

# LPL、GPIHBP1、apoA-V 突变在高脂血症性急性胰腺炎发病中的作用

陈亚辉, 陈 垦, 杨元生, 谢文瑞, 杜政委, 王 晖

## ■背景资料

高脂血症性急性胰腺炎(HLAP)近年来发病率逐渐上升, 复发率及死亡率高, 其发病机制却尚未完全阐明. 针对该病的发病机制的研究有不同进展, 这有利于加深对该病的了解与认识, 对今后HLAP的防治提供了理论基础和实践依据.

陈亚辉, 陈垦, 杜政委, 广东药学院临床学院内科学教研室 广东省广州市 510310  
杨元生, 广东药学院附属新海医院消化内科 广东省广州市 510310  
谢文瑞, 广东药学院附属第一医院消化内科 广东省广州市 510600  
王晖, 广东药学院中药学院药理学教研室 广东省广州市 510006  
陈亚辉, 在读硕士, 主要从事急性胰腺炎的发病机制及治疗研究. 广东省科学技术计划基金资助项目, No. 2007B031405004 广州市科学技术基金资助项目, No. 2007-Z3-E5011 广东省自然科学基金资助项目, No. 8151022401000012  
作者贡献分布: 本综述由陈亚辉完成; 由陈垦、杨元生、谢文瑞、杜政委及王晖审核.  
通讯作者: 陈垦, 主任医师, 510310, 广东省广州市海珠区赤岗南华大街68号, 广东药学院临床医学院内科学教研室. chenkenck@126.com  
电话: 020-3405585  
收稿日期: 2012-05-31 修回日期: 2012-07-05  
接受日期: 2012-08-07 在线出版日期: 2012-09-08

## Advances in understanding the role of gene mutations in the pathogenesis of hyperlipidemic acute pancreatitis

Ya-Hui Chen, Ken Chen, Yuan-Sheng Yang, Wen-Rui Xie, Zheng-Wei Du, Hui Wang

Ya-Hui Chen, Ken Chen, Zheng-Wei Du, Department of Internal Medicine, College of Clinical Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, Guangdong Province, China

Yuan-Sheng Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Xinhai Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, Guangdong Province, China

Wen-Rui Xie, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510600, Guangdong Province, China  
Hui Wang, Department of Pharmacology, College of Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Supported by: the Scientific Research Program of Guangdong Province, No. 2007B031405004; the Science and Technology Foundation of Guangzhou, No. 2007-Z3-E5011; and the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 8151022401000012

Correspondence to: Ken Chen, Chief Physician, Department of Internal Medicine, College of Clinical Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, 68 Nanhua Road, Haizhu District, Guangzhou 510310, Guangdong Province, China. chenkenck@126.com

Received: 2012-05-31 Revised: 2012-07-05

Accepted: 2012-08-07 Published online: 2012-09-08

## ■同行评议者

李淑德, 教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

## Abstract

Acute pancreatitis (AP) is a common disorder that manifests as acute abdomen and has an extremely high mortality rate. At present, the pathogenesis of AP has become a hot topic of research but has not been completely clarified yet. The relationship between hyperlipidemia (HL) and AP has attracted wide attention. Gene mutations, especially mutations in the lipoprotein lipase (LPL), glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein-binding protein 1 (GPIHBP1) and apolipoprotein A-V (apoA-V) genes, are closely associated with the pathogenesis of HL and recurrent pancreatitis. In this article, we will review the recent progress in understanding the role of gene mutations in the pathogenesis of hyperlipidemic AP (HLAP).

Key Words: Lipoprotein lipase; Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein-binding protein 1; Apolipoprotein A-V; Acute pancreatitis; Pathogenesis

Chen YH, Chen K, Yang YS, Xie WR, Du ZW, Wang H. Advances in understanding the role of gene mutation in the pathogenesis of hyperlipidemic acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(23): 2364-2369

## 摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见的一种急腹症, 死亡率极高, 其病因及发病机制尚未完全明确, 是目前研究的热点. 其中, 高脂血症(hyperlipidemia, HL)与AP关系的研究越来越受到重视, 而基因突变尤其是脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)、甘油磷酸肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白1(glycosylphosphatidylinositol high density lipoprotein-binding protein 1, GPIHBP1)及载脂蛋白A-V (apolipoprotein A-V, apoA-V)的基因突变对HL特别是高乳糜微粒血症及随之发生的复发性胰腺炎的影响最为显著. 本文就这3个蛋白的相关基因突变在高脂血症性胰腺炎发病中的作用研究进展作一综述.

关键词: 脂蛋白脂肪酶; 甘油磷酸肌醇锚定高密度

## 脂蛋白结合蛋白1; 载脂蛋白A-V; 高脂血症性胰腺炎; 发病机制

陈亚辉, 陈昱, 杨元生, 谢文瑞, 杜政委, 王晖. LPL、GPIHBP1、apoA-V 突变在高脂血症性急性胰腺炎发病中的作用. 世界华人消化杂志 2012; 20(25): 2364-2369  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2364.asp>

## 0 引言

高脂血症(hyperlipidemia, HL)是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病因中较少见的一种, 约占1%-4%<sup>[1]</sup>, 但在妊娠期AP却占了56%<sup>[2]</sup>. 随着人们生活水平提高及饮食结构变化, HL也越来越普遍, 其与AP的关系也备受关注. 越来越多研究提示HL与AP的关系密不可分, 国内外学者普遍认为高甘油三酯血症导致AP的可能机制包括游离脂肪酸对胰腺的毒性作用, 使胰腺微循环障碍, 氧化与抗氧化作用失衡等, 而基因突变对高脂血症性胰腺炎(hyperlipidemia acute pancreatitis, HLAP)的作用也越来越突出. 基因突变使脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)、甘油磷酸肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白1(glycosylphosphatidylinositol high density lipoprotein-binding protein 1, GPIHBP1)、载脂蛋白A-V (apolipoprotein A-V, apoA-V)在甘油三酸酯(triglyceride, TG)及乳糜微粒的代谢中的作用受损, 导致严重高TG血症及高乳糜微粒血症, 使胰腺炎等相关疾病反复发生. 因此, 如能明确各突变基因的具体位置, 并采用基因替代方法治疗HLAP, 则可能从根本上控制病情, 使机体恢复正常.

## 1 高脂血症与急性胰腺炎的关系

自从1865年Speck报道HL与AP的关系后, 学者对此进行了深入研究. HL的病因分原发和继发两类, 前者属于脂代谢遗传性疾病, 根据Frederickson分型, 将其分为I、II、III、IV、V型, 其中I、V型与HLAP密切相关<sup>[3]</sup>. I型HL又称家族性乳糜微粒血症综合征(familial chylomicronemia syndrome, FCS), 它是一种因家族遗传的LPL或载脂蛋白C-II缺陷或由LPL抑制剂所致的一种脂蛋白代谢障碍性疾病. V型HL与外界环境因素密切相关, 如2型糖尿病<sup>[1]</sup>、肥胖<sup>[4]</sup>、妊娠<sup>[5]</sup>、酒精中毒<sup>[4,5]</sup>、雌激素<sup>[1,6]</sup>等均可导致HL. 这两类HL都以血清TG显著升高为特点, 可增加AP发病率<sup>[5,6]</sup>. FCS是高TG血症最显著的例子, 几乎所有空腹TG水平超过1 000 mg/dL(11.36 mmol/L)的患者都患有FCS<sup>[7]</sup>, 而FCS最显著的表

现是AP, 故HLAP又称高甘油三酯血症性胰腺炎(hypertriglyceridemic pancreatitis, HTGP). 一方面, 由于循环中过量的富含TG的脂蛋白被水解成游离脂肪酸并释放入胰腺血管床内导致过量的游离脂肪酸聚集在胰腺腺泡内, 抑制线粒体的功能从而导致ATP生成减少, 损伤胰腺细胞及毛细血管内皮细胞<sup>[8]</sup>; 另一方面, 循环中TG水解产生大量乳糜微粒, 后者使血液黏度增加并堵塞胰腺毛细血管, 使胰腺毛细血管缺血和酸中毒. 大量聚集的乳糜微粒使乳酸脱氢酶外漏, 导致细胞损伤. 血管内的高TG促使内皮细胞激活, 白细胞黏附, 通过脂质沉淀和代谢紊乱导致内皮依赖性血管舒张障碍<sup>[9-11]</sup>. 这些变化致使胰腺微循环障碍, 胰岛内血流减少, 胰腺内皮细胞、腺泡细胞及胰岛细胞功能受损, 导致AP发生<sup>[12]</sup>.

## 2 LPL、GPIHBP1、ApoA-V 在HTGP发病中的作用

2.1 LPL基因缺陷与HTGP I型HL属于常染色体隐性遗传病, 以循环中大量含TG的脂蛋白聚集为特点, 而高TG作为一个独立的危险因子, 可导致复发性胰腺炎、疹性黄色瘤、肝脾肿大、视网膜脂血症等. LPL是水解TG的关键酶, 该酶出现障碍可使血清乳糜微粒及富含TG的脂蛋白聚集, 临床表现为乳糜微粒血症, 血清TG升高. 在重症高甘油三酯血症患者中, 当LPL活性低于正常的5%时, 其胰腺炎的发生比正常高360倍<sup>[13]</sup>. LPL基因位于第8号染色体p22上, 约30 kb, 有10个外显子, 编码包括27个氨基酸信号肽在内的475个氨基酸蛋白<sup>[14]</sup>. LPL基因缺陷是I型HL发生的主要原因, 可导致重症HTGP的发生<sup>[15]</sup>. Chang等<sup>[16]</sup>通过变性高效液相色谱和高分辨率融化分析方法对134例HL患者的LPL基因分析发现, HTGP的患者LPL的变异频率较正常对照组明显高, 其变异的基因主要集中在LPL基因外显子5的V181I位点、外显子6的L252V位点及外显子9的S447X位点上, 所有突变都以杂合子的状态存在. 其中, 3例L252V位点突变患者中仅有1例发生了AP, 相比之下, LPL基因外显子9上的S447X位点的突变发生在大部分(77.8%)HTGP患者的身上. 这表示, 在HTGP患者中, S447X位点的突变比L252V更常见. S447X是LPL基因外显子9上的多态性位点, 位于第8号染色体p22上, 他是由一个终止密码子替代了丝氨酸所致的错义突变<sup>[17]</sup>. 这一位点的突变很可能是导致HTGP的根本原因之一. 2006年, Ross等<sup>[18]</sup>将腺病毒介导的LPLS447X基因注入LPL基因缺陷大鼠和猫

## ■研究前沿

国内外学者普遍认为高甘油三酯血症导致AP的可能机制包括游离脂肪酸对胰腺的毒性作用, 使胰腺微循环障碍, 氧化与抗氧化作用失衡等, 而基因突变对HLAP的作用也越来越突出.

## ■应用要点

明确何种基因突变在HLAP中发挥作用对临床上用基因替代疗法治疗该病具有重大的意义,并为后续的科研提供了方向和思路。

的肌肉组织中发现LPL缺陷的大鼠和猫血TG水平得到了明显改善。随后, Stroes等<sup>[19]</sup>亦在一次3 mo的开放标签临床研究试验中, 分别给两组各4例LPL缺乏的患者腿部肌肉注射剂量为 $1 \times 10^{11}$ /kg及 $3 \times 10^{11}$ /kg LPLS447X基因, 12 wk后测他们TG水平, 结果较治疗前分别降低了27%及41%, 且无任何不良反应出现。26-36 wk后, 在患者肌肉匀浆中可检测出有活性的LPL蛋白。这一试验间接表明LPL的S447X位点的突变在HTGP中扮演重要角色, 该研究为AAV-1介导的基因治疗法在人类疾病治疗中提供了初步证据, 同时也给人们在针对LPL基因缺陷的HTGP的治疗方面提供了新的靶点。

**2.2 GPIHBP1基因突变与HTGP LPL介导脂蛋白的水解**主要发生在骨骼、心肌及脂肪组织的毛细血管表面<sup>[20]</sup>。而毛细血管内皮细胞并不能直接表达LPL, 他由实质细胞、心肌细胞及脂肪细胞产生并分泌到周围间隙。GPIHBP1则是一种输送LPL并使其黏附和固定在毛细血管内皮细胞基底表面的糖蛋白, 他是一个新的内皮细胞LPL结合位点, 对LPL的活性及稳定性起重要作用。人类GPIHBP1位于第8号染色体长臂远端, 编码184个氨基酸蛋白, 包括3个区域: N末端高度酸性区(Ly6), C末端结合区<sup>[21]</sup>。GPIHBP1的N末端Ly6区基因突变会影响其余LPL及乳糜微粒的结合<sup>[22]</sup>。GPIHBP1基因突变可导致其与心肌、骨骼肌及脂肪组织毛细血管内LPL结合能力丧失, 从而引起乳糜微粒和低密度脂蛋白大量聚集。近来, 有学者在对重症乳糜微粒血症伴复发性胰腺炎患者的研究中发现了4个GPIHBP1基因的错义突变, 他们分别是Q115P<sup>[23]</sup>、C65Y<sup>[24]</sup>、C65S<sup>[25]</sup>及C68G<sup>[26]</sup>, 这4个基因突变均涉及GPIHBP1 Ly6区域高度保守的半胱氨酸残基。Beigneux等<sup>[23]</sup>通过对120例HL患者研究发现, GPIHBP1蛋白基因Q115P突变患者血清LPL的水平较正常低, 且予静脉注入肝素后LPL升高的量也很低, 但LPL活性正常。同时, 有体外细胞培养研究也显示, Q115P突变虽能使GPIHBP1到达细胞表面, 但与LPL结合能力很弱, 其结合力小于野生型GPIHBP1的5%, 这一体外研究特别支持Q115P突变导致患者HL的观点。Franssen等<sup>[24]</sup>认为, GPIHBP1的Ly6区域是由8或10个以特定的间距排列的半胱氨酸组成, 这些半胱氨酸相互之间形成二硫键, 后者又共同构成一个三指结构基序。他们发现, GPIHBP1基因C65Y纯合子错义突变使Ly6域高度保守的半胱氨酸残基被

酪氨酸取代, 导致半胱氨酸之间的二硫键断裂并进一步使三指结构破坏, 最终影响GPIHBP1蛋白的结构和功能。通过转染的CHO细胞显示, GPIHBP1-C65Y能到达细胞表面但却失去了结合LPL的能力, 予一定剂量的肝素后也只有微量LPL进入血清。此外, Coca-Prieto等<sup>[26]</sup>也通过对5例儿童乳糜微粒综合征患者的基因检测发现, 其中1例患者出现了GPIHBP1第68位密码子(C68G)错义突变, 之后对这2例GPIHBP1缺陷的患者静脉注射肝素后, 其循环中LPL水平仍未上升。上述这些研究表明, 伴有GPIHBP1障碍的乳糜微粒血症者, 其组织中LPL活性并未发生改变, 而是由于GPIHBP1失去结合LPL的能力, 使后者无法被转运至毛细血管管腔表面致其无法水解血清中富含TG的乳糜微粒, 影响TG等脂质的代谢。

**2.3 ApoA-V基因突变与HTGP** ApoA-V是2001年人类首次通过小鼠和人类比较基因组测序而被发现的<sup>[27]</sup>。他位于染色体11q23上, 属于apoA1-C3-A4基因族, 成熟的apoA-V包含343个氨基酸残基, 在无脂类存在时, apoA-V的N末端1-146氨基酸残基形成一个螺旋束, 该螺旋结构具有亲水性<sup>[28]</sup>。Wong-Mauldin等<sup>[29]</sup>证明了1-146氨基酸残基片段能结合脂蛋白。人类和小鼠的apoA-V是一个能有效降低血清TG水平的因子, Pennacchio等<sup>[27]</sup>在小鼠实验中发现, 通过转基因或腺病毒表达的apoA-V能明显降低血清TG, 并由此推测apoA-V加速TG水解的机制可能是: apoA-V增加LPL在内皮细胞结合位点的聚集, 刺激LPL介导水解或改变调节LPL的载脂蛋白的作用。而在人类这一机制还未明确, 他可能与各种遗传及环境等因素密切相关。但众多研究显示<sup>[30,31]</sup>, 人类apoA-V基因突变会使血清TG升高, 该基因突变与重症高TG血症密切相关<sup>[32]</sup>。由于apoA-V通过某种细胞机制影响LPL的合成和分泌, 从而加快富含TG的脂蛋白水解, 当编码该蛋白的基因发生突变时, 这一作用受阻, 导致重症高TG血症的发生。2005年有报道2例apoA-V基因缺陷的患者出现了重症乳糜微粒血症并伴有反复发作的HTGP<sup>[33]</sup>。常见的apoA-V突变的基因有Q145X、Q139X、Q97X, 当这些基因发生变异时, 易导致乳糜微粒血症, 而apoA-V较罕见的等位基因S19W的出现也能提高胰腺炎发生的几率<sup>[34]</sup>。在体外, 有研究显示apoA-V与GPIHBP1之间存在一种紧密连接, 即apoA-V带正电荷的肝素结合序列与GPIHBP1的酸性区相

互连接, 这种连接作用有利于促进LPL介导乳糜微粒中的TG的分解. 当apoA-V的带正电荷序列原件发生变异时, 这种连接则会丧失<sup>[35]</sup>. 不难推测, GPIIb/IIIa二聚体表面有一种高密度负电荷, 他能识别LPL及apoA-V, 从而促进乳糜微粒有效脂解. 近来, 有研究显示, apoA-V的降脂作用依赖GPIIb/IIIa的参与. 该研究通过对apoA-V基因敲除小鼠静脉注射重组apoA-V后发现, TG水平4 h内降低了60%, 但对apoA-V及GPIIb/IIIa这两个基因同时敲除的小鼠则无效. 同样的方法, 将apoA-V静脉注入*gpiibp1(-/-)*小鼠, 结果显示注入的apoA-V无法降低血清TG水平. 这些说明GPIIb/IIIa与apoA-V之间的协调对血清TG的水解作用有重要的影响<sup>[36]</sup>. Vaessen等<sup>[37]</sup>学者检测*lpI<sup>-/-</sup>*小鼠的血清TG及apoA-V水平后发现, 这两者的水平同时升高, 而将LPL基因转入LPL基因缺陷的小鼠, 结果导致TG和apoA-V同时降低. 因此可推测, 水解富含TG的脂蛋白需将转运至乳糜微粒和极低密度脂蛋白上的apoA-V适当地清除, 并及时得到新的补充. 体内外研究都表明, apoA-V能有效加速血浆TG的水解, apoA-V基因突变会导致重症高TG血症及复发性AP的发生, 然而, apoA-V促使TG水解加快的确切机制仍不明确, 他可能与LPL、GPIIb/IIIa等之间有着密切的关系, 或许apoA-V的迁移和再利用与脂蛋白或脂蛋白与LPL作用位点之间的交换存在复杂的关系, 还有待更深的研究.

**2.4 其他** 除了上述3个基因突变外, 脂肪酶成熟因子1(lipase maturation factor 1, LMF1)、载脂蛋白E(apolipoprotein E, apoE)基因突变或多态性对HTGP的影响也备受关注. 人类LMF1基因位于第16号染色体p13.3上, 编码567个氨基酸, LMF1是内质网内的伴侣分子, 含有5个跨膜结构域及1个保守的C-末端结构域, 他参与了内质网中LPL及肝脂肪酶的成熟过程. LMF1基因突变与重症高TG血症发生密切相关, 主要包括Y439X、W464X这两个基因的无义突变可直接使LPL的活性及含量减少甚至缺乏, 最终导致高TG血症及复发性胰腺炎等疾病的发生<sup>[38,39]</sup>. 此外,  $\epsilon 2$ 和 $\epsilon 4$ 是apoE的一对等位基因, 有研究称他们的多态性与妊娠期高TG性胰腺炎及高餐后血脂水平的发生也有关<sup>[40,41]</sup>.

### 3 基因突变与HTGP的治疗

目前对高TG血症性AP治疗主要采用控制饮食, 肝素<sup>[42]</sup>和/或胰岛素<sup>[43]</sup>、贝特类药<sup>[44]</sup>、烟酸<sup>[45]</sup>、

$\omega$ -3游离脂肪酸<sup>[46]</sup>等药物治疗及血浆交换<sup>[47]</sup>等方法, 但在多数HTGP患者这些方法无法阻止AP的发展. 而基因治疗的研究相对较少, 基因替代疗法是目前研究的热点, 包括LPL替代、apoA-V基因替代治疗等. 如前文所述, 国外学者<sup>[16,17]</sup>将携带LPLS447X基因的腺相关病毒直接注射局部肌肉在动物实验和临床试验中取得了较好的效果. 2006年, 也有研究者<sup>[48]</sup>用腺相关病毒转运人的apoA-V基因载入apoE基因缺陷的患者体内使之过表达, 结果血清TG及胆固醇都显著下降. 由此猜测, 是否可以将检测出已知GPIIb/IIIa及apoA-V的突变基因敲除并用腺相关病毒载体转运的方法注入重组的正确基因, 从而使GPIIb/IIIa及apoA-V有效表达, 缓解血清TG的升高, 最终阻止AP的发展及复发. 尽管基因替代治疗在遗传性HLAP取得了一定的成果, 但在AAV载体使用的剂量上还不肯定, 高剂量的载体可被外周血中早期出现的衣壳特异性T细胞标记. 有学者在使用 $3 \times 10^{11}$  vg/kg AAV载体时, T细胞会被免疫抑制阻止, 而剂量递增至 $1 \times 10^{12}$  vg/kg时, 外周血被检测出大量的衣壳T细胞<sup>[49]</sup>, 这表示AAV载体衣壳所致的特异性T细胞免疫反应可能具有剂量依赖性, 还需更多动物模型实验的研究, 以明确最佳剂量.

### 4 结论

毋庸置疑, 随着对HLAP研究的深入, 从以往的游离脂肪酸学说, 胰腺炎微循环障碍, 炎症因子的作用等形态学研究到近年基因突变的研究, 使人们认识了导致HTGP发病的根本原因, 也对I型HL所致的AP治疗提供了新的靶点. 与以往治疗方法相比, 基因治疗从根本上解决了导致高TG血症的问题, 或许将成为控制重症高甘油三脂血症的长期有效治疗方法. 然而, 基因治疗的方法尚未成熟, 还存在许多不足, 如AAV介导的基因治疗可能会导致AAV载体衣壳特异性T细胞激活, 从而发生相关的免疫反应, 而这种免疫反应是否会阻止或缩短LPL的长期表达还未知, 以及是否应在治疗期给予免疫抑制剂等还有待明确, 需深入研究. 再者, 是否可在基因替代治疗的基础上, 进一步对HLAP突变序列基因组进行编辑以避免插入突变所致的相关问题, 还需更进一步研究.

### 5 参考文献

- 1 Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009;

### ■创新盘点

本文从基因突变的角度综述了HLAP发病机制的相关进展, 着重探讨了LPL、GPIIb/IIIa和apoA-V 3个蛋白相关基因突变在该病中的作用, 深层次地阐述了导致该病发生的根本原因, 强调了基因突变在导致该病发生发展的重要性.

## ■同行评价

本文阐述了基因突变对HLAP发病的作用,对研究该病发病的分子机制及治疗有很大的帮助,具有重要的临床意义。

- 104: 984-991
- 2 Kayataş SE, Eser M, Cam C, Cogendez E, Guzin K. Acute pancreatitis associated with hypertriglyceridemia: a life-threatening complication. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 427-429
- 3 Fredrickson DS, Lees RS. A System For Phenotyping Hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1965; 31: 321-327
- 4 Kota SK, Kota SK, Jammula S, Krishna SV, Modi KD. Hypertriglyceridemia-induced recurrent acute pancreatitis: A case-based review. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 141-143
- 5 Sivakumaran P, Tabak SW, Gregory K, Pepkowitz SH, Klapper EB. Management of familial hypertriglyceridemia during pregnancy with plasma exchange. *J Clin Apher* 2009; 24: 42-46
- 6 Lee J, Goldberg JJ. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis created by oral estrogen and in vitro fertilization ovulation induction. *J Clin Lipidol* 2008; 2: 63-66
- 7 Labossiere R, Goldberg JJ. "Management of Hypertriglyceridemia," in *Therapeutic Lipidology*. USA NJ: Humana Press, 2008: 201-220
- 8 Petersen OH, Tepikin AV, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Sutton R, Criddle DN. Fatty acids, alcohol and fatty acid ethyl esters: toxic Ca<sup>2+</sup> signal generation and pancreatitis. *Cell Calcium* 2009; 45: 634-642
- 9 Popov D, Simionescu M, Shepherd PR. Saturated-fat diet induces moderate diabetes and severe glomerulosclerosis in hamsters. *Diabetologia* 2003; 46: 1408-1418
- 10 林志辉, 黄胡萍. 脂质过氧化损伤对高脂血症大鼠重症急性胰腺炎的作用及机制. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2561-2565
- 11 吴婷, 王昭智. 一氧化氮在伴高脂血症急性出血坏死性胰腺炎大鼠胰腺及肾损害中的作用. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1022-1027
- 12 Stokes KY, Granger DN. The microcirculation: a motor for the systemic inflammatory response and large vessel disease induced by hypercholesterolaemia? *J Physiol* 2005; 562: 647-653
- 13 Chait A, Brunzell JD. Chylomicronemia syndrome. *Adv Intern Med* 1992; 37: 249-273
- 14 Deeb SS, Peng RL. Structure of the human lipoprotein lipase gene. *Biochemistry* 1989; 28: 4131-4135
- 15 Bartha I, Dinya T, Seres I, Paragh G, Ross C, Hayden MR, Biró S, Vargha G. Acute hypertriglyceridemic pancreatitis during pregnancy due to homozygous lipoprotein lipase gene mutation. *Clin Chim Acta* 2009; 400: 137-138
- 16 Chang YT, Chang MC, Su TC, Liang PC, Su YN, Kuo CH, Wei SC, Wong JM. Lipoprotein lipase mutation S447X associated with pancreatic calcification and steatorrhea in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 591-596
- 17 Salah A, Khan M, Esmail N, Habibullah S, Al Lahham Y. Genetic polymorphism of S447X lipoprotein lipase (LPL) and the susceptibility to hypertension. *J Crit Care* 2009; 24: e11-e14
- 18 Ross CJ, Twisk J, Bakker AC, Miao F, Verbart D, Rip J, Godbey T, Dijkhuizen P, Hermens WT, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA, Meulenberg JM, Hayden MR. Correction of feline lipoprotein lipase deficiency with adeno-associated virus serotype 1-mediated gene transfer of the lipoprotein lipase S447X beneficial mutation. *Hum Gene Ther* 2006; 17: 487-499
- 19 Stroes ES, Nierman MC, Meulenberg JJ, Franssen R, Twisk J, Henny CP, Maas MM, Zwinderman AH, Ross C, Aronica E, High KA, Levi MM, Hayden MR, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA. Intramuscular administration of AAV1-lipoprotein lipase S447X lowers triglycerides in lipoprotein lipase-deficient patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 2303-2304
- 20 Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: E271-E288
- 21 Beigneux AP, Gin P, Davies BS, Weinstein MM, Bensadoun A, Fong LG, Young SG. Highly conserved cysteines within the Ly6 domain of GPIHBP1 are crucial for the binding of lipoprotein lipase. *J Biol Chem* 2009; 284: 30240-30247
- 22 Beigneux AP, Gin P, Davies BS, Weinstein MM, Bensadoun A, Ryan RO, Fong LG, Young SG. Glycosylation of Asn-76 in mouse GPIHBP1 is critical for its appearance on the cell surface and the binding of chylomicrons and lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 2008; 49: 1312-1321
- 23 Beigneux AP, Franssen R, Bensadoun A, Gin P, Melford K, Peter J, Walzem RL, Weinstein MM, Davies BS, Kuivenhoven JA, Kastelein JJ, Fong LG, Dallinga-Thie GM, Young SG. Chylomicronemia with a mutant GPIHBP1 (Q115P) that cannot bind lipoprotein lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 956-962
- 24 Franssen R, Young SG, Peelman F, Hertecant J, Sierts JA, Schimmel AW, Bensadoun A, Kastelein JJ, Fong LG, Dallinga-Thie GM, Beigneux AP. Chylomicronemia with low postheparin lipoprotein lipase levels in the setting of GPIHBP1 defects. *Circ Cardiovasc Genet* 2010; 3: 169-178
- 25 Olivecrona G, Ehrenborg E, Semb H, Makoveichuk E, Lindberg A, Hayden MR, Gin P, Davies BS, Weinstein MM, Fong LG, Beigneux AP, Young SG, Olivecrona T, Hernell O. Mutation of conserved cysteines in the Ly6 domain of GPIHBP1 in familial chylomicronemia. *J Lipid Res* 2010; 51: 1535-1545
- 26 Coca-Prieto I, Valdivielso P, Olivecrona G, Ariza MJ, Rioja J, Font-Ugalde P, García-Arias C, González-Santos P. Lipoprotein lipase activity and mass, apolipoprotein C-II mass and polymorphisms of apolipoproteins E and A5 in subjects with prior acute hypertriglyceridaemic pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 46
- 27 Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, Krauss RM, Rubin EM. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* 2001; 294: 169-173
- 28 Wong K, Beckstead JA, Lee D, Weers PM, Guigard E, Kay CM, Ryan RO. The N-terminus of apolipoprotein A-V adopts a helix bundle molecular architecture. *Biochemistry* 2008; 47: 8768-8774
- 29 Wong-Mauldin K, Raussens V, Forte TM, Ryan RO. Apolipoprotein A-V N-terminal domain lipid interaction properties in vitro explain the hypertriglyceridemic phenotype associated with natural truncation mutants. *J Biol Chem* 2009; 284: 33369-33376
- 30 Zhao T, Zhao J. Association of the apolipoprotein A5 gene -1131 T & gt; C polymorphism with fasting blood lipids: a meta-analysis in 37859 subjects. *BMC Med Genet* 2010; 11: 120
- 31 Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, Cao H, McIntyre AD, Ban MR, Martins RA, Kennedy BA, Hassell RG, Visser ME, Schwartz SM, Voight BF, Elosua R, Salomaa V, O'Donnell CJ, Dallinga-Thie GM,

- Anand SS, Yusuf S, Huff MW, Kathiresan S, Hegele RA. Excess of rare variants in genes identified by genome-wide association study of hypertriglyceridemia. *Nat Genet* 2010; 42: 684-687
- 32 Kluger M, Heeren J, Merkel M. Apoprotein A-V: An important regulator of triglyceride metabolism. *J Inher Metab Dis* 2008 Apr 14. [Epub ahead of print]
- 33 Priore Oliva C, Pisciotto L, Li Volti G, Sambataro MP, Cantafora A, Bellocchio A, Catapano A, Tarugi P, Bertolini S, Calandra S. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 411-417
- 34 Henneman P, Schaap FG, Havekes LM, Rensen PC, Frants RR, van Tol A, Hattori H, Smelt AH, van Dijk KW. Plasma apoAV levels are markedly elevated in severe hypertriglyceridemia and positively correlated with the APOA5 S19W polymorphism. *Atherosclerosis* 2007; 193: 129-134
- 35 Gin P, Yin L, Davies BS, Weinstein MM, Ryan RO, Bensadoun A, Fong LG, Young SG, Beigneux AP. The acidic domain of GPIHBP1 is important for the binding of lipoprotein lipase and chylomicrons. *J Biol Chem* 2008; 283: 29554-29562
- 36 Shu X, Nelbach L, Weinstein MM, Burgess BL, Beckstead JA, Young SG, Ryan RO, Forte TM. Intravenous injection of apolipoprotein A-V reconstituted high-density lipoprotein decreases hypertriglyceridemia in apoav-/- mice and requires glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2504-2509
- 37 Vaessen SF, Dallinga-Thie GM, Ross CJ, Splint LJ, Castellani LW, Rensen PC, Hayden MR, Schaap FG, Kuivenhoven JA. Plasma apolipoprotein AV levels in mice are positively associated with plasma triglyceride levels. *J Lipid Res* 2009; 50: 880-884
- 38 Péterfy M, Ben-Zeev O, Mao HZ, Weissglas-Volkov D, Aouizerat BE, Pullinger CR, Frost PH, Kane JP, Malloy MJ, Reue K, Pajukanta P, Doolittle MH. Mutations in LMF1 cause combined lipase deficiency and severe hypertriglyceridemia. *Nat Genet* 2007; 39: 1483-1487
- 39 Cefalù AB, Noto D, Arpi ML, Yin F, Spina R, Hilden H, Barbagallo CM, Carroccio A, Tarugi P, Squatrito S, Vigneri R, Taskinen MR, Péterfy M, Aversa MR. Novel LMF1 nonsense mutation in a patient with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4584-4590
- 40 Cardona F, Morcillo S, Gonzalo-Marin M, Tina-hones FJ. The apolipoprotein E genotype predicts postprandial hypertriglyceridemia in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2972-2975
- 41 Dergunov AD. Apolipoprotein E genotype as a most significant predictor of lipid response at lipid-lowering therapy: mechanistic and clinical studies. *Biomed Pharmacother* 2011; 65: 597-603
- 42 王湘英, 卢义展, 张文兴, 骆永富, 王强. 低分子肝素对伴高脂血症急性坏死性胰腺炎大鼠PAF、ET-1/NO的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 856-860
- 43 Twilla JD, Mancell J. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis treated with insulin and heparin. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 213-216
- 44 Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 157
- 45 Poonuru S, Pathak SR, Vats HS, Pathak RD. Rapid reduction of severely elevated serum triglycerides with insulin infusion, gemfibrozil and niacin. *Clin Med Res* 2011; 9: 38-41
- 46 Takaishi K, Miyoshi J, Matsumura T, Honda R, Ohba T, Katabuchi H. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis during pregnancy: prevention with diet therapy and omega-3 fatty acids in the following pregnancy. *Nutrition* 2009; 25: 1094-1097
- 47 Stefanutti C, Di Giacomo S, Labbadia G. Timing clinical events in the treatment of pancreatitis and hypertriglyceridemia with therapeutic plasmapheresis. *Transfus Apher Sci* 2011; 45: 3-7
- 48 Huang W, Bi N, Zhang X, Wang Y, Chen B, Liu G. Overexpression of apolipoprotein AV in the liver reduces plasma triglyceride and cholesterol but not HDL in ApoE deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 346: 14-18
- 49 Mingozzi F, Meulenberg JJ, Hui DJ, Basner-Tschakarjan E, Hasbrouck NC, Edmonson SA, Hutnick NA, Betts MR, Kastelein JJ, Stroes ES, High KA. AAV-1-mediated gene transfer to skeletal muscle in humans results in dose-dependent activation of capsid-specific T cells. *Blood* 2009; 114: 2077-2086

编辑 张姗姗 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)