

中国人群载脂蛋白 A5 与动脉粥样硬化性心脑血管疾病*

查艺闻¹ 梁景岩^{2,3}

[摘要] 载脂蛋白 A5 作为载脂蛋白家族的新成员,对血浆甘油三酯调节显著,其功能的缺失或障碍在动脉粥样硬化进程中发挥着不可忽视的作用,载脂蛋白 A5 基因的多态性在不同种族和地区对动脉粥样硬化性心脑血管疾病的影响存在差异。本文就载脂蛋白 A5 的结构、功能、机制以及近几年来有中国人群特异性的基因变异作一综述。

[关键词] 载脂蛋白;甘油三酯;动脉粥样硬化;心血管疾病;脑血管疾病

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.10.018

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Apolipoprotein A5 in atherosclerotic cardio-cerebrovascular diseases in the Chinese population

ZHA Yiwu¹ LIANG Jingyan^{2,3}

(¹Medical College, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001, China;²Institute of Translational Medicine, Medical College, Yangzhou University;³Jiangsu Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Senile Diseases, Yangzhou University)

Corresponding author: LIANG Jingyan, E-mail: jyliang@yzu.edu.cn

Summary Apolipoprotein A5, a novel member in the apolipoprotein family, plays an important role in regulating plasma triglycerides. Its dysfunction is associated with the progression of atherosclerosis. Its gene polymorphisms show different influence on the atherosclerotic cardio-cerebrovascular diseases within different regions and races. This review focuses on the structure, function, mechanism, and gene polymorphisms of apolipoprotein A5, particularly in the Chinese population in recent years.

Key words apolipoprotein; triglyceride; atherosclerosis; cardiovascular diseases; cerebrovascular disease

载脂蛋白 A5,是血浆甘油三酯(triglyceride, TG)的关键调节因子,虽然循环浓度低,但对血浆 TG 具有重要调节作用。众所周知,高胆固醇血症是动脉粥样硬化性心脑血管疾病的重要危险因素,临床上常用他汀类药物治疗血脂异常,尤其是控制低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)升高。但是,临床医生认为他汀类药物的好处被夸大了,而潜在的副作用却被低估^[1]。除此之外,其他致动脉粥样硬化的风险因素仍然存在,如 TG 和富含 TG 的脂蛋白(triglyceride-rich lipoproteins, TRLs)。近来越来越多的研究提示,血浆 TG 增高对动脉粥样硬化进程和心脑血管事件具有一定促进作用,TRLs 容易沉积在动脉壁上,通过内皮缺损进入动脉内膜,促进单核细胞聚集和黏附,诱导泡沫细胞生成,同时通过刺激

炎症和调节各类细胞因子,参与动脉粥样硬化的发生和发展^[2]。而载脂蛋白 A5 作为可能对血浆 TG 代谢影响较大的基因之一,其多态性在不同种族和地区对动脉粥样硬化性心脑血管疾病的影响却存在着差异。因此,针对中国人群及其生活方式的特点,从种族、地区、饮食习惯等方面认识载脂蛋白 A5,将有助于对探索抗动脉粥样硬化相关策略提供新思路^[3]。

1 载脂蛋白 A5 的结构与分布

载脂蛋白 A5 基因是通过人和小鼠 DNA 比较测序发现的,是 ApoA1/C3/A4/A5 基因簇的最后一位成员,位于 ApoA4 下游约 30 kb。人类载脂蛋白 A5 基因位于 11 号染色体长臂 q23 区^[4]。该基因有 4 个外显子和 3 个内含子,而起始密码子在第 2 外显子上,编码 366 个氨基酸组成的蛋白质,成熟的载脂蛋白 A5(343 个氨基酸)缺少含 23 个氨基酸的信号肽,是一种高疏水的蛋白质^[5]。结构功能研究表明,载脂蛋白 A5 有明确的功能域(如图 1 所示),C 末端结构域(295~343)促进脂质结合^[6]、N 末端结构域(1~146)采用水溶性螺旋束构象^[7]、中心段(147~294)有一个带正电荷的区域(186~227)与受体结合,可介导载脂蛋白 A5 与肝素或低

*基金项目:国家重点研发计划(No:2016YFE0126000);江苏省“六大人才高峰”高层次人才项目(No:2018WSN-082)

¹扬州大学医学院(江苏扬州,225001)

²扬州大学转化医学研究院

³扬州大学江苏省中西医结合老年病防治重点实验室

通信作者:梁景岩, E-mail: jyliang@yzu.edu.cn

密度脂蛋白之间的相互作用,对脂肪分解有重要功能^[8]。此外,高度疏水结构(161~181)可将载脂蛋白 A5 结合到脂滴的表面。载脂蛋白 A5 在肝组织中特异性表达,却只有微量分泌到循环血中,正常人约 157 $\mu\text{g/L}$,相当于载脂蛋白 A5 与载脂蛋白 B100 的比值约为一千分之一,与载脂蛋白 A1 的比值约为两万分之一,这也就解释了为什么没有在血清中发现载脂蛋白 A5^[9],因此推断其有比结构功能更强大的催化功能。

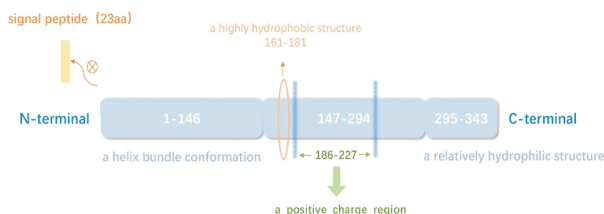


图 1 成熟载脂蛋白 A5 蛋白的功能域

Figure 1 Functional domains of mature apolipoprotein A5 proteins

2 载脂蛋白 A5 调节血浆 TG 作用机制的理论假设

大量体内、外实验发现载脂蛋白 A5 对血浆 TG 具有重要的调节作用,关于其机制的理论假设主要可分为以下 3 种。

2.1 间接影响 LPL 活性

载脂蛋白 A5 间接影响脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)活性来调节血浆 TG 的含量^[8],这一影响是载脂蛋白 A5 通过增强脂蛋白与血管内皮细胞表面的糖基化磷脂酰肌锚定高密度脂蛋白结合蛋白(glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1, GPIH-BP1)和(或)硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)结合来实现的^[10]。实际上, LPL 介导富含 TG 的脂蛋白脂解被多种正性和负性的调节因子调控,除载脂蛋白 A5 对 LPL 的正性调控,载脂蛋白家族中起正性调控作用的另有载脂蛋白 C2,而载脂蛋白 C1 和载脂蛋白 C3 则对 LPL 起负性调控作用^[11]。由于在对血浆 TG 的调节上作用截然相反,因此推断载脂蛋白 A5 和载脂蛋白 C3 功能上可能存在一定联系,但具体机制尚不清楚。

2.2 抑制 VLDL 的产生

载脂蛋白 A5 对极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)的生成起抑制作用^[12]。在动物模型中,与对照组相比,纯合子载脂蛋白 A5 基因敲除小鼠的 VLDL 水平明显增高,而转基因小鼠的 VLDL 水平明显减低。杂合子基因敲除小鼠 VLDL 水平介于纯合子组和对照组之间。

2.3 通过与 LDLR 结合

载脂蛋白 A5 与低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)家族成员结合,并且能够介导脂蛋白与这些受体的结合,其降低血浆 TG 的作用可能是通过影响受体介导的脂蛋白内吞作用和刺激内皮部位的脂解来实现的^[13]。虽然能与 LDLR 结合,但由于载脂蛋白 A5 血浆浓度极低,因此这些相互作用实际上是由不同载脂蛋白之间的一般相似性引起的。

3 载脂蛋白 A5 的表达及调控

人类载脂蛋白 A5 基因由众多因子调控,其中一些与 TG 代谢相关,如过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor alpha α , PPAR α)、法尼样 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)、维甲酸受体相关孤儿受体(receptor tyrosine kinase like orphan receptor α , ROR α)和肝脏 X 受体(liver X receptor, LXR)等,这也与其功能相关。激活 PPAR α 可使载脂蛋白 A5 基因表达增加,进而降低血浆 TG 水平^[14]。FXR^[15] 和 ROR α ^[16] 同样可上调载脂蛋白 A5 基因表达水平。相反, LXR 通过激活固醇调节元件结合蛋白-1C(sterol regulatory element-binding protein-1C, SREBP-1c)可降低载脂蛋白 A5 基因的表达,进而使血浆 TG 水平升高^[17]。还有研究表明,葡萄糖有显著提高载脂蛋白 A5 表达的作用,而胰岛素则有与之相反的作用。胰岛素可以激活磷脂酰肌醇 3 激酶信号通路和 p70-S6 激酶通路,下调载脂蛋白 A5 基因的表达,而葡萄糖则可以促进上游刺激因子 1/2 与功能性 E-盒的结合,进而促进载脂蛋白 A5 基因的表达^[18]。此外,载脂蛋白 A5 水平随着甲状腺激素的耗竭而下降,通过补充甲状腺素后载脂蛋白 A5 便可恢复到正常水平^[19]。最新研究证实,前蛋白转化酶枯草溶菌素 7(proprotein convertase subtilisin/kexin type 7, PCSK7)也对载脂蛋白 A5 起调节作用。PCSK7 可以通过一种非酶的方式在内质网降解载脂蛋白 A5;过表达 PCSK7 能降低载脂蛋白 A5 水平^[20]。

4 载脂蛋白 A5 与动脉粥样硬化性心脑血管疾病的关系

载脂蛋白 A5 基因的缺乏或功能障碍与血浆 TG 代谢以及动脉粥样硬化性心脑血管疾病之间具有一定联系。来自近 5 万名东亚人的外显子测序发现,载脂蛋白 A1-载脂蛋白 A5 在高密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和 TG 变异的曼哈顿图上,存在独立的原始信号的编码变异,在 HDL-C 方面,载脂蛋白 A1-载脂蛋白 A5 有东亚特异性的关联信号^[21]。自 2001 年首次发现载脂蛋白家族的新成员——载脂蛋白 A5,其降低血浆 TG 水平的功能便受到研究

者们的关注,敲除小鼠载脂蛋白 A5 基因,血浆 TG 水平上升至野生型的 4 倍,而转基因小鼠血浆 TG 水平下降至野生型的 1/3,且高脂饮食能促进基因敲除小鼠血浆 TG 的升高^[4]。由于载脂蛋白 A5 对血浆 TG 水平的影响,血浆 TG 相关联的疾病(如肥胖、代谢综合征^[22]、非酒精性脂肪性肝病^[23]、急性胰腺炎^[24]和糖尿病^[25]等)与载脂蛋白 A5 的研究也越来越多。

既往对于血浆 TG 水平与动脉粥样硬化之间的关系尚不明确,近年来报道由于血浆脂蛋白之间相互作用复杂,以及特异性降血浆 TG 水平药物缺乏等因素影响,使得临床研究缓慢^[26]。多变量孟德尔随机化统计框架研究通过独立分析 TG、LDL-C 以及 HDL-C 与冠心病风险的相关效应,发现血浆 TG 浓度升高是独立于 LDL 水平与冠心病相关的危险因素^[27]。

研究人员在载脂蛋白 E 基因敲除小鼠上过表达载脂蛋白 A5 基因,发现过表达载脂蛋白 A5 基因的小鼠主动脉粥样硬化斑块病变面积降低了 70%,病变内巨噬细胞含量降低了 58%,而且斑块更加稳定,从而证明了载脂蛋白 A5 的表达对动脉粥样硬化形成具有调节作用^[28]。将拟诊冠心病而行冠状动脉造影的中国患者作为研究对象,发现冠状动脉狭窄程度与载脂蛋白 A5 水平呈现明显的负相关^[29]。载脂蛋白 A5 不同基因型对颈内动脉和颈总动脉内膜厚度的影响程度不同,表明该基因与动脉粥样硬化性脑梗死有密切关联^[30]。综上所述,载脂蛋白 A5 的结构及功能障碍可导致血浆 TG 增高,促进粥样硬化形成,该过程独立于其他因素(如血浆 LDL-C),可能参与冠心病、脑卒中等疾病的病理生理过程。

5 中国人群中载脂蛋白 A5 基因的多态性与动脉粥样硬化性心脑血管疾病

5.1 rs662799

单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是载脂蛋白 A5 基因多态性的主要形式,其中在非编码区的启动子区 -1131T>C(rs662799)位点的突变有着明显的种族差异。在亚洲,-1131C 等位基因携带者的频率占 40%~50%,而在白种人中仅占约 15%。一项中国研究表明,与 TT 纯合子携带者比较,-1131C 等位基因携带者的空腹 TC 和 TG 显著增高,而 HDL-C 显著降低。并且与欧洲人相比,这种变化在东亚人中更加明显^[31]。以大动脉粥样硬化、小血管闭塞和高血压性颅内出血的中国台湾汉族人为研究对象的研究中,-1131 位点 TC+CC 基因型个体的 TG 水平明显高于 TT 基因型的个体,尤其是在老年、女性和体质指数 ≥ 25 的分组中^[32]。另外,在中国动脉粥样硬化性脑梗死临床研究中证实,-1131

位点 CC 基因型颈内动脉内膜-中膜厚度和血浆 TG 水平都高于 TT+TC 基因型^[33]。因此在中国人群中,-1131T>C 位点的突变(特别是 CC 基因型)是动脉粥样硬化性心脑血管病的重要危险因素。此外,习惯性有氧运动对该突变位点不同基因型的血浆 TG 水平的影响也不同^[34]。

5.2 rs2075291

c. 553G>T(rs2075291/p. 185Gly>Cys)位点是载脂蛋白 A5 基因另一个重要的基因突变位点^[35],位于该基因的第 4 外显子区域,引起前蛋白第 185 位氨基酸残基的甘氨酸取代半胱氨酸,相当于成熟载脂蛋白 A5 的 162 位残基,引入的自由巯基会影响蛋白的功能,从而影响脂质水平^[36]。值得强调的是,这种错义突变几乎是亚洲特有的,在非洲出现的比例很低,而欧洲几乎为零^[37]。中国高血浆 TG 水平人群中 T 等位基因携带的频率是低血浆 TG 人群的 4 倍,高甘油三酯血症的风险升高 4.45 倍^[38]。在该位点与冠心病的各项研究中结果尚有争议,其与冠心病发病风险及严重程度的相关性还有待进一步研究^[39]。中国人群中 c. 553G>T 位点与动脉粥样硬化性脑梗死的关系尚不明确^[33]。鉴于其对血脂水平的重要影响,针对 c. 553G>T 位点突变和中国人群动脉粥样硬化性心脑血管疾病的关系值得进一步研究。

5.3 rs651821

除了以上两种位点的突变,近年来发现的与中国人群血脂变化相关的突变还有 rs651821^[40-41]。来自中国吉林的 APOA1/C3/A4/A5-ZPR1-BUD13 基因簇与血脂异常的研究显示,rs651821 与高甘油三酯血症和低高密度脂蛋白胆固醇血症相关^[42]。此外,中国侗族高血压人群中载脂蛋白 A5 基因 rs651821 与高血压关系的研究表明,rs651821 的 TC/CC 基因型与血浆 TG 水平升高以及高血压风险增加相关,表明载脂蛋白 A5 rs651821 C 等位基因的携带者与血浆 TG 水平升高有关,可能是导致中国侗族人群高血压易感性增加的原因之一^[43]。这些证据提示,rs651821 可能是中国人群动脉粥样硬化性心脑血管疾病的潜在预测因素,有待更深入的研究。

6 载脂蛋白 A5 与动脉粥样硬化研究的展望

载脂蛋白 A5 作为对血浆 TG 具有重要影响的调节因子之一,功能特性表明其与动脉粥样硬化性心脑血管疾病可能存在紧密联系。虽然现在对不同种族、不同地区等因素的研究取得了一定的进展,表明高血浆 TG 可导致动脉粥样硬化,但并不是所有能引起血浆 TG 改变的基因突变位点都能促进动脉粥样硬化的形成。除了 rs662799 位点的突变与动脉粥样硬化性心脑血管疾病有密切关联,中国人群中突变位点 rs2075291 以及 rs651821 也

可能与动脉粥样硬化相关疾病存在相关性;此外,由于载脂蛋白 A5 的 SNPs 对他汀类药物治疗反应不同^[44],因此可以考虑将载脂蛋白 A5 的检测纳入临床,研究该基因多态性与部分临床药物的关系。另外,当前载脂蛋白 A5 的实验动物大多为小鼠,尚未见与人类脂代谢更加接近的仓鼠、家兔、猴等动物模型,尤其是本课题组研究方向的家兔模型。总之,随着对载脂蛋白 A5 的深入研究,相信将会为探索动脉粥样硬化性心脑血管疾病的防治提供更广阔的新思路。

参考文献

- [1] Mahase E. MP calls for independent review of benefits and harms of statins[J]. *BMJ*, 2019, 366: l5380.
- [2] Peng J, Luo F, Ruan G, et al. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16 (1): 233–244.
- [3] Yang L, Ma L, Guo W, et al. Interaction of polymorphisms in APOA4-APOA5-ZPR1-BUD13 gene cluster and sleep duration on 5-year lipid changes in middle aged and older Chinese [J]. *Sleep*, 2019, 42 (8): zsz115.
- [4] 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.
- [5] Forte TM, Shu X, Ryan RO. The ins (cell) and outs (plasma) of apolipoprotein A-V [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 Suppl: S150–155.
- [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] Wong-Mauldin K, Raussens V, Forte TM, et al. Apolipoprotein A-V N-terminal domain lipid interaction properties in vitro explain the hypertriglyceridemic phenotype associated with natural truncation mutants [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(48): 33369–33376.
- [8] Lookene A, Beckstead JA, Nilsson S, et al. Apolipoprotein A-V-heparin interactions: implications for plasma lipoprotein metabolism [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(27): 25383–25387.
- [9] O'Brien PJ, Alborn WE, Sloan JH, et al. The novel apolipoprotein A5 is present in human serum, is associated with VLDL, HDL, and chylomicrons, and circulates at very low concentrations compared with other apolipoproteins [J]. *Clin Chem*, 2005, 51 (2): 351–359.
- [10] Li Y, He PP, Zhang DW, et al. Lipoprotein lipase: from gene to atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(2): 597–608.
- [11] Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(7): 919–933.
- [12] Beckstead JA, Oda MN, Martin DD, et al. Structure-function studies of human apolipoprotein A-V: a regulator of plasma lipid homeostasis [J]. *Biochemistry*, 2003, 42(31): 9416–9423.
- [13] Nilsson SK, Lookene A, Beckstead JA, et al. Apolipoprotein A-V interaction with members of the low density lipoprotein receptor gene family [J]. *Biochemistry*, 2007, 46(12): 3896–3904.
- [14] González Mdel C, Corton JC, Acero N, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists differentially regulate inhibitor of DNA binding expression in rodents and human cells [J]. *PPAR Res*, 2012, 2012: 483536.
- [15] Prieur X, Coste H, Rodriguez JC. The human apolipoprotein AV gene is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor- α and contains a novel farnesoid X-activated receptor response element [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(28): 25468–25480.
- [16] Genoux A, Dehondt H, Helleboid-Chapman A, et al. Transcriptional regulation of apolipoprotein A5 gene expression by the nuclear receptor ROR α [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (6): 1186–1192.
- [17] Jakel H, Nowak M, Moitrot E, et al. The liver X receptor ligand T0901317 down-regulates APOA5 gene expression through activation of SREBP-1c [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(44): 45462–45469.
- [18] Nowak M, Helleboid-Chapman A, Jakel H, et al. Glucose regulates the expression of the apolipoprotein A5 gene [J]. *J Mol Biol*, 2008, 380(5): 789–798.
- [19] Prieur X, Huby T, Coste H, et al. Thyroid hormone regulates the hypotriglyceridemic gene APOA5 [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(30): 27533–27543.
- [20] Ashraf Y, Duval S, Sachan V, et al. Proprotein convertase 7 (PCSK7) reduces apoA-V levels [J]. *FEBS J*, 2020.
- [21] Lu X, Peloso GM, Liu DJ, et al. Exome chip meta-analysis identifies novel loci and East Asian-specific coding variants that contribute to lipid levels and coronary artery disease [J]. *Nat Genet*, 2017, 49 (12): 1722–1730.
- [22] Zheng XY, Zhao SP, Yan H. The role of apolipoprotein A5 in obesity and the metabolic syndrome [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2013, 88(2): 490–498.
- [23] Xu Y, Lu LL, Liu SS, et al. Apolipoprotein A5 gene polymorphisms are associated with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(3): 214–219.
- [24] Koopal C, Bemelmans R, Marais AD, et al. Severe hypertriglyceridaemia and pancreatitis in a patient with lipoprotein lipase deficiency based on mutations in lipoprotein lipase (LPL) and apolipoprotein A5 (APOA5) genes [J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(4).
- [25] Lee KH, Kim OY, Lim HH, et al. Contribution of APOA5–1131C allele to the increased susceptibility

- of diabetes mellitus in association with higher triglyceride in Korean women [J]. *Metabolism*, 2010, 59(11):1583-1590.
- [26] Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R. Triglycerides and heart disease; still a hypothesis? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(8):1716-1725.
- [27] Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(11):1345-1352.
- [28] Grosskopf I, Shaish A, Afek A, et al. Apolipoprotein A-V modulates multiple atherogenic mechanisms in a mouse model of disturbed clearance of triglyceride-rich lipoproteins [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 224(1):75-83.
- [29] 胡志高, 屈晓冰. 载脂蛋白 A5 与冠状动脉病变的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, (19):5388-5390.
- [30] 洪雁, 周碧燕, 李洁, 等. 载脂蛋白 A5 (ApoA5) 基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死关系的研究 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, (10):44-46.
- [31] Xu C, Bai R, Zhang D, et al. Effects of APOA5-1131T>C (rs662799) on fasting plasma lipids and risk of metabolic syndrome; evidence from a case-control study in China and a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56216.
- [32] Hsu LC, Hsu LS, Lee TH. Association of apolipoprotein A1 and A5 polymorphisms with stroke subtypes in Han Chinese people in Taiwan [J]. *Gene*, 2019, 684:76-81.
- [33] 郭生龙, 李鹏, 雷琦. 脑梗死患者动脉粥样硬化程度与载脂蛋白 A5-1131T/C、553G/T2 位点的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(17):36-40.
- [34] Liu X, Huang G, Niu Z, et al. Habitual aerobic exercise, gene APOA5 named rs662799 SNP and response of blood lipid and lipoprotein phenotypes among older Chinese adult [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 110:46-53.
- [35] Qian X, Li Y, Liu X, et al. The "T" allele of apolipoprotein A5 rs2075291 is significantly associated with higher total cholesterol and triglyceride and lower high-density lipoprotein cholesterol levels in Asians; a meta-analysis [J]. *Nutr Res*, 2018, 56:11-22.
- [36] Sharma V, Witkowski A, Witkowska HE, et al. Atherant hetero-disulfide bond formation by the hypertriglyceridemia-associated p. Gly185Cys APOA5 variant (rs2075291) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(10):2254-2260.
- [37] Tang CS, Zhang H, Cheung CY, et al. Exome-wide association analysis reveals novel coding sequence variants associated with lipid traits in Chinese [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:10206.
- [38] Pullinger CR, Aouizerat BE, Movsesyan I, et al. An apolipoprotein A-V gene SNP is associated with marked hypertriglyceridemia among Asian-American patients [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(8):1846-1854.
- [39] 王艳玫, 吕湛, 罗至, 等. 载脂蛋白 A5 基因多态性与冠心病患者血脂及冠脉狭窄程度的相关性 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2017, 38(5):710-716.
- [40] You Y, Wu YH, Zhang Y, et al. Effects of polymorphisms in APOA5 on the plasma levels of triglycerides and risk of coronary heart disease in Jilin, north-east China: a case-control study [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(6):e020016.
- [41] Zhu Y, Zhang D, Zhou D, et al. Susceptibility loci for metabolic syndrome and metabolic components identified in Han Chinese: a multi-stage genome-wide association study [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(6):1106-1116.
- [42] Bai W, Kou C, Zhang L, et al. Functional polymorphisms of the APOA1/C3/A4/A5-ZPR1-BUD13 gene cluster are associated with dyslipidemia in a sex-specific pattern [J]. *PeerJ*, 2019, 6:e6175.
- [43] Wang H, Zhou T, He H, et al. APOA5 rs651821 confers increased risk for hypertension in Tongdao Dong population [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2020, 42(1):81-85.
- [44] O'Brien SE, Schrodi SJ, Ye Z, et al. Differential lipid response to statins is associated with variants in the BUD13-APOA5 gene region [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 66(2):183-188.
- (收稿日期:2020-04-25; 修回日期:2020-05-24)