

载脂蛋白 CⅢ与相关疾病的研究进展

牛小芳 李洋 王丽君 何芳林

作者单位: 730000 甘肃兰州, 兰州大学第一医院检验科

通信作者: 牛小芳, Email: 413164066@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.03.024

【摘要】 载脂蛋白是脂蛋白中的蛋白部分, 目前已明确有五大种类(ApoA、ApoB、ApoC、ApoD、ApoE)。其中 ApoC 由于相对分子质量较小, 很容易在高密度脂蛋白(HDL)和含载脂蛋白之间转移, 是可交换的载脂蛋白, 可以调节血浆三酰甘油(TG)和胆固醇(CHO)水平。ApoCⅢ作为 ApoC 家族中含量最丰富的载脂蛋白, 在富含三酰甘油脂蛋白(TRL)的分解代谢中具有重要的调节作用, 与多种疾病的发生密切相关, 值得临床关注。该文从 ApoCⅢ的结构和功能、与疾病的关系、发病机制以及药物使用研究等方面进行阐述。

【关键词】 载脂蛋白 CⅢ; 结构; 疾病; 发病机制

基金项目: 甘肃省自然科学基金(22JR5RA931); 甘肃省青年科技基金(21JR11RA073)

Research progress on apolipoprotein CⅢ and related diseases

Niu Xiaofang, Li Yang, Wang Lijun, He Fanglin. Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China

Corresponding author: Niu Xiaofang, Email: 413164066@qq.com

【Abstract】 Apolipoprotein is the protein part of lipoprotein, which has been clearly divided into five categories (ApoA, ApoB, ApoC, ApoD and ApoE). Due to its relatively small molecular weight, ApoC is easily transferred between high density lipoprotein (HDL) and apolipoproteins, and is an interchangeable apolipoprotein that could regulate plasma levels of triacylglycerol (TG) and cholesterol (CHO). As the most abundant apolipoprotein in the ApoC family, ApoCⅢ plays an important regulatory role in the catabolism of triglyceride-rich lipoprotein (TRL), which is closely related to the occurrence of many diseases and deserves clinical attention. This article will discuss the structure and function of ApoCⅢ, its relationship with disease, pathogenesis and drug use.

【Key words】 Apolipoprotein CⅢ; Structure; Disease; Pathogenesis mechanism

Fund Program: Natural Science Foundation of Gansu Province (22JR5RA931); Youth Science and Technology Fund of Gansu Province (21JR11RA073)

载脂蛋白 CⅢ (apolipoprotein CⅢ, ApoCⅢ) 在多种代谢和疾病过程中发挥作用, 尤其在脂质代谢紊乱和相关疾病中显得尤为关键。ApoCⅢ是一种主要存在于极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 中的蛋白质, 参与调节脂蛋白的代谢过程。ApoCⅢ不仅与高脂血症和动脉粥样硬化密切相关, 还可能在糖尿病、脑卒中、多囊卵巢综合征等疾病中发挥作用。本文从 ApoCⅢ的结构和功能、与疾病的关系、发病机制以及药物使用研究等方面进行阐述。

1 ApoCⅢ的结构和功能

ApoC 是目前所记载脂蛋白中相对分子质量最小的一类, 是最先从 VLDL 中分离的含有少量磷脂的低相对分子质量载脂蛋白。此后又在 HDL 中发现 ApoC 存在, 并进一步确认 ApoC 有 4 种亚型 (ApoC I、ApoC II、ApoC III、ApoC IV)。ApoC III 由 79 个氨基酸

残基组成, 位于人第 11 号染色体长臂 q23 区, 基因长度约为 311 kB, 包含 4 个外显子和 3 个内含子, 与 ApoA I、ApoA IV 基因紧密相连, 共同组成一个基因家族^[1]。ApoC III 相对分子质量约为 8 800, 其二级结构在不同状态下 α -螺旋的占比为 22% ~ 54% 不等。

ApoC III 的 α -螺旋结构极易与磷脂结合, 该结果最早发现于 1969 年, 但最初并没有引起足够的关注。近年来研究表明, ApoC III 一方面与磷脂相互作用维持脂蛋白的结构, 另一方面是脂蛋白脂酶的抑制剂, 可抑制肝脂酶及脂蛋白脂肪酶等的活性, 并能干扰肝脏受体摄取含 ApoB 的脂蛋白来调节血浆三酰甘油 (triacylglycerol, TG) 和胆固醇 (cholesterol, CHO) 水平, 因此 ApoC III 与多种疾病的发生发展有关。

2 ApoC III与疾病的关系

2.1 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) CVD 已经超过传染病成为全球头号杀手, 而高 TG 水平与

CVD 存在较强的相关性。动脉粥样硬化是一种慢性炎症疾病,伴有脂质积累。然而, TG 在动脉粥样硬化中的作用尚不确定,何伟等^[2]探讨了巴彦淖尔地区接受他汀类药物治疗的中老年心脑血管疾病患者 ApoE 和 SLC01B1 基因的多态性分布; Dib 等^[3]研究了 ApoC III 与 CVD 的关系,证明单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与 CVD 的相关性,以及支持 ApoC III 病理性作用的特定分子机制。

2.2 脑卒中 脑卒中是导致患者死亡和残疾的主要原因,可改变和不可改变的风险因素都可能以不同程度影响缺血性脑卒中的发病。其中,动脉硬化被认为是导致脑卒中病死率上升的主要原因。Chow 等^[4]研究表明, K9、ApoB、ApoA5、ApoC III、ApoE 和 ABCA1 等脂质代谢基因对介导缺血性脑卒中的发生发挥了重要作用。王晓丽等^[5]研究也证实 ApoE 基因与脑卒中的发生密切相关。

2.3 糖尿病 糖尿病作为一种慢性代谢性疾病由胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗引起, Hsu 等^[6]研究了 ApoC III 与糖尿病的关系,血清 ApoC III 水平升高可以预测 1 型糖尿病患者新发心血管疾病和肾病进展。胰岛素可以降低 ApoC III 水平,因此, ApoC III 水平升高与胰岛素缺乏和胰岛素抵抗有关。胰岛 β 细胞功能失调是导致糖尿病发展的重要条件。有研究表明,微小 RNA (microRNA, miRNA) 能调节 β 细胞功能, Cheng 等^[7]使用高葡萄糖培养基诱导 β 细胞损伤,并将 miR-383 过度表达的载体转染到 MIN6 细胞中以检测细胞功能。此外,还将 miR-383 过度表达的慢病毒载体注射到高脂肪诱导的糖尿病小鼠中,评估其体内效果,结果显示, miR-383 可能通过抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 和 ApoC III 的表达来减轻高葡萄糖诱导的胰岛 β 细胞损伤,从而改善高脂肪诱导的糖尿病。

2.4 高脂血症 高脂血症是一种多因素疾病,其中脂蛋白作为冠心病的早期标志物具有重要意义。有研究表明,在非糖尿病性高脂血症患者中 ApoC III 基因多态性的变异程度最大,其次是糖尿病高脂血症患者,对照组的变异程度最小^[8]。ApoC III 的 G 等位基因与高三酰甘油血症的发生有显著相关性,但 FABP2A 等位基因未表现出类似特征。在杂合子基因型的个体中, TG 和 CHO 检测结果表明与非携带者相比,携带多态性等位基因患者的遗传研究结果与生物化学发现更为一致,尤其在非糖尿病性高脂血症患者中, ApoC III 基因多态性与促动脉粥样硬化

性高脂血症相关,可能增加冠心病风险。

2.5 多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) PCOS 是一种常见的女性生殖系统内分泌疾病,主要发生在育龄妇女中,病因复杂,临床表现也比较多样,其发病机制是目前的研究热点。有学者研究了卵母细胞中 ApoC III 的表达水平,结果显示 ApoC III 的表达水平随着 PCOS 进展而升高,同时在卵母细胞中检测到了 ApoC III 的表达^[9]。表明 ApoC III 可能参与 PCOS 的进展和对卵母细胞发育的调节,有待进一步研究验证。

2.6 阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) AD 是一种逐渐恶化的神经退行性疾病,主要发生在老年人群中。AD 的确切病因尚不清楚,但可能与遗传、环境、生活方式等有关。有研究团队探讨了 AD 早期阶段脑脊液和血浆中 ApoC III 水平较高是否与随着时间的推移更好的认知表现有关,在控制了多个协变量和 AD 生物学标志物后,纵向分析结果表明,基线脑脊液 ApoC III 水平较高与轻度认知损伤患者 12 年间认知下降较慢有关,而与健康对照组无关。血浆 ApoC III 水平与脑脊液 ApoC III 水平呈弱相关,但与汇总样本和诊断分层分析中的纵向认知变化无关^[10],表明较高的脑脊液 ApoC III 水平与轻度认知损伤患者 12 年间认知下降显著相关。

2.7 非酒精性脂肪肝 (non alcoholic fatty liver disease, NAFLD) NAFLD 是常见肝脏疾病,其特征是在肝脏中存在过多脂肪。Hosseini 等^[11]研究了 HDL 中的 ApoC III 缺乏与 NAFLD 的关系,探讨了 ApoC III 缺乏的 HDL 亚型与肝脏脂肪含量和 NAFLD 的关系。在多重调整的回归模型中, HDL 中 ApoC III 缺乏的亚型与肝脏脂肪含量呈负相关 (P 值为 0.048),而含有 ApoC III 的 HDL 亚型则与肝脏脂肪含量无关 (P 值为 0.57)。HDL 中 ApoC III 缺乏的亚型与 NAFLD 的发生率较低有关 [ORperSD 为 0.80, 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 为 0.72 ~ 0.89], 而含有 ApoC III 的 HDL 亚型则与 NAFLD 无关 (ORperSD 为 0.95, 95%CI 为 0.85 ~ 1.05, P 值为 0.09)。HDL 中的 ApoC III 缺乏亚型与 NAFLD 的反向关系在 CVD 中得到验证。由于缺乏肝活检证实的肝脏脂肪变性和纤维化数据,该结果需要在未来的研究中进行复制。

3 ApoC III 的发病机制研究

由于多种疾病与 ApoC III 水平有关,因此只有清楚其发病机制才能更好地研发出对症治疗相关疾病的药物。目前 ApoC III 的发病机制是临床研究的热

点与难点,至今尚未完全阐明。随着研究的不断深入,其发病机制主要有以下几种。

3.1 糖基化 HDL 颗粒由于在预防 CVD 中的关键作用而被广为人知,最近被鉴定携带了广泛的糖基化蛋白质,如 ApoC III、ApoE 等。糖基化在 HDL 的结构、功能和代谢中的重要性开始显现,早期研究表明,在各种病理状态下, HDL 相关蛋白质的糖基化水平存在差异,可能有助于理解它们在疾病中的病因作用,也可能对预测病情发展具有重要意义。鉴于糖基化途径的丰富性和特异性,研究 HDL 相关糖基化具有揭示 CVD 新机制和生物标志物的潜力。有学者讨论了关于 ApoC III 等蛋白质糖基化的现状以及糖基化在 CVD 诊断中的潜在作用^[12]。

3.2 促炎反应 ApoC III 可抑制炎症因子产生和释放,从而发挥抗炎作用,但高水平的 ApoC III 也与炎症疾病发生发展有关。Tao 等^[13]研究表明, ApoC III 通过肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和连接附着分子 1 (junctional adhesion molecule 1, JAM-1) 引起炎症、趋化和内皮细胞渗出等反应,从而导致内皮功能紊乱。因此作者提出,控制由 ApoC III 引起的炎症反应可能是治疗 CVD 的新方法。Wang 等^[14]研究表明, ApoC III 过度表达能加重小鼠早期 1 型糖尿病肾病 (type 1 diabetic nephropathy, T1DN) 的发展, ApoC III 激活了 ApoC III Tg 小鼠中与 Toll 样受体 2/核转录因子- κ B (Toll-like receptor 2/nuclear factor- κ B, TLR2/NF- κ B) 通路相关肾脏炎症,富含三酰甘油脂蛋白 (triglyceride-rich lipoprotein, TRL) 通过 TLR2/NF- κ B 通路加速人系膜细胞 (human mesangial cell, HMC) 炎症。Dai 等^[15]研究结果表明, ApoC III 能显著促进了 TNF- α 诱导的人脐静脉内皮细胞中 JAM-1 的表达。抑制 ApoC III 可逆转 TNF- α 诱导的 JAM-1 过度表达。此外, ApoC III 诱导了 NF- κ B p65 蛋白表达并降解了抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B)。ApoC III 可通过 NF- κ B、IKK2 和 PI3K 信号通路促进 JAM-1 表达。Qi 等^[16]研究显示, ApoC III 能调节急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 中的炎症反应和组织损伤,通过腹膜内注射脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 建立 ALI 小鼠模型,结果显示在 ALI 小鼠肺组织和细胞炎症状模型中可观察到 ApoC III 的过度表达。沉默 ApoC III 可降低炎症因子水平,并下调 LPS 处理的 RAW264.7 细胞中 TLR2、髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、白细胞介素-1 相关激酶 (interleukin-1 receptor-associated

kinase, IRAK1)、NF- κ B p65 蛋白的表达,上调 I κ B α 的表达,这一过程可能通过 TLR 途径实现。

3.3 ApoC III 的基因多态性 ApoC III 基因对调节血脂水平具有重要作用,在不同疾病患者中, ApoC III 的基因分布发生了重要变化。目前 ApoC III 基因多态性位点的研究热点是 3' 端非翻译区 (untranslated region, UTR) 存在的 SstI 多态性位点 (rs5128; C III 175G) 和启动子功能区 2 个多态性位点 rs2854117 (C-482C)、rs2854116 (T-455C)。对土耳其人口样本 APOA5 和 ApoC III 基因的 5 个多态性位点进行的研究结果显示 ApoC III -482C > T 和 SstI 多态性与血清 TG 水平升高有关,而 ApoA5 c.56C > G、-11 III 1T > C、c.55 III G > T 的多态性与之无关^[17]。有学者在中国汉族男性人群样本中选择 ApoC III 基因第 175 位核苷酸 C \rightarrow G 突变 (ApoC III 175G) 位点,探讨变异频率与肥胖及血脂异常的关系,结果表明 ApoC III 基因多态性与肥胖呈正相关^[18]。Jo 等^[19]探讨 ApoC3 基因变异与高血压的相关性, C1100T 的 C 等位基因携带者、低身体活动的 T-455C 的 C 等位基因携带者和 C-482T 的 T 等位基因携带者患高血压的风险较低。Hanh 和 Binh^[20]评估了 ApoC III -rs2854116 多态性与血脂指标的相关性, ApoC III -rs2854116 多态性与高胆固醇血症显著相关,但独立于肥胖等相关特征。Hussain 等^[21]研究证实, ApoC III 基因编码的 ApoC III 酶的失活突变与降低动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 风险显著相关,可能是潜在的治疗靶点。Kim 和 Hong^[22]研究表明, ApoC III -482C > T 多态性与代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 的易感性增加有相关性。

3.4 叉头转录因子 (forkhead box protein O1, FoxO1) 信号通路 为阐明胰岛素对 ApoC III 表达的抑制机制, Altomonte 等^[23]通过腺病毒介导的基因转移将 FoxO1 cDNA 递送至肝细胞, FoxO1 刺激肝脏 ApoC III 表达,并与 FoxO1 和 ApoC III 启动子中的共识结合位点结合的能力有关, FoxO1 结合位点的缺失或突变消除了胰岛素反应和 FoxO1 介导的刺激。同样, FoxO1 还介导胰岛素对肠细胞中 ApoC III 表达的作用。此外,肝脏中 FoxO1 水平的升高增强了肝脏 ApoC III 表达,导致小鼠血浆 TG 水平升高和脂肪耐受性受损。Qu 等^[24]研究表明,高果糖喂养仓鼠刺激了 FoxO1 的产生,并促进其在肝脏中的核重新分布,与 ApoC III 产生的增加和 TG 代谢受损有关。而代谢异常可以通过一种常用的降 TG 药物

Fenofibrate 来逆转,该药物可能与过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferators activate receptor- α , PPAR- α) 结合并激活。PPAR- α 在肝脏 ApoC III 表达中与 FoxO1 存在物理相互作用,但功能上却与之拮抗,表明 FoxO1 失调在高三酰甘油血症发病中的重要性。West 等^[25]探讨饮食脂肪对肠道 ApoC III 的调控,显示 ApoC III 随饮食中碳水化合物刺激从肠道分泌,而富含鱼油的饮食可降低肠道 ApoC III mRNA 表达,表明碳水化合物响应元件结合蛋白(carbohydrate response element-binding protein, ChREBP)是肠道 ApoC III 表达的主要调节因子。

4 ApoC III 在药物使用方面的研究进展

ApoC III 作为降脂治疗领域的新靶点得到了广泛关注,近年来研发出的反义寡核苷酸类药物的主要适应证为乳糜微粒血症综合征、高三酰甘油血症等代谢类疾病,临床治疗效果非常显著。

综上所述,目前对 ApoC III 结构和功能的研究已经非常明确,测定 ApoC III 水平并结合血脂指标检测对详细了解机体脂类代谢情况有所帮助,对 CVD 等多种疾病的疗效观察有重要价值。测定 ApoC III 基因多态性,有助于预测相关疾病,以便对高风险人群进行筛选,临床进行提前干预。但目前对 ApoC III 与各种疾病发病机制关系的研究略显不足,未来可着重于对其发病机制的探索,从而有助于药物的研发,做到对症治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- VALLEIX S, VERONA G, JOURDE-CHICHE N, et al. D25V apolipoprotein C-III variant causes dominant hereditary systemic amyloidosis and confers cardiovascular protective lipoprotein profile [J]. Nat Commun, 2016, 7: 10353. DOI: 10.1038/ncomms10353.
- 何伟,李婷,梁昆,等.巴彦淖尔地区中老年人心脑血管疾病患者载脂蛋白 E 和 SLCO1B1 基因多态性分布[J].实用检验医师杂志, 2020, 12 (3): 176-179. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.03.013.
- 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. DOI: 10.1007/s11033-020-06071-5.
- CHOW Y L, TEH L K, CHYI L H, et al. Lipid metabolism genes in stroke pathogenesis: the atherosclerosis [J]. Curr Pharm Des, 2020, 26 (34): 4261-4271. DOI: 10.2174/1381612826666200614180958.
- 王晓丽,李伟鑫,孙洪涛.载脂蛋白 E 基因多态性与缺血性脑卒中的相关性研究新进展[J].中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (3): 379-381. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.03.034.
- HSU C C, KANTER J E, KOTHARI V, et al. Quartet of APOCs and the different roles they play in diabetes [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023, 43 (7): 1124-1133. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318290.
- CHENG X, HUANG Y, YANG P, et al. miR-383 ameliorates high glucose-induced β -cells apoptosis and hyperglycemia in high-fat induced diabetic mice [J]. Life Sci, 2020, 263: 118571. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118571.
- CHOWDHARY R, MASARKAR N, KHADANGA S. Polymorphism in apolipoprotein C3 (APOC3) and fatty acid-binding proteins (FABP2)

- genes in nondiabetic dyslipidemic patients: a tertiary care hospital-based pilot study [J]. J Lab Physicians, 2022, 14 (2): 119-124. DOI: 10.1055/s-0041-1731949.
- ZHOU J, MO H, FENG Q, et al. ApoC3 is expressed in oocytes and increased expression is associated with PCOS progression [J]. J Ovarian Res, 2023, 16 (1): 188. DOI: 10.1186/s13048-023-01263-6.
- WANG Q, ZHOU W, ZHANG J, et al. Higher apolipoprotein C-III levels in cerebrospinal fluid are associated with slower cognitive decline in mild cognitive impairment [J]. J Alzheimers Dis, 2019, 67 (3): 961-969. DOI: 10.3233/JAD-181096.
- HOSSEINI H M, SHIRVANI H, AGHAEI F, et al. Ameliorative effects of high intensity interval training and *Lactobacillus rhamnosus* GG protect against tetracycline-induced fatty liver in rats: a gene expression profiling comparative study [J]. EXCLI J, 2022, 21: 991-1006. DOI: 10.17179/excli2022-4791.
- ROMO E Z, ZIVKOVIC A M. Glycosylation of HDL-associated proteins and its implications in cardiovascular disease diagnosis, metabolism and function [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 928566. DOI: 10.3389/fcvm.2022.928566.
- TAO Y, XIONG Y, WANG H, et al. APOC3 induces endothelial dysfunction through TNF- α and JAM-1 [J]. Lipids Health Dis, 2016, 15 (1): 153. DOI: 10.1186/s12944-016-0326-0.
- WANG H, HUANG X, XU P, et al. Apolipoprotein C3 aggravates diabetic nephropathy in type 1 diabetes by activating the renal TLR2/NF- κ B pathway [J]. Metabolism, 2021, 119: 154740. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154740.
- DAI L, CHU S P, WANG Z H, et al. APOC3 promotes TNF- α -induced expression of JAM-1 in endothelial cell via PI3K-IKK2-p65 pathway [J]. Cardiovasc Pathol, 2019, 41: 11-17. DOI: 10.1016/j.carpath.2019.02.005.
- QI Y, CHEN C, LI X, et al. Silencing ApoC3 alleviates LPS-induced acute lung injury by inhibiting TLR signaling pathway [J]. Immunol Res, 2023, 71 (5): 687-697. DOI: 10.1007/s12026-023-09379-z.
- TASKIN E, BAĞCI H, TURAN M K. Investigation of associations between apolipoprotein A5 and C3 gene polymorphisms with plasma triglyceride and lipid levels [J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2023, 69 (3): 415-420. DOI: 10.1590/1806-9282.20221016.
- TANG X J, TANG M, ZHANG Y D, et al. Relationship between apolipoprotein C III gene polymorphism and the levels of serum lipids in male [J]. Chin J Arteriosclerosis, 2011, 19 (7): 561-564.
- JO G, KWAK S Y, KIM J Y, 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. DOI: 10.3390/nu10111595.
- HANH N T H, BINH T Q. APOC3-rs2854116 polymorphism related to hypercholesterolemia in primary school children in Hanoi [J]. VNU J Sci: Med Pharm Sci, 2019, 35 (2): 78-86. DOI: 10.25073/2588-1132/VNUMPS.4138.
- HUSSAIN A, SUN C, SELVIN E, et al. Triglyceride-rich lipoproteins, apolipoprotein C-III, angiopoietin-like protein 3, and cardiovascular events in older adults: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. Eur J Prev Cardiol, 2022, 29 (2): e53-e64. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa152.
- KIM Y R, HONG S H. Influences of -482C>T and 3238G>C polymorphisms of the apolipoprotein C3 gene on prevalence of metabolic syndrome [J]. Genes Genomics, 2016, 38 (9): 857-864. DOI: https://doi.org/10.1007/s13258-016-0431-5.
- ALDOMONTE 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. DOI: 10.1172/JCI19992.
- QU S, SU D, ALDOMONTE J, et al. PPAR[alpha] mediates the hypolipidemic action of fibrates by antagonizing FoxO1 [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 292 (2): E421-E434. DOI: 10.1152/ajpendo.00157.2006.
- 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. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.07.116.

(收稿日期: 2024-06-19)
(本文编辑: 邵文)