

## · 综 述 ·

# 载脂蛋白 A5 基因多态性与甘油三酯及动脉粥样硬化性疾病的关系

袁 山, 马依彤

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 乌鲁木齐 830011)

**【摘 要】** 载脂蛋白 A5 是一个新发现的载脂蛋白, 虽然血浆浓度很低, 但却能显著降低血浆甘油三酯的载脂蛋白, 其基因多态性与甘油三酯水平及动脉粥样硬化性疾病的关系密切。本文简要介绍了载脂蛋白 A5 的结构、功能、基因多态性及其与甘油三酯和动脉粥样硬化性疾病关系的研究进展。

**【关键词】** 载脂蛋白 A5; 基因多态性; 甘油三酯类; 动脉粥样硬化

**【中图分类号】** R541; R543

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2011.00046

## Association of apolipoprotein A5 gene polymorphism with triglyceride and atherosclerosis disease

YUAN Shan, MA Yitong

(Heart Center, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

**【Abstract】** Apolipoprotein A5 is a newly identified apolipoprotein. Although it is at low level in serum, it decreases plasma triglyceride level significantly. The gene polymorphism of apolipoprotein A5 is closely associated with plasma triglyceride level and atherosclerosis disease. We reviewed its structure, function and gene polymorphism, as well as its association with triglyceride and atherosclerosis disease.

**【Key words】** apolipoprotein A5; gene polymorphism; triglycerides; atherosclerotic disease

*This work was supported by Foundation for Special Subjects in Xinjiang Autonomous Region (200733146-3)*

目前研究证实, 血脂代谢紊乱与动脉粥样硬化性疾病的关系极其密切, 血浆甘油三酯 (triglyceride, TG) 作为一种脂质成分, 其升高是冠心病等动脉粥样硬化性疾病的独立危险因素<sup>[1,2]</sup>。载脂蛋白是具有脂类转运功能的血浆蛋白质, 其结构和代谢异常将影响血脂水平; 影响血浆 TG 水平的载脂蛋白有载脂蛋白 E, 载脂蛋白 C1、C2、C3; 而载脂蛋白 A5 (apolipoprotein A5, ApoA5) 是影响血浆 TG 水平的载脂蛋白家族中的最新成员<sup>[3,4]</sup>。多项研究已经表明, ApoA5 及其基因多态性与 TG 代谢及动脉粥样硬化性疾病关系密切, 现就这方面的研究进展作一综述。

### 1 ApoA5 的基因、分子结构及功能

ApoA5 是在 2001 年由两个独立的课题组通过不同的研究途径发现的<sup>[3,4]</sup>。其基因定位于人染色体 11q23 区域, 位于载脂蛋白 A1/C3/A4 基因簇下游大

约 30 kb 处, 包含 4 个外显子和 3 个内含子<sup>[3]</sup>, 全长 1889bp, 其中含有一个 1107bp 的开放读码框, 编码 366 个氨基酸。切除氨基末端信号肽后, 成熟的 ApoA5 是由 343 个氨基酸残基组成的单链多肽, 分子量约 39 ku, 等电点 5.9。ApoA5 由肝脏特异性表达, 分泌入血浆后存在于高密度脂蛋白、极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 和乳糜微粒中。相对于其他的载脂蛋白, ApoA5 的血浆浓度却极低, 仅有 114~258 μg/L, 这可能是由于 ApoA5 与 ApoA4 基因之间含有重复序列 Alu 元件, 该序列影响了 ApoA5 的上调表达<sup>[5]</sup>。研究发现 ApoA5 的一级结构中有多个脯氨酸残基, 且可能由其区分功能结构域<sup>[6]</sup>。ApoA5 的二级结构具有典型的脂质结合结构域。目前对其三级结构了解不多。通过动物模型证实 ApoA5 的主要功能是降低 TG<sup>[2,7]</sup>, 并且, 尽管其血浆浓度很低, 但却是有力的 TG 调节子。关于 ApoA5 降低 TG 的作用机制, 目前发现的主要有<sup>[8]</sup>:

收稿日期: 2010-07-19; 修回日期: 2010-09-16

基金项目: 新疆自治区重大专项课题资助 (200733146-3)

通讯作者: 马依彤, Tel: 0991-4366169, E-mail: myt-xj@163.com

(1) 抑制肝脏的 VLDL-TG 生成及分泌; (2) 刺激脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 介导的 TG 水解并提高 LPL 的血浆水平; (3) 通过提高 LPL 受体的亲和力加速肝脏对富含 TG 脂蛋白及其残粒的摄取。

## 2 ApoA5 的基因多态性

自从 ApoA5 被发现后, 随着对其关注的增多, 对其基因序列多态性的研究也越来越多。现在发现的 ApoA5 基因多态性主要是单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP)。Penneacchio 等<sup>[3]</sup>最初发现 ApoA5 时就确立了 4 个常见的 SNP, 为 c.1259T>C、IVS3+476G>A、-1131T>C 和 -12238T>C, 当时分别命名为 SNP1~4, 其中 SNP1~3 呈强连

锁不平衡性, 构成了常见的单倍型 APOA5\*1。随后, Penneacchio 等<sup>[9]</sup>对 ApoA5 多态性进行了更为广泛的筛查, 通过直接基因测序查出另 9 个 SNP。其中之一 -3A>G 与 SNP1~3 有强烈的连锁不平衡, 该单倍型被称为 APOA5\*2。另一个常见的是 c.56C>G, 它是一个 C 到 G 的错意突变, 导致翻译的丝氨酸变成了色氨酸, 进一步分析表明, 该 SNP 与其他 SNP 可构成常见的单倍型, 称为 APOA5\*3。该研究中的其他 7 个多态性不常见或与 TG 无明显关系。Kao 等<sup>[10]</sup>报道了一个新发现的 ApoA5 基因变异 c.553G>T, 这也是一个发生在外显子上的错意突变, 但该 SNP 主要发生在东亚人种。目前, 对 ApoA5 基因多态性研究多集中在以上提到的这几种 SNP 及单倍型上。ApoA5 基因结构及常见的 SNP 见图 1。

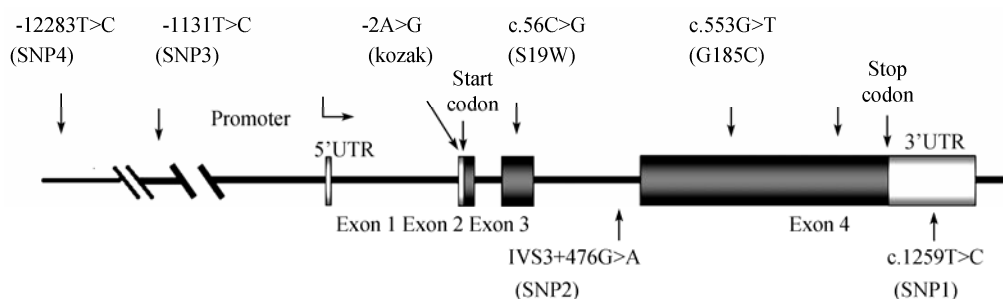


图 1 ApoA5 基因结构及常见 SNP 位点

## 3 ApoA5 基因多态性与 TG 的关系

目前许多研究都一致表明, 人类 ApoA5 基因中的常见 SNP 与 TG 水平密切相关。这些基因多态性可能使 ApoA5 的结构或功能发生变化而影响了血浆 TG 水平, 也从另一个角度证实了 ApoA5 对 TG 的调节作用。

Penneacchio 等<sup>[9]</sup>对白种人的研究发现, -1131T>C 基因型为 T/C 的杂合个体比 T/T 的纯合个体血浆 TG 要高出 20%~30%。在对中国汉族人的研究得到了相似的结果<sup>[11]</sup>。-1131T>C 是目前研究最多、最广的 ApoA5 基因的 SNP。Zhao 等<sup>[12]</sup>对 37 项相关研究的 Meta 分析显示, 其与 TG 的关系最为密切, C 等位基因携带者 TG 水平明显高于 T 等位基因。关于 -1131C 使 TG 升高可能的机制是, -1131T>C 位于 ApoA5 基因的启动子区, 通过调控 ApoA5 的转录活性, 从而影响了 TG 的血浆水平; 也可能是其与其他的功能性 SNP 之间发生了连锁不平衡, 从而影响了 ApoA5 的转录。

另一个 SNP c.56C>G 也受到较多的关注, Dallongeville 等<sup>[13]</sup>发现 c.56C>G 与 TG 关系密切,

并且由于这种作用会增加患代谢综合征的危险; 但该位点在亚州黄种人的突变频率很低<sup>[11,14]</sup>, 可能只能作为一个突变位点而非多态性位点。对 IVS3+476G>A 和 c.1259T>C 多态性位点的研究发现, 它们与血浆 TG 以及 VLDL 水平密切相关<sup>[3,15]</sup>。对 c.553G>T 多态性位点的几个研究均显示<sup>[10,14,16]</sup>, 该 SNP 与高 TG 血症密切相关, 并可与其他 SNP 构成影响 TG 的单倍型。56C>G 及 553G>T 均是位于外显子的错义突变, 使编码的氨基酸发生改变, 从而可能改变了 ApoA5 的分子结构, 进一步影响到功能, 使 TG 的水平改变。1259T>C 为一同义突变, IVS3+476G>A 位于内含子, 但二者可能与其他的 SNP 发生了连锁不平衡, 从而影响了 ApoA5 的转录。

Talmud 等<sup>[17]</sup>发现, -12238 C 等位基因携带者与 TT 基因型相比, 血浆 TG 水平降低。Dallongeville 等<sup>[13]</sup>的研究发现, -12238TC 基因型同血浆 TG 水平降低相关。-12238T>C 位于 ApoA4/A5 基因的交界区, 其对血脂发生作用很可能是通过联系了 ApoA1/C3/A4 基因簇的其他多态性位点, 使 ApoA5 与这几个载脂蛋白之间发生了交互作用, 从而影响血脂。

以上研究显示,这几个 ApoA5 基因的常见多态性位点在 TG 的代谢中发挥着重要作用,并且不同人种间同一位点的突变率也有明显的差异,所起的作用也存在差异,这可能在一定程度上与不同人种间 TG 的差异有关。但这些 SNP 影响 TG 的机制,还需要进一步研究。

#### 4 ApoA5 基因多态性与动脉粥样硬化性疾病的关系

动脉粥样硬化性疾病是一种多因素疾病,是遗传因素和环境因素共同作用的结果。近年来,随着分子生物学的飞速发展及人类基因组计划的进行,从基因水平阐明动脉粥样硬化的发病机制已经成为医学研究的热点,而脂质代谢相关基因多态性与动脉粥样硬化的关系就是研究热点之一。多项研究已经证实, ApoA5 是一种有力的 TG 调节子,而 TG 的升高是动脉粥样硬化的独立危险因素,使人自然地想到 ApoA5 与动脉粥样硬化的关系密切,故现在已经有一些针对 ApoA5 的基因多态性与动脉粥样硬化性疾病之间关系的研究。

Framingham 心脏研究发现,携带-1131C 等位基因的女性冠心病风险提高 2 倍<sup>[18]</sup>。Ken-Dror 等<sup>[19]</sup>的研究发现, -1131T > C 及它与其他常见 SNP 构成的单倍型与冠心病关系密切。对亚洲黄种人的研究<sup>[11,20]</sup>也提示, -1131C 等位基因与冠心病的易感性有关。目前对 ApoA5 的基因多态性与冠心病关系的研究多集中在-1131T > C 及 c.56G 两个位点上,多个研究均提示-1131C 和 c.56G 等位基因是冠心病的独立危险因素;但是也有研究认为这两个多态性位点与冠心病无关<sup>[21]</sup>。造成这种不同结果的原因可能与种族间基因差异、环境因素的影响以及研究方法不同有关。其他 SNP 与冠心病的研究<sup>[22,23]</sup>显示, c.553 T 等位基因携带者患冠心病风险比 G 等位基因高出 2 倍左右,提示 c.553T 等位基因可能是冠心病的危险因素。ApoA5 基因多态性导致冠心病危险增加的机制可能与其影响 TG 水平有关,但尚需进一步研究证实。

Maasz 等<sup>[24]</sup>的研究发现, -1131C 及 IVS3+476A 基因型是所有缺血性卒中的危险因素,而 c.1259T > C 无此作用。李洁等<sup>[25]</sup>发现-12238T 等位基因携带者患动脉粥样硬化性脑梗死的风险大于 CC 纯合子携带者。张葵等<sup>[26]</sup>对脑梗死患者的-1131T > C 和 c.553G > T 进行研究,发现-1131C 基因型人群患脑梗死的风险较 T 基因型高出 2.1 倍,单倍型分析显示,

C-G 单倍型可能是患脑梗死的一个危险因素;而 T-G 单倍型可能是脑梗死发病的一个保护因子。这些研究均显示, ApoA5 基因多态性与动脉粥样硬化性脑血管病关系密切。

Elosua 等<sup>[27]</sup>对颈动脉内膜中层厚度与 ApoA5 基因多态性关系的研究显示, -1131T > C 多态性位点与颈动脉内膜中层厚度无相关性。Chien 等<sup>[28]</sup>的研究也发现 c.553G > T 多态性与颈动脉粥样硬化无相关性。颈动脉可用于监测动脉血管的硬化状况,评价其危险度;所以,研究颈动脉粥样硬化与 ApoA5 基因多态性的关系是很有意义的,但目前这方面的研究较少。

以上对 ApoA5 基因的常见多态性位点与动脉粥样硬化性疾病关系的研究结果不尽相同,但多数研究表明, ApoA5 基因的多态性与动脉粥样硬化性疾病的易感性密切相关。

#### 5 小结

ApoA5 作为一种最新发现的载脂蛋白,虽然其浓度很低,但对血脂的影响却很大,这引起了学者们越来越多的关注。研究表明, ApoA5 有明显降低 TG 的作用,而且 ApoA5 基因的多态性与 TG 水平及动脉粥样硬化性疾病的发生关系密切。但还需要更多的流行病学调查,对更多的种族、更大的样本进行研究,来明确 ApoA5 在血脂异常和动脉粥样硬化性疾病中的作用和地位,以期找到新的预测血脂异常及动脉粥样硬化的因子及治疗靶点。

#### 【参考文献】

- [1] Jacobson TA, Miller M, Schaefer EJ. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk reduction[J]. Clin Ther, 2007, 29(5): 763-777.
- [2] 王 森, 赵 冬, 王 薇, 等. 中国 35~64 岁人群血清甘油三酯与心血管病发病危险的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36(10): 940-943.
- [3] 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.
- [4] vander Vliet HN, Samuels MG, Leegwater AC, et al. Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration[J]. Biol Chem, 2001, 276(48): 44512-44520.
- [5] Ruiz-Narváez EA, Campos H. Evolutionary rate heterogeneity of Alu repeats upstream of the APOA5 gene: do they regulate APOA5 expression[J]? J Hum Genet, 2008, 53(3): 247-253.

- [6] Beckstead JA, Wong K, Gupta V, *et al.* The C terminus of apolipoprotein A-V modulates lipid-binding activity[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(21): 15484-15489.
- [7] Shu X, Nelbach L, Ryan RO, *et al.* Apolipoprotein A-V associates with intrahepatic lipid droplets and influences triglyceride accumulation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1801(5): 605-608.
- [8] Forte TM, Shu X, Ryan RO. The ins (cell) and outs (plasma) of apolipoprotein A-V[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(Suppl): S150-S155.
- [9] Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, *et al.* Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels[J]. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(24): 3031-3038.
- [10] Kao JT, Wen HC, Chien KL, *et al.* A novel genetic variant in the apolipoprotein A5 gene is associated with hypertriglyceridemia[J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(19): 2533-2539.
- [11] 毕楠, 鄢盛恺, 李国平, 等. 冠心病患者载脂蛋白 A5 和载脂蛋白 C3 基因多态性的研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 2: 116-121.
- [12] Zhao T, Zhao J. Association of the apolipoprotein A5 gene -1131 T > C polymorphism with fasting blood lipids: a meta-analysis in 37859 subjects[J]. *BMC Med Genet*, 2010, 11: 120.
- [13] Dallongeville J, Cottel D, Wagner A, *et al.* The APOA5 Trp19 allele is associated with metabolic syndrome *via* its association with plasma triglycerides[J]. *BMC Med Genet*, 2008, 9: 84.
- [14] Matsunaga A, Arishima H, Niimura H, *et al.* Strong linkage disequilibrium and association of -1131T > C and c.553G > T polymorphisms of the apolipoprotein A5 gene with hypertriglyceridemia in a Japanese population[J]. *Circ J*, 2007, 71(5): 746-752.
- [15] Kisfali P, Mohás M, Maasz A, *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(1): 40-43.
- [16] Li YY, Yin RX, Lai CQ, *et al.* Association of apolipoprotein A5 gene polymorphisms and serum lipid levels[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, [Epub ahead of print].
- [17] Talmud PJ, Hawe E, Martin S, *et al.* Relative contribution of variation within the APO C3/A3/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides[J]. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(24): 3039-3046.
- [18] Lai CQ, Demissie S, Cupples LA, *et al.* Influence of the APOA5 locus on plasma triglyceride, lipoprotein subclasses, and CVD risk in the Framingham Heart Study[J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(11): 2096-2105.
- [19] Ken-Dror G, Goldbourt U, Dankner R. Different effects of apolipoprotein A5 SNPs and haplotypes on triglyceride concentration in three ethnic origins[J]. *J Hum Genet*, 2010, 55(5): 300-307.
- [20] Jang Y, Paik JK, Hyun YJ, *et al.* The apolipoprotein A5 -1131T > C promoter polymorphism in Koreans: Association with plasma APOA5 and serum triglyceride concentrations, LDL particle size and coronary artery disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 402(1-2): 83-87.
- [21] Prochaska CL, Picheth G, Angheben-Oliveira MI, *et al.* The polymorphisms -1131T > C and the S19W of the APOA5 gene are not associated with coronary artery disease in a Brazilian population[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48(3): 419-422.
- [22] Hsu LA, Ko YL, Chang CJ, *et al.* Genetic variations of apolipoprotein A5 gene is associated with the risk of coronary artery disease among Chinese in Taiwan[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 185(1): 143-149.
- [23] Tang Y, Sun P, Guo D, *et al.* A genetic variant c.553G > T in the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease and altered triglyceride levels in a Chinese population[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 185(2): 433-437.
- [24] Maasz A, Kisfali P, Jaromi L, *et al.* Apolipoprotein A5 gene ivs3+g476a allelic variant confers susceptibility for development of ischemic stroke[J]. *Circ J*, 2008, 72(7): 1065-1070.
- [25] 李洁, 许宏伟, 朱晓岩. 载脂蛋白 A5 基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死的关联研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2007, 24(5): 576-578.
- [26] 张葵, 邱方, 李雷. 载脂蛋白 A5 基因多态性与脑梗塞的相关性研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2008, 25(3): 284-288.
- [27] Elosua R, Ordovas JM, Cupples LA, *et al.* Variants at the APOA5 locus, association with carotid atherosclerosis, and modification by obesity: The Framingham Study[J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(5): 990-996.
- [28] Chien KL, Hsu HC, Chen YC, *et al.* Association between sequence variant of c.553 G > T in the apolipoprotein A5 gene and metabolic syndrome, insulin resistance, and carotid atherosclerosis[J]. *Transl Res*, 2009, 154(3): 133-141.

(编辑: 周宇红)