

DOI: 10.13376/j.cblls/2019024

文章编号: 1004-0374(2019)02-0166-06

脂蛋白脂酶的调控及在动脉粥样硬化中的作用

何林昊^{1,2}, 王宗保^{2*}, 唐朝克^{1*}

(1 南华大学心血管疾病研究所, 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 医学研究实验中心, 衡阳 421001;

2 南华大学药学院, 湖南省分子靶标新药研究协同创新中心, 衡阳 421001)

摘要: 脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL, EC 3.1.1.34) 是降解甘油三酯 (triglyceride, TG) 的限速酶, 其活性降低是引起高甘油三酯血症的主要原因。LPL 受到众多因素调控, 包括血管生成素样蛋白、载脂蛋白、miRNAs 和 lncRNAs 等。LPL 是影响动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 发生发展的重要因素, 其分布位置不同决定了 LPL 具有促 AS 或抗 AS 作用。该文重点阐述了 LPL 调控机制对 AS 的影响, 有助于进一步揭示 LPL 在脂质代谢及 AS 发生发展中的作用。

关键词: 脂蛋白脂酶; 动脉粥样硬化; miRNA; lncRNA

中图分类号: Q55; R543.5 **文献标志码:** A

Regulation of lipoprotein lipase and its role in atherosclerosis

HE Lin-Hao^{1,2}, WANG Zong-Bao^{2*}, TANG Chao-Ke^{1*}

(1 Institute of Cardiovascular Diseases, Key Laboratory for Atherosclerology of Hunan Province, Medical Research and Experiment Center, University of South China, Hengyang 421001, China;

2 Hunan Collaborative Innovation Center of Molecular Target New Drug Research, School of Pharmaceutical Science, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract: Lipoprotein lipase (LPL, EC 3.1.1.34) is a rate-limiting enzyme and responsible for the degradation of triglyceride (TG). The lower activity LPL is tend to initiate hypertriglyceridemia (HTG). Many factors have been found to regulate the expression and activity of LPL, including angiopoietin-like proteins, apolipoprotein, miRNAs, and lncRNAs. The role of LPL in the development and progression of atherosclerosis (AS) is up to the distribution of LPL. Different LPL distribution results in its different role (promoter or suppressor) in AS. This review aimed to summarize the role of LPL in AS, which may further reveal the role of LPL in lipid metabolism and provide a new target to prevent AS.

Key words: lipoprotein lipase; atherosclerosis; miRNA; lncRNA

脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL, EC 3.1.1.34) 是甘油三酯 (triglyceride, TG) 降解过程中的限速酶, 其主要生物学功能为水解乳糜微粒 (CM) 和极低密度脂蛋白 (VLDL) 中的 TG, 为组织器官提供游离脂肪酸 (FFA) 和甘油。载脂蛋白能直接或间接影响 LPL 功能。血管生成素样蛋白能调节 LPL 蛋白活性或调控 LPL 的表达水平。硫酸乙酰肝素蛋白聚糖 (HPSG) 直接参与 LPL 的活化过程。本研究组及其他课题组发现, 多种微小 RNA (miRNA) 能调节 LPL 活性或调控其表达, 进而影响 AS 的发生发展^[1-5]。

一些长链非编码 RNA (lncRNA) 也能通过多种途径调节 LPL 的功能, 进而影响脂质代谢。动脉粥样硬化 (AS) 是心肌梗死、脑卒中等重大心脑血管疾病的病理基础。LPL 与 AS 的发生发展密切相关, 不同组织或细胞上的 LPL 对 AS 的发生发展具有不同

收稿日期: 2018-10-25; 修回日期: 2018-12-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(81770461)

*通信作者: E-mail: 2671481821@qq.com (王宗保), tangchaoke@qq.com (唐朝克)

影响^[6]。本文重点阐述相关蛋白质和非编码 RNA 对 LPL 的调控以及对 AS 的影响, 为以 LPL 为靶点防治 AS 途径提供理论基础。

1 LPL 的结构与分泌

LPL 是一种合成型蛋白酶, 主要由心肌细胞、骨骼肌细胞、脂肪细胞和巨噬细胞等细胞合成, 属于甘油三酯酶基因家族的糖蛋白, 其相对分子质量为 55×10^3 , 基因位于人 8 号染色体上。LPL 的 N 端包含了一个脂质和肝素结合位点, 一个载脂蛋白 (apolipoprotein, Apos) 的作用位点以及一个能发挥脂解作用的催化三联体 (Ser132-Asp156-His241)^[7]。C 端主要帮助 LPL 形成同源二聚体并稳定保持其生物活性。LPL 的分泌需要多种细胞器以及相关蛋白质的参与: 首先在细胞核周边的粗面内质网上合成的 LPL 单体, 经过脂肪酶成熟因子 1 (LMF1) 折叠形成 LPL 同源二聚体, 再由 Sel1L 适配蛋白介导加工成为 Sel1L-LPL-LMF1 复合物^[8-9]; 复合物转运至高尔基体内进行修饰, 成为具有活性的 LPL, 随后经过分泌囊泡分泌到细胞膜上与硫酸肝素蛋白聚糖 (HSPG) 结合, 在糖基磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1 (GPIHBP1) 的帮助下转移至血管内皮细胞表面发挥脂解功能^[10-11]。

2 LPL 的功能

LPL 的功能具有细胞组织特异性。在毛细血管内皮细胞上, LPL 主要发挥水解血管内 CM 和 VLDL 的作用, 为组织提供游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 和甘油。有研究表明 LPL 水解 TG 后还会产生过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α), 从而发挥抗炎的功能^[12]。这表明毛细血管内皮细胞上的 LPL 在减少脂质蓄积作用的同时也能间接发挥抗炎作用, 抑制 AS 的发生发展。本课题组研究发现, 巨噬细胞上的 LPL 能促进巨噬细胞摄取脂质促使泡沫细胞形成, 导致斑块内脂质蓄积, 加速 AS 发展进程^[13-14]。LPL 能促进脂肪细胞摄取和储存游离脂肪酸, 这是导致肥胖及一切与肥胖相关疾病的重要因素之一^[15]。2018 年, Chang 等^[16] 研究显示, LPL 能调控血浆的白细胞水平, 促进单核细胞分化成巨噬细胞, 同时使巨噬细胞在主动脉聚集导致炎症反应发生, 从而加速 AS 进展。

神经系统中的 LPL 通过将胆固醇和维生素 E 转运至神经元, 维持神经元的存活以及保持其重塑和再生, 在 VLDL 的刺激作用下 LPL 还参与 Neuro-

2A 细胞的分化^[17]。因此, LPL 在神经系统的修复、分化以及再生中具有重要作用。下丘脑中 LPL 能调节小鼠体重并维持糖代谢的稳定, 提示 LPL 可能是糖尿病防治的一个潜在靶点^[18]。综上所述表明, LPL 对维持机体糖脂代谢和能量平衡发挥着重要的作用, 但其具体机制还有待进一步阐明。

3 LPL 表达调控

3.1 载脂蛋白

载脂蛋白是血浆脂蛋白的重要组成部分, 主要作用是运载血浆中的脂质以维持机体脂代谢平衡。载脂蛋白家族包含多个成员, 它们在结构和功能方面存在明显差异。脂质代谢紊乱导致的高脂血症是 AS 的主要病理基础, 家族性高脂血症患者 VLDL 的蓄积与 apoA-V 脂蛋白密切相关。研究表明, 敲除 apoA-V 的 LPL 缺陷小鼠其血浆的 TG 水平显著升高, 但敲除 apoA-V 的正常小鼠的血浆 TG 水平却不受影响^[19]。这表明 apoA-V 可能与 LPL 存在协同作用, 共同降低体内的 TG 水平。进一步的细胞实验发现, 血管内皮细胞上的 apoA-V 能促进 GPIHBP1 与 LPL 结合来抑制 LPL 降解, 且 apoA-V^{-/-}小鼠血浆 TG 水平显著升高, 提示 apoA-V 是维持 LPL 活性的关键因子^[20]。

ApoC-I/III 过表达小鼠极易发生高 TG 血症, 这可能是 apoC-I/III 破坏了 LPL 的结构或者 apoC-I/III 能间接增强血管生成素样蛋白 4 (Angptl4) 表达, 从而抑制 LPL 的活性^[21]。Alvi 等^[22] 证实番茄红素能抑制 apoC-III 与 LPL 结合, 增强 LPL 的活性, 降低血浆 TG 水平, 抑制高甘油三酯血症发生。ApoC-II 能作为辅助因子结合 LPL 形成 apoC-II-LPL 复合物, 增加 LPL 对脂蛋白颗粒的亲水性, 提升 LPL 的脂解功能。载脂蛋白家族中多个成员能直接或间接调节 LPL 的活性, 其中 ApoC-I、ApoC-III 抑制小鼠血管内皮细胞中 LPL 活性, 而 ApoA-V 和 ApoC-II 能增加小鼠内皮细胞中 LPL 表达, 降低血浆中 TG 水平。

3.2 血管生成素样蛋白

血管生成素样蛋白 (angiopoietin-like proteins, Angptls) 与葡萄糖、脂类、能量代谢密切相关, 目前已发现 8 个成员, 即 Angptl1~8。研究表明, Angptl3、Angptl4 和 Angptl8 能影响 LPL 的活性或表达。Angptl3 主要在肝脏中表达, 它与高 TG 血症的发生密切相关。Angptl3 包括两个结构域, 即 N 末端卷曲螺旋结构域和 C 末端纤维蛋白原结构域。N 末端卷曲螺

旋结构域是抑制 LPL 表达并降低 LPL 活性的主要区域,此区域中第 17 位丝氨酸缺失能降低血浆 TG 水平和冠心病发病率,提示 Angptl3 的第 17 位丝氨酸可作为抑制高 TG 血症或防治冠心病的治疗靶点^[23]。Kim 等^[24]发现存在于下丘脑神经元内的 Angptl3 能通过抑制 LPL 活性调控机体的脂质代谢,但这种抑制作用是否与 Angptl3 的 N 末端卷曲螺旋结构域中的第 17 位丝氨酸相关仍然未知。

Angptl4 与 Angptl3 拥有相似的 N 末端卷曲螺旋结构域和 C 末端纤维蛋白原结构域,不同的是,Angptl4 包含二硫键,并能在人体各组织内广泛表达。研究发现禁食状态下,脂肪细胞/组织内的 Angptl4 的 N 末端卷曲螺旋域能结合 LPL,抑制肝素刺激 LPL 活化这一过程^[25]。Angptl4 能促进脂肪细胞高尔基体内 PCSK3/furin 诱导下的 LPL 分解,加速 LPL 降解^[26]。体外实验中,加入胰岛素能显著增加星形胶质细胞中 LPL 含量,降低 Angptl4 表达水平,提示胰岛素可能抑制 Angptl4,促进 LPL 分泌至血管内皮细胞,发挥水解 TG 功能^[27]。

人类 Angpt8 只在肝脏特异性表达,它与糖脂代谢密切相关。Angpt8 缺乏 N 末端卷曲螺旋结构域和 C 末端纤维蛋白原样结构域。Angpt8 可以直接影响 LPL 活性或者其 N 端结构的改变可以刺激 Angptl3 活化,协同 Angptl3 抑制 LPL 活性,导致 TG 水平的升高^[28]。动物实验证实,Angpt8 的阻断剂能上调 LPL 活性,降低小鼠血浆 TG 水平^[29]。Angpt8 能增加 Angptl3 与 LPL 的亲合力,增强 Angptl3 对 LPL 的抑制作用,而 Angptl3 的 N 端卷曲螺旋结构域能够与 Angptl8 相互作用,促进 Angptl8 分泌,下调 LPL 表达^[30]。Luo 等^[31]发现,血浆 apoC-III 浓度较高的心血管疾病患者体内的 Angptl8 水平显著降低,提示 ApoC-III 能降低 Angptl8 的水平进而调控 LPL 水解甘油三酯的功能,导致心血管疾病的发生。综上所述,Angptls 家族中的 Angptl3、Angptl4 和 Angptl8 能直接抑制或通过协同作用共同抑制 LPL 的表达,导致高 TG 血症发病率增加,加重 AS 的发生发展。

3.3 硫酸乙酰肝素蛋白聚糖

硫酸乙酰肝素蛋白聚糖 (heparan sulfate proteoglycan, HSPG) 是在体内多种细胞表面以及细胞外基质广泛表达的大分子糖蛋白。HSPG 是 LPL 脂代谢过程中非常重要的辅助因子,当 LPL 从实质细胞内分泌至细胞膜后,HSPG 通过与 LPL 的肝素结合区结合使成熟的 LPL 从细胞膜转移至细胞间质并稳定其活

性,随后 LPL 和 GPIIb/IIIa 结合发挥脂解作用。这表明,HSPG 在 LPL 转移过程中扮演“船夫”的角色,其结构破坏将阻碍 LPL 转移至内皮细胞^[32]。临床研究表明,HSPG 与炎症因子密切相关,它能调节多种炎症因子的表达,而炎症因子又能影响 LPL 活性和表达水平^[33]。巨噬细胞内 LPL 可增加 ox-LDL 摄取,ox-LDL 的增加促进巨噬细胞泡沫化的同时也能促使 HSPG 降解,诱导血管内皮细胞自噬和凋亡,加速 AS 进展^[34],提示 HSPG 可能通过调控炎症因子表达影响 LPL 水平及活性,炎症因子水平的改变能使 HSPG 活性降低,影响血浆脂质的水平。

3.4 MiRNAs与LncRNAs

MiRNAs 是一类含有 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,通过结合靶基因 3' 非翻译区 (3' UTR) 在转录水平调控靶基因表达。本实验组前期研究发现 miR-467b、miR-27a/b 和 miR-590 通过靶向沉默 LPL 减少 THP-1 巨噬细胞内的胆固醇含量^[35]。在成熟的树突状细胞中,miR-29a 通过靶向沉默 LPL 抑制 LPL 的表达^[36]。MiR-134 通过结合 Angptl4 的 3' UTR 抑制 Angptl4 的表达,升高 THP-1 巨噬细胞内的 LPL 水平,使细胞内脂质蓄积导致 AS 发生。MiR-186 作用于胱硫醚- γ -裂解酶 (CSE) mRNA 的 3' UTR,降低 CSE 表达的同时抑制其活性,阻碍 LPL 降解而升高 LPL 的水平,导致 THP-1 巨噬细胞内脂质蓄积^[14]。

LncRNAs 是长度大于 200 个核苷酸且不参与蛋白质翻译过程的长链 RNA 分子。2017 年,Mazidi 等^[37]研究表明,哺乳动物肝脏内存在调节脂质平衡的 lncRNA LSTR,它能增加 apoC-II 表达,升高 LPL 表达水平加快 TG 水解,抑制 AS 发生发展。棕色脂肪组织中的 lncRNA AK079912 对脂肪细胞的分化至关重要,过表达或敲除 AK079912 都影响 LPL 的表达水平,但具体机制还有待进一步探索^[38]。臀部脂肪组织内的 lncRNA HOTAIR 作为调节前脂肪细胞分化的关键因子能显著上调 LPL 表达^[39]。上述研究表明,lncRNAs 可能通过 apo 家族的相关蛋白质或一些相关的炎症因子间接调节 LPL 水平,但它们是否能直接调控 LPL 尚未阐明。

4 LPL对AS的影响

LPL 在 AS 的发生中扮演着重要的角色,一方面毛细血管内皮细胞上的 LPL 能作为关键的水解酶参与脂质分解,通过水解 CM 和 VLDL,发挥抗 AS 的作用;另一方面,LPL 能协助巨噬细胞摄取脂质

使巨噬细胞内的脂质蓄积, 促进泡沫细胞的形成和AS的发生发展。高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)是典型的TG代谢异常疾病, 同时, 也是AS发生发展的独立危险因素。Wright等^[40]对HTG血症患者进行LPL基因筛查, 发现患者多发生第318或第291位的天冬酰胺突变成丝氨酸。Ooi等^[41]发现LPL第188位甘氨酸突变成谷氨酸或第194位异亮氨酸突变成苏氨酸能抑制包含VLDL或中密度脂蛋白(IDL)的apoB-100代谢, 并抑制VLDL水解转化成IDL, 导致HTG的发生。这些结果表明, 基因的改变能直接抑制LPL的脂解功能或通过抑制一些荷脂的载脂蛋白代谢导致HTG发生, 促进AS进程。

家族性高乳糜微粒血症(familial hyperchylomicronemia, FCS)是罕见的常染色体隐性疾病^[42], 因患者体内LPL缺乏或者功能下降导致血浆中TG和CM浓度升高, 加重AS发展。研究表明, LPL第418位半胱氨酸突变为酪氨酸或第421位谷氨酸突变为赖氨酸能抑制LPL与GPIHBP1结合, 使LPL无法转移到血管内皮上, 导致FCS发生^[43]。

5 治疗

LPL缺陷能升高血浆TG水平, 引发冠心病、FCS等一系列与AS相关的疾病。合理的饮食能在一定程度上防治AS, 而纤维酸类药物对AS的治疗效果更佳。降糖药非诺贝特属于纤维酸类药物, 在PPAR α 的介导下能拮抗ApoC-III对LPL的抑制作用, 增强LPL的活性, 进而调控AS的发生发展。实验证实, 阿卡波糖能抑制小鼠餐后血糖升高以及增加胰岛素的敏感性, 同时, 增加糖尿病小鼠心脏内LPL活性, 这揭示了阿卡波糖经LPL介导治疗糖尿病性心血管疾病的机制^[44]。NO-1886是LPL的激活剂, 能诱导脂肪组织中的LPL表达并抑制Angptl4的表达, 降低血浆TG水平。C10及其衍生物C10d对LPL的激活能力强于NO-1886^[45], 提示C10或C10d能成为更有效的LPL激活剂。西洛他唑是III型磷酸二酯酶抑制剂, 能增加糖尿病小鼠体内LPL的活性降低血浆TG水平, 提升高密度胆固醇水平, 提示西洛他唑一方面促进脂肪水解发挥降血脂功能; 另一方能促进胆固醇逆向转运从而维持胆固醇代谢的稳定, 防止AS的发生。甘草酸能升高内源性脂肪组织内的PPAR γ 和LPL水平, 临床发现口服100 mg/kg甘草酸能改善胰岛素抵抗, 并诱导内源性脂肪组织PPAR γ 和LPL的表达^[46],

表明甘草提取物可能成为一种新的治疗AS的重要物质。最近研究表明, 细胞治疗可能成为改善LPL缺陷的潜在手段, 对LPL缺陷的裸鼠进行皮下注射前脂肪细胞株, 发现注射部位周边组织的LPL表达水平升高, 提示前脂肪细胞株注射可能为治疗LPL缺乏症开辟新的途径^[47]。

6 小结与展望

LPL能通过多种途径调节各种生理进程。一方面, LPL能水解脂蛋白中的TG发挥抗AS作用; 另一方面, 巨噬细胞上LPL促进脂质的摄取, 具有促AS作用。存在于不同组织和器官的LPL对脂代谢紊乱相关的疾病具有不同影响。因此, LPL在AS的发生中具有双重作用, 这取决于LPL的分布位置。LPL缺陷导致脂代谢紊乱相关疾病的发生, 也破坏正常的生理代谢平衡, 故有关其缺陷的治疗尤为重要。Gadek等^[48]将外源性的LPL基因注入横纹肌内能有效治疗LPL缺陷。Stahel等^[49]发现, 饮食中碳水化合物的比例影响肠道LPL的分泌。自由基能够氧化脂质导致AS形成, 增加自由基的清除能恢复LPL的活性, 用于治疗餐后所致的HTG。但如何解决自由基的清除对于人体产生的不利影响, 外源性注入LPL基因是否影响人体其他的代谢过程以及改变膳食结构是否能有效治疗餐后所致的HTG, 这些问题的解决将为AS及其他脂代谢紊乱相关疾病提供最佳的防治途径。

[参 考 文 献]

- [1] Xie W, Li L, Zhang M, et al. MicroRNA-27 prevents atherosclerosis by suppressing lipoprotein lipase-induced lipid accumulation and inflammatory response in apolipoprotein E knockout mice. *PLoS One*, 2016, 11: e0157085
- [2] Yang Y, Pan Q, Sun B, et al. miR-29b targets *LPL* and *TDG* genes and regulates apoptosis and triglyceride production in MECs. *DNA Cell Biol*, 2016, 35: 758-65
- [3] Tian GP, Chen WJ, He PP, et al. MicroRNA-467b targets *LPL* gene in RAW 264.7 macrophages and attenuates lipid accumulation and proinflammatory cytokine secretion. *Biochimie*, 2012, 94: 2749-55
- [4] Chen T, Li Z, Tu J, et al. MicroRNA-29a regulates pro-inflammatory cytokine secretion and scavenger receptor expression by targeting *LPL* in oxLDL-stimulated dendritic cells. *FEBS Lett*, 2011, 585: 657-63
- [5] Tian GP, Tang YY, He PP, et al. The effects of miR-467b on lipoprotein lipase (*LPL*) expression, pro-inflammatory cytokine, lipid levels and atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443: 428-34

- [6] Clee SM, Bissada N, Miao F, et al. Plasma and vessel wall lipoprotein lipase have different roles in atherosclerosis. *J Lipid Res*, 2000, 41: 521-31
- [7] Dugi KA, Dichek HL, Talley GD, et al. Human lipoprotein lipase: the loop covering the catalytic site is essential for interaction with lipid substrates. *J Biol Chem*, 1992, 267: 25086-91
- [8] Neher S, Babilonia-Rosa M, Broadwell L. Proteomic identification of novel LMF1 partners: defining the LPL maturation complex. *FASEB J*, 2016, 30: 1_supplement, 1132.11
- [9] Doolittle MH, Ehrhardt N, Péterfy M. Lipase maturation factor 1: structure and role in lipase folding and assembly. *Curr Opin Lipidol*, 2010, 21: 198-203
- [10] 张昕, 王宗保, 唐朝克. 不同组织内脂蛋白脂酶的调节研究新进展. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 6: 630-4
- [11] Sha H, Sun S, Francisco AB, et al. The ER-associated degradation adaptor protein Sel1L regulates LPL secretion and lipid metabolism. *Cell Metab*, 2014, 20: 458-70
- [12] Ziouzenkova O, Perrey S, Asatryan L, et al. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins generates PPAR ligands: evidence for an anti-inflammatory role for lipoprotein lipase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 2730-5
- [13] Yao Y, Zhang X, Chen H P, et al. MicroRNA-186 promotes macrophage lipid accumulation and secretion of pro-inflammatory cytokines by targeting cystathionine γ -lyase in THP-1 macrophages. *Atherosclerosis*, 2016, 250: 122-32
- [14] 成海鹏, 尹卫东, 唐朝克. 脂蛋白脂酶降解与代谢异常性疾病. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25: 513-8
- [15] Min S K, Ying W, Rodrigues B. Lipoprotein lipase mediated fatty acid delivery and its impact in diabetic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821: 800-8
- [16] Chang CL, Garcia-Arcos I, Nyrén R, et al. Lipoprotein lipase deficiency impairs bone marrow myelopoiesis and reduces circulating monocyte levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38: 509-19
- [17] Paradis E, Clement S, Julien P, et al. Lipoprotein lipase affects the survival and differentiation of neural cells exposed to very low density lipoprotein. *J Biol Chem*, 2003, 278: 9698-705
- [18] Laperrousaz E, Moullé VS, Denis RG, et al. Lipoprotein lipase in hypothalamus is a key regulator of body weight gain and glucose homeostasis in mice. *Diabetologia*, 2017, 60: 1314-24
- [19] Hubacek JA. Apolipoprotein A5 fifteen years anniversary: lessons from genetic epidemiology. *Gene*, 2016, 592: 193-9
- [20] Sharma V, Forte TM, Ryan RO. Influence of apolipoprotein A-V on the metabolic fate of triacylglycerol. *Curr Opin Lipidol*, 2013, 24: 153-9
- [21] Larsson M, Vorrso E, Talmud P, et al. Apolipoproteins C-I and C-III inhibit lipoprotein lipase activity by displacement of the enzyme from lipid droplets. *J Biol Chem*, 2013, 288: 33997-4008
- [22] Alvi SS, Ansari IA, Ahmad MK, et al. Lycopene amends LPS induced oxidative stress and hypertriglyceridemia via modulating PCSK-9 expression and Apo-CIII mediated lipoprotein lipase activity. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 1082-93
- [23] Ge H, Cha JY, Gopal H, et al. Differential regulation and properties of angiotensin-like proteins 3 and 4. *J Lipid Res*, 2005, 46: 1484-90
- [24] Kim HK, Shin MS, Youn BS, et al. Regulation of energy balance by the hypothalamic lipoprotein lipase regulator Angptl3. *Diabetes*, 2015, 64: 1142-53
- [25] Sukonina V, Lookene A, Olivecrona T, et al. Angiotensin-like protein 4 converts lipoprotein lipase to inactive monomers and modulates lipase activity in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 17450-5
- [26] Dijk W, Ruppert PMM, Oost LJ, et al. Angiotensin-like 4 promotes the intracellular cleavage of lipoprotein lipase by PCSK3/furin in adipocytes. *J Biol Chem*, 2018, 293: 14134-45
- [27] Vienberg SG, Kleinridders A, Suzuki R, et al. Differential effects of angiotensin-like 4 in brain and muscle on regulation of lipoprotein lipase activity. *Mol Metab*, 2015, 4: 144-50
- [28] Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841: 919-33
- [29] Gusarova V, Banfi S, Alexabrou CA, et al. ANGPTL8 blockade with a monoclonal antibody promotes triglyceride clearance, energy expenditure and weight loss in mice. *Endocrinology*, 2017, 158: 1252-9
- [30] Chi X, Britt EC, Shows HW, et al. ANGPTL8 promotes the ability of ANGPTL3 to bind and inhibit lipoprotein lipase. *Mol Metab*, 2017, 6: 1137-49
- [31] Luo M, Su X, Yi Y, et al. Apolipoprotein CIII may mediate the impacts of angiotensin-like protein 8 on triglyceride metabolism. *Lipids Health Dis*, 2018, 17: 160
- [32] Pillarisetti S, Paka L, Sasaki A, et al. Endothelial cell heparanase modulation of lipoprotein lipase activity. Evidence that heparan sulfate oligosaccharide is an extracellular chaperone. *J Biol Chem*, 1997, 272: 15753-9
- [33] Parish CR. The role of heparan sulphate in inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6: 633-43
- [34] Osterholm C, Folkersen L, Lengquist M, et al. Increased expression of heparanase in symptomatic carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2013, 226: 67-73
- [35] Lan G, Xie W, Li L, et al. MicroRNA-134 activates lipoprotein lipase-mediated lipid accumulation and inflammatory response by targeting angiotensin-like 4 in THP-1 macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 472: 410-7
- [36] Davies BS, Beigneux AP, Fong LG, et al. New wrinkles in lipoprotein lipase biology. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23: 35-42
- [37] Mazidi M, Penson P, Gluba-Brzozka A, et al. Relationship between long noncoding RNAs and physiological risk factors of cardiovascular disease. *J Clin Lipidol*, 2017, 11: 617-23
- [38] Xiong Y, Yue F, Jia Z, et al. A novel brown adipocyte-enriched long non-coding RNA that is required for brown adipocyte differentiation and sufficient to drive thermogenic gene program in white adipocytes. *Biochim Biophys Acta*,

- 2018, 863: 409-19
- [39] Divoux A, Karastergiou K, Xie H, et al. Identification of a novel lncRNA in gluteal adipose tissue and evidence for its positive effect on preadipocyte differentiation. *Obesity*, 2014, 22: 1781-5
- [40] Wright WT, Young IS, Nicholls DP, et al. Genetic screening of the LPL gene in hypertriglyceridaemic patients. *Atherosclerosis*, 2008, 199: 187-92
- [41] Ooi EM, Russell BS, Olson E, et al. Apolipoprotein B-100-containing lipoprotein metabolism in subjects with lipoprotein lipase gene mutations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32: 459-66
- [42] Slitine NEI, Bennaoui F, Louachama O, et al. Lipoprotein lipase (LPL) gene mutation: a first report in children. *Int J Pediatrics*, 2017, 5: 5839-42
- [43] Voss CV, Davies BS, Tat S, et al. Mutations in lipoprotein lipase that block binding to the endothelial cell transporter GPIHBP1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 7980-4
- [44] Picard F, Deshaies Y. Postprandial serum lipids and tissue lipoprotein lipase are acutely altered in rats by the α -glucosidase inhibitor acarbose. *Horm Metab Res*, 1996, 28: 377-80
- [45] Geldenhuys WJ, Aring D, Sadana P. A novel Lipoprotein lipase (LPL) agonist rescues the enzyme from inhibition by angiopoietin-like 4 (ANGPTL4). *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 2163-7
- [46] Yoke Yin C, So Ha T, Abdul Kadir K. Effects of glycyrrhizic acid on peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), lipoprotein lipase (LPL), serum lipid and HOMA-IR in rats. *PPAR Res*, 2010, 2010: 530265
- [47] Wu W, Yin Y, Zhong J, et al. Cell therapy could be a potential way to improve lipoprotein lipase deficiency. *Lipids Health Dis*, 2017, 16: 189
- [48] Gadek KE, Wang H, Hall MN, et al. Striated muscle gene therapy for the treatment of lipoprotein lipase deficiency. *PLoS One*, 2018, 13: e0190963
- [49] Stahel P, Xiao C, Lewis GF. Control of intestinal lipoprotein secretion by dietary carbohydrates. *Curr Opin Lipidol*, 2018, 29: 24-9