

• 综 述 •

载脂蛋白 B 与急性冠状动脉综合征的相关性研究进展*

郑怡雯 综述, 黄 晶[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400010)

[摘要] 载脂蛋白 B 是直接参与动脉粥样硬化过程的重要蛋白质, 与心血管事件发生密切相关。急性冠状动脉综合征是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂, 继而发生完全或不完全闭塞性血栓形成引发心肌急性缺血或坏死为病理基础的临床综合征。研究表明载脂蛋白 B 能更全面涵盖致动脉粥样硬化颗粒, 有望成为预测急性冠状动脉综合风险及预后的有力指标。该文综述了载脂蛋白 B 的结构、参与急性冠状动脉综合征发生发展的机制及过程、相应预防、治疗及研究进展。

[关键词] 载脂蛋白 B; 急性冠状动脉综合征; 动脉粥样硬化; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.03.016 中图法分类号:R733

文章编号:1009-5519(2024)03-0436-05

文献标识码:A

Apolipoprotein B and acute coronary syndrome: a review*

ZHENG Yirwen, HUANG Jing[△]

(Department of cardiovascular medicine, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Apolipoprotein B is an important protein directly involved in the atherosclerotic process and is closely related to the occurrence of cardiovascular events. Acute coronary syndrome is a clinical syndrome based pathologically on the rupture of a coronary atherosclerotic plaque followed by complete or incomplete occlusive thrombosis triggering acute ischemia or necrosis of the myocardium. Studies have shown a more comprehensive coverage of atherogenic particles by apolipoprotein B, which is expected to be a powerful predictor of acute coronary syndrome risk and prognosis. In this review, we summarize the structure of apoB, the mechanisms and processes involved in the development and progression of ACS, the corresponding prevention, treatment, and research.

[Key words] Apolipoprotein B; Acute coronary syndrome; Atherosclerotic; Review

急性冠状动脉综合征(ACS)是指冠状动脉内不稳定的粥样硬化斑块破裂或糜烂激发新鲜血栓形成所导致的心脏急性缺血综合征^[1]。ACS 临床表现非常广泛, 包括由于持续缺血或严重二尖瓣反流等机械性并发症导致的心搏骤停、电或血流动力学不稳定伴原发性休克, 到就诊时已经不再疼痛的患者, 主要分为急性 ST 段抬高型心肌梗死、急性非 ST 段抬高型心肌梗死、不稳定型心绞痛^[2]。目前, 尽管在 ACS 的诊断和治疗方面已经取得了实质性进展, 但心血管疾病是全球导致死亡的主要原因, 而其中近一半的死亡原因是 ACS^[3]。

血脂异常是包括 ACS 在内的动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的主要危险因素, 传统降脂方案

主要通过低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)评估 ASCVD 的风险及预后, 在治疗中使用他汀类药物、PCSK9 抑制剂等降低 LDL-C, 从而降低心血管事件的发生, 但目前仍有 LDL-C 正常或低水平人群发生 ASCVD^[4], 这提示需要去关注血脂异常中的另一部分内容——载脂蛋白。载脂蛋白是一组与脂类结合形成脂蛋白的多种多功能蛋白质^[5]。大多数载脂蛋白在维持脂蛋白的完整性方面具有结构性作用, 但在某些情况下, 它们也通过充当脂蛋白受体的配体或通过调节各种血浆脂质修饰酶的活性来影响脂蛋白代谢^[5], 从而参与冠状 ASCVD 中。载脂蛋白 B(ApoB)是除 LDL-C 外备受关注的评估血脂并参与动脉粥样硬化性疾病的指标。本文就 ApoB 与 ACS 相关性研究进展予

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82170445)。

[△] 通信作者, E-mail: huangjingcqmu@126.com。

以综述。

1 ApoB 结构及 ApoB 颗粒的形成

ApoB 主要有 2 种亚型: ApoB-48, ApoB-100。ApoB-48 长度为 2 143 个氨基酸, 大小为 264×10^3 , 由 ApoB mRNA 编辑酶催化亚基 1 转录后编辑, 插入提前终止密码子, 产生截短的 ApoB 蛋白, 为 ApoB-100 长度的 48%, 主要在肠道中合成及表达, 是乳糜微粒的主要非交换性载脂蛋白^[6]。ApoB-100 长度为 4 136 个氨基酸, 大小为 550×10^3 ^[7], 在肝脏中合成和表达。目前研究较多及临床上检测的是由肝脏产生的与心血管风险高度相关的 ApoB-100(以下均表示为 ApoB)。ApoB-100 多肽由 5 个结构域组成: $\beta\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 2$ 和 $\alpha 3$, 其中 α 代表主要的 α -螺旋结构, β 代表主要的 β -Sheet 结构, β -Sheet 结构域是与脂核建立不可逆的强健的基础, 脂蛋白被锚定在它们所附着的原始 ApoB 颗粒上^[8]。N-末端序列微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)相互作用, 通过与 MTP 的相互作用, 将甘油三酯、磷脂和胆固醇酯等脂质被添加到生长中的 ApoB 分子中, 使其折叠在一个疏水核心, 从而形成 ApoB 颗粒^[8-9]。含有 ApoB 的脂蛋白是准球形颗粒, 每种都有一层磷脂围绕其圆周排列, 其中有少量胆固醇, 单个 ApoB-100 分子通过其包围脂蛋白颗粒, ApoB 分子提供结构稳定性和完整性, 充当脂蛋白受体配体, 并溶解血浆中的中性脂质^[4], 从而形成 ApoB 颗粒。

2 ApoB 参与 ACS 发生的机制

ApoB 是包括低密度脂蛋白、脂蛋白 a 和富含甘油三酯的脂蛋白的致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒的关键结构元件^[10]。ApoB 分子是 LDL 受体介导清除 LDL-C 的配体, LDL 受体主要存在于肝脏细胞及内皮细胞, 介导 ApoB 颗粒在肝脏的摄取和代谢, 及内皮细胞捕获 ApoB 颗粒, LDL 受体功能受损、ApoB 颗粒增加是动脉粥样硬化发生的重要因素之一。当血管内皮细胞损伤时, ApoB 分子与内皮细胞上包括 LDL 受体、脂蛋白相关受体蛋白等受体结合后 ApoB 颗粒在动脉壁中被捕获, 随后其胆固醇含量释放到巨噬细胞, 是动脉粥样硬化斑块发生和进展的必要步骤之一^[6]。而致动脉粥样硬化脂质在 ApoB 脂蛋白颗粒内循环, 以及 ApoB 颗粒在动脉壁内的捕获是动脉粥样硬化的根本原因^[7]。在血管壁对致动脉粥样硬化的脂蛋白进行浓度依赖性摄取后, 脂质的氧化修饰产生多种促炎性氧化特异性表位-氧化磷脂(OxPL), 携带 OxPL 的 ApoB 颗粒可增加动脉粥样硬化性^[11], 加之 ApoB 上的碱性氨基酸残基簇与动脉内膜上的蛋白多糖结合, 导致脂蛋白滞留^[4]。捕获的含 ApoB 的脂蛋白发生上述氧化、酶和化学修饰, 激活内皮细

胞和血管平滑肌细胞, 趋化因子和黏附分子的表达触发免疫细胞的级联反应, 导致病变的成核, 从而形成动脉粥样硬化斑块^[12]。在动脉粥样硬化斑块中, 巨噬细胞通过清道夫受体 A、分化簇 36 和瘦素样氧化低密度脂蛋白受体 1 等清道夫受体内存氧化 LDL-C, 促进泡沫细胞形成^[13], 并通过内皮损伤、炎症因子等刺激进一步发展形成不稳定性斑块, 斑块破裂进一步导致 ACS。

免疫反应是动脉粥样硬化形成过程的重要部分。动物实验研究发现, 在高胆固醇血症条件下, ApoB 通过刺激 ApoB 特异性 T 细胞, 转化为具有炎症细胞因子分泌的致病效应 Th1/Th17 细胞, 而促进动脉粥样硬化的形成^[14]。ROY 等^[15]使用受试者血液标本进行离体试验研究发现人 ApoB 中的 TLTAFGFASADLIEI、VEFVTNMGIIPDFA、VGSKLIVAMSSWLQK、LIINWLQEALSSASL、LEVLNDFEQANAQLS 和 ILFSYFQDLVITLPF 这几个免疫优势表位可结合多个 HLA(人类白细胞抗原)-II 等位基因, 在大多数供者中引发强烈的 CD4⁺ T 细胞活化和寡克隆增殖, 针对这些主要 ApoB 抗原表位的促炎抗原经历的自身免疫反应逐渐增强, 促进动脉粥样硬化的发生发展。另外, DRON 等^[16]通过研究来自大型多种族前瞻性研究队列的临床和遗传数据, 发现 ApoB 基因的 PTV(罕见蛋白截短型 DNA 变异)与 LDL-C 水平和冠心病风险的显著降低相关。提示 ApoB 基因出现某些变异时, 该变异参与了动脉粥样硬化的发生或者增加动脉粥样硬化发生的风险。

3 ApoB 在 ACS 中的预测价值

胆固醇只能通过形成 ApoB 颗粒进入动脉壁, 心血管疾病的风险由困于动脉壁内的 ApoB 颗粒的数量驱动, 而心血管风险与血浆中 ApoB 颗粒的数量比与其中胆固醇的质量更直接相关。因此, ApoB 水平与 LDL-C 和非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)水平之间的差异不一致, ApoB 比 LDL-C 或 non-HDL-C 更准确地反映个体心血管风险的原因^[7]。一项基于人群的英国生物样本库和 2 个国际临床试验(FOURIER 和 IMPROVE-IT)的大型前瞻性队列研究发现, ApoB 是脂质相关心肌梗死风险的唯一独立驱动因素, 并发现含 ApoB 的脂蛋白颗粒携带的脂类(胆固醇或甘油三酯)的量、含有 ApoB 的脂蛋白颗粒类型都不会带来超过 ApoB 浓度的额外风险^[17]。有研究表明, 与非 ACS 人群相比, 尽管他汀治疗强度较高或耐受程度最高, 但较高的 ApoB 浓度与 MACE(主要心血管事件)风险增加呈线性关系^[10]。一项总共纳入来自哥本哈根一般人群研究的 13 015 例他汀类药物患者的研究发现, 在他汀类药物治疗的患

者中,升高的 ApoB 和 non-HDL-C,而不是 LDL-C 与全因死亡和心肌梗死的残余风险相关^[18]。以上众多研究都提示 ApoB 在 ACS 患者的心血管事件发生的预测中可能优于传统 LDL-C 指标。在多项孟德尔随机化研究中均证明,循环中含 ApoB 颗粒的总浓度与 ASCVD 的风险相关,无论其脂质含量如何,因此提示任何降脂治疗的临床获益应与 ApoB 浓度的绝对减少呈正比^[19-21]。

目前瑞典一项纳入 137 100 例受试者,随访长达 20 年的大型队列研究(AMORIS 队列研究)发现,在较宽的年龄范围内,反映致动脉粥样硬化和动脉粥样硬化保护脂质之间平衡的 ApoB/ApoA1 比值是一个强有力的、分级的长期心血管事件风险标志物,并提出新的指南应商定推荐意见和合适的截断值,使 ApoB、ApoA 1,特别是 ApoB/ApoA1 比值可作为定义心血管事件风险的标志物,也可作为降脂治疗的靶点^[22]。在临床检测中以 0.80~1.10 g/L 为正常范围,最新中国血脂管理指南中已经将 ApoB \geq 1.3 g/L 作为 ASCVD 风险增强因素^[23]。上述研究均表明了 ApoB 及 ApoB/ApoA1 均对 ACS 有较好的预测价值及预后评估价值,并逐步进入临床应用中。

4 最新治疗进展

传统治疗方案以他汀类药物为主,同时由他汀类药物联合依折麦布降脂治疗,以及近几年开始使用 PCSK9 抑制剂加他汀类药物强化降脂治疗,以降低 LDL-C 水平为目标,对 LDL-C 有显著的降低效果,并能有效改善 ACS 患者的预后,减少心血管事件的发生^[23]。由于 LDL-C 是属于 ApoB 颗粒中的一类,故上述治疗方案同时一定程度上降低了 ApoB,并主要通过减少 ApoB 颗粒获益。PCSK9 通过促使 LDL 受体被降解来影响 LDL-C 的清除过程,增加了 LDL-C 的血浆水平^[24]。包括 Alirocumab、Evolocumab 在内的 PCSK9 抑制剂,通过干扰 PCSK9 与 LDL 受体结合,从而减少 LDL 受体降解,增加肝脏 LDL-C 的清除能力,从而增加 ApoB 颗粒清除,显著降低心血管事件发生的风险^[13,25-26]。Inclisiran 是一种 siRNA,可以降解肝脏中的 PCSK9 mRNA,抑制翻译,从而消除循环中 PCSK9 的主要来源,通过降低该蛋白的组织循环增加 ApoB 颗粒清除。最新研究表明,1 年 2 次皮下注射 Inclisiran 具有良好的耐受性,可在 4 年内持续有效地降低 LDL 胆固醇和 PCSK9 浓度^[27],进一步降低心血管事件发生风险,并且该药物已经在国内获批上市。

近几年不断有研究从其他各个途径进行降脂治疗,Evinacumab 是一种与血管生成素相关基因 3 结合并具有药理学抑制作用的单克隆抗体,主要通过增

加循环中含 ApoB 的颗粒清除,增加 IDL-ApoB 和 LDL-ApoB 的分解代谢率,降低 VLDL-ApoB 的生成率,从而降低 LDL-C^[28]。研究发现,多种胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂可以通过增加低密度脂蛋白 ApoB 的分解代谢率来降低低密度脂蛋白 ApoB 颗粒,从而减少不良心血管事件的发生^[29]。最新研发的 CETP 抑制剂 obicetrap 在第二阶段试验中显示出 34% 的 ApoB 降低和 45% 的 LDL-C 降低,联合中等强度他汀治疗的患者 ApoB 浓度降低 50% 左右及更佳的 LDL-C 降低幅度^[30],并于近期后续研究中表明联合高强度他汀治疗可达到更佳的降脂效果,并仍在进行 3 期临床试验^[31]。除开上述药物治疗外,有动物实验表明,ApoB 自身反应性调节 T 细胞是动脉粥样硬化的一个新的细胞靶点^[14]。目前已经有多个动物研究以 ApoB-100 相关肽(P210、P18 等)作为半抗原与包括纳米颗粒在内的不同载体分子结合,并与矿物质盐等佐剂结合作为疫苗激发免疫反应,以起到抗原特异性免疫调节,达到减少动脉粥样硬化效果^[32-35],从而降低 ACS 发生风险,但仍需进一步更深入研究及相应临床研究进一步评估此治疗方法安全性及有效性。

5 小结

目前虽然已有大量研究证明,ApoB 对包括 ACS 在内的 ASCVD 有较强的预测价值,在某些人群中甚至比 LDL-C 更加准确^[18],但临床应用仍不多,更是缺乏以 ApoB 作为血脂调节指标的临床应用。考虑临床医生对 LDL-C 的治疗靶点和阈值比较熟悉,但对如何应用 ApoB 检测结果普遍不熟悉。COLE 等^[36]提出将 ApoB 转化为百分位数等效的 LDL-C 单位的方程:[LDL-C 当量=1.38(ApoB)-29](R²=0.999),可有助于更快速和广泛地采用 ApoB 管理 ASCVD 风险。最新血脂管理指南已将 ApoB 纳入 ASCVD 风险增强因素^[23],表明已经逐渐开始正规应用于临床评估。但目前国内对 ApoB 的认知仍欠缺,因此还需要进一步对 ApoB 在 ACS 中的作用进行更加具有深度及广度的研究,为预测 ACS 风险及评估相应患者预后,为及时做出干预措施改善预后提供更多的策略。

参考文献

- [1] 张新超,于学忠,陈凤英,等. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. 临床急诊杂志, 2019,20(4):253-262.
- [2] COLLET J P, THIELE H, BARBATO E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J].

- Eur Heart J, 2021, 42(14):1289-1367.
- [3] BERGMARK B A, MATHENGE N, MERLINI P A, et al. Acute coronary syndromes[J]. *Lancet*, 2022, 399(10332):1347-1358.
- [4] GALIMBERTI F, CASULA M, OLMASTRONI E. Apolipoprotein B compared with low-density lipoprotein cholesterol in the atherosclerotic cardiovascular diseases risk assessment[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 195:221-225.
- [5] MEHTA A, SHAPIRO M. Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(3):168-179.
- [6] GIANAZZA E, ZOANNI B, MALLIA A, et al. Proteomic studies on apoB-containing lipoprotein in cardiovascular research: A comprehensive review[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2021, 42(4):1397-1423.
- [7] GLAVINOVIC T, THANASSOULIS G, DEGRAAF J, et al. Physiological bases for the superiority of apolipoprotein b over low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol as a marker of cardiovascular risk [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(20):e025858.
- [8] BEHBODIKHAH J, AHMED S, ELYASI A, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease: Biomarker and potential therapeutic target[J]. *Metabolites*, 2021, 11(10):210-215.
- [9] OLOFSSON S O, BOREN J. Apolipoprotein B: A clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis [J]. *J Intern Med*, 2005, 258(5):395-410.
- [10] HAGSTROM E, STEG P G, SZAREK M, et al. Apolipoprotein B, Residual cardiovascular risk after acute coronary syndrome, and effects of alirocumab[J]. *Circulation*, 2022, 146(9):657-672.
- [11] CLARKE R, HAMMAMI I, SHERLIKER P, et al. Oxidized phospholipids on apolipoprotein B-100 versus plasminogen and risk of coronary heart disease in the PROCARDIS study [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 354:15-22.
- [12] ROY P, ORECCHIONI M, LEY K. How the immune system shapes atherosclerosis: Roles of innate and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 22(4):251-265.
- [13] HUMMELGAARD S, VILSTRUP J P, GUSTAFSEN C, et al. Targeting PCSK9 to tackle cardiovascular disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 249:210-215.
- [14] WOLF D, GERHARDT T, WINKELS H, et al. Pathogenic autoimmunity in atherosclerosis evolves from initially protective apolipoprotein B100-reactive CD4⁺ T-regulatory cells[J]. *Circulation*, 2020, 142(13):1279-1293.
- [15] ROY P, SIDNEY J, LINDESTAM C S, et al. Immunodominant MHC-II (major histocompatibility complex II) restricted epitopes in human apolipoprotein B [J]. *Circ Res*, 2022, 131(3):258-276.
- [16] DRON J S, PATEL A P, ZHANG Y, et al. Association of rare protein-truncating DNA variants in APOB or PCSK9 with low-density lipoprotein cholesterol level and risk of coronary heart disease[J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(3):112-116.
- [17] MARSTON N A, GIUGLIANO R P, MELLONI G E M, et al. Association of apolipoprotein b-containing lipoproteins and risk of myocardial infarction in individuals with and without atherosclerosis: Distinguishing between particle concentration, type, and content [J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(3):250-256.
- [18] JOHANNESSEN C D L, MORTENSEN M B, LANGSTED A, et al. Apolipoprotein B and Non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(11):1439-1450.
- [19] RICHARDSON T G, SANDERSON E, PALMER T M, et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: A multivariable mendelian randomisation analysis[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(3):e1003062.
- [20] ZUBER V, GILL D, ALA-KORPELA M, et al. High-throughput multivariable mendelian randomization analysis prioritizes apolipoprotein B as key lipid risk factor for coronary artery disease[J]. *Intern J Epidemiol*, 2021, 50(3):893-901.

- [21] FERENEC B A, KASTELEIN J J P, RAY K K, et al. Association of triglyceride-lowering lpl variants and ldl-c-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease[J]. *JAMA*, 2019, 321(4):252-258.
- [22] WALLDIUS G, DEFAIRE U, ALFREDSSON L, et al. Long-term risk of a major cardiovascular event by apoB, apoA-1, and the apoB/apoA-1 ratio: Experience from the swedish AMORIS cohort: A cohort study [J]. *PLoS Med*, 2021, 18(12):e1003853.
- [23] 王增武, 刘静, 李建军, 等. 中国血脂管理指南 (2023 年)[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(3):237-271.
- [24] BRANDTS J, RAY K K. Novel and future lipid-modulating therapies for the prevention of cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(9):600-616.
- [25] RABER L, UEKI Y, OTSUKA T, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction [J]. *JAMA*, 2022, 327(18):1771.
- [26] O' DONOGHUE M L, GIUGLIANO R P, WIVIOTT S D, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2022, 146(15):1109-1119.
- [27] RAY K K, TROQUAY R P T, VISSEREN F L J, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): Results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(2):109-119.
- [28] SOSNOWSKA B, ADACH W, SURMA S, et al. Evinacumab, an ANGPTL3 Inhibitor, in the Treatment of Dyslipidemia [J]. *J Clin Med*, 2022, 12(1):168.
- [29] NURMOHAMED N S, DITMARSCH M, KASTELEIN J J P. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors: From high-density lipoprotein cholesterol to low-density lipoprotein cholesterol lowering agents [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(14):2919-2931.
- [30] HOVINGH G K, KASTELEIN J J P, VAN DEVENTER S J H, et al. Cholesterol ester transfer protein inhibition by TA-8995 in patients with mild dyslipidaemia (TULIP): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9992):452-460.
- [31] NICHOLLS S J, DITMARSCH M, KASTELEIN J J, et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: A randomized phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(8):1672-1678.
- [32] RATTIK S, MANTANI P T, YAO MATTISON I, et al. B cells treated with CTB-p210 acquire a regulatory phenotype in vitro and reduce atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice [J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 111:54-61.
- [33] CHYU K Y, ZHAO X, DIMAYUGA P C, et al. CD8⁺ T cells mediate the athero-protective effect of immunization with an ApoB-100 peptide [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e30780.
- [34] CHYU K Y, ZHAO X, ZHOU J, et al. Immunization using ApoB-100 peptide-linked nanoparticles reduces atherosclerosis [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(11):212-216.
- [35] KIMURA T, KOBAYAMA K, WINKELS H, et al. Regulatory CD4(+) T cells recognize major histocompatibility complex class II molecule-restricted peptide epitopes of apolipoprotein B [J]. *Circulation*, 2018, 138(11):1130-1143.
- [36] COLE J, OTVOS J D, REMALEY A T. A translational tool to facilitate use of apolipoprotein B for clinical decision-making [J]. *Clin Chem*, 2023, 69(1):41-47.

(收稿日期:2023-10-11 修回日期:2023-12-26)