

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00092

载脂蛋白 A5 与动脉粥样硬化

张志佳, 曲 伸*

同济大学医学院附属第十人民医院内分泌科, 上海 200072

[摘要] 载脂蛋白 A5 是一种新发现的主要与高密度脂蛋白(HDL)相关的载脂蛋白,在临床上具有明显的降低三酰甘油作用,近期发现其可修饰 HDL,促进胆固醇的逆转运,可通过多种机制影响 AS 进程,具有潜在的抗 AS 作用。本文针对载脂蛋白 A5 的研究及其对 AS 的预防及治疗作用作一综述。

[关键词] 载脂蛋白 A5; 动脉粥样硬化; 血脂代谢

[中图分类号] R 543.5

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2012)01-0092-03

Apolipoprotein A5 and atherosclerosis

ZHANG Zhi-jia, QU Shen*

Department of Endocrinology, The 10th People's Hospital of Shanghai, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China

[Abstract] Apolipoprotein A5 (ApoA5) is a newly discovered apolipoprotein which is closely associated with high-density lipoprotein (HDL) remodeling. Clinically it demonstrates potent triglyceride reducing effect. Recent studies have found that ApoA5 can increase cholesterol reverse transportation and HDL function by remodeling HDL, and it can also influence the progression of atherosclerosis in the different ways, showing a potential anti-atherosclerosis effect. Here we briefly review the characteristics of ApoA5 and its potential protective effect against atherosclerosis.

[Key words] apolipoprotein A5; atherosclerosis; metabolism of lipids

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(1): 92-94]

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是以血管内膜瘤、粥样化或纤维斑块形成为病变特征的动脉疾病,其引起的靶器官损害是目前糖尿病并发症导致死亡的主要原因。AS 是一种复杂的多因素疾病,病因仍不十分明确,与血管内皮的功能、稳定性、损伤程度,血脂的含量、颗粒大小、成分与组成,脂质清除的速度及低度慢性炎症都有着密切的关系,而血脂异常尤其是高胆固醇血症及胆固醇的逆转运障碍是目前引起 AS 的最主要原因。经典的炎症应激学说认为,氧化型低密度脂蛋白(OX-LDL)在动脉血管内的异常沉积和血管内皮的炎性损伤是 AS 发生发展的启动因素。因此,减少脂蛋白的氧化及其在血管壁上的异常沉积,促进胆固醇的逆转运成为预防和治疗 AS 的新途径。作为一种新发现的载脂蛋白,载脂蛋白 A5(apolipoprotein A5, ApoA5)在血脂代谢中发挥重要作用,它可通过降低三酰甘油水平、降低低密度脂蛋白(LDL)、改变高密度脂蛋白(HDL)及 LDL 胆固醇组分与颗粒大小等途径预防 AS 的发生、发展,成为 AS 预防和治疗的新靶点^[1]。本文就 ApoA5 蛋白生物学作用及其临床研究价值作一综述。

1 ApoA5 简介

人类 ApoA5 由 343 个氨基酸残基组成,相对分子质量约为 39 000,主要存在于 HDL,少量存在于 LDL,且 ApoA5 可根据血脂含量调节其在不同脂蛋白组分中的比例。编码 ApoA5 的基因位于染色体 11q13 上的 ApoA1/C3/A4 基因下游 30 kb 处,该基因位点在三酰甘油代谢中发挥着重要的作用^[2]。根据其二级结构可以分为 6 个区域:1~51 氨基酸残基构成了 ApoA5 的亲水区,是典型的载脂蛋白 N 端结构;52~128 氨基酸残基构成了疏水区,同时具有轻微的双性特征;129~191 氨基酸残基及 192~238 氨基酸残基构成了具有高表面细胞活性的区域,在 ApoA5 与脂质结合及激活脂蛋白酶方面发挥着关键作用;239~299 氨基酸残基及 300~343 氨基酸残基构成的区域内富含脯氨酸,构成了相对亲水区域^[3]。

2 流行病学研究

ApoA5 与血脂代谢的密切关系促使研究者进行了大量关于 ApoA5 与 AS 相关性的流行病学研究,这些研究结果表

[收稿日期] 2011-06-25 **[接受日期]** 2011-08-25

[基金项目] 国家自然科学基金(30971126/C140206),上海市浦江人才计划(PJ1408400),上海市教委科研重点项目(11ZZ33)。Supported by National Natural Science Foundation of China (30971126/C140206), Shanghai Pujiang Talent Project (PJ1408400), and Major Project of Scientific Research of Shanghai Education Committee(11ZZ33)。

[作者简介] 张志佳,硕士。E-mail: zhangzhijia0504@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-66301004, E-mail: qushencn@hotmail.com

明 ApoA5 与 AS 密切相关。Kisfalvi 等^[4]在匈牙利人群中对 213 例代谢综合征患者及 142 例健康对照者的研究发现,在调整年龄、血清胆固醇水平、既往急性心肌梗死及脑卒中等危险因素后,ApoA5 基因的 IVS3 +476A 突变型是代谢综合征的危险因素,由于代谢综合征与 AS 疾病密切相关,因此认为 ApoA5 的 IVS3 +476A 突变型与 AS 密切相关。Framingham 研究是一项关于 ApoA5 基因突变型与 AS 关系的研究,该研究以颈总动脉内膜厚度作为 AS 的指标,对 2 273 名志愿者进行 ApoA5 基因突变型与颈总动脉内膜厚度相关性的研究发现,在调整三酰甘油对 AS 的影响作用后,总人群中 ApoA5 基因的 56C>G 突变型与 AS 相关;在肥胖人群中 ApoA5 基因的 -1131T>C、-3A>G, IVS3 的 +476G>A 及 1 259T>C 突变型与 AS 相关,因此认为 ApoA5 基因突变型与 AS 密切相关^[5]。

Li 等^[6]在汉族人群中研究发现,ApoA5 基因启动子区域 -1 131T>C 多态性与脑卒中风险密切相关;何成毓等^[7]把 120 例接受冠状动脉造影的患者根据造影结果分为冠心病组及对照组,对比研究发现冠心病组 ApoA5 水平明显高于对照组,认为 ApoA5 与冠状动脉粥样硬化密切相关。一项关于 ApoA5 基因多态性与冠心病风险的 meta 分析发现,ApoA5 基因启动子区域 -1 131T>C 多态性增加了冠心病的患病风险,而这种风险在中国人群中更为显著^[8]。因此,ApoA5 与 AS 的相关性在中国人群中同样存在。

3 ApoA5 对 AS 影响的机制

目前认为脂代谢紊乱是 AS 最主要的危险因素,而 ApoA5 与血脂代谢密切相关,因此,通过调节血脂代谢可能是 ApoA5 影响 AS 的最主要途径。一项包括 101 项研究的协同分析发现 ApoA5 基因的 -1 131T>C 突变型与 AS 密切相关,在 AS 人群中该基因突变型携带者比例明显增加,与无携带该突变型的志愿者相比,携带者血浆 HDL 及载脂蛋白 AI 水平较低,而该人群中三酰甘油及载脂蛋白 B 水平较高,因此认为 ApoA5 通过调节 HDL、三酰甘油等影响 AS 的血脂代谢来影响 AS 的进程^[9]。

3.1 调节三酰甘油代谢 三酰甘油是 AS 的重要危险因素之一,降低三酰甘油的药物明显减少了 AS 及其靶器官事件的发生。Sarwar 等^[10]通过对 29 个前瞻性研究的 262 525 名志愿者研究发现,血浆三酰甘油水平与冠心病的发生显著相关。对于降低三酰甘油水平的药物,如贝特类调脂药能显著降低 AS 及冠心病的发生,因此三酰甘油水平与 AS 的发生发展密切相关。Qu 等^[11]的研究也发现,在高三酰甘油血症的 ApoC3 转基因鼠中高表达 ApoA5 可明显降低血三酰甘油水平。

ApoA5 与三酰甘油代谢密切相关,目前认为 ApoA5 通过以下机制影响三酰甘油代谢:影响富含三酰甘油的极低密度脂蛋白的合成和释放;与脂蛋白酶结合,促进脂蛋白酶激活,增加三酰甘油的水解;促进肝脏对富含三酰甘油脂蛋白的摄取等^[11],因此理论上血浆 ApoA5 与三酰甘油水平负相关。然而 Hyun 等^[12]通过对 777 名健康人与 367 名冠心病患者研究发现,在调整年龄及体质量的影响后,在血脂正常人群中血浆 ApoA5 与三酰甘油水平负相关,而在高三酰甘油血症及全部

冠心病患者中 ApoA5 与三酰甘油水平正相关。Vaessen 等^[13]对野生型大鼠及多种基因敲除高三酰甘油血症大鼠研究发现 ApoA5 与血浆三酰甘油水平呈正相关,认为 ApoA5 的升高是机体对三酰甘油升高的一种代偿反应。

3.2 升高 HDL 浓度及增强其功能 HDL 是 AS 的重要保护因子,通过与外周组织特别是血管内膜下单核细胞内的胆固醇结合减少其在血管壁上的沉淀,同时 HDL 可通过抑制 LDL 氧化等减缓 AS 的发生。研究表明 HDL 的作用也存在两面性,根据其功能强弱、颗粒大小和组分不同可分为致 AS HDL 及抗 AS HDL,单纯的 HDL 水平升高并不一定有益,主要与 HDL 的亚组分密切相关^[14]。Abe 等^[15]通过对未成年人血脂水平研究发现 ApoA5 可影响 HDL 的代谢。Zhang 等^[16]在体外研究中发现增加 HDL 内 ApoA5 含量可增强 HDL 的脂质结合能力,增加磷脂含量和 HDL 颗粒体积,同时 HDL 内的 ApoA5 还能抑制 LDL 氧化,因此可以通过影响 HDL 颗粒大小及组分、增强 HDL 功能而发挥其抗 AS 作用。

3.3 促进胆固醇逆转运 ApoA5 可能通过促进吞噬细胞对胆固醇的摄取、逆转运及抑制吞噬细胞向泡沫细胞转化等途径影响 AS 的进程。我们的体外研究也证实,ApoA5 在培养的吞噬细胞氧化后会减少脂质在吞噬细胞内的储积,明显抑制吞噬细胞向泡沫细胞的转化,保证了脂质的正常转运和细胞功能的维持。我们在高胆固醇血症 ApoE 基因敲出鼠中高表达 ApoA5 可明显减少鼠 AS 斑块,虽然其胆固醇水平没有明显改变,很可能是修饰了 HDL 的结构和功能而增强了胆固醇的逆转运作用(未发表资料)。

4 临床意义

ApoA5 与血脂代谢及 AS 密切相关,因此在 AS 的一级预防及二级预防中有重要意义。

4.1 作为预防及治疗 AS 的新靶点 ApoA5 通过对 HDL 及三酰甘油的影响预防 AS 的发生,因此,增强体内 ApoA5 的表达及含量可作为预防及治疗 AS 的新方法。

Mansouri 等^[17]对 ApoE2-KI 混合性高脂血症小鼠及 ApoE2-KI * hApoA5 小鼠的研究发现,表达人 ApoA5 基因的小鼠三酰甘油水平明显降低,AS 程度明显减低,给予小鼠促进 ApoA5 表达药物后这种动脉硬化保护效应进一步增强,因此,直接增加体内 ApoA5 水平或促进 ApoA5 基因的表达可作为预防及治疗 AS 的新方法。Shu 等^[18]发现对高三酰甘油血症小鼠静脉注射 ApoA5 与磷脂重组的 HDL 4 h 后血浆三酰甘油水平下降 60%,极低密度脂蛋白分解及清除增加,胆固醇水平下降,因此,静脉直接注射 ApoA5 可用于高三酰甘油血症的治疗。三酰甘油水平的降低可能对 AS 产生一定的保护作用,然而该实验没有研究长期直接静脉注射 ApoA5 对 AS 的影响,因此直接静脉注射 ApoA5 对 AS 的影响尚需要进一步探讨。

目前研究发现人 ApoA5 基因的表达受多种核因子受体的调控,如法尼酯衍生物 X 受体(farnesoid X-activated receptor, FXR)、过氧化体增殖物激活型受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)、视黄醇类核内受体 α 1 (retinoic acid receptor-related orphan receptor- α , ROR α 1)及

ROR α 4等,通过激活核因子受体能促进 ApoA5 基因的表达,从而发挥其调节血脂代谢、预防及治疗 AS 的作用^[19]。降脂药非诺贝特通过激活 PPAR α 促进 ApoA5 的表达从而降低三酰甘油水平,预防及治疗 AS。然而目前关于促进 ApoA5 基因表达的研究比较局限,还需进一步探讨新的药物及其临床效应。此外,ApoA1 类似物已进入前期临床研究,取得了一定的效果,而 ApoA5 具有含量低、功能强的特点,在临床应用上具有更大的优势。

4.2 指导 AS 的药物治疗 他汀类降脂药物在治疗 AS 患者时表现出很高的调脂及稳定斑块能力,但仍有部分患者对他汀类药物治疗反应低下,需加大药物剂量,然而增大药物剂量后可能引起更多的不良反应,因此,选择合适的治疗药物剂量对 AS 有重要意义。Hubacek 等^[20]的研究发现,携带有 ApoA5 基因 C-1131 突变的人对他汀类药物治疗表现出较低的反应性;一项随机对照临床试验也证实 ApoA5 基因多态性与他汀联合贝特类药物治疗高脂血症的效果密切相关^[21]。因此 ApoA5 基因多态性在他汀类药物治疗反应性方面有重要的作用,可用于指导 AS 的药物治疗。

作为目前威胁人类健康的主要疾病,AS 成为全球的研究热点,然而目前仍缺少有效的方法控制其发生发展。ApoA5 是最新发现的一种载脂蛋白,具有影响三酰甘油、改变 HDL 功能的作用,同时具有血浆含量低、效应高的优点,因此 ApoA5 是预防和治疗 AS 的潜在靶点,然而目前关于 ApoA5 预防 AS 的机制不甚清楚,缺乏有效及安全地增加 ApoA5 水平的途径,因此,ApoA5 与 AS 的关系及其治疗 AS 的潜在价值仍需进一步的研究。

5 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] Qu S,Perdomo G,Su D,D'Souza F M,Shachter N S,Dong H H. Effects of apoA-V on HDL and VLDL metabolism in APOC3 transgenic mice[J]. J Lipid Res,2007,48:1476-1487.

[2] Rensen P C,van Dijk K W,Havekes L M. Apolipoprotein AV: low concentration, high impact[J]. Arterioscler Thromb Vascbiol,2005,25:2445-2447.

[3] Sun G,Bi N,Li G,Zhu X,Zeng W,Wu G,et al. Identification of lipid binding and lipoprotein lipase activation domains of human apoAV[J]. Chem Phys Lipids,2006,143(1-2):22-28.

[4] Kisfalvi P,Mohás M,Maasz A,Hadarits F,Marká L,Horvatovich K,et al. Apolipoprotein A5 IVS3+476A allelic variant associates with increased triglyceride levels and confers risk for development of metabolic syndrome in Hungarians[J]. Circ J,2008,72:40-43.

[5] Elosua R,Ordovas J M,Cupples L A,Lai C Q,Demissie S,Fox C S,et al. Variants at the APOA5 locus, association with carotid atherosclerosis, and modification by obesity: the Framingham Study[J]. J Lipid Res,2006,47:990-996.

[6] Li X,Su D,Zhang X,Zhang C. Association of apolipoprotein A5 gene promoter region -1 131T>C with risk of stroke in Han Chinese[J]. Eur J Intern Med,2011,22:99-102.

[7] 何成毓,林玲,李洁琪. 冠心病患者载脂蛋白 AV 与脂蛋白(a)关系研究[J]. 临床心血管病杂志,2011;27:291-293.

[8] Zhang Z,Peng B,Gong R R,Gao L B,Du J,Fang D Z,et al.

Apolipoprotein A5 polymorphisms and risk of coronary artery disease: a meta-analysis[J]. Biosci Trends,2011,5:165-167.

[9] Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration,Sarwar N,Sandhu M S,Ricketts S L,Butterworth A S,Di Angelantonio E,et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies[J]. Lancet,2010,375:1634-1639.

[10] Sarwar N,Danesh J,Eiriksdottir G,Sigurdsson G,Wareham N,Bingham S,et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease:10,158 incident cases among 262 525 participants in 29 Western prospective studies[J]. Circulation,2007,115:450-458.

[11] Nilsson S K,Lookene A,Beckstead J A,Gliemann J,Ryan R O,Olivecrona G. Apolipoprotein A-V interaction with members of the low density lipoprotein receptor gene family[J]. Biochemistry,2007,46:3896-3904.

[12] Hyun Y J,Jang Y,Chae J S,Kim J Y,Paik J K,Kim S Y,et al. Association of apolipoprotein A5 concentration with serum insulin and triglyceride levels and coronary artery disease in Korean men[J]. Atherosclerosis,2009,205:568-573.

[13] Vaessen S F,Dallinga-Thie G M,Ross C J,Splint L J,Castellani L W,Rensen P C,et al. Plasma apolipoprotein AV levels in mice are positively associated with plasma triglyceride levels[J]. J Lipid Res,2009,50:880-884.

[14] Oravec S,Dostal E,Dukát A,Gavornik P,Kucera M,Gruber K. HDL subfractions analysis: a new laboratory diagnostic assay for patients with cardiovascular diseases and dyslipoproteinemia [J]. Neuro Endocrinol Lett,2011,32:502-509.

[15] Abe Y,Okada T,Kuromori Y,Hara M,Saito E,Iwata F,et al. Apolipoprotein A-V is a potent modulator of HDL and VLDL components in preadolescent children [J]. J Atheroscler Thromb,2009,16:121-126.

[16] Zhang X,Wang J,Chen B. Effect *in vitro* of apolipoprotein A-V on the structure and functions of recombinant high density lipoprotein[J]. Biochem Biophys Res Commun,2010,401:473-479.

[17] Mansouri R M,Baug E,Gervois P,Fruchart-Najib J,Fiévet C,Staels B,et al. Atheroprotective effect of human apolipoprotein a5 in a mouse model of mixed dyslipidemia[J]. Circ Res,2008,103:450-453.

[18] Shu X,Nelbach L,Weinstein M M,Burgess B L,Beckstead J A,Young S G,et al. Intravenous injection of apolipoprotein A-V reconstituted high-density lipoprotein decreases hypertriglyceridemia in apoav^{-/-} mice and requires glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2010,30:2504-2509.

[19] Genoux A,Dehondt H,Helleboid-Chapman A,Duhem C,Hum D W,Martin G,et al. Transcriptional regulation of apolipoprotein A5 gene expression by the nuclear receptor RORalpha[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2005,25:1186-1192.

[20] Hubacek J A,Adamkova V,Prusikova M,Snejdrlova M,Hirschfeldova K,Lanska V,et al. Impact of apolipoprotein A5 variants on statin treatment efficacy[J]. Pharmacogenomics,2009,10:945-950.

[21] Brautbar A,Covarrubias D,Belmont J,Lara-Garduno F,Virani S S,Jones P H,et al. Variants in the APOA5 gene region and the response to combination therapy with statins and fenofibric acid in a randomized clinical trial of individuals with mixed dyslipidemia[J]. Atherosclerosis,2011, Aug 22. [Epub ahead of print]