

APOA2 结构和功能研究进展

孙辉¹ 肖翔² (通讯作者)

(1.内蒙古林业总医院检验科 内蒙古牙克石 022150;
2.东莞市东南部中心医院检验科 广东东莞 523721)

【摘要】脂蛋白由脂质和蛋白部分组成,其中蛋白组分起着转运和影响脂质代谢的作用。HDL是脂蛋白的重要组成成分,近年来的研究表明其在胆固醇逆转运输、抗炎、预防动脉粥样硬化等方面发挥着作用,其作用主要是通过蛋白部分完成,APOA2是高密度脂蛋白(highdensitylipoprotein, HDL)胆固醇的第二主要组成蛋白,约占HDL-C蛋白组分的20%左右,其可通过调节卵磷脂胆固醇酰基转移酶、胆固醇酯转移蛋白、肝脂肪酶和抑制脂蛋白脂肪酶等脂质代谢中间酶,起到逆转胆固醇转运的作用。还可以通过替换HDL-C中的APOA1,加速APOA1的分解代谢。另外APOA2自身的结构特异性可以起到稳定HDL-C的作用。近年来有大量的文献报道APOA2在脂质代谢、抗炎抗氧化、动脉粥样硬化、胰岛素抵抗、肿瘤诊断及其它方面的报道。APOA2的作用和功能多且复杂,至今尚不完全清楚,本文通过近年来发表的文献对其作用和功能进行综述。

【关键词】 APOA2; 胰岛素耐受; 动脉粥样硬化;

Progress in the structural and functional studies of APOA 2

Sun Hui Xiao Xiang (corresponding author)

(1.Clinical Laboratory Department of Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi City, Inner Mongolia 022150;

2.Clinical Laboratory Department of Dongguan Southeast Central Hospital, Dongguan City, Guangdong Province 523721)

[Abstract] Lipoproteins consists of lipids and protein parts, in which the protein components plays a role in transport and influencing lipid metabolism. HDL is an important component of lipoproteins, Recent studies have shown its role in cholesterol reverse transport, anti-inflammation, prevention of atherosclerosis, Its effect is mainly accomplished through the protein part, APOA 2 is a high-density lipoprotein(highdensitylipoprotein, HDL), the second major constituent protein of cholesterol, About about 20% of the HDL-C protein fraction, It can regulate lipid metabolism intermediate enzymes such as lecithin cholesterol acyltransferase, cholesterol ester transfer protein, liver lipase and inhibition of lipoprotein lipase, Play a role in reversing cholesterol transport. And can also accelerate the catabolism of APOA 1 by replacing APOA 1 in HDL-C. In addition, the structural specificity of APOA 2 itself can act in stabilizing HDL-C. Recent literature reports of APOA 2 in lipid metabolism, anti-inflammatory anti-oxidation, atherosclerosis, insulin resistance, tumor diagnosis and other aspects. The functions and functions of APOA 2 are many and complex, which is not completely understood, and this article is reviewed through the published literature in recent years.

[Key words] APOA 2; insulin tolerance; atherosclerosis;

载脂蛋白 A2 (Apolipoprotein A2, APOA2) 是高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 的第二主要蛋白, 约占 HDL-C 蛋白组分的 20% 左右[1-3]; APOA2 由 APOA2 基因编码, 该基因位于 1q23.3, 在 2 型糖尿病易感区内, 具有 3 个外显子和四个内含子, 其表达受到基因上下游调控元件的控制[4-7]。人 APOA2 单体是由 77 个氨基酸残基组成的分子量大约在 8.7KD 的多肽链, 在血浆中主要以二聚体形式存在。APOA2 通过调节卵磷脂胆固醇酰基转移酶、胆固醇酯转移蛋白、肝脂肪酶和抑制脂蛋白脂肪酶等脂质代谢中间酶, 起到逆转胆固醇转运的作用[8]。还可以通过替换 HDL-C 中的 APOA1, 加速 APOA1 的分解代谢[9]。另外 APOA2 自身的结构特异性可以起到稳定 HDL-C 的作用[10]。近年来有大量的文献报道 APOA2 在脂质代谢、抗炎抗氧化、动脉粥样硬化、胰岛素抵抗、肿瘤诊断及其它方面的报道, 现对其进行综述如下:

一、对脂质代谢的影响

研究表明 APOA2 是 HDL-C 的第二主要组成蛋白, 约占 HDL 中蛋白质总量的 20% 左右, 其在 HDL 代谢中起着关键作用。在乳糜微粒中其含量可达到蛋白总量的 7%~10%。在极低密度脂蛋白中也有少量的 APOA2 存在。可见 APOA2 在脂质代谢中具有重要作用。有研究表明 APOA2 因为其 α 螺旋结构的亲和力大于 APOA1, 可以从 HDL-C 中替换 APOA1, 加速 APOA1 的分解代谢。APOA2 刺激 ATP 结合盒转运蛋白调动胆固醇的外流, Kutkiene S 等人[11]在对立陶宛人的研究中证实 APOA2 降低影响立陶宛人 HDL 胆固醇流出能力。肥胖与脂质代谢直接相关, Zhu 等人[12]在对中国土羊进行研究时发现 APOA2 基因可能与绵羊尾部脂肪的沉积有关, 从动物实验方面证实这一点。Lai 等人[13]的研究

表明 APOA2 在肥胖形成机制中起着重要作用。Wilkins JT 等人[14]的研究表明 APOA2 在特定残基出进行翻译后修饰,产生不同的蛋白类型其中截短和二聚化蛋白型与 HDL 胆固醇呈正相关,与肥胖指数呈负相关。Boughanem 等人[15]通过对 91 名超胖/肥胖,62 名非肥胖对象的研究表明,位于 APOA2 启动子区域的 rs3813627 单核苷酸多态性在 BMI 介导下与低 HDL 和 APOA1 相关。但是 Chalazan B 等人[16]在非洲裔美国人和西班牙裔/拉丁裔人群中与肥胖相关的常见遗传变异中发现 APOA2 SNP 与肥胖关系不显著。APOA2 在肥胖中起的作用可能与与人中和基因型有关。

二、抗炎、抗氧化的作用

HDL-C 具有抗炎和抗氧化作用已经得到公认, APOA1 的抗炎抗氧化作用亦有大量研究报道。近年来对 APOA2 的研究越来越受到重视,其在抗炎和抗氧化中起着重要作用也有报道。Ramanjaneya M 等人[17]的研究表明在妊娠糖尿病妇女中 APOA2 与对照组相比明显降低,且与早产和炎症反应有关。Karimi 等人[18]对 157 名二型糖尿病受试自愿者进行研究, ApoA2 -265T > C 单核苷酸多态性中与 T 等位基因携带者相比, CC 基因型可能预测更高的炎症和氧化状态水平。Dai 等人[19]的研究发现姜黄素可以通过过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 通路促进小鼠 AApoAII 淀粉样变性和过氧化物酶体增殖。APOA2 降低可能与与严重酒精性肝炎的发病机制有关[20]。Blanco FJ 等人[21]发现 APOA2 联合 APOA4、APOH、ITIH1、C4BPa 和 ORM2 等指标可以用于膝关节骨性关节炎患者治疗的疗效观察指标。这些研究均表明 APOA2 在机体炎症反应和抗氧化过程中起着重要作用。目前还有研究表明 APOA2 与淀粉样变有关。Chabert M 等人[22]在小鼠模型中发现 APOA2 参与淀粉样变性的形成。Ding X 等人[23]在对小鼠进行研究时发现 APOA2 与小鼠多器官淀粉样蛋白原纤维沉淀引起的疾病有关。Dai J 等人[24]的研究亦有相同的结果。Dai J 等人[25]的研究进一步发现 APOA2 与淀粉样变的发生机制有关。

三、在抗动脉粥样硬化中的作用

APOA2 是载脂蛋白超家族中的一员,在脂质代谢中起着重要作用,动脉粥样硬化与脂质代谢密不可分。Jafari Azad B 等人[26]的研究表明 APOA2 在抗动脉粥样硬化中起着重要作用。Yan Y 等人[27]的研究亦有相似性结果。Kihara 等人[28]在对日本的 106 例心肌梗塞发病病例和 212 例对照研究中发现,在匹配模型中,发现 ApoA2-AT/AT 与心肌梗死风险呈负相关 (OR, 2.78; 95% CI, 1.26-6.09, 最低与最高四分位数相比),但在调整吸烟后其相关性减弱仅饮酒 (OR=2.13; 95% CI, 0.91-4.97) 或仅饮酒 (OR=2.11; 0.91-4.89), 多变量 OR 为 1.20 (95% CI, 0.41-3.57)。ApoA2-ATQ/ATQ 和 ApoA2-ATQ/AT 均与心肌梗死风险无

关。载脂蛋白 A2 在匹配模型中, AT/AT 与心肌梗死风险呈负相关 (OR, 2.78; 95% CI, 1.26-6.09, 最低与最高四分位数相比),但仅在调整吸烟后其关联减弱 (OR =2.13; 95% CI, 0.91-4.97) 或仅饮酒 (OR=2.11; 0.91-4.89), 多变量 OR 为 1.20 (95% CI, 0.41-3.57)。载脂蛋白 A2-ATQ/ATQ、载脂蛋白 A2-ATQ/AT 与心肌梗死的风险相关,提示载脂蛋白 A2 具有心肌梗塞风险的亚型。Koike 等人[29]通过敲除 APOA2 基因,再使用 TALEN 技术敲入人 APOA2 基因,基因敲入后兔子具有低动脉粥样硬化发生率。目前的研究中有多种动物模型用于 APOA2 导致的动脉粥样硬化的研究,但是得出的结论不一致,分析可能原因是人和动物的 APOA2 同源性问题引起,比如人和小鼠的 APOA2 基因有 40% 相似度,且人 APOA2 为二聚体,小鼠为单体。从以上研究结果可以看出 APOA2 至动脉粥样硬化的作用可能还与 APOA2 的亚型有关。

四、在肿瘤诊断等方面应用

APOA2 先前已被确定为胰腺癌的生物标志物[30]。近年来越来越多的报道显示 APOA2 与肿瘤的发生发展有密切关系,且可以作为某些肿瘤的诊断和预后评估指标。Felix K 等人[31]的研究发现载脂蛋白 A2 异构体 (apoA2-i) 是导致导管内乳头状粘液性肿瘤 (IPMNs) 的原因,其使用回顾性测定 523 例患者血清样本中 apoA2-i 的浓度,其中包括 305 个具有不同级别不典型增生和浸润性癌的浸润前病变、140 个胰腺导管腺癌、78 个具有其他囊性病变和健康对照组的 IPMN。i 酶联免疫吸附测定试剂盒。评估血清 apoA2-i 的诊断性能,并与常规临床标志物 CA 19-9 进行比较。与健康对照相比,无论处于何种阶段,所有 IPMN 样本中的 ApoA2-i 水平均显著降低;具有高度不典型增生的 IPMN 和具有相关癌的 IPMN 的受试者曲线分析显示曲线下面积 (AUC) 分别为 0.91 和 >0.94;各自的敏感性为 70% 和 83%,特异性为 95%,显著高于金标准生物标志物 CA 19-9; apoA2-i 用于检测 IPMN 相关的胶体和导管亚型癌的 AUC 值分别为 0.990 和 0.885; ApoA2-i 具有早期检测 IPMN 患者恶性肿瘤风险的潜力。Qiu J 等人[32]的研究表明 APOA2 在乳腺癌转移性和非转移性肿瘤之间的表达表现出显著差异性,提示 APOA2 可能与乳腺癌的转移有关。Niu L 等人[33]在 CRC 肝转移癌患者之间鉴定的前 10 个相关基因中包括 APOA2。Lima T 等人[34]研究发现 APOA2 是前列腺癌的候选尿液生物标志物。Sato Y 等人[35]的研究表明 APOA2 -ATQ/AT 是检测胰腺癌 (PC) 和 PC 高危 (HR) 个体的微创生物标志物。Voronova V 等人[36]的研究发现 APOA2 在结肠癌组和健康对照组中的比较中显著降低,可以作为结肠癌的血液生物学标志物。Kim H 等人[37]在研究胰腺癌的诊断指标是发现 ApoA1、CA125、CA19-9、CEA、ApoA2 和 TTR 等 6 个生物学标志的组合在诊断胰腺癌时曲线下面积、特异性和敏感性分别为 0.992、95% 和 96%。Xue F 等人[38]在研究肝癌的预后判断指标时发现 IL27、

CD1D、NCOA6、CTSE、FCGRT、CFHR1 和 APOA2 等 7 个项目的组合可以用于肝癌预后的指标。Kang X 等人[39]的研究表明 APOA2 可用于分析筛选和鉴定肝细胞癌和胆管癌。Honda K 等人[40]的研究发现 APOA2 异构体和 CA19-9 联合检测可以作为胰腺癌的检查指标。Deng T 等人[41]的研究表明 APOA2 可能时鉴定低级别胶质瘤 (LGG) 的基因信号。Kobayashi T 等人[42]的研究表明血清 apoA2 亚型的这种特定分布可能提供有关 AIP 患者疾病状态的重要信息, 并有助于 AIP 与胰腺癌的鉴别诊断。以上研究表明 APOA2 可能参与多种肿瘤的发生和发展, 且可以单独或联合其它指标一起对肿瘤进行鉴别, 诊断和预后评估。

五、在胰岛素耐受中的作用

Karlsson C 等人[43]的研究表明载脂蛋白 A-II (ApoA2) 的水平有助于胆胰分流术 (BPD) 后胰岛素敏感性的快速改善。Fryirs 等人在使用胰岛 β 细胞无脂质和脂质相关的 APOA2 共孵育实验中发现, APOA2 增加 β 细胞分泌胰岛素。Yeh CC 等人[44]的研究发现 APOA2 是心血管和糖尿病相关的危险因素, 受 ATG-125 调控。但是在小鼠模型研究中得出的结论是 APOA2 不能改善胰岛素敏感性, 且能增加胰岛素抵抗作用的而发生。目前对于 APOA2 在胰岛素耐受中的作用关系不明, 这可能与物种有关。

六、在其它方面的作用

APOA2 在体内分布很广, 且在脂质代谢中起着重要作用, 因此其在其它生理、生化代谢中亦可发挥作用。Diamante 等人[45]在对低剂量产前双酚 A (BPA) 暴露与心脏代谢疾病之间的联系背后的分子互动研究中发现 APOA2 是 BPA 以年龄和性别依赖的方式影响肠道微生物组成的关键驱动因素之一。Patel PA 等人[46]对 231 名患者的房水进行脂蛋白检测时发现, 女性青光眼 (POAG) 患者的五种载脂蛋白 (APOA1、APOA2、APOA4、APOC3 和 APOD) 水平较高,

而男性 POAG 患者的载脂蛋白水平没有改变。APOA1、APOA2、APOA4 和 APOD 在青光眼非洲裔美国患者中升高, 而在青光眼白人患者中 APOE 和 APOH 水平降低。表明脂蛋白在青光眼的疾病疾病的异质性中起着重要作用。Zou C 等人[47]的研究发现 APOA2 可能与糖尿病引起的视网膜病变有关。Yang 等人[48]在对小鼠进行研究时发现 APOA2 基因表达在昼夜调节睾酮产生过程中起着重要作用。Paner Selvam MK 等人[49]在对精索静脉曲张患者中 APOA2 在精浆蛋白中表达被下调, 提示 APOA2 可能参与精子成熟、过度活化、获能和顶体反应等过程, 影响男性生殖功能。Schmelter 等人[50]在对 482 份血清进行研究分析时发现, APOA2, 以及小尺寸的低密度和高密度脂蛋白亚组分等脂蛋白谱可能是 COVID-19 的一个混杂风险因素, 具有患者分层的潜力。Williams PT 等人[51]在 APOA2 等蛋白多态性的效应大小显示出逐渐增加的剂量反应, 在中等甘油三酯浓度下具有中等效应大小。分位数依赖性表达为它们与性别、药物、疾病、饮食和年龄的相互作用提供了另一种解释, 传统上将其归因于基因-环境相互作用和药物功效的遗传预测因子 (即个性化医疗)。McComb M 等人[52]的研究表明脑脊液中高 APOA2 水平有利于神经轴突的保护。Boiko AS 等人[53]的研究表明 APOA2 可能与精神分裂症患者代谢失衡相关。Gawel SH 等人[54]基质金属蛋白酶 3 (MMP3) 和载脂蛋白 A2 (APOA2) 与卧床休息时腿部瘦体重损失的百分比变化相关。Dietrich MA 等人[55]的研究发现 APOA2 可能参与温度对雄性鲤鱼的调节。

综上所述, APOA2 是 HDL-C 的第二主要组成蛋白, 是载脂蛋白超家族的一员, 在脂质代谢中起着至关重要的作用。APOA2 主要由肝脏和小肠分泌, 但是在体内分布极广, 参与或影响体内多数生理生化反应, 在细胞胆固醇流出、炎症、氧化应激、胰岛素耐受、肿瘤的发生发展、诊断和预后判断、生殖、神经等方面均发挥着作用。但是由于研究体系的不同有一些结果是互相矛盾的, 由于缺乏大样本的研究有些结果是有待证实的。APOA2 的作用和功能目前尚不完全清楚, 需要进一步研究。

参考文献:

- [1]Borghini I, James RW, Blatter MC, et al. Distribution of apolipoprotein E between free and A-II complexed forms in very-low- and high-density lipoproteins: functional implications. *Biochim Biophys Acta*. 1991 May 8; 1083 (2): 139-46.
- [2]Weisgraber KH, Mahley RW. Apoprotein (E--A-II) complex of human plasma lipoproteins. I. Characterization of this mixed disulfide and its identification in a high density lipoprotein subfraction. *J Biol Chem*. 1978 Sep 10; 253 (17): 6281-8.
- [3]Cheung MC, Albers JJ. Distribution of high density lipoprotein particles with different apoprotein composition: particles with A-I and A-II and particles with A-I but no A-II. *J Lipid Res*. 1982 Jul; 23 (5): 747-53.
- [4]Duesing K, Charpentier G, Marre M, et al. Evaluating the association of common APOA2 variants with type 2 diabetes. *BMC Med Genet*. 2009 Feb 13; 10: 13.
- [5]Elbein SC, Hoffman MD, Teng K, et al. A genome wide search for type 2 diabetes susceptibility genes in Utah Caucasians. *Diabetes*. 1999 May; 48 (5): 1175-82.

基金项目: 内蒙古自治区卫生健康委员会科技项目 (202202389); 呼伦贝尔市科技项目 (SF2021005)