

類血管生成素 3(ANGPTL3)調節脂蛋白代謝與血中脂質異常之文獻探討

Angiopietin-Like Protein 3 (ANGPTL3) Modulates Lipoprotein Metabolism and Dyslipidemia

Pei-Yi Chen (陳佩怡，花蓮慈濟醫院遺傳諮詢中心), Wan-Yun Gao(高宛昀，慈濟大學醫科所), Je-Wen Liou(劉哲文，慈濟大學醫學系生化學科), Ching-Yen Lin (林金燕，慈濟大學分遺系), Ming-Jiuan Wu (吳明娟，嘉南藥理大學生物科技系), Jui-Hung Yen* (顏瑞鴻，慈濟大學分遺系)

【背景】血中脂質異常的特點是血漿中低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、三酸甘油酯(TG)和富含 TG 的脂蛋白(TGRL)含量過高，已知血脂異常是造成動脈粥狀硬化心血管疾病(ASCVD)的重要危險因子。因此，了解造成血脂異常的代謝機制，可以幫助發展更有效的策略來預防或改善心血管疾病。本篇綜論探討類血管生成素 3 (ANGPTL3)在脂質代謝的重要角色，ANGPTL3 為類血管生成素蛋白家族的其中一員，由肝臟合成，它的功能是抑制脂蛋白脂解酶(Lipoprotein Lipase, LPL)的活性，脂蛋白脂解酶能降解血漿中各種脂蛋白內的三酸甘油酯，釋放出游離脂肪酸給周邊組織細胞吸收利用，因此當高量的 ANGPTL3 抑制脂蛋白脂解酶活性時，血漿中三酸甘油酯與膽固醇量會增加，造成血脂異常。最近幾年在基礎和臨床研究中，發現 ANGPTL3 蛋白質表現量減少或活性降低時，血漿中的三酸甘油酯、低密度脂蛋白膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇等含量都會減少，因此也降低罹患動脈粥樣硬化性心血管疾病的風險。所以，ANGPTL3 被認為是治療高血脂的另類標靶，吸引許多新藥研究，希望能降低 ANGPTL3 蛋白質表現量，來調節脂肪代謝與降低心血管疾病風險。

【未來應用】本篇將同時介紹 ANGPTL3 的所有新藥研發，目前主要有四種：(1) Antisense oligonucleotides (ASO)，為 ANGPTL3 的互補 RNA，阻斷 ANGPTL3 蛋白質生成；(2)單株抗體療法，單株抗體會與 ANGPTL3 專一性結合並抑制其活性，已在動物和病人身上，完成血脂異常和心血管病變的臨床研究，2021 年甫獲得美國 FDA 核准使用；(3)基因編輯 CRISPR 技術；(4)小分子藥物等。

本篇綜論目的在統整近年來關於 ANGPTL3 的文獻研究，加上圖解說明 ANGPTL3 控制脂蛋白代謝和調節血脂異常的分子機制，並介紹以 ANGPTL3 為標靶的藥物研發，將是臨床上治療血脂異常和動脈粥狀硬化性心血管疾病的最新發展。

