

DOI: 10.13376/j.cbbls/2025105

文章编号: 1004-0374(2025)09-1075-10

ApoE的结构和功能及其在心血管疾病中的作用

梁浩林^{1,2}, 陈耿基^{1,2}, 肖佳海^{1,2}, 张鹏飞^{3*}, 张志珍^{1*}

(1 广东医科大学基础医学院, 东莞 523808; 2 广东医科大学医学技术学院, 东莞 523808; 3 深圳市龙华区中心医院中心实验室, 深圳 518110)

摘要: 载脂蛋白 E (ApoE) 是人体内广泛存在的多态性调节蛋白, 作为心血管疾病发生发展的关键调控分子, ApoE 异构体与心血管疾病风险密切相关。ApoE 主要通过调控脂质代谢进而影响动脉脂质沉积, 并参与炎症反应、抗氧化应激和血管内皮功能等过程。近年来研究显示, ApoE 与心律失常、动脉粥样硬化、主动脉瘤以及急性冠脉综合征的发生发展密切相关, 提示其具有作为心血管疾病治疗靶点的潜在价值。本文旨在系统性地综述 ApoE 的结构特点和生理功能, 并深入概述其在心血管健康与疾病中的作用机制, 为开发以 ApoE 为靶点的调脂策略及心血管疾病疗法提供坚实的理论基础。

关键词: 载脂蛋白 E; 结构与功能; 心血管疾病

中图分类号: R543 文献标志码: A

Structure and function of ApoE and its role in cardiovascular diseases

LIANG Hao-Lin^{1,2}, CHEN Geng-Ji^{1,2}, XIAO Jia-Hai^{1,2}, ZHANG Peng-Fei^{3*}, ZHANG Zhi-Zhen^{1*}

(1 School of Basic Medicine, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 2 College of Medical Technology, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 3 Central Laboratory, Shenzhen Longhua District Central Hospital, Shenzhen 518110, China)

Abstract: Apolipoprotein E (ApoE) is a widely polymorphic regulatory protein in the human body. As a key regulatory molecule for the occurrence and development of cardiovascular diseases, ApoE isoforms are closely related to the risk of cardiovascular diseases. ApoE affects arterial lipid deposition mainly by regulating lipid metabolism, and participates in inflammatory response, anti-oxidative stress and vascular endothelial function. Recent studies have shown that ApoE is closely related to the occurrence and development of arrhythmia, atherosclerosis, aortic aneurysm and acute coronary syndrome, suggesting its potential value as a therapeutic target for cardiovascular diseases. This article aims to systematically review the structural characteristics and physiological functions of ApoE, and provide an in-depth overview of its mechanism of action in cardiovascular health and disease, so as to offer a solid theoretical basis for the development of ApoE-targeted lipid regulation strategies and cardiovascular disease treatment.

Key words: apolipoprotein E; structure and function; cardiovascular diseases

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是一种可调节脂质代谢的多功能蛋白质^[1], 1973 年首次在极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 中发现并分离, 同时被命名为富含精氨酸的载脂蛋白。1975 年, 研究者通过等电聚焦电泳技术发现 ApoE 基因具有显著的多态性, 并将其命名为载脂蛋白 E。ApoE 在人体大部分组织中表达, 主要在肝脏中合成和代谢, 参与调节细胞内多种病理生理过程, 包

括炎症反应、免疫调节、维持细胞骨架稳定性、保护线粒体完整性以及促进神经修复^[2]。作为人体内一种重要的载脂蛋白, ApoE 主要参与介导细胞与

收稿日期: 2025-03-21; 修回日期: 2025-05-19

基金项目: 广东省自然科学基金项目(2024A1515013288)

*通信作者: E-mail: zzzhang@gdmu.edu.cn (张志珍);

zhangpengfei1988@aliyun.com (张鹏飞)

组织间胆固醇和脂质的转运及再分配，调节机体脂质水平，与心血管疾病的发生发展密切相关^[1]。并且，随着对 ApoE 结构和功能研究的深入，其基因多态性与多种疾病的关联亦成为研究的焦点。本文拟系统地综述 ApoE 的结构特点、生理功能及其在心血管疾病中的作用机制，以深入揭示 ApoE 作为心血管疾病治疗靶点的潜在临床价值。

1 ApoE结构特点

1.1 ApoE基因特点

人类 ApoE 基因定位于第 19 号染色体长臂 13 区 3 带 2 亚带 (19q13.32) 上^[1]，其基因组序列全长 3 597 bp，由 4 个外显子和 3 个内含子组成^[3]。ApoE 基因位点上的两个单核苷酸多态性，即 rs429358 (C3937→T) 和 rs7412 (C4075→T)，决定了 ApoE 三种常见的等位基因：ε2 (388T-526T)、ε3 (388T-526C) 和 ε4 (388C-526C)^[4]。ApoE 三种等位基因相互构成六种基因型，包括三种纯合子 ε2ε2、ε3ε3 和 ε4ε4 和三种杂合子 ε2ε3、ε2ε4 和 ε3ε4，其中以 ε3ε3 最为常见^[5]。ApoE 等位基因及其基因型的分布频率在不同国家或地区存在一定的差异，详见表 1。ApoE 等位基因分布呈现显著的人群特异性，ε3 等位基因在正常人群中具有显性分布特征，其全球平均频率超过 70%；相比之下，ε2 和 ε4 等位基因呈现明显的梯度分布：亚洲人群频率最低，欧洲和美洲人群居中，而非洲人群最高。这种地理差异可能与人群特异性选择有关，特别是 ε4 等位基因与心血管疾病风险的正相关性可能解析了其在非洲人群中高表达的原因。在基因型分布方面，ε3ε3 纯合子占主导地位，ε3ε4 和 ε2ε3 是最常见的杂合子组合。值得注意的是，ε4ε4 高风险基因型在非洲和欧洲人群中的频率显著高于亚洲人群，这一分布模式与阿尔茨海默病人群发病率高度吻合。这些差异反映了人群遗传背景的多样性，对疾病风险评估和精准医

学研究具有重要意义^[6-18]。

ApoE 基因多态性在心血管健康与疾病中表现出显著的差异性效应。ε3 等位基因最为常见，在多数人群中呈现中性表型，与心血管疾病风险无显著相关性；ε2 等位基因虽可通过改善脂质代谢谱降低心血管疾病风险，但其介导的受体结合缺陷可能导致 III 型高脂蛋白血症，在某些代谢状态下会增加心血管疾病的风险；而 ε4 等位基因则被广泛证实可显著促进低密度脂蛋白胆固醇蓄积，加速动脉粥样硬化进程，是心血管疾病的独立危险因素^[19]。ApoE 基因还存在其他罕见的突变体，如 ApoEε1、ApoEε5 和 ApoEε7。

1.2 ApoE蛋白结构及其异构体

人类载脂蛋白 E (ApoE) 的成熟蛋白由 299 个氨基酸残基组成，其相对分子质量约为 34 kDa。该蛋白是通过其前体蛋白 (含 317 个氨基酸残基) 经翻译后加工，切除 N 端一段含有 18 个氨基酸残基的信号肽后形成的^[1, 20]，这一加工过程对 ApoE 蛋白的正确折叠、分泌及后续的生物学功能至关重要。

ApoE 肽链由 N-末端结构域 (N-terminal domain, NTD) 和 C-末端结构域 (C-terminal domain, CTD) 组成，中间通过铰链区连接。1~167 肽段为 NTD，该结构域因含有大量带正电荷的氨基酸残基而呈亲水性；其中 140~160 区域含有大量精氨酸 (arginine, Arg) 和赖氨酸 (lysine, Lys)，不仅能与低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 中的酸性氨基酸残基结合，还与硫酸乙酰肝素蛋白聚糖 (heparan sulfate proteoglycan, HSPG) 的酸性硫酸基团有高度亲和力^[21]。ApoE 的 NTD 还含有 4 个反向平行的 α-螺旋束 (肽段 23~41、53~82、87~122 和 130~165)，这些螺旋在维持 ApoE 蛋白结构稳定性和与受体结合中起重要作用。168~205 肽段为铰链区域，可以调节 NTD 和 CTD 的相互作用。206~299 肽段为 CTD，与脂质结合相关；其中

表1 不同国家或地区ApoE等位基因及基因型的分布频率

国家/地区	总正常人数(人)	等位基因频率(%)			基因型频率(%)					
		ε2	ε3	ε4	ε2ε2	ε2ε3	ε2ε4	ε3ε3	ε3ε4	ε4ε4
亚洲	1 026	5.80	84.30	9.90	0.10	8.58	2.83	72.80	14.33	1.36
欧洲	337 847	8.10	76.27	15.63	0.64	12.35	2.56	58.17	23.85	2.43
美洲	1 151	7.50	77.80	14.70	0.17	12.77	1.83	60.73	21.46	3.04
非洲	277	13.54	64.44	22.02	2.16	16.98	5.78	44.76	22.38	7.94
中国南部	6 907	10.00	80.40	9.40	0.74	15.85	3.01	65.43	14.13	0.84
中国中部	1 738	7.60	79.20	13.20	0.52	11.67	1.96	63.23	20.66	1.96
中国西北部	308	8.10	85.60	6.30	0.60	12.70	2.30	74.70	9.10	0.60

244~272 区域与磷脂结合有关, 245~260 区域与 tau 蛋白有关, 267~299 区域可介导自体结合^[2]。CTD 还包含 1 个两性 α -螺旋束以及多个带电荷的氨基酸侧链, 这与其结合不同大小脂蛋白颗粒的能力有关。两个结构域可通过盐桥和氢键相互作用^[2]。ApoE 蛋白结构及其异构体差异见图 1。

ApoE 三种等位基因分别编码 ApoE2、ApoE3 和 ApoE4 三种蛋白异构体, 不同异构体的肽链在对应的 112 位和 158 位氨基酸上存在差异。ApoE3 异构体的 112 位为半胱氨酸 (cysteine, Cys)、158 位为 Arg; ApoE2 异构体均为 Cys; ApoE4 异构体则均为 Arg^[5, 22]。在 ApoE3 异构体中, NTD 第 158 位的 Arg 和第 154 位的天冬氨酸 (aspartic acid, Asp) 形成的盐桥有利于维持受体结合区的稳定性; 在 ApoE2 异构体中, 第 158 位的 Arg 被 Cys 取代, 不能形成盐桥, 这导致受体结合区无法形成正常构象, 使其与 LDLR 的结合能力显著降低; 在 ApoE4 异构体中, 第 154 位的 Asp 与第 150 位的 Arg 相互作用, 改变了受体结合区, 使第 61 位的 Arg 与 CTD 第 255 位的谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 之间的离子相互作用变强, 这可能导致其整体结构的改变, 并影响其功能^[20]。

1.3 ApoE 表达特性及其调控机制

ApoE 基因的表达具有显著的组织特异性, 其在肝脏中呈现高表达, 同时在外周器官如肾脏、脾脏、卵巢及肾上腺等也存在不同程度的表达; 在细胞水平上, ApoE 广泛分布于多种细胞类型, 包括肝实质细胞、血管平滑肌细胞、中枢神经细胞以及

巨噬细胞等^[20]。ApoE 基因的表达主要受以下三方面调控。(1) 转录调控: ApoE 基因转录起始点上游的启动子通过与转录因子作用, 调控 ApoE 基因表达的起始时间和表达水平。Brase 等^[23]分析确定了 CCAAT/增强子结合蛋白 (CCAAT/enhancer-binding proteins, C/EBPs)、激活子蛋白 -1 (activator protein-1, AP-1)、FOS (FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog) 和 FOXO (forkhead box O) 等转录因子可调控 ApoE 基因的表达。维甲酸受体 (retinoic acid receptor, RAR) 和类视黄醇 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 在细胞内能形成异二聚体 RAR-RXR, 并结合在 ApoE 基因的启动子区域, 二者组合成维甲酸反应元件 RARE (retinoic acid response element), 在维甲酸的作用下, 上调 ApoE 基因的表达, 发挥神经保护功能^[24]。(2) DNA 甲基化修饰: ApoE 基因外显子 4 区域含有一个重要的 CpG 岛 (CpG island, CGI), 该 CGI 覆盖了 ApoE 基因的一部分编码序列和终止密码子所在的区域, 该区域的 DNA 甲基化可以抑制转录活性^[25]; 在 ApoE4 携带者中, RNA 甲基转移酶和 DNA 甲基转移酶的表达受到抑制, RNA 去甲基化酶的表达升高, DNA 去甲基化酶的表达下降, DNA 甲基化程度的升高导致 ApoE 表达水平降低^[26]。(3) 非编码 RNA 修饰: 增强子 RNA (enhancer RNA, eRNA) 是一类由增强子转录形成的非编码 RNA, 可以通过促进增强子与启动子结合的稳定性来调节基因转录过程^[27]; ApoE 激活非编码 RNA (ApoE-activating noncoding RNA, AANCR) 具有 eRNA 特性, AANCR 可由共济失调毛细血管

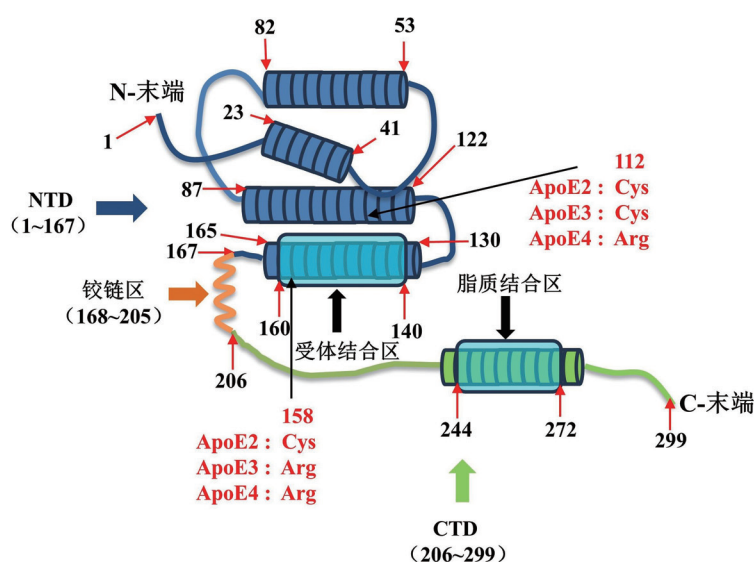


图1 ApoE蛋白结构及其异构体差异示意图

扩张突变基因 (ataxia telangiectasia mutated, ATM) 介导的细胞外调节蛋白激酶磷酸化和 AP-1 的活化诱导激活, 从而增强 ApoE 的表达^[28]。

综上, ApoE 基因的表达调控是一个高度复杂且精细的多层次过程, 涉及转录因子激活、组蛋白修饰、DNA 甲基化、非编码 RNA 等多种分子机制的协同作用, 这些机制相互交织, 共同构成复杂的调控网络, 确保 ApoE 基因在组织特异性表达和生理病理过程中的精确调控。

2 ApoE的生理功能

2.1 ApoE参与脂质代谢与转运

ApoE 是机体内重要的脂质转运蛋白, 主要参与胆固醇及其他脂质的胞内及跨细胞转运^[29]。(1) ApoE 还可作为细胞摄取脂质的表面受体的配体, 通过与 LDLR 及 LDLR 相关蛋白 1 (LDLR-related protein 1, LRP1) 的相互作用, 介导脂蛋白从血浆中清除^[30]。(2) 外源性的三酯酰甘油 (triacylglycerol, TG) 和胆固醇被吸收后与载脂蛋白结合, 以乳糜微

粒的形式进入血循环, 分解代谢产生脂蛋白残粒, ApoE 可与细胞表面的 LDLR/HSPG 相互作用将脂蛋白残粒从血浆中清除。(3) 肝脏合成的 TG 和胆固醇与载脂蛋白结合以 VLDL 的形式转运入血, 分解代谢形成的中等密度脂蛋白, 进一步与 ApoE 结合形成低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL), 通过 LDLR 所介导的内吞作用从血浆中清除。(4) 含有 ApoE 的高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 可将外周组织细胞内的胆固醇逆向转运至肝脏, 并在细胞表面受体的介导下完成内吞 (图 2 脂代谢部分)。

ApoE 是一种多态性蛋白, 由于异构体在结构上的不同, 其在结合、转运胆固醇和磷脂方面存在一定的差异 (ApoE4>ApoE3>ApoE2)^[31]。ApoE2 与脂质结合能力较强, 有利于胆固醇外流, 能维持较好的胆固醇水平, 但其与 LDLR 的结合能力较弱, 不利于脂蛋白颗粒的有效清除。ApoE3 作为一种高效的脂质载体, 其完整的受体结合能力和脂质运输能力可维持正常的血脂水平。ApoE4 具有较高的

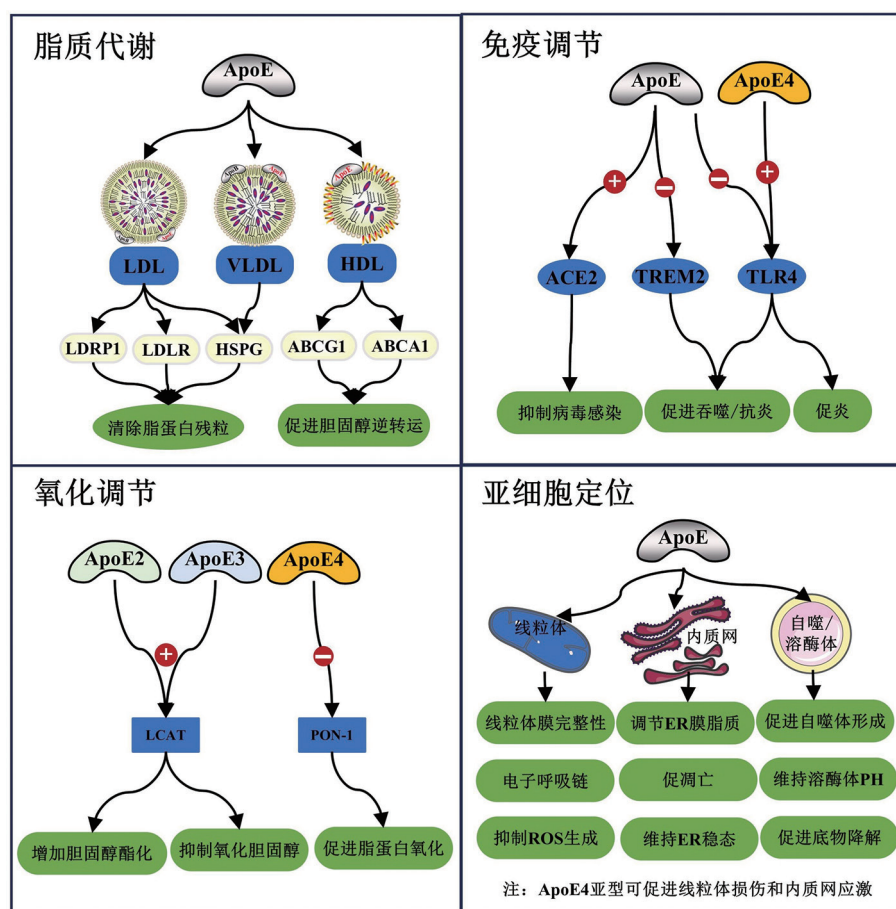


图2 ApoE生理功能作用机制图

LDLR 亲和力但整体效能差, 容易导致机体脂质代谢异常, 血浆总胆固醇 (total cholesterol, TC) 水平升高。不同 ApoE 异构体在脂质代谢与转运功能上的主要差异见表 2^[1, 29, 32]。

2.2 ApoE参与调节炎症反应

ApoE 参与调节人体炎症反应, 与多种感染性疾病密切相关。血管紧张素酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 作为严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 刺突蛋白的关键功能性宿主受体, 其结构中的锌金属肽酶结合域可与 ApoE 发生特异性相互作用。这种相互作用能够竞争性抑制 ACE2 介导的病毒刺突蛋白与细胞表面的受体结合, 从而显著降低 SARS-CoV-2 病毒的感染效率^[33]。ApoE^{-/-}小鼠血浆中氧化低密度脂蛋白 (oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL) 的增加可引起 Toll 样受体 4 (Toll-like receptors-4, TLR-4) 表达水平升高, TLR4 表达的上调和信号转导途径的激活可触发一系列炎症反应^[34]。ApoE 的 ε4 等位基因携带者表现出更高的促炎因子水平, 从而可能引发更为强烈的炎症反应^[35]。ApoE 与髓细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2) 相互作用, 能启动一系列的信号级联反应, 调节小胶质细胞的吞噬作用和炎症反应^[36](图 2 免疫调节部分)。

2.3 ApoE的氧化调节功能

ApoE 可通过抑制活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 保护细胞免受氧化应激损伤, 从而维持血管正常功能^[37]。不同的 ApoE 异构体表现出不同的抗氧化能力 (ApoE2>ApoE3>ApoE4)。对氧磷酶 (paraoxonase-1, PON-1) 通过水解脂蛋白颗粒表面的氧化磷脂发挥抗氧化作用, 从而有效抑制脂蛋白的氧化; 然而 ApoE4 异构体能够下调 PON-1 基因启动子区域的活性, 显著抑制其基因转录, 最终导致 PON-1 表达水平降低^[38], 这提示 ApoE4 异构体可能因削弱 PON-1 的抗氧化作用而表现出内在抗氧化能力缺陷。ApoE2 和 ApoE3 通过激

活血浆中的卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin-cholesterol-acyltransferase, LCAT), 增强胆固醇的脂化和减少游离胆固醇的氧化, 表现出较强的抗氧化能力^[39](图 2 氧化调节部分)。

2.4 ApoE的其他生理功能

ApoE 不仅在肝脏中合成, 在脑组织中也有合成。作为脑胆固醇代谢中的核心载脂蛋白, ApoE 主要参与 β-淀粉样蛋白 (amyloid β, Aβ) 代谢、血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 完整性及各种脂质物质向神经元细胞的转运。ApoE 还在轴突再生、突触可塑性和髓鞘生成等方面发挥作用, 促进神经系统的发育、完善及修复。ApoE2 通过抑制淀粉样前体蛋白的生成, 显著减少 Aβ 的沉积及其寡聚物的形成, 从而有效缓解 Aβ 寡聚体引起的神经毒性, 维持神经突触结构和功能的完整性^[40]。ApoE3 则通过 microRNA 调控机制, 下调神经元细胞中胆固醇合成相关基因的表达, 同时促进组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸乙酰化 (histone H3 lysine 27 acetylation, H3K27ac) 介导的记忆巩固相关基因的转录激活, 参与神经修复过程^[41]。相比之下, ApoE4 则会促进 Aβ 的异常沉积, 进而导致神经纤维缠结和神经元死亡, 加剧神经退行性病变^[42]。

2.5 ApoE的亚细胞器定位及其功能

细胞内的 ApoE 蛋白在核糖体完成翻译后进入细胞质, 其 C-末端或 N-末端有特殊的共表达肽序列 (如核定位序列或线粒体定位序列), 会被相应的膜蛋白识别, 介导其转运到细胞核、线粒体、自噬/溶酶体系统以及其他亚细胞器发挥功能^[43]。(1) 线粒体: ApoE 通过运输胆固醇和磷脂至线粒体膜, 维持其结构完整性, 确保电子传递链 (electron transport chain, ETC) 功能正常, 其功能障碍可能导致线粒体膜流动性下降, 引发氧化磷酸化效率降低; ApoE 还可通过清除 LDL 减少线粒体 ROS 积累; 另外, ApoE4 亚型 (与阿尔茨海默病相关) 可能削弱抗氧化能力, 加剧线粒体损伤^[44]。(2) 内质网 (endoplasmic reticulum, ER): ApoE 通过调节 ER 膜

表2 ApoE异构体对脂质代谢及心血管疾病影响的差异			
类型	LDLR结合力	血脂水平	与心血管疾病的关系
ApoE2	低	VLDL和HDL较高; LDL、TC、LDL-C较低	可减少动脉粥样硬化的发生, 降低心血管疾病风险; 但某些情况下可能导致Ⅲ型高脂蛋白血症
ApoE3	高	维持正常血脂水平	作为基准参考, 与普通人群疾病风险相当
ApoE4	高	VLDL和HDL较低; LDL、TC、LDL-C较高	与动脉粥样硬化的发生发展密切相关, 可能增加冠心病和心肌梗死的风险

脂质组成(如胆固醇/磷脂比例),维持ER稳态。ApoE缺失可能引发未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),激活PERK/IRE1/ATF6通路,导致CHOP(C/EBP-homologous protein)等促凋亡因子表达;然而,ApoE4携带者更易发生ER应激,可能与错误折叠的ApoE4蛋白在ER内积累有关,促进神经退行性病变^[45, 46]。(3)自噬/溶酶体系统:ApoE通过调节细胞膜脂筏结构,影响自噬相关蛋白(如Beclin-1、LC3)的募集,促进自噬体形成;ApoE参与胆固醇逆向运输至溶酶体,维持溶酶体酸性环境,确保自噬底物降解,其功能障碍可能导致溶酶体贮积症样表型^[47](图2亚细胞定位部分)。

3 ApoE与心血管疾病

3.1 ApoE与心律失常

心律失常的发生可归因于窦房结激动传导的缓慢、阻滞或经异常通道传导。过度的氧化应激和全身性炎症是房性心律失常发生的关键机制,二者通过加重血管内皮损伤和心肌纤维化,进一步导致心肌细胞损伤,从而引发心脏结构重构、电重构^[48]。研究表明,房性心律失常组较对照组ε3ε3基因型明显减少,ε3ε4和ε4ε4基因型明显增加;房颤组ApoE4型的比例也明显高于其他房性心律失常^[48]。ApoE4可激活核转录因子(NF-κB),增强肿瘤坏死因子α(TNF-α)、转化生长因子β1(TGF-β1)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6等炎症介质的表达,造成心肌细胞Ca²⁺超载、心肌细胞电位重构甚至死亡,心房的收缩功能受损,引发房性心律失常^[49-51]。RNA结合蛋白24(RNA binding motif protein 24, RBM24)通过其S181位点的磷酸化修饰在心脏稳态调节中发挥重要作用。Yang等^[37]指出,RBM24蛋白的S181磷酸化可特异性激活eIF4E2-GSK3β信号转导通路,进而上调心肌细胞中ApoE的表达;心肌细胞特异性表达的ApoE可通过抑制ROS应激反应改善线粒体能量代谢功能障碍、纠正心脏电生理异常、逆转心脏收缩功能障碍影响心脏电生理特性和应对压力的能力,从而发挥心脏保护作用。

综上,ApoE可通过调节炎症反应、心肌电重构和结构性重构、心肌纤维化以及氧化应激等机制调控心律失常。ε4等位基因携带(即ApoE4)人群更可能发生房性心律失常,而ApoE2和ApoE3型因具有较强的抗炎特性,与较低的心律失常风险

相关。

3.2 ApoE与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)与血脂异常、高血压、糖尿病等多种因素相关。ApoE缺失会导致血浆低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平升高,过量的LDL-C通过巨噬细胞上的清道夫受体被摄取进入细胞内,促使巨噬细胞转变成充满脂滴的泡沫细胞。随后,脂质进一步在动脉壁内膜下沉积,形成早期动脉粥样硬化斑块,从而加剧AS的发生和发展^[30, 52]。Ardinal等^[53]报道,ApoE可特异性上调microRNA-146a的表达水平,进而通过以下机制抑制血管炎症反应:(1)显著减少单核/巨噬细胞在血管壁的浸润;(2)下调促炎因子TNF-α和IL-1的基因表达;(3)抑制NF-κB等炎症信号通路的激活,进而有效对抗AS发生。

ApoE不同异构体在脂质代谢中的作用不尽相同。ApoE3可通过两种途径减轻泡沫细胞内的胆固醇蓄积:一方面上调ATP结合盒转运蛋白A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)和ATP结合盒亚家族G成员1(ATP binding cassette subfamily G member 1, ABCG1)的表达,促进过量的胆固醇外流;另一方面下调B类I型清道夫受体(scavenger receptor class B type 1, SR-B1)的表达,抑制巨噬细胞对ox-LDL的摄取,防止泡沫细胞形成,减轻AS^[54, 55]。与ApoE3相比,ApoE2与血浆中低水平的LDL-C相关,而ApoE4与高水平的LDL-C相关,具有更高的致AS风险。由于肽链上氨基酸的差异,ApoE4容易形成不稳定结构,其与脂质的结合能力受到影响,导致ApoE4介导的脂质清除效率远低于ApoE3,LDL-C更容易在动脉壁沉积^[29]。这可能与ApoE4对SR-B1的转录调控能力显著低于其他亚型有关。这一特性可能导致巨噬细胞对ox-LDL的摄取清除能力下降,细胞内胆固醇外流受阻,泡沫细胞形成显著增加,致使AS风险增加^[56]。血管内皮细胞的稳定和完整性能有效抵抗AS斑块的形成,一氧化氮(nitric oxide, NO)在血管舒张和抗炎方面发挥重要作用,有利于维持内皮细胞的稳定。内皮型NO合成酶(endothelial nitric oxide synthases, eNOS)是NO生成的关键酶,小窝蛋白-1(caveolin-1)可抑制其功能^[57]。外源性ApoE2的内化可降低脂筏中caveolin-1对eNOS活性的抑制,使NO的合成增加,改善内皮细胞的血管舒张功能;eNOS活性的增强还通过抑制细胞黏附分子表达,限制单核细胞募集,

从而减轻血管炎症,防止血管闭塞^[58,59]。

3.3 APOE与主动脉瘤

主动脉瘤是指主动脉壁局部或弥漫性的异常扩张,导致血管直径低于正常值的50%以上,是一种严重的心血管疾病。ApoE缺乏会造成胆固醇逆向转运和脂质代谢障碍,促使脂质在血管内壁沉积,引发炎症反应,破坏主动脉壁的完整性,导致血栓形成,引发主动脉瘤^[60,61]。ApoE能维持主动脉壁完整性,防止弹性纤维降解和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的破坏。在心血管系统中,Notch信号通路参与调节内皮细胞和间充质细胞的相互作用以及弹性纤维的形成。锯齿状蛋白1(Jagged1, JAG1)作为Notch信号通路的一个重要配体,通过与受体结合来启动信号级联反应,调节下游基因表达。ApoE可通过ERK途径促进内皮细胞产生的JAG1与瓣膜间质细胞上的Notch2受体结合,触发Notch胞内结构域(Notch intracellular domain, NICD)的释放和核转位,进入细胞核的NICD与CSL(CBF1/Su(H)/Lag-1)等辅助因子形成复合物,结合到弹性蛋白基因的启动子区域,促进其转录。此外,Notch2还可上调微纤维相关蛋白4(microfibrillar-associated protein 4, MFAP4)、弹性纤维微纤维界面定位蛋白1(elastin microfibril interface located protein 1, EMILIN1)等与弹性纤维合成和组装密切相关的基因,从而增强弹性蛋白的生成,维持主动脉壁的弹性^[62,63]。

血管紧张素II(AngII)的增加会造成ECM降解,破坏血管壁的完整性^[64]。ApoE则能通过双重机制拮抗这一病理过程:一方面通过抑制NF- κ B信号通路的激活,阻断下游炎症因子的释放;另一方面,通过降低还原型辅酶II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen, NADPH)氧化酶的活性,减少由AngII引起的氧化应激,从而有效降低基质金属酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达,防止主动脉过度破坏^[65]。当ApoE缺乏时,AngII诱导的氧化应激显著增强,刺激ROS生成增加和MMPs表达增强,进而引发ECM大量降解,表现为弹性纤维断裂、胶原结构破坏以及巨噬细胞浸润增加等典型血管损伤特征^[66]。此外,ApoE能通过降低ox-LDL引起的ROS生成抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎性小体的活化,减少NLRP3对IL-1 β 的激活,抑制下游炎症反应,减少巨噬细胞的浸润^[67,68]。

3.4 ApoE与急性冠脉综合征

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一组由冠状动脉供血急剧减少引起的临床综合征,其致病因素主要为冠状动脉内的粥样硬化斑块破裂和侵蚀,引发不同程度的血栓形成所致。ApoE可通过逆向胆固醇转运(reverse cholesterol transport, RCT)途径影响ACS的发生发展。LXR α (liver X receptor α)作为一种胆固醇敏感核受体,是胆固醇代谢和转运的关键调控因子,可以调控ABCA1和ABCG1在RCT途径中的作用,介导巨噬细胞中的胆固醇外流^[69,70]。研究发现ApoE缺陷可能影响RCT过程,进而促进ACS的发生发展。在ApoE^{-/-}小鼠模型中观察到,LXR α 、ABCA1和ABCG1的表达水平明显降低,ApoA-I介导的胆固醇外流受阻并在冠状动脉蓄积,动脉粥样硬化斑块加重,血管炎症反应显著加剧,导致血管AS加重^[71]。这些发现证实,ApoE缺陷通过抑制LXR α -ABCA1/ABCG1-APOA-I通路,导致RCT途径障碍,最终促进ACS的病理进程。

不同ApoE基因型在ACS患者中表现出显著的代谢和炎症特征差异,进而影响疾病发生发展。具体而言,ApoE ϵ 4等位基因携带者具有最不利的代谢特征:其编码蛋白与LDLR结合能力降低,导致VLDL和LDL清除障碍,表现为血浆TC和LDL-C水平显著升高^[72]。此外, ϵ 4等位基因还通过增强NF- κ B信号通路活性,使hs-CRP和IL-6等炎症介质水平升高,协同促进AS进展和斑块不稳定性。相比之下,ApoE ϵ 2等位基因虽然与LDLR亲和力降低,但其具有独特的抗炎特性,可通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)表达,抑制炎症反应,同时维持较好的脂质转运功能,降低携带者患ACS的风险。而最常见的ApoE ϵ 3等位基因携带者则呈现中性表型,其脂质代谢和炎症调控功能处于平衡状态,与普通人群ACS发病率无显著相关性^[73]。这些基因型特异性差异为ACS的精准预防和个体化治疗提供了重要依据。

3.5 ApoE靶向治疗策略

ApoE作为脂质代谢和炎症调控的关键分子,近年来在心血管疾病和神经退行性疾病的治疗策略开发中受到广泛关注,其主要治疗策略包括以下方面。(1) ApoE模拟肽策略:基于ApoE受体结合域设计的功能性模拟肽(ApoE 130~149肽段)和脂质代谢调控肽,可通过增强脂蛋白代谢和胆固醇外流

改善动脉粥样硬化^[74, 75]。(2) siRNA 靶向沉默策略：针对 ApoE 基因的 siRNA 通过降解 mRNA 减少 ApoE 蛋白表达，二价 siRNA 在 AD 小鼠模型中显著降低淀粉样蛋白负荷，并激活免疫反应通路，提示其在心血管疾病中可能通过减少脂质沉积发挥作用^[76]。(3) 基因编辑技术：CRISPR/Cas9 介导的等位基因转换技术为针对 ApoE $\epsilon 4$ (高风险等位基因) 的基因编辑策略提供了可能，其目标是将 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因精确转换为具有保护作用的 $\epsilon 3$ 或 $\epsilon 2$ 型；临床前期研究显示，该策略可显著改善阿尔茨海默病模型小鼠的病理表型，并降低心血管疾病风险^[75]。(4) 递送系统创新：通过修饰细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs)，使其携带 ApoE 蛋白或治疗性肽段，从而实现精准靶向递送。研究表明，EV-APOE130-149 系统能够在 NMOSD 小鼠中成功跨血脑屏障并显著减轻炎症损伤，为心血管疾病的靶向治疗提供潜在的新策略^[77]。

4 结语

过去数十年的研究深入揭示了 ApoE 在调节机体血脂稳态、促进泡沫细胞胆固醇外流以及调控炎症反应的病理生理过程中的关键作用，为心血管疾病的风险评估及治疗提供了新的理论依据。基于 ApoE 不同基因型与血浆脂质水平的密切联系，通过检测个体的 ApoE 基因型，可以评估其患心血管疾病的风险。此外，由于不同基因型对调脂药物的敏感性和治疗效果存在显著差异，临床上可以根据患者的 ApoE 基因型优化药物选择并调整剂量，实现个性化治疗。尽管 ApoE 靶向治疗策略在调节血脂稳态、抑制炎症反应方面展现巨大潜力，但其应用仍面临递送效率低下、靶向特异性不足和低安全性等诸多挑战。未来研究方向应聚焦开发高效的多模态递送系统、深入探索 ApoE 亚型特异性作用的分子机制以及加速推进基因编辑和 siRNA 疗法的临床转化。特别是，在人工智能 (artificial intelligence, AI) 技术的辅助下，解析不同 ApoE 异构体的空间结构及其功能特性，有望为心血管疾病的精准治疗提供更具针对性的策略。

[参 考 文 献]

[1] Krishnamurthy HK, Rajavelu I, Reddy S, et al. Association of apolipoprotein E (APOE) polymorphisms with serological lipid and inflammatory markers. *Cureus*, 2024, 16: e60721

[2] Marais AD. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology*, 2019, 51: 165-76

[3] Hu H, Wan S, Hu Y, et al. Deciphering the role of APOE in cerebral amyloid angiopathy: from genetic insights to therapeutic horizons. *Ann Med*, 2025, 57: 2445194

[4] Han W, Xiong N, Zhong R, et al. E2/E3 and E3/E4 genotypes of the apolipoprotein E are associated with higher risk of diabetes mellitus in patients with hypertension. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 5579-86

[5] Karjalainen JP, Mononen N, Hutri-Kähönen N, et al. The effect of apolipoprotein E polymorphism on serum metabolome -- a population-based 10-year follow-up study. *Sci Rep*, 2019, 9: 458

[6] Gafarov V, Gromova E, Shakhtshneider E, et al. Association of the APOE gene polymorphism with depression in white adults in the WHO "MONICA-Psychosocial" program. *J Pers Med*, 2023, 13: 1306

[7] Papastefanopoulou V, Stanitsa E, Koros C, et al. APOE allele frequency in southern Greece: exploring the role of geographical gradient in the Greek population. *Geriatrics (Basel)*, 2022, 8: 1

[8] Perdomo VA, Ortega DC, Barreto G. Polymorphisms of apolipoprotein E in the Afro-descendant population of Buenaventura, Colombia. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*, 2022, 51: 99-104

[9] Zhong Z, Wu H, Wu H, et al. Analysis of apolipoprotein E genetic polymorphism in a large ethnic Hakka population in southern China. *Genet Mol Biol*, 2018, 41: 742-9

[10] Zeng Y, Wen S, Huan L, et al. Association of ApoE gene polymorphisms with serum lipid levels and the risk of type 2 diabetes mellitus in the Chinese Han population of central China. *PeerJ*, 2023, 11: e15226

[11] Ma W, Ren X, Zhang L, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and coronary artery disease risk among patients in northwest China. *Pharmgenomics Pers Med*, 2021, 14: 1591-9

[12] Atadzhanov M, Mwaba MH, Mukomena PN, et al. Frequency of APOE, MTHFR and ACE polymorphisms in the Zambian population. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 194

[13] Al-Meghaiseeb ES, Al-Otaibi MM, Al-Robayan A, et al. Genetic association of apolipoprotein E polymorphisms with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 897-904

[14] Lumsden AL, Mulugeta A, Zhou A, et al. Apolipoprotein E (APOE) genotype-associated disease risks: a phenome-wide, registry-based, case-control study utilising the UK Biobank. *EBioMedicine*, 2020, 59: 102954

[15] Kondkar AA, Azad TA, Sultan T, et al. Association between polymorphism rs61876744 in PNPLA2 gene and keratoconus in a Saudi cohort. *Genes (Basel)*, 2023, 14: 2108

[16] Thomford NE, Anyanful A, Ateko RO, et al. Apolipoprotein E genetic variation, atherogenic index and cardiovascular disease risk assessment in an African population: an analysis of HIV and malaria patients in Ghana. *PLoS One*, 2023, 18: e0284697

- [17] Angelopoulos TJ, Lowndes J. ApoE genotype: impact on health, fitness and nutrition. *World Rev Nutr Diet*, 2008, 98: 77-93
- [18] Occhiutto ML, de Melo MB, Cabral de Vasconcellos JP, et al. Association of *APOE* gene polymorphisms with primary open angle glaucoma in Brazilian patients. *Ophthalmic Genet*, 2021, 42: 53-61
- [19] Alagarsamy J, Jaeschke A, Hui DY. Apolipoprotein E in cardiometabolic and neurological health and diseases. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 9892
- [20] Miao G, Zhuo D, Han X, et al. From degenerative disease to malignant tumors: insight to the function of ApoE. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114127
- [21] Mamchur AA, Ivanov MV, Matkava LR, et al. Tackling APOE's structural challenges via *in silico* modeling in the era of neural networks: can AlphaFold II help circumvent the problem of lacking full-length protein structure? *Arch Biochem Biophys*, 2024, 761: 110185
- [22] Matsunaga A, Saito T. Impact of apolipoprotein E variants: a review of naturally occurring variants and clinical features. *J Atheroscler Thromb*, 2025, 32: 281-303
- [23] Brase L, Yu Y, McDade E, et al. Comparative gene regulatory networks modulating APOE expression in microglia and astrocytes. *medRxiv*, 2024, doi: 10.1101/2024.04.19.24306098
- [24] Xu L, Xu Y, Wang G, et al. Halogenated retinoid derivatives as dual RAR α and RXR α modulators for treating acute promyelocytic leukemia cells. *Eur J Med Chem*, 2024, 277: 116779
- [25] Lozupone M, Dibello V, Sardone R, et al. The impact of apolipoprotein E (*APOE*) epigenetics on aging and sporadic Alzheimer's disease. *Biology (Basel)*, 2023, 12: 1529
- [26] Shen WB, Yang JJ, Yang P. RNA hypomethylation and unchanged DNA methylation levels in the cortex of ApoE4 carriers and Alzheimer's disease subjects. *Curr Alzheimer Res*, 2022, 19: 530-40
- [27] Chen Q, Zeng Y, Kang J, et al. Enhancer RNAs in transcriptional regulation: recent insights. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1205540
- [28] Wan M, Liu Y, Li D, et al. The enhancer RNA, AANCR, regulates APOE expression in astrocytes and microglia. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52: 10235-54
- [29] Khalil YA, Rabès JP, Boileau C, et al. *APOE* gene variants in primary dyslipidemia. *Atherosclerosis*, 2021, 328: 11-22
- [30] Niimi M, Chen Y, Zhao H, et al. Enhanced atherosclerosis in apolipoprotein E knockout rabbits: role of apoB48-rich remnant lipoproteins. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1424064
- [31] Wei G, Li B, Wang H, et al. *Apolipoprotein E* E3/E4 genotype is associated with an increased risk of coronary atherosclerosis in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24: 486
- [32] Guo JL, Braun D, Fitzgerald GA, et al. Decreased lipidated ApoE-receptor interactions confer protection against pathogenicity of ApoE and its lipid cargoes in lysosomes. *Cell*, 2025, 188: 187-206.e126
- [33] Zhang H, Shao L, Lin Z, et al. APOE interacts with ACE2 inhibiting SARS-CoV-2 cellular entry and inflammation in COVID-19 patients. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 261
- [34] Bagheri B, Khatibiyan Feyzabadi Z, Nouri A, et al. Atherosclerosis and Toll-like receptor4 (TLR4), lectin-like oxidized low-density lipoprotein-1 (LOX-1), and proprotein convertase subtilisin/kexin type9 (PCSK9). *Mediators Inflamm*, 2024, 2024: 5830491
- [35] Schönknecht YB, Crommen S, Stoffel-Wagner B, et al. *APOE* ϵ 4 is associated with postprandial inflammation in older adults with metabolic syndrome traits. *Nutrients*, 2021, 13: 3924
- [36] Gervois P, Lambrechts I. The emerging role of triggering receptor expressed on myeloid cells 2 as a target for immunomodulation in ischemic stroke. *Front Immunol*, 2019, 10: 1668
- [37] Yang H, Sun L, Bai X, et al. Dysregulated RBM24 phosphorylation impairs APOE translation underlying psychological stress-induced cardiovascular disease. *Nat Commun*, 2024, 15: 10181
- [38] Erre GL, Bassu S, Giordo R, et al. Association between paraoxonase/arylesterase activity of serum PON-1 enzyme and rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11: 2317
- [39] Vitali C, Pavanello C, Turri M, et al. Apolipoprotein E isoforms differentially affect LCAT-dependent cholesterol esterification. *Atherosclerosis*, 2023, 382: 117266
- [40] Brookhouser N, Raman S, Frisch C, et al. *APOE2* mitigates disease-related phenotypes in an isogenic hiPSC-based model of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 2021, 26: 5715-32
- [41] Tan J, Ong CT. Apolipoprotein E elicits target-directed miRNA degradation to maintain neuronal integrity. *Neural Regen Res*, 2025, 20: 2577-8
- [42] Islam S, Noorani A, Sun Y, et al. Multi-functional role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases. *Front Aging Neurosci*, 2025, 17: 1535280
- [43] Rueter J, Rimbach G, Huebbe P. Functional diversity of apolipoprotein E: from subcellular localization to mitochondrial function. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79: 499
- [44] Butterfield DA, Mattson MP. Apolipoprotein E and oxidative stress in brain with relevance to Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2020, 138: 104795
- [45] 熊学华. 载脂蛋白E对创伤性颅脑损伤后内质网应激的影响及意义[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013
- [46] Fernandez CG, Hamby ME, McReynolds ML, et al. The role of APOE4 in disrupting the homeostatic functions of astrocytes and microglia in aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 14
- [47] Belaidi AA, Bush AI, Ayton S. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: molecular insights and therapeutic opportunities. *Mol Neurodegener*, 2025, 20: 47
- [48] 聂娣, 娄焕堃, 邢团结, 等. 载脂蛋白E基因多态性与房性心律失常的关系. *实用医学杂志*, 2021, 37: 1948-52
- [49] Wang L, Shao C, Han C, et al. Correlation of *ApoE* gene

- polymorphism with acute myocardial infarction and aspirin resistance after percutaneous coronary intervention. *Am J Transl Res*, 2022, 14: 3303-10
- [50] Nishimura K, Taguchi K, Kishi S, et al. Dual disruption of eNOS and ApoE gene accelerates kidney fibrosis and senescence after injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 556: 142-8
- [51] Ye J, Wang R, Wang M, et al. Hydroxysafflor yellow A ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing calcium overload and apoptosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6643615
- [52] Lu C, Yu KW, Zhuang QZ, et al. MS4A6A regulates ox-LDL-induced endothelial dysfunction and monocyte adhesion in atherosclerosis via the IKK/NF- κ B pathway. *Int Immunopharmacol*, 2025, 152: 114404
- [53] Ardinal AP, Wiyono AV, Estiko RI. Unveiling the therapeutic potential of miR-146a: targeting innate inflammation in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*, 2024, 28: e70121
- [54] La Chica Lhoëst MT, Martinez A, Claudi L, et al. Mechanisms modulating foam cell formation in the arterial intima: exploring new therapeutic opportunities in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1381520
- [55] Liu Y, Tang X, Yuan H, et al. Naringin inhibits macrophage foam cell formation by regulating lipid homeostasis and metabolic phenotype. *Nutrients*, 2024, 16: 1321
- [56] Koga M, Inada K, Yamada A, et al. Nalmefene, an opioid receptor modulator, aggravates atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E knockout mice by enhancing oxidized low-density lipoprotein uptake in macrophages. *Biochem Biophys Res*, 2024, 38: 101688
- [57] Gaynullina DK, Tarasova OS, Shvetsova AA, et al. The effects of acidosis on eNOS in the systemic vasculature: a focus on early postnatal ontogenesis. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 5987
- [58] Mollace R, Scarano F, Bava I, et al. Modulation of the nitric oxide/cGMP pathway in cardiac contraction and relaxation: potential role in heart failure treatment. *Pharmacol Res*, 2023, 196: 106931
- [59] Shen Y, Zhang C, Jiang X, et al. Capsiate attenuates atherosclerosis by activating Nrf2/GPX4 pathway and reshaping the intestinal microbiota in ApoE^{-/-} mice. *Microbiol Spectr*, 2025, 13: e0315524
- [60] Cho MJ, Lee MR, Park JG. Aortic aneurysms: current pathogenesis and therapeutic targets. *Exp Mol Med*, 2023, 55: 2519-30
- [61] Li Y, Gong S, Yan K, et al. Artery tertiary lymphoid organs in atherosclerosis: a review. *Life Sci*, 2025, 369: 123549
- [62] Liu Z, Liu Y, Yu Z, et al. APOE-NOTCH axis governs elastogenesis during human cardiac valve remodeling. *Nat Cardiovasc Res*, 2024, 3: 933-50
- [63] Mohammadi A, Sorensen GL, Pilecki B. MFAP4-mediated effects in elastic fiber homeostasis, integrin signaling and cancer, and its role in teleost fish. *Cells*, 2022, 11: 2115
- [64] Jadli AS, Gomes KP, Ballasy NN, et al. Inhibition of smooth muscle cell death by Angiotensin 1-7 protects against abdominal aortic aneurysm. *Biosci Rep*, 2023, 43: BSR20230718
- [65] Sulistyowati E, Huang SE, Cheng TL, et al. Vasculoprotective potential of baicalein in angiotensin II-infused abdominal aortic aneurysms through inhibiting inflammation and oxidative stress. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 16004
- [66] He H, Jiang T, Ding M, et al. Nox1/PAK1 is required for angiotensin II-induced vascular inflammation and abdominal aortic aneurysm formation. *Redox Biol*, 2025, 79: 103477
- [67] Millar J, Nasser E, Ailawadi G, et al. IL-1 in abdominal aortic aneurysms. *J Cell Immunol*, 2023, 5: 22-31
- [68] Zhang Y, Cheng Z, Hong L, et al. Apolipoprotein E (ApoE) orchestrates adipose tissue inflammation and metabolic disorders through NLRP3 inflammasome. *Mol Biomed*, 2023, 4: 47
- [69] Zhang ZZ, Yu XH, Tan WH. Baicalein inhibits macrophage lipid accumulation and inflammatory response by activating the PPAR γ /LXR α pathway. *Clin Exp Immunol*, 2022, 209: 316-25
- [70] Hu HJ, Wang XH, Zhang TQ, et al. PLK1 promotes cholesterol efflux and alleviates atherosclerosis by up-regulating ABCA1 and ABCG1 expression via the AMPK/PPAR γ /LXR α pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2022, 1867: 159221
- [71] 李炯侠, 杨宇婷, 白杨, 等. 中医药干预载脂蛋白E及其信号通路治疗冠心病的研究进展. *中医药导报*, 2024, 30: 100-5
- [72] Jackson RJ, Hyman BT, Serrano-Pozo A. Multifaceted roles of APOE in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2024, 20: 457-74
- [73] Moon HJ, Luo Y, Chugh D, et al. Human apolipoprotein E glycosylation and sialylation: from structure to function. *Front Mol Neurosci*, 2024, 17: 1399965
- [74] Jiang Y, Zhang J, Meng F, et al. Apolipoprotein E peptide-directed chimeric polymersomes mediate an ultrahigh-efficiency targeted protein therapy for glioblastoma. *ACS Nano*, 2018, 12: 11070-9
- [75] Raulin AC, Doss SV, Trottier ZA, et al. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Mol Neurodegener*, 2022, 17: 72
- [76] Ferguson CM, Hildebrand S, Godinho B, et al. Silencing ApoE with divalent-siRNAs improves amyloid burden and activates immune response pathways in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2024, 20: 2632-52
- [77] Jiang S, Li X, Li Y, et al. APOE from patient-derived astrocytic extracellular vesicles alleviates neuromyelitis optica spectrum disorder in a mouse model. *Sci Transl Med*, 2024, 16: eadg5116