

DOI: 10.13376/j.cbls/2022037

文章编号: 1004-0374(2022)03-0314-10

# 运动、冷暴露与饮食通过ANGPTL3-4-8模型 调控血脂代谢的研究进展

陈志敏<sup>1</sup>, 翁锡全<sup>1\*</sup>, 王朝格<sup>1,2</sup>, 林宝璇<sup>3</sup>, 黄嘉雯<sup>1</sup>, 元宇<sup>1\*</sup>

(1 广州体育学院, 广州 510500; 2 上海体育学院, 上海 200438; 3 武汉体育学院, 武汉 430079)

**摘要:** 脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 是水解脂蛋白中甘油三酯的关键限速酶。血管生成素样蛋白 (angiotensin-like proteins, ANGPTLs) 中的成员 ANGPTL3、4、8 被认为可通过调节 LPL 的活性进而调控血脂代谢与脂质分布, 而运动、冷暴露与饮食均能影响 ANGPTLs。该文梳理相关文献发现, 国内较少关于运动、冷暴露与饮食通过 ANGPTLs 影响血脂代谢的相关研究报道, 因此在综述 ANGPTL3、4、8 在血脂代谢中的生理生化作用以及三者相互作用机制的基础上, 介绍运动、冷暴露与饮食对它们的影响和 ANGPTL3-4-8 模型。同时, 提出运动、冷暴露与饮食通过 ANGPTL3-4-8 模型改善血脂异常的可能机制, 为冷暴露与限制饮食下运动改善血脂异常的机制研究提供方向, 也为血脂异常的运动防治提供理论依据。

**关键词:** 运动; 冷暴露; 限制饮食; 血管生成素样蛋白; 血脂代谢

**中图分类号:** R589 **文献标志码:** A

## Research progress of exercise, cold exposure and diet in regulating blood lipid metabolism by ANGPTL3-4-8 model

CHEN Zhi-Min<sup>1</sup>, WENG Xi-Quan<sup>1\*</sup>, WANG Chao-Ge<sup>1,2</sup>, LIN Bao-Xuan<sup>3</sup>, HUANG Jia-Wen<sup>1</sup>, YUAN Yu<sup>1\*</sup>

(1 Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China; 2 Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China; 3 Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China)

**Abstract:** Lipoprotein lipase (LPL) is the key rate-limiting enzyme for the hydrolysis of triglycerides in lipoproteins. The members of angiotensin-like proteins (ANGPTLs), ANGPTL3, 4, and 8, are considered to adjust the activity of LPL to regulate blood lipid metabolism and lipid distribution. And exercise, cold exposure, and diet can impact ANGPTLs. However, few domestic researches were reported on the effect of exercise, cold exposure and diet on blood lipid metabolism by ANGPTLs. This review introduces the effects of exercise, cold exposure and diet on ANGPTL3, 4 and 8 and the ANGPTL3-4-8 model, and possible mechanisms on their improvement of dyslipidemia and forward suggestions for further research are also discussed.

**Key words:** exercise; cold exposure; restricted diet; angiotensin-like protein; blood lipid metabolism

血脂异常是指体内脂蛋白的代谢异常, 主要包括总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 升高和 (或) 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 降低<sup>[1]</sup>。大量研究表明, 血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 发展的诱发因素<sup>[2-4]</sup>。血管生成素样蛋白

(angiotensin-like proteins, ANGPTLs) 可通过调节代谢组织和循环中脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase,

收稿日期: 2021-09-08; 修回日期: 2021-11-22

基金项目: 广东省省级(基础研究及应用研究)重大项目(2016KZDXM034); 2019年广东省普通高校特色创新类项目(2019KTSCX081)

\*通信作者: E-mail: xqweng2003@163.com (翁锡全); yuanyumail@126.com (元宇)

LPL) 的活性, 从而调节 TG 的代谢和分布。通常认为运动可以改善血脂异常, 而近年来研究发现运动和冷暴露可促进白色脂肪棕色化, 这为进一步促进血脂代谢提供了研究基础。目前研究发现运动、冷暴露与饮食均能影响 ANGPTLs 进而调节血脂代谢, 因而 ANGPTLs 之间的相互影响以及外部干预方式成为改善肥胖及相关代谢疾病(如血脂异常、糖尿病和心血管疾病等)的新靶点。2021年, 有学者还认为 ANGPTLs 可能不仅仅调节血脂代谢, 因为它们可能通过调节脂肪组织和底物运输来参与全身能量的平衡<sup>[5]</sup>。目前, 国内较少关于运动、冷暴露与饮食通过 ANGPTLs 影响血脂代谢的相关研究报道, 因此, 本文通过对国内外文献进行梳理, 阐述了 ANGPTL3、4、8 在血脂代谢中的生理生化作用以及三者相互作用的机制, 同时分别介绍了运动、冷暴露与饮食对它们的影响和 ANGPTL3-4-8 模型, 并提出运动、冷暴露与饮食通过 ANGPTL3-4-8 模型改善血脂代谢的可能机制, 为研究冷暴露与限制饮食下运动改善血脂异常的机制提供了方向。

## 1 ANGPTL3、4、8

### 1.1 ANGPTL3、4、8与LPL

ANGPTLs 是一个结构类似于血管生成素的蛋白质家族, 该家族目前有 8 个成员 (ANGPTL1~8), 其中 ANGPTL1~7 具有相同的结构并具有不同的生理功能, 在血管生成、干细胞扩增、炎症、组织重塑和血脂代谢等方面都起着重要作用<sup>[6]</sup>。ANGPTL8 与 ANGPTL3 和 ANGPTL4 约有 20% 的同源性, 而与 ANGPTLs 中其他成员同源性不高, 是家族中的一个非典型的新成员。ANGPTL3、4、8 三者的协同作用在血脂代谢中起关键作用, 可通过调节 TG 水解过程中关键限速酶 LPL 的活性, 进而调节血脂代谢<sup>[7]</sup>。

脂蛋白脂肪酶 (LPL) 是脂肪细胞、心肌细胞、骨骼肌细胞、乳腺细胞以及巨噬细胞等实质细胞合成和分泌的一种糖蛋白, 是脂蛋白中 TG 代谢途径的限速酶。LPL 的作用机制为催化富含 TG 的乳糜微粒 (chylomicron, CM)、极低密度脂蛋白胆固醇 (very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C) 等脂质颗粒, 使其分解成游离脂肪酸 (free fatty acids, FFAs) 和甘油二酯 (diacylglycerol, DAG), 为组织提供能量所需的底物, 抑制 LPL 活性则促进 FFAs 和 DAG 再酯化为 TG 储存在脂肪组织<sup>[8]</sup>。LPL 主要分布在脂肪、骨骼肌、心肌等组织器官附近的小毛细

血管内皮细胞管腔面, 研究认为 LPL 的相对活性能够控制不同组织中(脂肪、骨骼肌、心肌等)脂蛋白衍生的脂肪酸 (fatty acids, FAs) 存储和氧化<sup>[9]</sup>。因此, 在一定范围内, 通常认为提高 LPL 的活性是有益的, 因为它可以降低循环中的 TG。而 LPL 的表达与活性不但受 ANGPTLs<sup>[10-11]</sup>、激素<sup>[12]</sup>、转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )<sup>[13]</sup> 和载脂蛋白<sup>[14]</sup> 等的调节, 还受运动<sup>[15]</sup>、摄食<sup>[10]</sup> 等因素的影响。

### 1.2 ANGPTL3

ANGPTL3 主要由肝脏和脂肪分泌, 在肝脏中表达最高, 于 1999 年被鉴定<sup>[16]</sup>。而后 Koishi 等<sup>[17]</sup> 发现, ANGPTL3 基因突变的 KK/San 小鼠出现低血脂, 初步揭示了 ANGPTL3 的作用。随后研究发现, 食物可诱导 ANGPTL3 高表达<sup>[18]</sup>。Wang 等<sup>[19]</sup> 发现 ANGPTL3 基因敲除 (ANGPTL3<sup>-/-</sup>) 小鼠餐后血浆中 LPL 活性显著高于正常小鼠, 这表明 ANGPTL3 是 LPL 抑制剂。在人体中, 缺乏 ANGPTL3 的受试者其主要的血浆脂蛋白组分中的胆固醇水平均降低, TG 显著降低<sup>[20]</sup>, 且 ANGPTL3 的功能丧失或突变已被证明会导致家族性联合低脂血症<sup>[21-22]</sup>。此外, 还有研究报道 ANGPTL3 缺乏的小鼠表现出低 TG 血症以及循环 LPL 活性升高, 且这种低 TG 血症在摄食状态下更严重<sup>[23]</sup>。其原因是 ANGPTL3 的缺乏无法抑制循环 TG 进入心脏和棕色脂肪 (brown adipose tissue, BAT), 也无法促进摄食状态下白色脂肪 (white adipose tissue, WAT) 中 TG 的存储<sup>[19]</sup>。此外, ANGPTL3 还能抑制内皮脂肪酶 (endothelial lipase, EL) 的活性<sup>[24]</sup>。研究表明, ANGPTL3 突变可提高 EL 的活性, 导致 HDL-C 水平降低, 这是另一个 ANGPTL3 调控血脂的证据<sup>[25]</sup>。这些证据表明, ANGPTL3 的缺乏/缺失可降低血脂, 是高脂血症治疗的靶点。2021年, 重组人单克隆抗体 Evinacumab 获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市。Evinacumab 是一种 ANGPTL3 抑制剂, 该药物可治疗纯合子家族性高胆固醇血症、难治性高胆固醇血症和严重的高 TG 血症, 并作为其他降低 LDL-C 疗法的辅助疗法, 这进一步证明了 ANGPTL3 的药用开发价值<sup>[26]</sup>。

### 1.3 ANGPTL4

ANGPTL4 又被称为 FIAF (fasting-induced adipose factor)<sup>[27]</sup>、PGAR (PPAR $\gamma$  angiopoietin-related protein)<sup>[28]</sup> 等, 与 ANGPTL3 通过食物诱导相反, ANGPTL4 最早被认为是限食诱导脂肪因子, 在肝脏和脂肪中

表达最高。限食能诱导 WAT 中 ANGPTL4 表达的升高并抑制 LPL 活性,防止 TG 进入脂肪组织进行储存;ANGPTL4 抑制非酯化脂肪酸 (nonesterified fatty acids, NEFAs) 的释放而后被下层组织 (包括脂肪组织、骨骼肌和心肌) 吸收,为其他组织提供充足的供能物质<sup>[29]</sup>。研究表明,高脂喂养会下调小鼠血浆 ANGPTL4 水平,这可能有助于促进血浆 TG 进入外周组织,从而最大限度地减少小鼠肝脏脂肪和血脂的积累<sup>[27]</sup>。Kim 等<sup>[30]</sup>给小鼠下丘脑注射 ANGPTL4,发现其可通过抑制下丘脑腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 的活性来抑制食物摄入和体重增加。Xu 等<sup>[31]</sup>在小鼠中发现,ANGPTL4 减少可降低血糖并改善葡萄糖耐量,但会诱发高脂血症。这些证据都表明,ANGPTL4 在脂代谢中有着重要的作用。此外,研究发现,在脂肪组织中,PPARs 的协同诱导可调控 ANGPTL4 的表达<sup>[32-34]</sup>。Ruppert 等<sup>[35]</sup>研究认为,人类脂肪组织中 ANGPTL4 的水平因限食而增加的原因可能是,通过增加血浆皮质醇和 FFAs 以及减少血浆胰岛素导致 LPL 活性降低。但无论如何,ANGPTL4 对 LPL 的抑制是可逆的<sup>[36]</sup>。与 ANGPTL3 缺陷小鼠相似,ANGPTL4 缺陷小鼠也表现出低 TG 血症以及循环中 LPL 活性增加,但后者在限食状态下表现出更严重的低 TG 血症<sup>[23]</sup>。此外,研究显示,ANGPTL4 功能缺失等位基因携带者的 TG 水平比不携带者低 35%,这些突变也与冠状动脉疾病风险有关<sup>[37]</sup>。

#### 1.4 ANGPTL8

ANGPTL8 又被称为 RIFL (refeeding induced in fat and liver)<sup>[38]</sup>、Betatrophin<sup>[39]</sup> 和 Lipasin<sup>[40]</sup> 等,主要在肝脏和脂肪组织中表达。2013 年,哈佛大学 Yi 等<sup>[39]</sup>提出,ANGPTL8 能促进小鼠胰岛细胞增殖,并因此为 ANGPTL8 提出了一个替代名称——Betatrophin。然而,其他研究人员很快证明 ANGPTL8 和胰岛细胞增殖之间的联系是错误的<sup>[41-42]</sup>。由于新数据极大地质疑了 ANGPTL8 促进胰岛  $\beta$  细胞增殖的能力,因此其作为 2 型糖尿病疗法的潜在用途被抛弃。虽然其他人体研究也显示 ANGPTL8 与胰岛素呈正相关<sup>[43]</sup>,而 Yi 等<sup>[44]</sup>重复实验后也未能发现 ANGPTL8 能促进小鼠胰岛细胞的增殖,因此撤回了原始论文。实验表明,肥胖自发突变的纯合子小鼠 (ob/ob 小鼠) 和糖尿病小鼠模型 (db/db 小鼠) 中 ANGPTL8 水平均升高<sup>[39]</sup>。而在人体中,ANGPTL8 是 2 型糖尿病独立预测因子<sup>[45]</sup>,2 型糖尿病患者

循环 ANGPTL8 显著增加<sup>[45-46]</sup>;此外,研究发现,1 型糖尿病患者循环 ANGPTL8 水平也比健康对照组高<sup>[47]</sup>。Meta 分析表明肥胖人群的循环 ANGPTL8 水平也升高<sup>[48]</sup>,这侧面验证了肥胖与因胰岛素抵抗而出现的 2 型糖尿病密切相关。众所周知,餐后输送到脂肪组织的 TG 应增加,而在缺乏 ANGPTL8 的小鼠中这个现象却消失了,因此 ANGPTL8 敲除 (ANGPTL8<sup>-/-</sup>) 小鼠无法补充 TG 至脂肪组织中储存<sup>[49]</sup>。尽管 ANGPTL8<sup>-/-</sup> 小鼠中 TG 代谢发生了重大变化,但没有检测到葡萄糖代谢的缺陷<sup>[49]</sup>。而通过尾静脉注射腺病毒载体在小鼠肝脏中过度表达 ANGPTL8,可导致血清 TG 水平显著升高<sup>[40]</sup>。这些证据表明,ANGPTL8 促进脂肪的形成。但也有研究结果与其相矛盾,发现 BAT 可以产生 ANGPTL8 并引起 WAT 棕色化<sup>[50]</sup>,这可能是因为在不同类型的脂肪组织中 ANGPTL8 的功能也不相同。另外有研究发现,ANGPTL8 不但与脂肪形成有关,和自噬也有关,其可独立或替代 LPL 对脂代谢进行调控,敲除 ANGPTL8 会显著降低脂肪的形成和脂肪细胞中 TG 的含量<sup>[51]</sup>。

#### 1.5 ANGPTL3、4、8相互作用与ANGPTL3-4-8模型

Quagliarini 等<sup>[52]</sup>发现单独表达 ANGPTL3 的小鼠血浆 TG 水平没有变化,而与 ANGPTL8 共表达时则导致高 TG 血症,且循环的 ANGPTL3 减少,原因可能是 ANGPTL3 会与 ANGPTL8 结合形成复合物;此外,ANGPTL8 的表达变化对 ANGPTL3<sup>-/-</sup> 小鼠 TG 代谢没有显著影响,提示 ANGPTL8 对 TG 代谢的影响与 ANGPTL3 紧密相关;该研究还发现,ANGPTL8 和 ANGPTL3 的 N 端形成复合物,抑制 LPL 活性进而调控 TG 代谢<sup>[52]</sup>。ANGPTL3/8 对 LPL 活性的抑制作用显著强于单独的 ANGPTL3 或 ANGPTL8<sup>[53]</sup>。Zhang<sup>[54]</sup>报道称,注射 ANGPTL8 单克隆抗体的小鼠,其餐后心肌和骨骼肌中 LPL 的活性明显提升;基于这项发现,该报道提出 ANGPTL3、ANGPTL4 和 ANGPTL8 共同调节 TG 在机体内的分布。在人血清中,餐后 ANGPTL3/8 和 ANGPTL4/8 复合物均会升高,这些复合物与 HDL 呈负相关,与其他血脂呈正相关<sup>[55]</sup>。此外,研究还发现,ANGPTL3/8 抑制 LPL 活性的能力比单独的 ANGPTL3 要强 100 倍以上,而 ANGPTL4/8 抑制 LPL 活性的能力则不到单独的 ANGPTL4 的 1%。但是,由于 ANGPTL4 和 ANGPTL3/8 对 LPL 的抑制程度相当,因此在同一部位同时表达 ANGPTL4 和 ANGPTL3/8 时,难以说明 LPL 抑制的来源<sup>[55]</sup>。一个有趣的现象是,

在肝脏中 ANGPTL8 通过内分泌的方式运输至氧化组织并抑制氧化组织中血管的 LPL 活性, 而在脂肪组织中 ANGPTL8 通过抑制 ANGPTL4 的自分泌或旁分泌来增强 LPL 活性; 这些联合作用是为了迅速补充 TG 的储存, 让机体有足够的能量坚持到下一次进食<sup>[56]</sup>。

通过现有文献的分析, ANGPTL3、4、8 的生理功能均是抑制 LPL 的活性, 任何一个缺乏(过表达)都将导致低甘油三酯血症(高甘油三酯血症), 那么机体为何进化出三个功能相似的基因来抑制同一种酶呢? 2016 年, ANGPTL3-4-8 模型被提出<sup>[54]</sup>。根据该模型, ANGPTL8 通过内分泌的方式激活 ANGPTL3 来抑制心脏和骨骼肌中 LPL 的活性, 而细胞内和循环中的 ANGPTL4 则抑制 WAT 中 LPL 的活性。在限食期间, WAT 中 ANGPTL4 表达增加、ANGPTL8 表达减少, 从而抑制 WAT 中 LPL 的活性以减少其对 FAs 的吸收储存, 且这种抑制作用可确保循环中的 TG 被 LPL 水解, 由此产生的 FAs 随后被运输到心脏和骨骼肌中氧化。与限食相反, 再摄食时, WAT 中 ANGPTL4 的表达降低, 而 ANGPTL8 在肝脏和 WAT 中表达升高, WAT 中 LPL 活性未受抑制。另一方面, ANGPTL8 与 ANGPTL3 共同作用特异性地抑制心肌和骨骼肌等氧化组织中的 LPL 活性, 这种抑制可确保 LPL 水解循环中的 TG, 使 FAs 进入 WAT 进行再酯化, 促进 WAT 的储存<sup>[54, 57-58]</sup>。而 ANGPTL3/8 和 ANGPTL4/8 复合物的发现进一步完善了这个模型(图 1): 限食状态下与上述 ANGPTL3-4-8 模型相同, 但再摄食时, ANGPTL8 与 ANGPTL3 形成复合物 ANGPTL3/8 增强其抑制 LPL 的能力, 极大地抑制了心肌和骨骼肌等氧化组织中的 LPL 活性, 从而减少它们对 FAs 的吸收; ANGPTL8 则与 ANGPTL4 在 WAT 中形成复合物 ANGPTL4/8, 进一步降低 ANGPTL4 抑制 WAT 中 LPL 的能力, 从而保持 WAT 的 LPL 活性, 促进 FFAs 进入 WAT 并以 TG 的形式储存<sup>[55-59]</sup>。

## 2 运动、冷暴露与饮食对 ANGPTL3-4-8 模型的影响

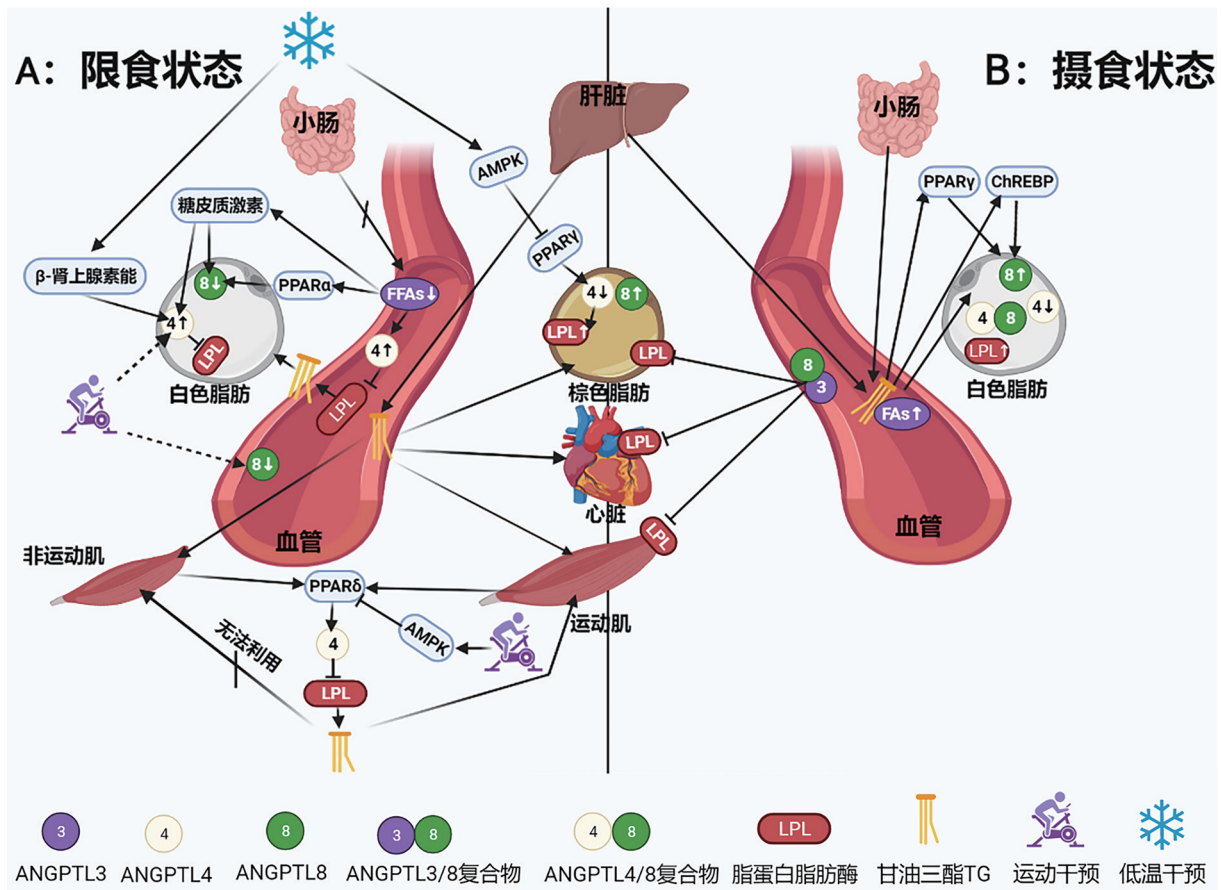
### 2.1 运动对 ANGPTL3-4-8 模型的影响

国内外学者一致表明, 运动是减肥和防止代谢性疾病的有效手段, 其分子机制是研究的热点。一项进行了 3 个月的有氧运动干预研究发现, 与非肥胖者相比, 运动可有效降低肥胖人群血清 ANGPTL8 水平<sup>[62]</sup>; 还有研究报道, 运动干预不但能够有效降

低肥胖男性青少年循环 ANGPTL8 和血脂水平, 还能有效改善血管内皮功能<sup>[63]</sup>。血浆 ANGPTL4 水平一般较稳定, 但是运动后循环中的 ANGPTL4 会增加<sup>[64-65]</sup>。另外一项研究发现, 人体运动后 2 h 血清 ANGPTL4 表达水平最高; 此外, 该研究还在运动小鼠中发现, ANGPTL4 mRNA 在肝脏中比在肌肉中有更高水平的基础表达和诱导, 而且运动后脂肪组织中的 ANGPTL4 mRNA 也比在肌肉中有更高的表达<sup>[66]</sup>。但也有研究报道, 6 个月的运动训练和减肥并未改变老年人的骨骼肌 ANGPTL4, 但认为未来的研究仍可探索脂肪组织中 ANGPTL4 表达的变化<sup>[67]</sup>。Catoire 等<sup>[60]</sup>发现, 运动过程中骨骼肌诱导 ANGPTL4 升高的方式不同, 非运动肌中 ANGPTL4 的表达是由血浆 FFAs 升高所诱导的, 通过 PPAR $\delta$  使 TG 减少对 FAs 的摄取; 而在运动肌中, ANGPTL4 的表达则是通过 AMPK 诱导, 可促进血浆 TG 作为运动肌能源被利用(图 1)。此外, 还有研究发现, 运动时 ANGPTL4 可通过激活 AMPK 使 BAT 中的 TG 水解产热供能<sup>[68]</sup>。从目前的研究来看, 运动通过影响 AMPK 进而影响 PPARs, 再影响 ANGPTLs, 从而调节 LPL 的活性, 最终调节脂代谢, 这是运动调节脂代谢的另一条途径。

### 2.2 冷暴露对 ANGPTL3-4-8 模型的影响

许多研究表明, ANGPTL8 是血脂代谢的关键调节剂, 冷暴露可诱导其表达上调, 长期冷暴露可激活 BAT 和米色脂肪组织(iBAT)中的葡萄糖氧化<sup>[69]</sup>。同时动物实验表明, 冷暴露可以诱导小鼠 BAT 中 ANGPTL8 的表达增加 3 倍, 这说明温度变化可能对 ANGPTL8 的表达有影响<sup>[70]</sup>。2021 年, 一项研究表明, 在 22 °C 时 ANGPTL4/8 抑制 LPL 活性的能力比在 37 °C 时更强, 这意味着冷暴露可进一步提高脂肪组织摄取 FAs 的能力, 这可能是提高 FAs 摄取的另一个机制<sup>[71]</sup>。另外, 本团队前期研究发现, 在低温运动肥胖大鼠模型中, 持续低温冷暴露可降低肥胖大鼠 WAT 中 ANGPTL8 水平, 运动能叠加降低 ANGPTL8 水平, 且间歇低温冷暴露比持续的冷暴露效果更好。这证明运动和温度变化都是影响 ANGPTL8 表达的因素, 且组织中 ANGPTL8 对脂质代谢的影响取决于脂肪组织的类型<sup>[72]</sup>。Singh 等<sup>[73]</sup>利用棕色脂肪组织中缺乏 ANGPTL4 的新型小鼠模型(BAT-KO)研究发现, BAT 中 ANGPTL4 的缺失可致 LPL 活性增强, 促进循环 TG 的清除并加快产热, 同时 BAT 中缺乏 ANGPTL4 会促进 FAs 氧化并减少 FAs 合成。冷暴露后, BAT 的总脂质含



A: 限食状态下, 循环中FFAs的减少刺激糖皮质激素, 促进WAT中ANGPTL4的表达并抑制ANGPTL8的表达, 还激活PPAR $\alpha$ 以抑制WAT中ANGPTL8的表达, 从而降低WAT中LPL的活性; 另外, 循环中FFAs的减少还促进了循环中ANGPTL4的表达, 从而降低WAT周围毛细血管的LPL活性, 使TG无法进入WAT储存。WAT中LPL的抑制可确保循环中的TG被运输至心脏、骨骼肌和BAT等氧化器官利用; 冷暴露可激活 $\beta$ -肾上腺素能来促进WAT中ANGPTL4的进一步表达, 同时促进AMPK的表达来抑制PPAR $\gamma$ , 进而降低BAT中ANGPTL4的表达, 使BAT中LPL的活性升高。运动时, 运动肌与非运动肌都可激活PPAR $\delta$ 来促进ANGPTL4的表达, 使LPL活性下降, 但是运动肌可通过AMPK抑制ANGPTL4的表达, 这就保持了运动肌中LPL的活性, 非运动肌由于LPL被抑制, 因此TG被运输至运动肌与运动肌的TG一起被水解成FAs作为能量底物使用, 且运动还通过未知机制提高WAT中ANGPTL4的表达并降低循环中ANGPTL8的表达。B: 摄食状态下, 循环中的TG来源于小肠与肝脏, 此时循环中的TG与FAs的增加会通过PPAR $\gamma$ 和ChREBP使WAT中ANGPTL8的表达升高, ANGPTL8与ANGPTL4生成复合物ANGPTL4/8, 降低ANGPTL4的含量, 因此保持了WAT中LPL的活性, 促进TG进入WAT进行储存。ANGPTL3与ANGPTL8形成复合物ANGPTL3/8, 增强抑制LPL的能力, 特异性地抑制心肌、骨骼肌与BAT等氧化器官中LPL的活性从而减少它们对FAs的吸收。PPAR $\alpha$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ : 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ ; ChREBP: 碳水化合物反应元件结合蛋白; AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶; FFAs: 游离脂肪酸; FAs: 脂肪酸。(图在Zhang<sup>[54]</sup>、Catoire等<sup>[60]</sup>和Abu-Farha等<sup>[61]</sup>的研究基础上通过BioRender.com制作。)

图1 饮食、运动与冷暴露通过ANGPTL3-4-8模型对血脂代谢的可能机制

量显著降低<sup>[74]</sup>。Dijk等<sup>[68]</sup>的研究还发现, 冷暴露能显著下调BAT中的ANGPTL4, 其原因可能是通过激活AMPK来抑制PPAR $\gamma$ 的诱导作用, 从而抑制ANGPTL4的表达, 进而增强LPL活性和对血浆TG衍生FAs的摄取; 相比之下, 冷暴露上调WAT中的ANGPTL4, 其原因可能是通过激活 $\beta$ -肾上腺素能来上调ANGPTL4的表达, 消除冷暴露诱导的LPL活性增加(图1)。因此, ANGPTL4是冷暴露期间血

浆脂质分配的重要调节剂。常温下ANGPTL4<sup>-/-</sup>小鼠BAT中LPL活性显著高于野生型小鼠, 但是冷暴露使其活性增加了2倍, 表明BAT中LPL活性的部分诱导与ANGPTL4无关, 可能是LPL mRNA表达增加所致<sup>[68]</sup>, 这说明冷暴露提高LPL活性的途径并不唯一。总的来说, 冷暴露可以通过ANGPTLs调节LPL活性, 但是目前对温度调节ANGPTLs的研究较少, 详细机制仍较为模糊, 需要进一步的

研究。

### 2.3 饮食对ANGPTL3-4-8模型的影响

限制饮食的相关研究是当今生命科学和医学的热点之一。2021年,影响因子(IF)高达508的*CA Cancer J Clin (CA: A Cancer Journal for Clinicians)*刊登了关于间歇禁食对癌症的预防和治疗的研究<sup>[75]</sup>。该研究认为由于缺乏高质量的随机临床试验,间歇性禁食对人类癌症发病率和预后的影响仍然未知;但是初步研究表明,某些癌症患者长期禁食是安全的,并且有可能降低化疗相关毒性和肿瘤生长。动物实验表明,能量摄入限制可以延长小鼠寿命、延缓心脏衰老、改善胰岛素抵抗<sup>[76]</sup>。Spindler<sup>[77]</sup>研究发现,限食能延长狗、果蝇、线虫、啮齿类、蜘蛛、斑马鱼等动物的寿命,猜测这与限制饮食能够降低机体代谢率有关。Hemmingsson等<sup>[78]</sup>研究发现,通过适度的能量摄入限制能够实现体重降低,并且复胖的几率较低。Kersten等<sup>[64]</sup>研究发现,限制饮食会升高WAT中的ANGPTL4,促进脂肪的消耗,减少脂肪的储存;他们还认为,ANGPTL4的升高是由血浆FFAs介导的,并指出组织类型的不同可导致FFAs的诱导机制也不同,其中大鼠肝癌细胞ANGPTL4 mRNA的表达是FFAs通过PPAR $\alpha$ 诱导的,小鼠肠细胞ANGPTL4 mRNA的表达则是FFAs通过PPAR $\beta/\delta$ 诱导的,而在人体肌细胞中PPAR $\alpha$ 和PPAR $\beta/\delta$ 都有可能在FFAs诱导ANGPTL4基因表达的过程中发挥作用。ANGPTL8的表达水平也受营养状态的调控,在限食后再摄食状态下,其表达水平显著升高<sup>[79]</sup>。尽管在限食期间ANGPTL3的转录没有发生显著变化,但ANGPTL8被显著抑制,而ANGPTL4由于循环糖皮质激素水平的升高而被上调<sup>[41, 80]</sup>。一方面,减少ANGPTL8的表达可增强LPL在心脏和骨骼肌中的活性,从而促进VLDL-TG的水解,使循环NEFAs浓度增加<sup>[58]</sup>。另一方面,ANGPTL4表达的增加以特异性方式降低WAT中LPL的活性<sup>[68]</sup>,并促进脂肪细胞中的细胞内脂解<sup>[81]</sup>。综上,降低白色脂肪LPL活性和增强肌肉等氧化组织LPL的活性可将循环的TG导向至周围组织以供利用。但这种限食状态下出现的情况在摄食状态下可以被逆转<sup>[49, 82]</sup>,即摄食状态下血浆TG将被引导至脂肪组织以进行存储。ANGPTL3被证明在进食期间可促进TG再转移至脂肪组织进行储存,而在缺乏ANGPTL8的小鼠中,餐后TG运输至脂肪组织的现象消失,说明ANGPTL3与ANGPTL8共同发挥作用<sup>[49, 82]</sup>。另一项研究显示,限食后人类脂肪

组织中的LPL活性显著降低(-60%),同时ANGPTL4 mRNA增加(+90%)以及ANGPTL8 mRNA减少(-94%)。脂肪组织中的ANGPTL4蛋白水平也因限食而显著增加(+46%),而LPL mRNA和蛋白水平保持不变;血浆与脂肪组织相似,限食后血浆ANGPTL4水平增加(+100%),而血浆ANGPTL8水平下降(-79%)<sup>[35]</sup>。因此,限制饮食是ANGPTL3-4-8模型中调节血脂代谢的关键。

### 2.4 饮食、运动与冷暴露通过ANGPTL3-4-8模型调节血脂代谢的可能机制

本文在ANGPTL3-4-8模型的基础上,加入ANGPTL3/8与ANGPTL4/8复合物和运动与冷暴露这两个调节方式,提出了饮食、运动与冷暴露通过ANGPTL3-4-8模型调节血脂代谢的可能机制。但是由于本团队前期研究发现低温或低温运动大鼠摄食量明显高于常温组,提示在消耗大量能量的同时,如果不限制饮食,仍无法逆转能量代谢平衡<sup>[83]</sup>。因此,本文仅在限食状态下讨论运动与冷暴露通过ANGPTL3-4-8模型调节血脂代谢的可能机制。如图1A所示,限食状态下循环中的TG主要来自肝脏,此时循环中的FFAs减少,刺激糖皮质激素的分泌及激活PPAR $\alpha$ ,进而诱导WAT中ANGPTL4的表达以及抑制ANGPTL8的表达<sup>[84]</sup>,从而降低WAT中LPL的活性;FFAs的减少还能通过促进循环中ANGPTL4的表达来降低WAT周围毛细血管的LPL活性,使循环中的TG无法进入WAT中储存。WAT中LPL的抑制可确保循环中的TG被运输至心脏、骨骼肌和BAT等氧化器官,通过LPL的水解作用产生FFAs,然后作为底物被心脏、骨骼肌和BAT等利用。冷暴露能在限食的基础上,通过激活 $\beta$ -肾上腺素能来促进WAT中ANGPTL4的表达,同时通过促进AMPK的表达来抑制PPAR $\gamma$ ,进而降低BAT中ANGPTL4的表达,使得WAT中LPL的活性进一步被抑制,而BAT中的LPL活性进一步增强,促进BAT吸收循环中的FFAs。运动时,运动肌通过激活PPAR $\delta$ 来促进ANGPTL4的表达,而运动又会通过AMPK抑制ANGPTL4的表达,这两条途径互相牵制,使得ANGPTL4并没有太大的变化,从而LPL的活性也基本不变,可让TG水解成FAs并提供给运动肌作为能量使用;非运动肌群也通过激活PPAR $\delta$ 促进ANGPTL4的表达,但是由于非运动肌中没有AMPK的作用,因此非运动肌中LPL的活性受到ANGPTL4的抑制而降低,使得TG不能作为非运动肌的能量底物,而被运输至

运动肌中氧化。此外,运动还通过未知机制提高WAT脂肪中ANGPTL4的表达并降低循环中ANGPTL8的表达。

在摄食状态下(图1B),除了肝脏释放的TG外,小肠通过食物吸收并释放入血是循环TG的主要来源,此时循环中TG和FAs的增加会通过PPAR $\gamma$ 和碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)使WAT中ANGPTL8的表达升高<sup>[61]</sup>;此外,在没有其他干预的情况下,WAT中ANGPTL4的含量相对不变,但在WAT中ANGPTL8会与ANGPTL4形成ANGPTL4/8复合物,随着ANGPTL8的增加,ANGPTL4的含量会降低。ANGPTL4/8的形成以及ANGPTL4的下降极大地降低了WAT中抑制LPL的能力,从而保持了WAT组织的LPL活性,促进FAs进入WAT并以TG的形式储存。而ANGPTL8与ANGPTL3形成复合物ANGPTL3/8增强其抑制LPL的能力,特异性地抑制心肌和骨骼肌等氧化组织中的LPL活性从而减少它们对FAs的吸收,这种抑制也确保了摄食时对WAT的储存。

### 3 小结与展望

长期能量摄入过剩可导致ANGPTL3、4、8的调节失衡引起血脂异常,而就目前的研究来看,在低温环境下运动并限制饮食可以在限食的ANGPTL3-4-8模型基础上进一步抑制WAT中LPL的活性,并促进运动肌、心肌与BAT等氧化器官LPL的活性,减少TG的储存并增加TG的消耗,对血脂异常有着最大化的改善作用。但是近年来,大部分研究仅仅聚焦在限制饮食通过ANGPTLs来调节血脂的机制,少量研究报道了运动或冷暴露通过ANGPTLs调节血脂的机制,而且间歇性限食与持续性限食对ANGPTLs的影响是否有差异性也尚未知。本团队2021年的研究发现,运动、冷暴露与限制饮食对改善肥胖大鼠血脂异常有叠加作用<sup>[85]</sup>,但是,运动、冷暴露与限制饮食这三种调节方式共同作用对ANGPTL3、4、8的影响尚未知。因此,未来的研究重点将进一步探讨运动与冷暴露通过ANGPTLs调节血脂的机制以及间歇性限食与持续性限食对其影响的差异。同时,需进一步探索这三者结合是否可通过ANGPTL3-4-8模型对血脂异常发挥最大的改善作用。本综述为冷暴露与限制饮食下运动对改善血脂异常的机制研究提供了一定的理论依据与研究方向。

### [参 考 文 献]

- [1] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等.中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版).中国循环杂志,2016,31:937-53
- [2] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005, 365: 1415-28
- [3] Ye P. Highlight the importance of reaching the target goal of LDL-C in extremely-high-risk ASCVD patients: follow the trend of combined use of lipid lowering medications. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2020, 48: 998-9
- [4] 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. *Eur Heart J*, 2021, 2: ehab551
- [5] Bini S, D'Erasmo L, Di Costanzo A, et al. The interplay between angiotensin-like proteins and adipose tissue: another piece of the relationship between adiposopathy and cardiometabolic diseases. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 742
- [6] Dijk W, Kersten S. Regulation of lipid metabolism by angiotensin-like proteins. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27: 249-56
- [7] Janssen LG, Jauhiainen M, Olkkonen VM, et al. Short-term cooling increases plasma ANGPTL3 and ANGPTL8 in young healthy lean men but not in middle-aged men with overweight and prediabetes. *J Clin Med*, 2019, 8: 1214
- [8] 陈艳语,刘洁琳,王佐广,等.脂蛋白脂酶基因多态性与中青年原发性高血压的相关性研究.心肺血管病杂志,2019,9:933-37,41
- [9] Romeo S, Yin W, Kozlitina J, et al. Rare loss-of-function mutations in ANGPTL family members contribute to plasma triglyceride levels in humans. *J Clin Invest*, 2009, 119: 70-9
- [10] Ruppert PMM, Michielsen C, Hazebroek EJ, et al. Fasting induces ANGPTL4 and reduces LPL activity in human adipose tissue. *Mol Metab*, 2020, 40: 101033
- [11] Jin N, Matter WF, Michael LF, et al. The angiotensin-like protein 3 and 8 complex interacts with lipoprotein lipase and induces LPL cleavage. *ACS Chem Biol*, 2021, 16: 457-62
- [12] Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297: E271-88
- [13] Laplante M, Sell H, MacNaul KL, et al. PPAR- $\gamma$  activation mediates adipose depot-specific effects on gene expression and lipoprotein lipase activity: mechanisms for modulation of postprandial lipemia and differential adipose accretion. *Diabetes*, 2003, 52: 291-9
- [14] Ding Y, Wang Y, Zhu H, et al. Hypertriglyceridemia and delayed clearance of fat load in transgenic rabbits expressing human apolipoprotein CIII. *Transgenic Res*, 2011, 20: 867-75
- [15] Seip RL, Angelopoulos TJ, Semenkovich CF. Exercise induces human lipoprotein lipase gene expression in skeletal muscle but not adipose tissue. *Am J Physiol*, 1995, 268: E229-36

- [16] Conklin D, Gilbertson D, Taft DW, et al. Identification of a mammalian angiopoietin-related protein expressed specifically in liver. *Genomics*, 1999, 62: 477-82
- [17] Koishi R, Ando Y, Ono M, et al. *Angptl3* regulates lipid metabolism in mice. *Nat Genet*, 2002, 30: 151-7
- [18] Shan L, Yu XC, Liu Z, et al. The angiopoietin-like proteins ANGPTL3 and ANGPTL4 inhibit lipoprotein lipase activity through distinct mechanisms. *J Biol Chem*, 2009, 284: 1419-24
- [19] Wang Y, McNutt MC, Banfi S, et al. Hepatic ANGPTL3 regulates adipose tissue energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: 11630-5
- [20] Robciuc MR, Maranghi M, Lahikainen A, 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: 1706-13
- [21] Pisciotta L, Favari E, Magnolo L, et al. Characterization of three kindreds with familial combined hypolipidemia caused by loss-of-function mutations of ANGPTL3. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012, 5: 42-50
- [22] Noto D, Cefalu AB, Valenti V, et al. Prevalence of ANGPTL3 and APOB gene mutations in subjects with combined hypolipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32: 805-9
- [23] Köster A, Chao YB, Mosior M, et al. Transgenic angiopoietin-like (*Angptl*) 4 overexpression and targeted disruption of *Angptl4* and *Angptl3*: regulation of triglyceride metabolism. *Endocrinology*, 2005, 146: 4943-50
- [24] Tikka A, Jauhiainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism. *Endocrine*, 2016, 52: 187-93
- [25] Shimamura M, Matsuda M, Yasumo H, et al. Angiopoietin-like protein3 regulates plasma HDL cholesterol through suppression of endothelial lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27: 366-72
- [26] Markham A. Evinacumab: first approval. *Drugs*, 2021, 81: 1101-5
- [27] Mandard S, Zandbergen F, van Straten E, et al. The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. *J Biol Chem*, 2006, 281: 934-44
- [28] Yoon JC, Chickering TW, Rosen ED, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  target gene encoding a novel angiopoietin-related protein associated with adipose differentiation. *Mol Cell Biol*, 2000, 20: 5343-9
- [29] Kroupa O, Vorrstö E, Stienstra R, et al. Linking nutritional regulation of *Angptl4*, *Gpihbp1*, and *Lmfl* to lipoprotein lipase activity in rodent adipose tissue. *BMC Physiol*, 2012, 12: 1-15
- [30] Kim HK, Youn BS, Shin MS, et al. Hypothalamic *Angptl4*/*Fiaf* is a novel regulator of food intake and body weight. *Diabetes*, 2010, 59: 2772-80
- [31] Xu A, Lam MC, Chan KW, et al. Angiopoietin-like protein 4 decreases blood glucose and improves glucose tolerance but induces hyperlipidemia and hepatic steatosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102: 6086-91
- [32] Georgiadi A, Lichtenstein L, Degenhardt T, et al. Induction of cardiac *Angptl4* by dietary fatty acids is mediated by peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$  and protects against fatty acid-induced oxidative stress. *Circ Res*, 2010, 106: 1712-21
- [33] Fanale D, Amodeo V, Caruso S. The interplay between metabolism, PPAR signaling pathway, and cancer. *PPAR Res*, 2017, 2017: 1830626
- [34] Mandard S, Zandbergen F, Tan NS, et al. The direct peroxisome proliferator-activated receptor target fasting-induced adipose factor (*FIAF*/*PGAR*/*ANGPTL4*) is present in blood plasma as a truncated protein that is increased by fenofibrate treatment. *J Biol Chem*, 2004, 279: 34411-20
- [35] Ruppert PM, Michielsen CC, Hazebroek EJ, et al. Fasting induces ANGPTL4 and reduces LPL activity in human adipose tissue. *Mol Metab*, 2020, 40: 101033
- [36] Lafferty MJ, Bradford KC, Erie DA, et al. Angiopoietin-like protein 4 inhibition of lipoprotein lipase: evidence for reversible complex formation. *J Biol Chem*, 2013, 288: 28524-34
- [37] Myocardial Infarction Genetics and CARDIoGRAM Exome Consortia Investigators, Stitzel NO, Stirrups KE, et al. Coding variation in ANGPTL4, LPL, and SVEP1 and the risk of coronary disease. *N Engl J Med*, 2016, 374: 1134-44
- [38] 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: E334-51
- [39] Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic cell proliferation cell. *Cell*, 2013, 153: 747-58
- [40] Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 424: 786-92
- [41] Luo M, Peng D. ANGPTL8: an important regulator in metabolic disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 169
- [42] Gusarova V, Alexa CA, Na E, et al. ANGPTL8/betatrophin does not control pancreatic beta cell expansion. *Cell*, 2014, 159: 691-6
- [43] Abu-Farha M, Al Madhoun A, Abubaker J. The rise and the fall of betatrophin/ANGPTL8 as an inducer of  $\beta$ -cell proliferation. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 4860595
- [44] Yi P, Park JS, Melton DA. Retraction notice to: Betatrophin: a hormone that controls pancreatic  $\beta$  cell proliferation. *Cell*, 2017, 168: 326
- [45] Abu-Farha M, Abubaker J, Tuomilehto J. ANGPTL8 (betatrophin) role in diabetes and metabolic diseases. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33: e2919
- [46] Hu H, Sun W, Yu S, et al. Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2014, 37: 2718-22
- [47] Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2014, 57: 50-3
- [48] Ye J, Qin Y, Wang D, et al. The relationship between



- circulating ANGPTL8/betatrophin concentrations and adult obesity: a meta-analysis. *Dis Markers*, 2019, 2019: 5096860
- [49] Wang Y, Quagliarini F, Gusarova V, et al. Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110: 16109-14
- [50] Martinez-Perez B, Ejarque M, Gutierrez C, et al. Angiotensin-like protein 8 (ANGPTL8) in pregnancy: a brown adipose tissue-derived endocrine factor with a potential role in fetal growth. *Transl Res*, 2016, 178: 1-12
- [51] Zhang Y, Li S, Donelan W, et al. Angiotensin-like protein 8 (betatrophin) is a stress-response protein that down-regulates expression of adipocyte triglyceride lipase. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861: 130-7
- [52] Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, et al. Atypical angiotensin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: 19751-6
- [53] Jin N, Matter WF, Michael LF, et al. The angiotensin-like protein 3 and 8 complex interacts with lipoprotein lipase and induces LPL cleavage. *ACS Chem Biol*, 2021, 16: 457-62
- [54] Zhang R. The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking. *Open Biol*, 2016, 6: 150272
- [55] Chen YQ, Pottanat TG, Siegel RW, et al. Angiotensin-like protein 8 differentially regulates ANGPTL3 and ANGPTL4 during postprandial partitioning of fatty acids. *J Lipid Res*, 2020, 61: 1203-20
- [56] Oldoni F, Cheng H, Banfi S, et al. ANGPTL8 has both endocrine and autocrine effects on substrate utilization. *JCI Insight*, 2020, 5: e138777
- [57] Dijk W, Kersten S. Regulation of lipid metabolism by angiotensin-like proteins. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27: 249-56
- [58] Fu Z, Abou-Samra AB, Zhang R. A lipasin/Angptl8 monoclonal antibody lowers mouse serum triglycerides involving increased postprandial activity of the cardiac lipoprotein lipase. *Sci Rep*, 2015, 5: 18502
- [59] Kovrov O, Kristensen KK, Larsson E, et al. On the mechanism of angiotensin-like protein 8 for control of lipoprotein lipase activity. *J Lipid Res*, 2019, 60: 783-93
- [60] Catoire M, Alex S, Paraskevopoulos N, et al. Fatty acid-inducible ANGPTL4 governs lipid metabolic response to exercise. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: E1043-52
- [61] Abu-Farha M, Ghosh A, Al-Khairi I, et al. The multi-faces of Angptl8 in health and disease: novel functions beyond lipoprotein lipase modulation. *Prog Lipid Res*, 2020, 80: 101067
- [62] Abu-Farha M, Sriraman D, Cherian P, et al. Circulating ANGPTL8/betatrophin is increased in obesity and reduced after exercise training. *PLoS One*, 2016, 11: e0147367
- [63] 姚梦, 白爽, 李旭龙, 等. 运动干预对肥胖青少年血管生成素样蛋白 8 及血管内皮功能的影响. *中国运动医学杂志*, 2020, 39: 274-81
- [64] Kersten S, Lichtenstein L, Steenbergen E, et al. Caloric restriction and exercise increase plasma ANGPTL4 levels in humans via elevated free fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 969-74
- [65] Cullberg K, Christiansen T, Paulsen S, et al. Effect of weight loss and exercise on angiogenic factors in the circulation and in adipose tissue in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21: 454-60
- [66] Norheim F, Hjorth M, Langlete TM, et al. Regulation of angiotensin-like protein 4 production during and after exercise. *Physiol Rep*, 2014, 2: e12109
- [67] Li G, Zhang H, Ryan AS. Skeletal muscle angiotensin-like protein 4 and glucose metabolism in older adults after exercise and weight loss. *Metabolites*, 2020, 10: 354
- [68] Dijk W, Heine M, Vergnes L, et al. ANGPTL4 mediates shuttling of lipid fuel to brown adipose tissue during sustained cold exposure. *Elife*, 2015, 4: e08428
- [69] Wang Z, Ning T, Song A, et al. Chronic cold exposure enhances glucose oxidation in brown adipose tissue. *EMBO Rep*, 2020, 21: e50085
- [70] Fu Z, Yao F, Abou-Samra AB, et al. Lipasin, thermoregulated in brown fat, is a novel but atypical member of the angiotensin-like protein family. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 430: 1126-31
- [71] Chen YQ, Pottanat TG, Siegel RW, et al. Angiotensin-like protein 4(E40K) and ANGPTL4/8 complex have reduced, temperature-dependent LPL-inhibitory activity compared to ANGPTL4. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 498-503
- [72] 王朝格. 低温环境运动干预肥胖大鼠胰岛素敏感性与白色脂肪棕色化效应及相关调节因子的研究[D]. 广州: 广州体育学院, 2020: 46-7
- [73] Singh AK, Aryal B, Chaube B, et al. Brown adipose tissue derived ANGPTL4 controls glucose and lipid metabolism and regulates thermogenesis. *Mol Metab*, 2018, 11: 59-69
- [74] Baba S, Jacene HA, Engles JM, et al. CT Hounsfield units of brown adipose tissue increase with activation: preclinical and clinical studies. *J Nucl Med*, 2010, 51: 246-50
- [75] Clifton KK, Ma CX, Fontana L, et al. Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 527-46
- [76] Anderson RM, Shanmuganayagam D, Weindruch R. Caloric restriction and aging: studies in mice and monkeys. *Toxicol Pathol*, 2009, 37: 47-51
- [77] Spindler SR. Caloric restriction: from soup to nuts. *Ageing Res Rev*, 2010, 9: 324-53
- [78] Hemmingsson E, Johansson K, Eriksson J, et al. Weight loss and dropout during a commercial weight-loss program including a very-low-calorie diet, a low-calorie diet, or restricted normal food: observational cohort study. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96: 953-61
- [79] Dang F, Wu R, Wang P, et al. Fasting and feeding signals control the oscillatory expression of Angptl8 to modulate lipid metabolism. *Sci Rep*, 2016, 6: 36926
- [80] Koliwad SK, Kuo T, Shipp LE, et al. Angiotensin-like 4 (ANGPTL4, fasting-induced adipose factor) is a direct glucocorticoid receptor target and participates in glucocorticoid-regulated triglyceride metabolism. *J Biol*

- Chem, 2009, 284: 25593-601
- [81] Gray NE, Lam LN, Yang K, et al. Angiotensin-like 4 (Angptl4) protein is a physiological mediator of intracellular lipolysis in murine adipocytes. *J Biol Chem*, 2012, 287: 8444-56
- [82] Mattijssen F, Kersten S. Regulation of triglyceride metabolism by Angiotensin-like proteins. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821: 782-9
- [83] 陈丽娜. 低温运动促进肥胖大鼠白色脂肪棕色化效应及对 AMPK/PGC-1 $\alpha$ /UCP1 表达的影响[D]. 广州: 广州体育学院, 2017: 23-4
- [84] Aryal B, Price NL, Suarez Y, et al. ANGPTL4 in metabolic and cardiovascular disease. *Trends Mol Med*, 2019, 25: 723-34
- [85] 林宝璇. 冷环境下运动与限食对肥胖大鼠脂代谢及 12,13-DiHOME的调节作用研究[D]. 广州: 广州体育学院, 2021: 42-3