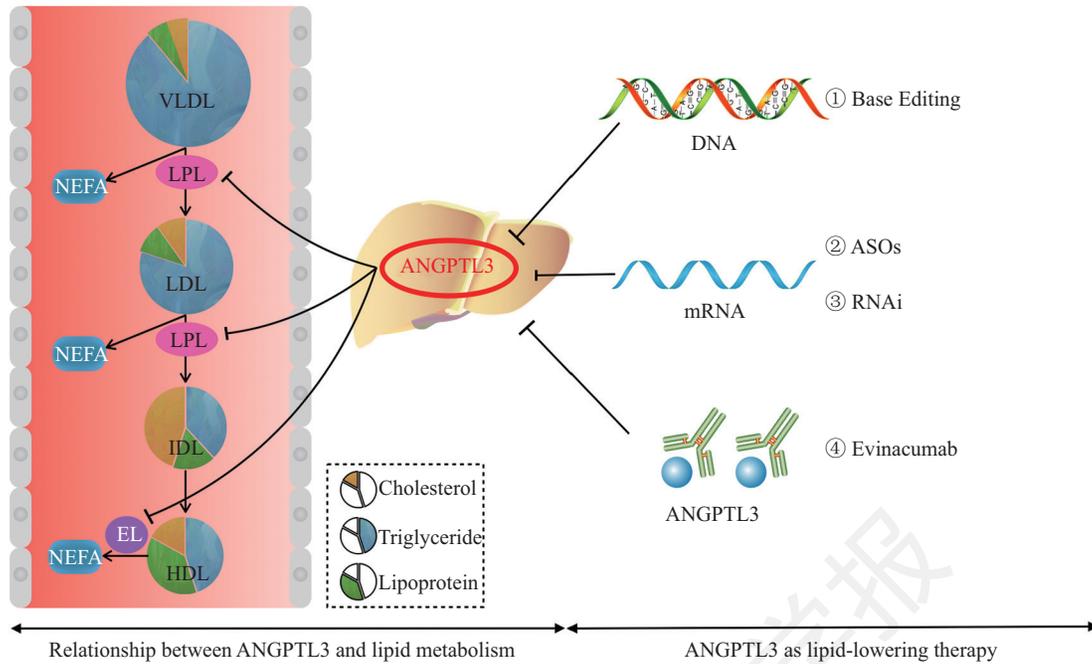


图1 ANGPTL3对脂质代谢的影响及降脂治疗方法

Fig.1 Effect of ANGPTL3 on lipid metabolism and lipid-lowering treatment

所增多^[25]。由此推测,进食时ANGPTL3能抑制心脏、肝脏和棕色脂肪组织摄取血浆中的TG,但会刺激白色脂肪组织储存TG。此外,Angptl3^{-/-}小鼠的脂肪组织外植体释放NEFA和甘油较野生型小鼠明显增加,由于该现象特异性地出现在进食状态而非禁食时^[25],故我们推断进食时ANGPTL3可能抑制了白色脂肪组织释放NEFA。

3 ANGPTL3与动脉粥样硬化

血浆TG和LDL-C升高是动脉粥样硬化及动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的重要危险因素,由于ANGPTL3突变携带者血脂水平低的特征,推测其动脉粥样硬化及ASCVD的发生率可能较低。有研究发现,空腹血浆ANGPTL3水平与冠心病患者的主动脉硬化指数(aortic augmentation index, ALx)呈正相关^[26]。ALx被认为是动脉僵硬度的指标,与动脉粥样硬化的程度有关,该研究一定程度上证实了ANGPTL3对动脉硬化的影响。在动物研究中,向动脉粥样硬化模型小鼠(ApoE^{-/-})引入ANGPTL3功能缺失型突变后,小鼠动脉粥样硬化的患病率明显下降^[27],说明ANGPTL3缺陷及由此产生的血脂降低对动脉粥样硬化有保护作用。人群研究显示,ANGPTL3功能缺失型

突变携带者的血清TG、LDL-C和HDL-C水平均显著低于非携带者,且患冠心病的风险比非携带者低39%^[13]。

Stitzel等^[28]较系统地研究了人群中ANGPTL3缺失对冠状动脉疾病的保护作用。首先,他用无创性血管成像技术(CT angiography, CTA)评估了3名ANGPTL3完全缺失的个体及3名作为对照的一级亲属的冠脉斑块负荷,发现ANGPTL3缺失者的总斑块负荷(包括钙化和非钙化斑块)较对照组明显偏低,两组平均值分别为0%和39%。其次,他进行了荟萃分析(包括21 980名冠心病患者和158 200名对照志愿者)发现ANGPTL3功能缺失型突变携带者的冠状动脉疾病风险较非携带者降低34%($P=0.44$)。此外,Stitzel还测量了1 493名既往有一次心肌梗死的患者和3 231名对照受试者的血ANGPTL3浓度,发现ANGPTL3浓度最低三分位数组较最高三分位数组的心肌梗死风险明显减少($P=2.2 \times 10^{-7}$)。

HDL通过胆固醇逆转运减少胆固醇在血管壁的沉积,从而起到抗动脉粥样硬化的作用,可以推测低HDL水平与ASCVD发病率升高密切相关,但ANGPTL3缺陷个体尽管HDL-C水平降低,但其动脉粥样硬化进程并未因此加快、冠状动脉疾病风险未增加,这可能与终身暴露于低水平的致动脉粥样硬化

脂蛋白有关。需要指出的是, Stitzel等^[28]的荟萃分析中ANGPTL3突变携带者中血浆TC、TG和LDL-C水平显著低于非携带者, 但两组的HDL-C没有显著性差异, 这可能与前文提及的“ANGPTL3杂合突变携带者的血脂谱表现各异, 尤其是HDL-C水平”的现象相符合。

4 ANGPTL3: 降脂治疗新思路

低血脂水平具有抗动脉粥样硬化作用, 并且, 目前暂未发现ANGPTL3基因突变会影响FHBL2患者的健康状态。受此启发, 靶向抑制ANGPTL3为我们提供了具有吸引力的降脂治疗新思路。目前有如下4种方法针对性地抑制ANGPTL3基因或ANGPTL3蛋白(图1)。

4.1 基因编辑技术

基因编辑技术从基因层面诱导ANGPTL3基因的功能失活。Chadwick等^[29]利用碱基编辑器3(base editor 3, BE3)使C57BL/6J小鼠产生Angptl3无义突变, 7天后BE-Angptl3处理的小鼠经测序显示平均基因编辑率约35%。与对照组相比, BE-Angptl3组Angptl3、TG、胆固醇分别下降49%、31%和19%($P=4\times 10^{-4}$)。此外, 该研究评估了BE3-Angptl3对高胆固醇血症Ldlr^{-/-}小鼠的作用, 在处理第14天, BE3-Angptl3组的TG和胆固醇显著降低, 分别降低至对照组水平的56%和51%。基因编辑技术不失为靶向抑制ANGPTL3的有效策略, 未来有望对该技术进一步改进以提高基因编辑效率, 但其是否能应用于人体、是否安全有效地降低血脂水平需要进一步探索。

4.2 反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASOs)

ANGPTL3 ASOs介导ANGPTL3 mRNA的细胞内灭活, 在包括Ldlr^{-/-}小鼠在内的各种高胆固醇血症小鼠模型中, 它有效降低了肝源性Angptl3 mRNA的表达和血浆Angptl3的浓度, 并剂量依赖性地减少了血浆TG、LDL-C和HDL-C水平, 减少了肝脏TG的积累, 改善了饮食诱导的肥胖小鼠的胰岛素耐受性, 降低了Ldlr^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的进程^[21]。该研究还进行了随机、双盲、安慰剂对照的I期临床试验(ClinicalTrials.gov编号: NCT02709850, 已完成), 将44名健康志愿者随机分配至安慰剂组及单次或多次皮下注射ANGPTL3 ASOs的实验组, 实验组的血浆ANGPTL3、TG、除HDL-C外的胆固醇呈剂量依赖

性降低, 其中ANGPTL3最高降低了85%, TG水平最高较基线降低了63.1%, LDL-C最高降低了23%。实验显示, 靶向抑制ANGPTL3 mRNA的ASOs能降低人致动脉粥样硬化脂蛋白的水平, 且受试者耐受性良好, 未引起严重不良反应^[21]。但还没有研究说明ASOs导致的低血脂对动脉粥样硬化的作用或远期健康的影响, 需要进一步的临床试验为该疗法提供安全性和有效性的支持。

4.3 RNA干扰(RNA interference, RNAi)

RNA干扰技术对目标mRNA具有高效和特异的抑制作用, 引导基因的转录后沉默, 也被应用于抑制ANGPTL3的研究中。Xu等^[22]在多种小鼠模型及人肝癌细胞中利用RNAi介导ANGPTL3基因沉默, 并使用CRISPR/Cas9基因组编辑系统删除ANGPTL3基因来验证实验结果, 发现RNAi能降低野生型和肥胖小鼠的血浆TG、HDL-C和LDL-C水平^[22]。尚未有其他研究验证RNAi抑制ANGPTL3 mRNA在影响血脂水平或动脉粥样硬化的有效性, 并且其生物安全性尚需进一步补充及验证。

4.4 单克隆抗体Evinacumab

Evinacumab灭活循环血中已有的ANGPTL3, 对肝脏分泌ANGPTL3无影响。在血脂正常或异常小鼠中, evinacumab均能增加LPL活性, 并降低血浆TG、LDL-C和HDL-C水平^[30]。Dewey等^[13]在高胆固醇血症小鼠中发现evinacumab在显著降低血浆TG和胆固醇同时, 减小了动脉粥样硬化病变面积和坏死物质含量。该研究也进行了I期临床试验(ClinicalTrials.gov编号: NCT01749878, 已完成), 向83名血浆TG或LDL-C轻中度增高的志愿者静脉或皮下注射evinacumab或对照抗体, 结果显示evinacumab能剂量依赖性地降低血浆TG、LDL-C和HDL-C水平, TG最高下降76%, LDL-C、HDL-C分别最高下降23%和18.5%, 可见evinacumab对TG的影响最大。该实验中, evinacumab治疗组的不良事件主要有头痛(11.3%)、丙氨酸氨基转移酶水平升高(11.3%)、天门冬氨酸氨基转移酶水平升高(6.5%)和上呼吸道感染(6.5%)等, 但这些不良反应均未导致受试者用药中断。另一项随机、三盲、安慰剂对照的I期临床试验(ClinicalTrials.gov编号: NCT03146416)已于2018年6月完成, 共纳入了96名LDL-C适度升高的受试者, 旨在研究evinacumab在健康高加索及日本人群中的安全性、耐受性和药代动力学, 但尚未发表相关文章, 试

验具体结果未知。近期, Gaudet等^[31]的II期临床试验对9名已经接受常规降脂治疗的家族性高胆固醇血症患者进行为期4周的evinacumab治疗(ClinicalTrials.gov编号: NCT02265952, 已完成), 试验结果显示TG和LDL-C分别平均减少了47%和49%。目前, 两项III期临床试验正在进行中(ClinicalTrials.gov编号: NCT03409744, NCT03399786), 期待能得到更完善的evinacumab安全性和疗效方面的结果。然而, 暂无研究阐述evinacumab对人动脉粥样硬化、动脉斑块或冠心病进程的影响, 有待日后大型临床试验的开展及随访数据的积累。

4.5 抑制ANGPTL3可能存在的问题

有研究表明ANGPTL3能刺激造血干细胞的增殖^[32]。包括ANGPTL3在内的ANGPTLs与维持造血干细胞“干性”有关, 即干细胞具有维持自我更新和分化的潜能。ANGPTLs能与小鼠免疫球蛋白样受体B2及其同源的小鼠免疫球蛋白样受体结合, 从而维持造血干细胞的离体扩增; 但在小鼠急性髓细胞白血病模型中, 上述免疫球蛋白样受体的细胞内信号转导缺陷会导致白血病细胞分化增加^[33]。但前文中Chadwick等^[29]研究中BE3-Angptl3处理组小鼠的骨髓造血干细胞没有减少。因此, 抑制ANGPTL3功能是否会影响人体造血干细胞“干性”, 是否存在诱发白血病及其他危害的情况有待验证。

5 展望

ANGPTL3影响脂质代谢的机制尚未完全明晰, 尤其是ANGPTL3对LDL-C代谢的影响。抑制ANGPTL3导致的致动脉粥样硬化脂蛋白减少的获益是否能弥补HDL-C降低的负面影响, 还需要更多的动物研究及大型临床研究来补充验证。此外, 各种抑制ANGPTL3的方法的有效性及安全性尚不明确。相信随着对ANGPTL3的深入研究, 针对ANGPTL3的治疗药物将会发挥重要的临床价值, 增加降脂治疗所带来的心血管获益。

参考文献 (References)

- 1 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 朱曼璐, 王文, 王拥军, 等. 《中国心血管病报告2016》概要. 中国循环杂志(Chen Weiwei, Gao Runlin, Liu Lisheng, Zhu Manlu, Wang Wen, Wang Yongjun, *et al.* Summary of China Cardiovascular Disease Report 2016. Chinese Circulation Journal) 2017; 32(6): 521-30
- 2 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, *et al.* Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376(18): 1713-22.
- 3 Conklin D, Gilbertson D, Taft DW, Maurer MF, Whitmore TE, Smith DL, *et al.* Identification of a mammalian angiotensin-related protein expressed specifically in liver. Genomics 1999; 62(3): 477-82.
- 4 Camenisch G, Pisabarro MT, Sherman D, Kowalski J, Nagel M, Hass P, *et al.* ANGPTL3 stimulates endothelial cell adhesion and migration via integrin alpha vbeta 3 and induces blood vessel formation *in vivo*. J Biol Chem 2002; 277(19): 17281-90.
- 5 Ono M, Shimizugawa T, Shimamura M, Yoshida K, Noji-Sakikawa C, Ando Y, *et al.* Protein region important for regulation of lipid metabolism in angiotensin-like 3 (ANGPTL3): ANGPTL3 is cleaved and activated *in vivo*. J Biol Chem 2003; 278(43): 41804-9.
- 6 Koishi R, Ando Y, Ono M, Shimamura M, Yasumo H, Fujiwara T, *et al.* Angptl3 regulates lipid metabolism in mice. Nat Genet 2002; 30(2): 151-7.
- 7 Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, Peloso GM, Guiducci C, Sougnez C, *et al.* Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. N Engl J Med 2010; 363(23): 2220-7.
- 8 Pisciotto L, Favari E, Magnolo L, Simonelli S, Adorni MP, Sallo R, *et al.* Characterization of three kindreds with familial combined hypolipidemia caused by loss-of-function mutations of ANGPTL3. Circ Cardiovasc Genet 2012; 5(1): 42-50.
- 9 Noto D, Cefalù AB, Valenti V, Fayer F, Pinotti E, Ditta M, *et al.* Prevalence of ANGPTL3 and APOB gene mutations in subjects with combined hypolipidemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012; 32(3): 805-9.
- 10 Martín-Campos JM, Roig R, Mayoral C, Martínez S, Martí G, Arroyo JA, *et al.* Identification of a novel mutation in the ANGPTL3 gene in two families diagnosed of familial hypobetalipoproteinemia without APOB mutation. Clin Chim Acta 2012; 413(5/6): 552-5.
- 11 Romeo S, Yin W, Kozlitina J, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Hobbs HH, *et al.* Rare loss-of-function mutations in ANGPTL family members contribute to plasma triglyceride levels in humans. J Clin Invest 2009; 119(1): 70-9.
- 12 Minicocci I, Montali A, Robciuc MR, Quagliarini F, Censi V, Labbadia G, *et al.* Mutations in the ANGPTL3 gene and familial combined hypolipidemia: a clinical and biochemical characterization. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(7): E1266-75.
- 13 Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O'Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, *et al.* Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 377(3): 211-21.
- 14 Arca M, Minicocci I, Maranghi M. The angiotensin-like protein 3: a hepatokine with expanding role in metabolism. Curr Opin Lipidol 2013; 24(4): 313-20.
- 15 Sukonina V, Lookene A, Olivecrona T, Olivecrona G. Angiotensin-like protein 4 converts lipoprotein lipase to inactive monomers and modulates lipase activity in adipose tissue. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(46): 17450-5.
- 16 Wang Y, Gusarova V, Banfi S, Gromada J, Cohen JC, Hobbs HH. Inactivation of ANGPTL3 reduces hepatic VLDL-triglyceride secretion. J Lipid Res 2015; 56(7): 1296-307.

- 17 Ren G, Kim JY, Smas CM. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303(3): E334-51.
- 18 Chi X, Britt EC, Shows HW, Hjelmaas AJ, Shetty SK, Cushing EM, *et al.* ANGPTL8 promotes the ability of ANGPTL3 to bind and inhibit lipoprotein lipase. *Mol Metab* 2017; 6(10): 1137-49.
- 19 Haller JF, Mintah IJ, Shihanian LM, Stevis P, Buckler D, Alexa-Braun CA, *et al.* ANGPTL8 requires ANGPTL3 to inhibit lipoprotein lipase and plasma triglyceride clearance. *J Lipid Res* 2017; 58(6): 1166-73.
- 20 Shimamura M, Matsuda M, Yasumo H, Okazaki M, Fujimoto K, Kono K, *et al.* Angiopoietin-like protein3 regulates plasma HDL cholesterol through suppression of endothelial lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(2): 366-72.
- 21 Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai LJ, Fu W, Peralta R, *et al.* Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017; 377(3): 222-32.
- 22 Xu YX, Redon V, Yu H, Querbes W, Pirruccello J, Liebow A, *et al.* Role of angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) in regulating plasma level of low-density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis* 2018; 268: 196-206.
- 23 Robciuc MR, Maranghi M, Lahikainen A, Rader D, Bensadoun A, Öörni K, *et al.* Angptl3 deficiency is associated with increased insulin sensitivity, lipoprotein lipase activity, and decreased serum free fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33(7): 1706-13.
- 24 Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, Grishin NV, Hyde R, Boerwinkle E, *et al.* Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(48): 19751-6.
- 25 Wang Y, McNutt MC, Banfi S, Levin MG, Holland WL, Gusarova V, *et al.* Hepatic ANGPTL3 regulates adipose tissue energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(37): 11630-5.
- 26 Choi J, Kim SY, Joo SJ, Kim KS. Augmentation index is associated with coronary revascularization in patients with high Framingham risk scores: a hospital-based observational study. *BMC Cardiovasc Disord* 2015; 15: 131.
- 27 Ando Y, Shimizugawa T, Takeshita S, Ono M, Shimamura M, Koishi R, *et al.* A decreased expression of angiopoietin-like 3 is protective against atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J Lipid Res* 2003; 44(6): 1216-23.
- 28 Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE, *et al.* ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(16): 2054-63.
- 29 Chadwick AC, Evitt NH, Lv W, Musunuru K. Reduced blood lipid levels with *in vivo* CRISPR-cas9 base editing of ANGPTL3. *Circulation* 2018; 137(9): 975-7.
- 30 Gusarova V, Alexa CA, Wang Y, Rafique A, Kim JH, Buckler D, *et al.* ANGPTL3 blockade with a human monoclonal antibody reduces plasma lipids in dyslipidemic mice and monkeys. *J Lipid Res* 2015; 56(7): 1308-17.
- 31 Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, Ahmad Z, Cuchel M, Shah PK, *et al.* ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2017; 377(3): 296-7.
- 32 Zhang CC, Kaba M, Ge G, Xie K, Tong W, Hug C, *et al.* Angiopoietin-like proteins stimulate *ex vivo* expansion of hematopoietic stem cells. *Nat Med* 2006; 12(2): 240-5.
- 33 Zheng J, Umikawa M, Cui C, Li J, Chen X, Zhang C, *et al.* Inhibitory receptors bind ANGPTLs and support blood stem cells and leukaemia development. *Nature* 2012; 485(7400): 656-60.