

载脂蛋白 A5对甘油三酯代谢的影响及其机制

秦英楠 综述, 李向平 审校

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 载脂蛋白 A5 甘油三酯

[摘要] 载脂蛋白 A5是载脂蛋白家族的新成员,它具有较强的表面排斥力和很强的脂质结合能力。在动物与人类研究中发现,它主要参与调节甘油三酯代谢,但两者之间的关系目前研究结果尚不一致。它可通过维持细胞内脂滴的形态、影响肝细胞极低密度脂蛋白-甘油三酯的产生、增加血浆富含甘油三酯脂蛋白的清除及增加脂蛋白脂肪酶和肝酯酶的活性调节甘油三酯的代谢,但其具体机制仍有待进一步研究。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effects and Mechanisms of Apolipoprotein A5 on Triglyceride Metabolism

QIN Ying-Nan and LI Xiang-Ping

(Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] Apolipoprotein A5 Triglyceride

[ABSTRACT] Apolipoprotein A5 (apoA5) is a new member in the family of apolipoproteins. It is an apolipoprotein with low elasticity and high lipid affinity. In animals and human research, it has been identified as a regulator of triglyceride (TG) metabolism, but the relation between them is unclear. ApoA5 can help maintain the integrity of the droplet, affect very low density lipoprotein (VLDL)-TG secretion, increase triglyceride-rich lipoproteins (TRL) clearance in plasma as well as increase lipoprotein lipase (LPL) and hepatic lipase activity. However, further studies on its functions are needed.

载脂蛋白 A5 (apoA5) 是 2001 年由两个研究小组同时发现的载脂蛋白家族成员^[1,2]。其基因定位于 11 号染色体长臂 q23 区,与 apoA1/C3/A4 基因簇相距约 30 kb,全长 1889 bp,有 4 个外显子,3 个内含子和 4 个沉默子。血浆中 apoA5 的浓度很低,但它却与甘油三酯 (TG) 及多种疾病密切相关。apoA5 结构和功能的研究近年来引起了国内外学者极大的关注。本文主要对 apoA5 及其调脂作用和机制方面的研究做一综述。

1 载脂蛋白 A5 的生物学特性

1.1 血液中载脂蛋白 A5 的浓度及存在形式

正常人群中 apoA5 的血清浓度很低,仅为 114~258 μg/L,而 apoB、apoA1 分别是 apoA5 浓度的 1000 倍和 10000 倍。研究发现在人 apoA5-apoA4 基因之间含有 22 个重复序列的 A1 元件,这些元件可能与邻近基因的表达,如 apoC3 增强子可以上调 apoA1、apoC3 和 apoA4 基因的表达,但由于有 A1 序列的存在而不能上调 apoA5 的表达,因此血浆中 apoA5 浓度较低^[3]。

血液中的 apoA5 主要存在于极低密度脂蛋白 (VLDL)、

高密度脂蛋白 (HDL) 和乳糜微粒中,其主要以 1 个单聚体形式,而不是与二硫化物相连的同型二聚体或异型二聚体形式参与成熟蛋白质的循环。有人认为 apoA5 有可能是以 HDL 形式从肝脏中分泌出来,进入血浆不久后又转移至 VLDL 中^[4]。但也有研究认为虽然血浆中 apoA5 存在于 VLDL 中的量相对较少,但 apoA5 主要参与 VLDL 的代谢,故推测 apoA5 主要是以 VLDL 形式分泌,随着 VLDL 的脂解,apoA5 再转移至 HDL,最终存在于 HDL 中^[5]。

1.2 载脂蛋白 A5 的结构特点

成熟的 apoA5 由 343 个氨基酸组成,它与 apoA1 相似,C 端有很高的脂质亲和力^[6],N 端则主要由疏水的 α 螺旋结构组成。氨基酸序列分析发现在 186 和 227 之间含有 42 个氨基酸残基,此部位可与肝素和 LDL 受体家族结合。

有学者通过对 apoA5 蛋白质的二级结构进行分析,将其分为六个区域,同时设计了这些对应区域缺失的突变体。用二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱 (DMPC) 的清除率来评估 apoA5 与脂质的结合能力,同时检测突变体对脂蛋白脂肪酶 (LPL) 激活能力,结果发现 192~238 区域是 apoA5 与脂质结合,参与 LPL 激活的重要组成部分。采用蛋白质化学变性来评价 apoA5 构象的稳定性,显示 apoA5 的键能比 apoA1 低,提示 apoA5 的结构稳定性相对较弱,这种疏松的构象更有利于它与脂质的结合。而 apoA5 的变性中点温度为 47.1℃,apoA1 是 54℃。说明 apoA5 比 apoA1 有更强的脂质结合能力。

1.3 炎症对载脂蛋白 A5 表达的影响

动物实验研究发现,apoA5 与 apoA4 一样,同为正向急

[收稿日期] 2010-02-26 [修回日期] 2010-06-07

[作者简介] 秦英楠,硕士研究生,研究方向为血脂与动脉粥样硬化,Email为 qinyingnan@163.com。通讯作者李向平,教授,博士生导师,研究方向为血脂与动脉粥样硬化,Email为 lixp@med-mail.com.cn。

性时相反应蛋白 (APR), 在急性炎症或感染时其表达显著上升。多个研究发现给鼠腹腔内注入 100 μ g 内毒素后, 肝脏和血浆中的 apoA5 均显著升高。为进一步阐明炎症与 apoA5 的关系, 体外细胞培养实验观察到 IL-6 干预 Hep3B 细胞 24 h 可明显升高 apoA5 mRNA 表达, 而 TNF- α 和 IL-1 β 对 apoA5 表达无明显影响^[7]。也有学者发现在一些炎症因子干预早期, apoA5 表达会出现暂时性下降, 即干预 6 h TNF- α 可使 apoA5 mRNA 表达下降 42%, 8 h IL-1 β 会致 apoA5 mRNA 表达下降 59%。随后 apoA5 表达逐渐回升, 24 h 后 apoA5 恢复至正常水平, 较对照组变化无明显差异。进一步实验证实此短暂下降现象与 APR 早期炎症刺激可造成 apoA5 mRNA 不稳定有关^[8]。在人类研究观察到败血症患者血浆 apoA5 较低, 疾病恢复后, apoA5 可升高 59%。以上实验可见, 一些炎症可使 apoA5 表达或浓度发生改变, 但不同的炎症可能对 apoA5 的影响不一致, 是否在炎症干预的同时, 其他因素也参与进来, 从而影响实验结果, 目前还不能完全排除, 但其具体机制仍需要做更多的研究。

2 载脂蛋白 A5 对甘油三酯代谢的影响

2.1 载脂蛋白 A5 基因与鼠甘油三酯代谢

人 apoA5 转基因鼠可使血浆 TG 浓度降低 70%, 而 apoA5 基因敲除鼠血浆 TG 可升高 4 倍。腺病毒介导的 apoA5 过表达也可致血浆 TG 浓度降低^[9], 且呈剂量依赖性。Gerritsen 等^[10]将人 apoE2 基因转入鼠内形成高 TG 血症, 发现以腺病毒为载体转染 apoA5 后 TG 降低 81%。随后有学者又将人 apoA5 转基因鼠与野生鼠相比较, 发现血浆 TG 降低 2 倍, 给予人 apoA5 转基因鼠高脂高糖饮食后, apoA5 可对抗饮食引起的 TG 升高, 血浆 TG 与野生鼠相比未见明显改变^[11]。以上实验提示在鼠体内, apoA5 可降低 TG 水平, apoA5 与 TG 呈负相关。但 Nelbach 等^[4]研究却发现, apoA5 转基因鼠中 apoA5 与 TG 浓度呈明显正相关, 与以往研究结果不相符, 他们推测这种差异可能与实验模型有关, 认为腺病毒介导转染为急性变化的模型, 而他们所采用的转基因鼠是一个慢性变化, 在急性刺激和慢性干预不同的情况下, apoA5 与 TG 的关系可能不一致。

为了研究 apoA5 是否影响餐后 TG 的升高, 给予野生鼠和人 apoA5 转基因鼠少量葵花油, 发现野生鼠会在给予葵花油后 3 h 左右出现 TG 峰值, 而人 apoA5 转基因鼠血浆 TG 仅表现出轻微的反应。建立人 apoA5 \times 人 apoC3 双转基因鼠, 观察餐后 apoA5 的降脂机制, 结果发现脂肪负荷 3 h 后, 血浆 TG 水平升高, 但双转基因鼠的 TG 水平较人 apoC3 转基因鼠低, 在 0 点时, apoA5 存在于 HDL 中, 在 3 h 时, apoA5 重新分配, 转至 VLDL 中。而这种反应并没有出现在人 apoC3 转基因鼠中^[12]。以上可见, 在脂负荷下 apoA5 从最初的 HDL 重新分配至富含 TG 的脂蛋白中, 这一过程可能与 apoA5 降低脂负荷后血浆 TG 水平作用有关。

2.2 载脂蛋白 A5 基因变异对人甘油三酯代谢的影响

近年来, 国内外学者对人类 apoA5 基因多态性进行了较为广泛的研究。目前, 已经识别了 apoA5 基因内及附近多个多态性位点, 如 -1131T>C、-3A>G、S19W、IVS3+476G>

A、1259T>C 等。多数研究发现这些基因位点的变异不但与血浆 TG 水平升高有关, 而且与冠心病、代谢综合征、缺血性脑卒中、糖尿病肾病、阿尔茨海默病等疾病密切相关。很多研究发现, apoA5 基因多态性与疾病之间的关系与血浆 apoA5 浓度的高低无明显相关性, 故推测 apoA5 基因可能是独立于血浆 apoA5 浓度而发挥作用的。

另有研究证实, 若 apoA5 功能基因突变, 导致合成的 apoA5 蛋白结构改变, 由于血浆中缺乏功能正常的 apoA5 蛋白, 患者可出现严重的高 TG 血症。2005 年有学者对一名纯合子、患有严重高 TG 血症的 9 岁男孩研究发现^[13], 在其 apoA5 基因外显子 4 的部位谷氨酰胺密码子 CAG 被终止密码子 TAG 所替换, 导致转录提前终止, 其血浆中未能检测到 apoA5。预测此突变合成的蛋白质较短 (含有 144 个氨基酸), 长度是正常 apoA5 蛋白的 40%。对一迟发性垂直遗传的高乳糜微粒血症家族的研究发现第二个截短突变 Q139X, 该患者为 63 岁老年男性, 38 岁时发现有严重的高 TG 血症, 推测其合成的蛋白质分子量为 15 kDa 是正常 apoA5 蛋白的 38%。此突变可削弱 VLDL 代谢, 使富含 TG 脂蛋白的清除率明显降低, 杂合体的表型也可出现高 TG 血症, 可能与基因表型、年龄及患者的易感性有关^[14]。2008 年 Priore 等^[15]在 17 岁的高 TG 血症男性患者中又发现了一个新的截短突变 O97X, 其血浆中完全缺乏 apoA5 蛋白。检测 LPL 和 apoC2 基因正常。该患者为纯合体, 在外显子 4 出现了单核苷酸的替换, 导致 97 位点的谷氨酰胺密码子被终止密码子取代。若该突变合成蛋白, 该蛋白会因缺乏脂质结合区域、LPL 激活区域及肝素结合区域而无生物活性, 不能发挥其功能。

与上述三个截短突变不同, 在对一位 51 岁男性高 TG 血症患者进行的研究中发现显性遗传的杂合突变体 IVS3+3G>C^[16]。该患者血浆中可以检测到 apoA5 且其浓度在正常范围。由于这个突变因基因外显子 3 的缺失, 从而生成了只有 18 个氨基酸的蛋白质, 与正常的 apoA5 蛋白共存于血浆中, 它可以干扰正常 apoA5 蛋白与 LPL 的作用, 使 LPL 的激活功能受损, 故即使 apoA5 蛋白浓度在正常范围内, 血浆 TG 仍明显升高。

2.3 血浆载脂蛋白 A5 与甘油三酯之间的关系

自从研究发现 apoA5 有降低 TG 代谢作用以来, 有关人类血浆 apoA5 浓度与 TG 之间关系的研究引起人们的关注, 但目前研究报道的结果很不一致。最初在健康人群中, Zhao 等^[17]观察到血浆 A5 浓度与血浆 TG 呈反比, 这与以往研究结果相符。但也有报道血浆 TG 与 apoA5 水平呈正相关。在病理状态下, 有关 apoA5 的研究报道结果也不尽相同。在对 28 例高 TG 患者和 42 例非高 TG 患者的研究中发现, 高 TG 患者血浆 apoA5 浓度是对照组的 7 倍, apoA5 与 TG 浓度呈正比^[18]。Henneman 等^[19]的研究也得出相似的结果。研究发现在伴有高 TG 血症的终末期肾病患者中, apoA5 分别降低了 40% 和 44%, apoA5 浓度与 TG 无明显相关性^[20]。Albom 等^[21]发现糖尿病患者 apoA5 浓度高于以往研究的正常人群, 且与 TG 呈正相关, 但也有糖尿病患者 apoA5 浓度低于健康人的报道。国内刘欢等^[22]和最近韩国的一项研

究^[23]的研究显示冠心病患者 apoA5浓度较对照组低,血浆 apoA5浓度与 TG呈负相关,而 Huang等^[24]却观察到急性冠状动脉综合症时 apoA5浓度升高,且与 TG正相关。

综上所述,血浆 apoA5与 TG浓度之间的关系以及病理状态下 apoA5浓度的变化可能受到很多因素的影响。有学者推测其有可能与胰岛素和血糖的关系相似:缺乏胰岛素,血糖浓度明显升高,给予胰岛素后,血糖浓度降低;但当出现胰岛素抵抗时,血糖和胰岛素浓度均升高,两者可呈正相关关系。故 apoA5与 TG的关系可能是:缺乏 apoA5可致 TG升高;apoA5虽可使血浆 TG降低,而在病理情况下,由于各种综合因素的作用使其降低 TG的作用减弱,加之血浆 TG浓度升高时有可能引起 apoA5代偿性升高,而表现出与 TG正相关关系。因此,要阐明体内 apoA5与 TG之间这种复杂的关系仍需更多的研究。

3 载脂蛋白 A5调节甘油三酯代谢机制

apoA5调节 TG代谢机制目前尚未完全阐明。体外研究发现 apoA5可与 LDL受体家族中的 LDL受体相关蛋白 1和 SorlaSorLA /LR II两个受体结合,apoA5可能通过受体介导的内吞作用影响肝细胞的 TG代谢^[25]。已有研究证实,apoA5突变体与 LRP的结合能力下降。也有报道认为,apoA5缺乏鼠血浆 TG升高,可能与缺乏 apoA5的 VLDL与 LDLR结合力下降有关。而 Shu等^[26]发现 apoA5转基因鼠中,肝脏内 TG含量增多,进一步支持 apoA5在肝细胞内参与 TG代谢调节的可能。与体外研究不同,apoA5转基因鼠的肝细胞内 apoA5相对较少,大部分 apoA5主要存在于血浆中,故推测在体内环境下,apoA5在细胞外也参与了脂质的代谢调节。从目前研究资料看,apoA5主要通过以下途径调节 TG代谢。

3.1 在细胞内维持脂滴的形态

将 apoA5转染至肝细胞,发现 apoA5主要储存于细胞内,分泌至细胞外的较少,它可能是通过疏水结构及亲脂特性在肝细胞中与细胞质中的脂滴结合在一起^[27],进一步观察发现其与脂滴特异标志物—脂肪细胞分化相关蛋白(AD-RP)相结合。apoA5 C端缺失后,脂滴的形态会发生改变,推测在细胞内 apoA5可稳定脂滴的构型,调节脂滴内 TG水解^[28],参与 VLDL的组装和分泌。

3.2 影响肝细胞极低密度脂蛋白 甘油三酯的产生

既往有实验观察到腺病毒介导的 apoA5转基因鼠可降低肝脏极低密度脂蛋白 甘油三酯(VLDL-TG)的产生速度,且与 apoA5转染的多少有关,呈剂量依赖性,提示 apoA5可影响肝细胞 VLDL-TG的产生。但有一些实验并不支持上述观点。国外有学者发现人 apoA5转基因鼠与野生鼠比较,肝脏分泌 TG的速度无明显差异。通过 Triton WR1335的方法测定,在 TG脂解受抑制的状态下,apoA5^{-/-}鼠与对照组相比,TG的产生速度没有明显差异。

3.3 增加血浆富含甘油三酯脂蛋白的清除

有学者^[12]在人 apoA5转基因鼠与野生鼠体内注入 [³H]TG标记的 VLDL后测定 VLDL-TG的清除,发现人 apoA5转基因鼠中 VLDL-TG在循环中的清除与野生型相比

明显加快。Schaap等也得出同样的结论。也有研究测量了¹²⁵I标记的乳糜微粒残余物的清除速度,发现 apoA5^{-/-}鼠¹²⁵I的清除较对照组慢。另外,apoA5转染至 apoA5^{-/-}鼠后,apoE从 VLDL转移至 LDL也从侧面支持了 apoA5可以促进 VLDL的水解。由此可见,apoA5可通过影响富含甘油三酯脂蛋白(TRL)的清除来调节 TG代谢。

3.4 增加脂蛋白脂肪酶和肝酯酶的活性

LPL和肝脂酶(HL)是清除血浆脂蛋白中所含 TG的重要酶,在给予肝素后测定 LPL和 HL的活性,发现 apoA5^{-/-}鼠较对照组 LPL和 HL的活性均明显降低,而 apoA5过表达可以增加 LPL活性,与其增加的代谢效应相一致^[12]。也有研究发现增加 LPL活性可以使 apoA5缺乏引起的高 TG血症完全正常化,而当 LPL缺乏时,apoA5过表达仅对 TG有轻度的影响。有研究认为 apoA5加速血浆 TRL的水解是通过与蛋白聚糖介导的 LPL相结合发挥作用的。缺乏蛋白聚糖,apoA5无论是来源于 TRL或来源于人 apoA5转基因鼠的 HDL,或者是重组的,均不能改变 LPL的水解速度;而在蛋白聚糖存在的前提下,apoA5可以使 LPL介导的 TG水解发生明显变化且呈剂量依赖关系。由此推测,apoA5通过将 VLDL和乳糜微粒介导到与蛋白聚糖相连接的 LPL后进行脂解,从而使血浆 TG水平降低。Markel等^[29]推测二聚体的 LPL与血管内皮上的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖相结合,apoA5一边在靠近 LPL的位点上与蛋白聚糖相结合,一边与 VLDL相连接,apoA5可调整 TRL的构象,使其成为 LPL的底物,同时增强 LPL的稳定性,通过变构效应激活 LPL。TRL水解后,残余物随循环系统被清除,apoA5则可以循环再利用,故血浆 apoA5的浓度虽低,却可以发挥足够的效应。

4 展望

自从 2001年发现 apoA5以来,对其结构和功能已进行了大量的研究,目前认为 apoA5与脂质代谢尤其是 TG代谢密切相关。虽然有很多研究证实 apoA5介导血浆 TG水解的激活,但在肝脏或肝细胞膜上其浓度较高,提示有可能还存有其他的机制,包括脂蛋白的组装及受体介导的胞吞作用等。以往有研究发现 apoA5 S19W 基因多态性与动脉粥样硬化的进展有关。最近 Mansouri等^[30]将人 apoA5转染至 apoE2转基因 (apoE2-K I)鼠模型体内,建立了 apoE2-K I^hapoA5转基因鼠,结果发现 apoE2-K I^hapoA5鼠与 apoE2-K I鼠相比动脉粥样硬化斑块降低 2倍。在 apoE2-K I^hapoA5鼠中,给予具有上调 apoA5表达作用的 PPAR- α 激动剂非诺贝特干预之后,观察到其粥样斑块面积减少程度是未给予非诺贝特干预鼠的 16倍。上述研究提示,apoA5可能具有抗动脉粥样硬化斑块形成的作用,且非诺贝特可增强 apoA5的这种作用。因此,对 apoA5的生理功能和病理作用进行深入研究,不但能丰富脂质代谢研究的内容,而且可能为动脉粥样硬化性疾病提供新的防治靶点。

[参考文献]

- [1] van der Vliet HN, Samuels MG, Leegwater AC, et al. Apolipoprotein

- AV: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration [J]. *J Biol Chem*, 2001 **276** (48): 44 512-520
- [2] Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing [J]. *Science*, 2001 **294** (5540): 169-173
- [3] Ruiz-Narváez EA, Campos H. Evolutionary rate heterogeneity of A lipopeptides upstream of the APOA5 gene: do they regulate APOA5 expression [J]? *J Hum Genet*, 2008 **53** (3): 247-253
- [4] Nelbach L, Shu X, Konrad RJ, et al. Effect of apolipoprotein AV on plasma triglyceride, lipoprotein size, and composition in genetically engineered mice [J]. *J Lipid Res*, 2008 **49** (3): 572-580
- [5] Schaap FG, Rensen PC, Voshol PJ, et al. ApoAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG) production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis [J]. *J Biol Chem*, 2004 **279** (27): 27 941-947
- [6] Beckstead JA, Wong K, Gupta V, et al. The C terminus of apolipoprotein AV modulates lipid-binding activity [J]. *J Biol Chem*, 2007 **282** (21): 15 484-489
- [7] Khovidhunkit W, Duchateau PN, Medzhradsky KE, et al. Apolipoproteins A IV and AV are acute-phase proteins in mouse HDL [J]. *Atherosclerosis*, 2004 **176** (1): 37-44
- [8] Becker S, Schomburg L, Renko K, et al. Altered apolipoprotein AV expression during the acute phase response is independent of plasma triglyceride levels in mice and humans [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006 **339** (3): 833-839
- [9] Vaessen SF, Sierts JA, Kuivenhoven JA, et al. Efficient lowering of triglyceride levels in mice by human apoAV protein variants associated with hypertriglyceridemia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009 **379** (2): 542-546
- [10] Gerritsen G, van der Hoogt CC, Schaap FG, et al. ApoE2-associated hypertriglyceridemia is ameliorated by increased levels of apoAV but unaffected by apoCIII deficiency [J]. *J Lipid Res*, 2008 **49** (5): 1 048-055
- [11] Panir N, Millen TS, Li YI, et al. Overexpression of apolipoprotein A5 in mice is not protective against body weight gain and aberrant glucose homeostasis [J]. *Metabolism*, 2009 **58** (4): 560-567
- [12] Fruchart-Najib J, Baugé E, Niculescu LS, et al. Mechanism of triglyceride lowering in mice expressing human apolipoprotein A5 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004 **319** (2): 397-404
- [13] Priore Oliva C, Pisciotto L, Li Volti G, et al. Inherited apolipoprotein AV deficiency in severe hypertriglyceridemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005 **25** (2): 411-417
- [14] Marais C, Verges B, Charrière S, et al. ApoA5 Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment [J]. *J Clin Invest*, 2005 **115** (10): 2 862-869
- [15] Priore Oliva C, Canobbio F, Schaap FG, et al. Hypertriglyceridemia and low plasma HDL in a patient with apolipoprotein AV deficiency due to a novel mutation in the APOA5 gene [J]. *J Intern Med*, 2008 **263** (4): 450-458
- [16] Tahud PJ. Rare APOA5 mutations—Clinical consequences, metabolic and functional effects: An ENID review [J]. *Atherosclerosis*, 2007 **194** (2): 287-292
- [17] Zhao SP, Hu S, Li J, et al. Association of human serum apolipoprotein A5 with lipid profiles affected by gender [J]. *Clin Chim Acta*, 2007 **376** (1-2): 68-71
- [18] Schaap FG, Nieman MC, Berbee JF, et al. Evidence for a complex relationship between apoA-V and apoC-III in patients with severe hypertriglyceridemia [J]. *J Lipid Res*, 2006 **47** (10): 2 333-339
- [19] Henneman P, Schaap FG, Havekes LM, et al. Plasma apoAV levels are markedly elevated in severe hypertriglyceridemia and positively correlated with the APOA5 S19W polymorphism [J]. *Atherosclerosis*, 2007 **193** (1): 129-134
- [20] Hirano T, Hayashi T, Adachi M, et al. Marked decrease of apolipoprotein AV in both diabetic and nondiabetic patients with end-stage renal disease [J]. *Metabolism*, 2007 **56** (4): 462-463
- [21] Albom WE, Prince MJ, Konrad RJ. Relationship of apolipoprotein A5 and apolipoprotein C3 levels to serum triglycerides in patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Chim Acta*, 2007 **378** (1-2): 154-158
- [22] 刘欢, 李向平, 赵水平, 等. 冠心病患者载脂蛋白 A5 与脂联素和空腹胰岛素的的关系研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2007 **27** (22): 1 767-769
- [23] Hyun YJ, Jang Y, Chae JS, et al. Association of apolipoprotein A5 concentration with serum insulin and triglyceride levels and coronary artery disease in Korean men [J]. *Atherosclerosis*, 2009 **205** (2): 568-573
- [24] Huang XS, Zhao SP, Zhang Q, et al. Increased serum apolipoprotein A5 in patients with acute coronary syndrome [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2009 **37** (10): 896-899
- [25] Nilsson SK, Christensen S, Raanup MK, et al. Endocytosis of apolipoprotein AV by members of the low density lipoprotein receptor and the Vps10p domain receptor families [J]. *J Biol Chem*, 2008 **283** (38): 25 920-927
- [26] Shu X, Nelbach L, Ryan RO, et al. Apolipoprotein AV associates with intrahepatic lipid droplets and influences triglyceride accumulation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010 **1801** (5): 605-608
- [27] Shu X, Chan J, Ryan RO, et al. Apolipoprotein AV association with intracellular lipid droplets [J]. *J Lipid Res*, 2007 **48** (7): 1 445-450
- [28] Forte TM, Shu X, Ryan RO. The ins (cell) and outs (plasma) of apolipoprotein AV [J]. *J Lipid Res*, 2009 **50**: 150-155
- [29] Merkel M, Loeffler B, Klier M, et al. Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan bound lipoprotein lipase [J]. *J Biol Chem*, 2005 **280** (22): 21 553-560
- [30] Mansouri RM, Bauge E, Gervois P, et al. Atheroprotective effect of human apolipoprotein A5 in a mouse model of fixed dyslipidemia [J]. *Circ Res*, 2008 **103** (5): 450-453

(此文编辑 文玉珊)