

载脂蛋白 A_Ⅰ研究进展

沃 兴 德

(浙江中医学院分子医学研究所,浙江省杭州市 310053)

[关键词] 载脂蛋白 A_Ⅰ 卵磷脂-胆固醇酰基转移酶; 胆固醇; 甘油三酯; 高密度脂蛋白

[摘要] 人载脂蛋白 A_Ⅰ 相对分子质量 46000, 由 396 个氨基酸组成, 正常人血浆载脂蛋白 A_Ⅰ 浓度为 13.0~20.0 mg/dL, 半衰期 18~27 h, 降解速率 8.69 mg/(kg·d)。有 5 个等位蛋白, 其中载脂蛋白 A_Ⅰ(¹) 和载脂蛋白 A_Ⅰ(²) 等位基因出现频率较高。载脂蛋白 A_Ⅰ 在肝和肠中合成, 其合成受脂肪吸收的调节, 载脂蛋白 A_Ⅰ 合成后以乳糜微粒的形式进入淋巴或血循环, 其后很快进入 d₁>1.006 g/mL 部分。在饥饿状态下, 95% 以上的载脂蛋白 A_Ⅰ 呈游离状态。血浆载脂蛋白 A_Ⅰ 的重分配存在卵磷脂-胆固醇酰基转移酶依赖的和脂蛋白脂酶依赖的动力学关系。载脂蛋白 C 可以修饰载脂蛋白 A_Ⅰ 与乳糜微粒和高密度脂蛋白颗粒的结合。载脂蛋白 A_Ⅰ 经高密度脂蛋白受体途径代谢, 在促进胆固醇流动和甘油三酯代谢中起重要的作用。

[中图分类号] Q513.5

[文献标识码] A

近年来, 有关载脂蛋白 A_Ⅰ 的研究越来越受到重视, 进展很快。本文就此作一综述。

1 载脂蛋白 A_Ⅰ 的生理特性和分布

载脂蛋白 A_Ⅰ (apolipoprotein A_Ⅰ) 在 1974 年由 Swaney 等 [1] 发现, 至今对它的代谢及生理作用知之甚少。载脂蛋白 A_Ⅰ 相对分子质量 46000, 含 396 氨基酸, N 末端为甘氨酸, C 末端是赖氨酸, 分子中含 2 个半胱氨酸。人载脂蛋白 A_Ⅰ 含 6% 糖, 其中 1.8% 甘露糖, 1.55% 半乳糖, 1.55% N-乙酰氨基葡萄糖和 1.1% 唾液酸, 不易被巯基乙醇降解。目前已发现五

[收稿日期] 2001-04-16 [修回日期] 2001-12-10

[作者简介] 沃兴德, 男, 1952 年 8 月出生, 上海人, 生物化学教授, 硕士生导师。现任分子医学研究所所长兼生命科学系主任, 从事中医药降血脂抗动脉粥样硬化研究。

个等位蛋白。载脂蛋白 A₁ 和载脂蛋白 A₂ 等位基因出现频率较高,分别为 0.943 和 0.057。中欧人和日本人载脂蛋白 A₂ 等位基因明显高于冰岛人,长期服用牛奶对乳糖耐受的人体内乳糖酶活性较高,这些人的载脂蛋白 A₂ 等位基因较高。因此乳糖酶活性可能与载脂蛋白 A₂ 等位基因比率成正相关^[2]。载脂蛋白 A₁ 能降低血糖,而载脂蛋白 A₂ 能升高血糖。二个等位基因蛋白对血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)作用无区别,都能显著增加高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和降低甘油三酯(triglyceride, TG)含量^[3]。并且能清除血管平滑肌细胞中的 TC。大鼠血浆载脂蛋白 A₁ 半衰期为 10 h,而人载脂蛋白 A₁ 半衰期为 18~27.5 h^[4] HDL-载脂蛋白 A₁ 和游离载脂蛋白 A₁ 的残留时间分别是 1.61 和 0.55 天。平均降解速率为 8.69 mg/(kg·d)。当脂肪吸收时,载脂蛋白 A₁ 被合成和分泌进入新生的乳糜微粒(chylomicrons, CM)表面^[5],此后通过肠系膜淋巴或直接进入血液循环。当载脂蛋白 A₁ 进入血浆时,与 CM 和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)结合的载脂蛋白 A₁ 迅速进入 d>1.006 g/mL 部分,此过程也可在 4℃发生,提示它不是一个酶参与的过程。在大鼠血浆中约 50% 载脂蛋白 A₁ 与 HDL 结合^[6]。人在饥饿状态下 95% 以上载脂蛋白 A₁ 呈游离状态。载脂蛋白 A₁ 在溶液中有自我聚合倾向,二聚体相当稳定。正常人血浆载脂蛋白 A₁ 平均为 13.0~20.0 mg/dL,大鼠为 24.0 mg/dL。其浓度随血浆 TG 浓度而增加^[7]。

2 饮食对载脂蛋白 A₁ 代谢影响

当进食时血浆载脂蛋白 A₁ 浓度增加。大鼠一次性进食高脂肪胆固醇饮食导致血清载脂蛋白 A₁ 浓度增加 40%~80%。食用高脂、高胆固醇 4 周得到同样的结果。富含蔗糖的饮食也能增加载脂蛋白 A₁ 的表达,使肝载脂蛋白 A₁ mRNA 升高 2 倍多。新生儿如接受核苷酸饮食能使载脂蛋白 A₁ 浓度和卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(lacithin cholesterol acyl transferase, LCAT)活性均增加。相反当大鼠饥饿状态时载脂蛋白 A₁ 浓度与喂食动物相比减少 31%,游离载脂蛋白 A₁ 浓度降低 6~7 倍^[8]。禁食大鼠静脉内灌注射载脂蛋白 A₁ 或从淋巴间隙注入载脂蛋白 A₁ 同时灌服流汁,用酚红观察消化道排空。发现载脂蛋白 A₁ 能抑制摄食和流汁在胃肠道排空,并且呈剂量依赖性。实验还证明从淋巴间隙注入载脂蛋白 A₁ 能抑制胃酸分泌,并且主要是通过 α 肾上腺素能受体抑制 pentagastrin, bethanechol 和 thyrotropin 释放激素分泌,使胃酸分泌减少。载脂蛋白 A₁ 还能降低由静脉注射 2-deoxy-D-glucose 或皮下给予 indomethacin 引起的胃肠道粘膜损伤。提示载脂蛋白 A₁ 通过中枢神经系统具有抗溃疡作用^[9,10]。

3 载脂蛋白 A₁ 的基因转录和蛋白质合成

载脂蛋白 A₁ 在肝脏和肠道中合成,以肠道合成为主。其基因含三个外显子和二个内含子,第一个内含子从成熟的血浆蛋白质的末端分隔载脂蛋白 A₁ 信号肽;第二个内含子

分隔进化的高保守区。-293 到 233 的区域和 -127 到 60 转录开始部位的上行区含有基因表达所需的顺序。人载脂蛋白 A₁ 含 396 氨基酸残基,包括 20 个残基长度的信号肽。cDNA 序列密码区含 15 个重复的核苷酸,其中作为氨基酸重复的 11 个密码有潜在的形成双向螺旋作用,许多螺旋呈现双向的和可以构成具有激活 LCAT 能力的脂结合的区域^[11]。

载脂蛋白 A₁ 最初转录产物是 48.5 kDa,比血浆载脂蛋白 A₁ 长 2.5 kDa。N-末端前肽延长部分在转移过程中被除去。载脂蛋白 A₁、载脂蛋白 C 和载脂蛋白 A₂ 三个蛋白质基因紧密连接并且前后串连位于人的 11 号染色体长臂上,提示三个基因和蛋白质之间存在相互调节关系。前载脂蛋白 A₁ 由 1780 核苷酸长的 mRNA 转译,比原始转移产物至少长 460 核苷酸,肠载脂蛋白 A₁ mRNA 占细胞 mRNA 总量的 0.7%,在大鼠空肠中的载脂蛋白 A₁ mRNA 比十二指肠高 2 倍,比回肠高 5 倍。用脂乳剂灌注大鼠回肠,其载脂蛋白 A₁ mRNA 水平比灌注葡萄糖盐水显著增高,hexamethonium(神经节阻滞剂)或阿托品(胆碱能阻断剂)静脉内灌注使载脂蛋白 A₁ mRNA 显著低于用盐水或心得安(β-肾上腺素能阻断剂)灌注的大鼠。提示回肠中载脂蛋白 A₁ 基因的表达至少部分地受胆碱能神经的调节^[12]。

载脂蛋白 A₁ mRNA 部分由营养状态所调节,服用谷物油或 TG 后,大鼠肠中的载脂蛋白 A₁ mRNA 从占细胞总量的 0.62% 增加到 1.33%。用长链脂肪酸和短链脂肪酸对大鼠十二指肠灌注,长链脂肪酸能使淋巴液载脂蛋白 A₁、载脂蛋白 B48、FAA 和 TG 含量增加,而短链脂肪酸仅使载脂蛋白 A₁ 和 FAA 含量增加,长链和短链脂肪酸均能使空肠载脂蛋白 A₁ mRNA 增加,短链脂肪酸还能使肝载脂蛋白 A₁ mRNA 水平增加。实验提示短链脂肪酸能调节载脂蛋白 A₁ 水平^[13,14]。

用基因敲除法去除小鼠载脂蛋白 A₁ 在 HDL 和 VLDL 降低同时血浆 TC 和 TG 分别降低 25% 和 44%,这些小鼠 HDL-CE 的分解代谢率增加和 VLDL 的转换率降低。正常饮食下,转基因小鼠血浆载脂蛋白 A₁ 比非转基因动物高 3 倍,然而如果给予致动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的饮食,雄性转基因小鼠比非转基因小鼠血浆 TG、TC、HDLC 和 FAA 显著增高,而未酯化的 TC 含量降低。载脂蛋白 A₁ 转基因小鼠能对抗饮食所引起的主动脉损伤,它对主动脉有保护作用。从转基因动物中分离的 HDL 可以促进 TC 从负载 TC 的人单核细胞中外流,同时使血浆 TC 酯化速率增加。提示载脂蛋白 A₁ 浓度能影响 HDL 代谢和具有抗 As 作用^[15,16]。

4 载脂蛋白 A₁ 受体

注射 125I 载脂蛋白 A₁ 载脂蛋白 A₁ 标记的 HDL 后 4 h 只在肾脏和肝脏中发现有显著的放射性同位素聚集, HDL-载脂蛋白 A₁ 分别为 3.5% ± 1.0% 和 8.4% ± 2.0%, HDL-载脂蛋白 A₁ 为 4.6% ± 1.3% 和 2.6% ± 0.6%。免疫组织化学发现载脂蛋白 A₁ 主要聚集于肾脏细胞内和肾小管近侧的内皮细胞中。资料提示肝脏中的 HDL-载脂蛋白 A₁ 降解大于肾脏。用荧光探针或 1-十六酰-2-十八烯磷脂酰胆碱制备的大鼠载脂蛋白 A₁ 复合物或用 125I 标记载脂蛋白 A₁ 对体外结

合大鼠肝细胞的能力进行研究,发现载脂蛋白 A_Ⅱ在大鼠 HDL 结合到肝细胞的过程中起一个配体作用。实验证明相对分子质量 95 000 的肝脏 HDL 受体蛋白是载脂蛋白 A_Ⅱ结合的部位。将内皮细胞与配体一起孵育 3 h 后,观察载脂蛋白 A_Ⅱ和载脂蛋白 A_Ⅰ对培养的成年牛动脉内皮细胞的结合能力,大量的放射活性出现在细胞表面,每个细胞分别占有 1.38×10^5 和 5.4×10^4 高亲和结合位点,提示载脂蛋白 A_Ⅱ和载脂蛋白 A_Ⅰ在内皮细胞中分享同一个受体。并通过此受体促进 TC 流动^[17,18]。

5 载脂蛋白 A_Ⅱ分布的机制

载脂蛋白 A_Ⅱ在不同生理状态下脂蛋白之间不同分配比的原因是当前研究的热门之一。目前对载脂蛋白 A_Ⅱ从游离部分转移到脂蛋白结合部分已有所了解,在 37℃ 中孵育大鼠血浆或全血 4 h,90% 以上的载脂蛋白 A_Ⅱ进入脂蛋白结合状态,其中大部分与 HDL 结合。而在血浆中加入 5,5'-二硫代双(2-硝基苯甲酸)或 56℃ 热处理可使 90% 的载脂蛋白 A_Ⅱ出现在游离部分。实验证明 LCAT 在载脂蛋白 A_Ⅱ从游离状态转变到与脂蛋白结合中起重要的作用,加入 LCAT 能使 92% 的载脂蛋白 A_Ⅱ与脂蛋白结合。当用外源性 LCAT 在 37℃ 孵育时,起初当 TC 被 LCAT 酯化时,载脂蛋白 A_Ⅱ与 HDL 结合,其后随着孵育时间延长,TC 酯化速率减慢,游离 TC 酯达到高峰,与 HDL 表面结合的载脂蛋白 A_Ⅱ开始与脂蛋白解离,并且重新以游离状态或/和以 LDL 相对分子质量范围的脂蛋白结合的形式出现,因此提示人载脂蛋白 A_Ⅱ在脂蛋白中的分布与血浆 TC 酯的形成相平行^[19]。

另一个引起载脂蛋白 A_Ⅱ与 HDL 结合状态转变到游离状态的因子是脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL),用肝素后血浆或 LPL 孵育大鼠血浆 30 min 内引起载脂蛋白 A_Ⅱ从 HDL 结合的形式转变到游离形式,延长孵育时间达 120 min,游离载脂蛋白 A_Ⅱ开始转移到 HDL 颗粒中。此外,当 LPL 活性降低时,LCAT 依赖的从游离部分转移到 HDL 中的载脂蛋白 A_Ⅱ重新占优势,提示 LCAT 依赖的和 LPL 依赖的血浆载脂蛋白 A_Ⅱ重分配存在动力学关系。

在孵育中加入倍量的 HDL₂ 引起载脂蛋白 A_Ⅱ从富含 TG 颗粒中解离,伴随载脂蛋白 A_Ⅱ的丢失是载脂蛋白 C 从 HDL₂ 到富含 TG 颗粒的转移。因此载脂蛋白 A_Ⅱ从 HDL 中被取代与载脂蛋白 C 有关。加入载脂蛋白 C 到血浆中可致 HDL-载脂蛋白 C 含量增加,同时从 HDL 中取代载脂蛋白 A_Ⅱ使其从脂蛋白中游离出来。相反,通过用内脂除去 HDL-载脂蛋白 C,导致 HDL-载脂蛋白 A_Ⅱ含量增加,并且使游离的载脂蛋白 A_Ⅱ含量减少,因此载脂蛋白 C 被认为能修饰载脂蛋白 A_Ⅱ与 CM 和 HDL 颗粒的结合^[20]。

载脂蛋白 A_Ⅱ是一个 LCAT 激活剂。当用 2 个饱和脂肪酸酯化的 1-2-磷脂酰胆碱作为酰基供体时,对 LCAT 的激活作用大于载脂蛋白 A_Ⅰ。实验发现载脂蛋白 A_Ⅱ的第 117~160 氨基酸残基能与 LCAT 结合,从而激活 LCAT。用 VLDL 加载脂蛋白 A_Ⅱ能使 LPL 活性达到 100%。在缺少载脂蛋白 C 时,载脂蛋白 A_Ⅱ对 LPL 活性没有作用,因此载脂蛋白 A_Ⅱ

的作用需要载脂蛋白 C 从 HDL 或 VLDL 中释放,然后引起 LPL 对新生的 CM 中的 TG 水解^[21]。

胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)在没有载脂蛋白的情况下很难在脂蛋白代谢中转运脂质,载脂蛋白 A_Ⅱ结合到脂蛋白表面,能激活 CE、TG 和磷脂酰胆碱 CETP 的转运活性,CE 和 TG 转运速率与载脂蛋白 A_Ⅱ结合在脂蛋白表面的量成正比。载脂蛋白 A_Ⅱ通过 CETP 对 CE 的转运活性大于 TG 和磷脂酰胆碱。载脂蛋白 A_Ⅱ能强烈的刺激 dolichol 酰化和 phosphatidylethanolamine 水解,载脂蛋白 A_Ⅱ对此作用很小,而且不能替代载脂蛋白 A_Ⅰ。实验还证明载脂蛋白 A_Ⅱ是肝脂酶的一个重要辅助因子,载脂蛋白 A_Ⅱ富含的 HDL 是肝脂酶良好的底物^[22]。

6 激素与载脂蛋白 A_Ⅱ之间的关系

激素在调节脂质代谢中扮演重要的角色,许多内分泌激素对基因转录和载脂蛋白 A_Ⅱ的蛋白质合成都影响。氢化可的松可分别使肝脏和肠道中的载脂蛋白 A_ⅡmRNA 增加 2 倍和 1.5 倍,但对血浆载脂蛋白 A_Ⅱ含量没有大的影响,当地塞米松、胰岛素或胰岛素加地塞米松一起与成年大鼠肝细胞孵育时,载脂蛋白 A_ⅡmRNA 水平比无激素处理的对照组肝细胞分别增加 4、7 和 11 倍。一次性注射甲状腺素引起大鼠肝脏载脂蛋白 A_Ⅱ和载脂蛋白 A_ⅠmRNA 含量增高,比正常分别增加 347% 和 143%,但肠道中的载脂蛋白 A_ⅡmRNA 水平维持恒定。载脂蛋白 A_Ⅱ和载脂蛋白 A_Ⅰ基因转译速率在甲亢状态下分别超过 342% 和 202%,给予 N-Propylthiouracil 后使肝载脂蛋白 A_ⅡmRNA 含量降低 4 倍之多,但肠道中的载脂蛋白 A_ⅡmRNA 水平却增加,甲状腺素对血浆载脂蛋白 A_Ⅱ含量无明显影响。大鼠卵巢切除后用雌二醇处理引起肝载脂蛋白 A_ⅡmRNA 水平降低,而肠道载脂蛋白 A_ⅡmRNA 没有改变,血浆载脂蛋白 A_Ⅱ却降低。口服避孕药对血浆 TG、载脂蛋白 B 和载脂蛋白 A_Ⅱ浓度没有变化^[23,24]。

7 疾病与载脂蛋白 A_Ⅱ之间的关系

肝脏和肠道中载脂蛋白 A_ⅡmRNA 含量和血浆中载脂蛋白 A_Ⅱ浓度与许多疾病有关:(1)与营养和脂肪摄入有关。如慢性胰腺炎营养不良综合症,早期急性肝炎,梗阻性胆囊炎和手术后病人血清载脂蛋白 A_Ⅱ明显降低。(2)与家属性和遗传性疾病有关。如家属性低 α 脂蛋白血症由于基因缺失导致血浆载脂蛋白 A_Ⅱ浓度降低。高 TG 血症病人载脂蛋白 A_Ⅱ浓度增高,其原因是载脂蛋白 A_Ⅱ分解代谢速率比正常人慢。(3)与肾功能有关。载脂蛋白 A_Ⅱ在慢性肾衰竭透析病人中是 33.5 ± 6.3 mg/dL,与正常人的 11.1 ± 2.7 mg/dL 比较增加三倍,提示肾小球滤过和/或通过肾小管细胞的载脂蛋白 A_Ⅱ代谢降低可能是慢性肾衰竭病人引起血浆载脂蛋白 A_Ⅱ含量增加的重要原因。蛋白尿病人血浆载脂蛋白 A_Ⅱ浓度也明显增加。肾病综合症和 Franconi 综合症病人的尿中也发现有载脂蛋白 A_Ⅱ。(4)非胰岛素依赖性糖尿病患者可引起高 TG 血症,并且使 HDL 浓度降低,但载脂蛋白 A_Ⅱ浓度却高于正常。

(5) 载脂蛋白 E4 可引起老年痴呆症。研究认为, 载脂蛋白 A₂ 在脑代谢中扮演重要的作用, 载脂蛋白 A₂ 与载脂蛋白 E4 一样可引起老年痴呆症。(6) 口服降脂药物 Clofibrate 减少肝脏载脂蛋白 A₁ mRNA 10 倍, 但不改变肠道中载脂蛋白 A₁ mRNA 含量, 血浆载脂蛋白 A₁ 浓度则降低三分之一^[25-28]。(7) 载脂蛋白 A₁ 具有降血脂抗 As 作用。载脂蛋白 A₁ 能够促进 LPL 活性, 使 TG 代谢加速, 具有降 TG 作用。载脂蛋白 A₁ 亦能够激活 LCAT 活性, 促进 TC 转变为 TC 酯。在胆固醇逆向转运中起重要的作用, 游离的载脂蛋白 A₁ 与磷脂 (Phosphatide, PL) 结合后, 由于颗粒小, 易从血液进入外周组织, 载脂蛋白 A₁ PL 是 TC 细胞外流的良好受体, 它接受细胞流出的 TC 后重新进入血液, 与 HDL 结合后被肝细胞膜 HDL 受体识别, 进入肝细胞而被清除。载脂蛋白 A₁ 还能对抗高脂饮食所引起的主动脉损伤, 载脂蛋白 A₁ 具有抗脂质过氧化作用, 可抑制局部组织的氧化损伤, 减缓动脉粥样硬化发展过程。临床冠心病患者血浆载脂蛋白 A₁ 浓度比正常人低, 而载脂蛋白 A₁ 水平高者冠心病的发病率降低, 因此载脂蛋白 A₁ 与冠心病之间存在明显的负相关^[29, 30]。

[参考资料]

[1] Swney JB, Heidi Reese, Howard A Eder. Polypeptide composition of rat high density lipoprotein. *Biochem Biophys Res Commun*, 1974, **59** (2): 513

[2] Weinberg RB. Apolipoprotein A₂ allele. *Genet Epidemiol*, 1999, **17** (4): 285

[3] Wang Z, She M, XU M, et al. A study of apolipoprotein A₂ genetic polymorphism, serum lipids and lipoprotein in Beijing habitants. *Chin Med J*, 1997, **110** (4): 264

[4] Rader DJ, Schafer J, Lohse P, et al. Rapid in vivo transport and catabolism of human apolipoprotein A₂ and slower catabolism of the apoA₂ isoprotein. *J Clin Invest*, 1993, **92** (2): 1 009

[5] Kalogeris TJ, Fukagawa K, Tsuchiya T, et al. Intestinal synthesis and lymphatic secretion of apolipoprotein A₂ after cessation of duodenal fat infusion. *Biochim Biophys Acta*, 1999, **1 436** (3): 451

[6] Dallongeville J, Lebel P, Parra HJ, et al. Postprandial lipaemia is associated with increased levels of apolipoprotein A₂ in the triacylglycerol-rich fraction and decreased levels in the denser plasma fractions. *Br J Nutr*, 1997, **77** (2): 213

[7] Mezour H, Yamamura T, Nomura S, et al. Genetic but not diet-induced hypercholesterolemia causes low apolipoprotein A₂ level in rabbit sera. *Atherosclerosis*, 1995, **113** (2): 171

[8] Strobl W, Knerer B, Gratzl R, et al. Altered regulation of apolipoprotein A₂ gene expression in the liver of the genetically obese Zucker rat. *J Clin Invest*, 1993, **92** (4): 1 766

[9] Okumura T, Fukagawa K, Tso P, et al. Apolipoprotein A₂ acts in the brain to inhibit gastric emptying in the rat. *Am J Physiol*, 1996, **270** (1): 49

[10] Streicher R, Avei H, Munck M, et al. Structure of the human apolipoprotein C₂ gene promoter. *J Gastroenterol*, 1996, **3** (1): 49

[11] Elshourbagy NA, Walker DW, Paik YK, et al. Structure and expression of the human apolipoprotein A₂ gene. *J Biol Chem*, 1987, **262** (17): 7 973

[12] Sonoyama K, Tajima K, Fujiwara R, et al. Interavenous infusion of hexaethonium and atropine but not propranolol diminishes apolipoprotein A₂ gene expression in rat ileum. *J Nutr*, 2000, **130** (3): 637

[13] Seishima M, Usui T, Naganawa S, et al. Reduction of intestinal apo A₂ mRNA levels in the cirrhotic rat. *J Gastroenterol Hepatol*, 1996, **11** (8): 746

[14] Nazih H, Nazih SF, krempf M, et al. Butyrate stimulates apo A₂ containing lipoprotein secretion in differentiated cacr2 cells. *J Cell Biochem*, 2001, **83** (2): 230

[15] Weinstock PH, Bisgaier CL, Hayek T, et al. Decreased HDL cholesterol levels but normal lipid absorption, growth, and feeding behavior in apolipoprotein A₂ knockout mice. *J Lipid Res*, 1997, **38** (9): 1782

[16] Cohen RD, Castellani LW, Qiao JH, et al. Reduced aortic lesions and elevated high density lipoprotein levels in transgenic mice overexpressing mouse apolipoprotein A₂. *J Clin Invest*, 1997, **99** (8): 1 906

[17] Weinbern RB, Patton CS. Binding of human apolipoprotein A₂ to human heparotocellular plasma membranes. *Biochem Biophys Acta*, 1990, **1 044** (2): 255

[18] Steinmetz A, Barbars R, Ghalim N, et al. Human apolipoprotein A₂ binds to apolipoprotein A-I/A₂ receptor sites and promotes cholesterol efflux from adipose cells. *J Biol Chem*, 1990, **265** (14): 7 859

[19] Ghyard-Dangremont V, Lagrost L, Gannert P. Comparative effects of purified apolipoprotein A-I, A₂ and A₂ on cholesteryl ester transfer protein activity. *J Lipid Res*, 1994, **35** (6): 982

[20] Emmanuel F, Steinmetz A, Rossenen M, et al. Identification of specific amphipathic alpha-helical sequence of human apolipoprotein A₂ involved in lecithin: cholesterol acyltransferase activation. *J Biol Chem*, 1994, **269** (47): 29 883

[21] Barter PJ, Rajaram OV, Chang LBF, et al. Isolation of a high density lipoprotein conversion factor from human plasma. *Biochem J*, 1998, **254** (1): 179

[22] Main LA, Chnishi T, Yakoyama S. Activation of human plasma cholesteryl ester transfer protein by human apolipoprotein A₂. *Biochim Biophys Acta*, 1996, **1 300** (1): 17

[23] Lin Lee YC, Strobl W, Soyar S, et al. Role of thyroid hormone in the expression of apolipoprotein A₂ and C₂ genes in rat liver. *J Lipid Res*, 1993, **34** (2): 249

[24] Frohlich J, Westerlund J, Sparks D, et al. Familial hypoalphalipoproteinemia. *Clin Invest Med*, 1990, **13** (4): 202

[25] Verges B. Apolipoprotein A₂ in diabetes mellitus. *Diabete Metab*, 1995, **21** (2): 99

[26] Verges BL, Lagrost L, Vaillant G, et al. Macrovascular disease is associated with increased plasma apolipoprotein A₂ levels in NIDDM. *Diabetes*, 1997, **46** (1): 125

[27] 郭改娥, 刘德文, 沃兴德, 等. 国人 II 型糖尿病患者载脂蛋白 A₂ 血清水平的研究. *山西医科大学学报*, 1998, **29** (4): 296

[28] Szalai C, Janka Z, Romics L. Association of the apolipoprotein A₂ codon 360 mutation in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 1997, **230** (3): 151

[29] Ostos MA, Concon M, Vergnes L, et al. Antioxidative and antiatherosclerotic effects of human apolipoprotein A₂ in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (6): 1 023

[30] Kronenberg F, Stuhlinger M, Trenkwalder E, et al. Low apolipoprotein A₂ plasma concentrations in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **36** (3): 751

(此文编辑 胡必利)