

• 临床检验研究论著 •

金华地区男性肝脂酶多态性分布研究*

施金俏¹,倪培华²,郑寿贵³,俞北伟¹,应雅韵²,周益琴¹,
郭 辉¹,徐娇君¹,王惠姣¹,周燕霞¹,王文琴¹

(1. 金华市人民医院检验科,浙江金华 321000;2. 上海交通大学医学院检验系,上海 200025;
3. 金东区疾控中心,浙江金华 321000)

摘 要:**目的** 探讨肝脂酶(HL)基因启动子-250G/A、-514C/T、-710T/C、-763A/G 多态性在浙江金华地区的分布及与脂类代谢间的关系。**方法** 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术检测中国金华地区 355 例健康男性的 HL 基因启动子-250G/A、-514C/T、-710T/C 和-763A/G 的多态性,并探讨基因多态性与血脂指标间的关系。355 例研究对象按年龄分组,6~7 岁组 74 例,18~<20 岁组 109 例,20~<40 岁组 67 例,40~73 岁组 105 例。**结果** 4 组间 HL 基因启动子-250G/A 的基因型分布和等位基因频率差异均无统计学意义($P>0.05$)。HL-514C/T 多态性的基因型频率分布显示,18~<20 岁组与 6~7 岁组及 40~73 岁组间的差异均有统计学意义($P<0.05$)。HL-710T/C、-763A/G 多态性的基因型和等位基因频率分布显示,40~73 岁组与 6~7 岁组及 18~<20 岁组间的差异均有统计学意义($P<0.05$)。HL 基因多态性与血液脂代谢有关。HL-250G/A、-514C/T、-710T/C 和-763A/G 间存在强连锁不平衡。**结论** HL-250G/A、-514C/T、-710T/C 和-763A/G 间存在强连锁不平衡,HL 基因启动子多态性可能与脂类的代谢有关。

关键词:肝脂酶; 等位基因; 多态性,限制性片段长度

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.02.004 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2014)02-0136-04

Polymorphism of hepatic lipase gene in male of Jinhua district*

Shi Jinqiao¹, Ni Peihua², Zheng Shougui³, Yu Beiwei¹, Ying Yayun², Zhou Yiqin¹,
Guo Hui¹, Xu Jiaojun¹, Wang Huijiao¹, Zhou Yanxia¹, Wang Wenqin¹

(1. Department of Medical Laboratory, Jinhua People's Hospital, Jinhua, Zhejiang 321000, China; 2. Department of Laboratory Science, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025;
3. Center for Disease Control and Prevention of Jindong District, Jinhua, Zhejiang 321000, China)

Abstract:**Objective** To investigate the correlation of polymorphism of hepatic lipase(HL) gene promoter -250G/A, -514C/T, -710T/C and -763A/G with lipid metabolisms in people of Jinhua district, Zhejiang province. **Methods** Genotypes of hepatic lipase gene promoter -250G/A, -514C/T, -710T/C and -763A/G were determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism in 355 healthy males of different age groups: 6-7 years dd 74 cases, 18-19 years dd 109 cases, 20-39 years dd 67 cases, and 40-73 years dd 105 cases. The correlation of this polymorphism with serum lipid level was analyzed. **Results** No significant difference was found in genotype distribution and allelic frequency of HL-250G/A($P>0.05$). Genotype distribution and allelic frequency of HL-514C/T differed significantly($P<0.05$) between 18-<20 years old group, differed significantly ($P<0.05$) 6-7 years old group and 40-73 years old group. Genotype distribution and allelic frequency of HL-710T/C and -763A/G in 40-73 years group were significantly different ($P<0.05$) with that of 6-7 years group and 18-<20 years group. HL polymorphism was correlated with lipid metabolism, and a strong linkage disequilibrium was found on HL-250G/A, -514C/T, -710T/C and -763A/G. **Conclusion** Correlation is found between HL polymorphism and lipid metabolism, and a strong linkage disequilibrium occurs on HL-250G/A, -514C/T, -710T/C and -763A/G.

Key words: hepatic lipase; alleles; polymorphism, restriction fragment length

肝脂酶基因(hepatic lipase, HL)是由肝实质细胞合成的一种具有磷脂脂肪酶 A1 和三酰甘油水解酶活性,对血浆脂质转运有重要作用的胞外蛋白、HL 基因具有明显的基因多态性^[1-2]。常见的 HL 基因启动子单核苷酸多态性有 4 个位点,分别为-250G/A、-514C/T、-710T/C 和-763A/G,位于转录起始序列的 5'端,共同影响血浆脂蛋白的代谢^[3]。HL 单核苷酸多态性与血浆高密度脂蛋白胆固醇^[4-9]和 HL 活性^[10-12]有关联。本课题采用 PCR-RFLP 技术检测金华地区男性 HL 常见 4 个启动子基因型的多态性分布,并探讨其与血脂相关指标作一探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 7 月至 2010 年 7 月到本院健康

体检者,且生化指标均正常的汉族男性 355 例,按年龄分为 4 组,即 6~7 岁组(74 例);18~<20 岁组(109 例);20~<40 岁组(67 例),40~73 岁(105 例)。

1.2 仪器与试剂 PCR 扩增仪(Bio-Rad S1000 型)、垂直电泳槽、电泳仪和凝胶成像系统。Taq DNA 聚合酶、dNTP 购自 Promega 公司。UNIQ-10 柱式临床样品基因组抽提试剂盒购自上海生工公司。Dra I、Nla III 限制性内切酶购自 New England BioLabs 公司, Ava II、Sph I 内切酶购自上海生工公司。引物由上海英骏公司合成。其他试剂为进口分装。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 抽取研究对象晨起空腹采静脉血 5 mL,要

* 基金项目:浙江省金华市科技研究项目(200703012)。 作者简介:施金俏,女,主任技师,主要从事生化免疫检测研究。

求禁食至少 12 h。其中血常规管 2 mL,用作 DNA 提取;生化管 3 mL 做血脂测定,包括总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、载脂蛋白(Apo)A1 和 ApoB100。

1.3.2 基因组 DNA 的提取 取抗凝全血 200 μL,按照试剂

盒说明书操作,提取基因组 DNA。
1.3.3 序列引物根据基因库序列号 M35425 自行设计扩增 HL 启动子-250G/A、-541C/T、-710T/C 和-763A/G 的引物,见表 1。

表 1 扩增 HL 启动子 250 位、541 位、710 位和 763 位的引物序列

多态性位点	引物(5'→3')	片段大小(bp)	内切酶	基因型酶切后片段大小(bp)
-250G/A ^[13-14]	F:AGG CAG CAT CCC CCT TGC AG	215	Dra I	GG 型 215
	R:GGT CGA TTT ACA GAA GTG CTT C			GA 型 215、108、107
				AA 型 108、107
-514C/T ^[14-15]	F:TCT AGG ATC ACC TCT CAA TGG GTC A	285	Nla III	CC 型 258
	R:GGT GGC TTC CAC GTG GCT GCC TAA G			CT 型 285、215、50
				TT 型 215、70
-710T/C ^[14、16]	F:TGT CTA CTG TCC GTT ATC CA	333	Ava II	TT 型 175、158
	R:GAA GCA AAG ATG CCC TTG CC			TC 型 333、175、158
				CC 型 333
-763A/G ^[14、17-18]	F:TGT CTA CTG TCC GTT ATC CA	333	Sph I	AA 型 333
	R:GAA GCA AAG ATG CCC TTG CC			TC 型 333、228、105
				GG 型 228、105

1.3.4 PCR 扩增及酶切产物的检测 严格按试剂操作说明书进行循环扩增,共 35 个循环,最后 72 ℃ 延长至 5 min。PCR 产物行琼脂糖凝胶电泳,酶切过夜,再取酶切产物行 8% 非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳,最后经硝酸银染色、拍照、保存。
1.3.5 PCR 产物核苷酸序列测定 随机选取 PCR 产物各 2 例,包括野生型、杂合子、突变纯合子,外送测序分析。

1.4 统计学处理 等位基因频率计算参见文献[13]。采用 SAS 8e 统计软件,临床资料比较采用 *t* 检验,基因型和等位基因频率分布以率表示;组间比较采用 χ^2 检验;连锁不平衡系数(D')用配对连锁不平衡检验计算;单倍型频率用最大期望值法估算^[14]。

2 结 果

2.1 多态性分析 经对应的限制性内切酶消化 PCR 扩增产物可产生不同的基因型片段,分别为 HL-250G/A :GG 型 1 个片段,GA 型 2 个片段,AA 型 1 个片段;HL-514C/T :CC 型 1 个片段,CT 型 3 个片段,TT 型 2 个片段;HL-710T/C :CC 型 1 个片段,TC 型 3 个片段,TT 型 2 个片段;HL-763A/G :AA 型 1 个片段,AG 型 3 个片段,GG 型 2 个片段。

2.2 各组的血脂指标比较 4 组的各实验室指标进行比较,TC、ApoA1、ApoB100 3 项指标 20~<40 岁组、40~73 岁组与 6~7 岁组、18~<20 岁组间差异均有统计学意义(*P*<0.05);40~73 岁组的 TG 水平显著高于其他 3 组(*P*<0.05);而 HDL-C 则明显低于 6~7 岁组(*P*<0.05);LDL-C 水平则各组间差异均有统计学意义(*P*<0.05)。

2.3 各组间的基因型频率和等位基因频率比较

2.3.1 总研究组的基因型频率和等位基因频率分布 将各研究组合并为总研究组,对其多态性分布进行比较:-250G/A 基因型 GG 38.31%、GA 47.32%、AA 14.37%;等位基因 G 61.97%、A 38.03%;HWE χ^2 =0.005 7,*P*=0.939 3。-514C/T 基因型 CC 36.34%、CT 48.45%、TT 15.21%;等位基因 T 60.56%、C 39.44%;HWE χ^2 =0.072 4,*P*=0.787 8。-

710T/C 基因型 TT 37.18%、TC 44.51%、CC 18.31%;等位基因 T 59.44%、C 40.56%;HWE χ^2 =2.103 8,*P*=0.146 9。-763A/G 基因型 AA 37.76%、AG 46.48%、GG 15.76%;等位基因 A 60.99%、G 39.01%;HWE χ^2 =0.1923,*P*=0.661 1,发现各 SNP 位点的多态性都符合 HWE 定律(*P*>0.05),说明样本来自总体人群。

2.3.2 各组间的基因型频率和等位基因频率分布 4 组间 HL-250G/A 多态性的基因型分布(χ^2 =7.351 1,*P*=0.289 6)和等位基因频率差异均无统计学意义(χ^2 =2.866 8,*P*=0.412 6)。HL-514C/T 多态性的基因型频率分布分析发现 18~<20 岁组与 40~73 岁组间差异有统计学意义(χ^2 =8.236 3,*P*=0.016 3),但各组间等位基因频率差异无统计学意义(χ^2 =4.097 2,*P*=0.251 2);HL-710T/C 多态性的基因型分布分析发现 40~73 岁组与 18~<20 岁组间差异有统计学意义(χ^2 =9.325 6,*P*=0.009 4)。组间等位基因频率分布差异有统计学意义(χ^2 =5.984 9,*P*=0.014 4; χ^2 =10.050 3,*P*=0.001 5)的是 40~73 岁组分别与 6~7 岁组和 18~<20 岁组比较;比较 40~73 岁组与 6~7 岁组、18~19 岁组的 CC 型发现,其比数比(OR)和 95%可信区间(CI)分别为 2.456 9(1.255 0~4.925 9)、3.314 3(1.513 0~7.260 3),而比较其 C 等位基因,则 OR 值和 95%CI 分别为 1.591 2(1.116 8~2.267 3)、1.870 7(1.267 9~2.760 0)。HL-763A/G 基因型分布差异有统计学意义(χ^2 =9.805 2,*P*=0.007 4; χ^2 =8.954 8,*P*=0.011 4)的是 40~73 岁组分别与 6~7 岁组和 18~<20 岁组比较;组间等位基因频率分布 40~73 岁组与 6~7 岁组、18~<20 岁组和 20~39 岁组间差异有统计学意义(χ^2 =9.028 2,*P*=0.002 7; χ^2 =9.442 3,*P*=0.002 1; χ^2 =4.561 0,*P*=0.032 7);比较 40~73 岁组与 6~7 岁组及 18~19 岁组 GG 型发现,其 OR 值(95%CI)分别为 2.456 9(1.255 7~4.924 9)、3.314 3(1.513 0~7.260 3);比较 G 等位基因,则 OR 值(95%CI)分别为 1.818 3(1.272 1~2.598 9)、1.835 4(1.244 0~2.708

0)、1.617 2(1.039 0~2.517 2)。

表 2 4 组间的 HL-250G/A、-514C/T、-710T/C、-763A/G 基因型和等位基因频率比较[n(%)]

SNPs 位点	基因型			等位基因	
-250G/A	GG	GA	AA	G	A
6~7 岁组	32(43.24)	32(43.24)	10(13.51)	96(64.86)	52(35.14)
18~<20 岁组	36(33.03)	60(55.05)	13(11.93)	132(60.55)	86(39.45)
20~<40 岁组	29(43.28)	31(46.27)	7(10.45)	89(66.42)	45(33.58)
40~73 岁组	39(37.14)	45(42.86)	21(20.00)	123(58.57)	87(41.43)
-514C/T	CC	CT	TT	C	T
6~7 岁组	31(41.89)	32(43.24)	11(14.86)	94(63.51)	54(36.49)
18~<20 岁组	34(31.19)	61(55.96)	14(12.84)	129(59.17)	89(40.83)
20~<40 岁组	29(43.28)	31(46.27)	7(10.45)	89(66.42)	45(33.58)
40~73 岁组	35(33.33)	48(45.71)	22(20.95)	118(56.19)	92(43.81)
-710T/C	TT	TC	CC	T	C
6~7 岁组	31(41.89)	32(43.24)	11(14.86)	94(63.51)	54(36.49)
18~<20 岁组	48(44.04)	47(43.12)	14(12.84)	143(65.60)	75(34.40)
20~<40 岁组	23(34.33)	33(49.25)	11(16.42)	79(58.96)	55(41.04)
40~73 岁组	30(28.57)	46(43.81)	29(27.62)	106(50.48)	104(49.52)
-763A/G	AA	AG	GG	A	G
6~7 岁组	31(41.89)	37(50.00)	6(8.11)	99(66.89)	49(33.11)
18~<20 岁组	48(44.04)	47(43.12)	14(12.84)	143(65.60)	75(34.40)
20~<40 岁组	27(40.30)	30(44.78)	10(14.93)	84(62.69)	50(37.31)
40~73 岁组	28(26.67)	51(48.57)	26(24.76)	107(50.95)	103(49.05)

2.4 HL-250G/A 基因多态性分布与血脂指标的关系 从表 3(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)可见,差异有统计学意义的是 GG、GA 基因型者的 TC、LDL-C、ApoA1、ApoB100 等血脂指标,20~<40 岁、40~73 岁组均高于 6~7 岁组、18~<20 岁组;GA 基因型的 40~73 岁组的 TG、HDL-C 水平则高于 6~7 组岁;AA 基因型的 TC、LDL-C、ApoA1 均高于 6~7 岁组、18~19 岁组,而 18~19 岁组、20~<40 岁组、及 40~73 岁组的 TG 水平高于 6~7 岁组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 HL-514C/T 基因多态性分布与血脂指标的关系 从表 4(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)中可见,差异有统计学意义($P<0.05$)的是 CC 基因型者的 TC、LDL-C、ApoA1、ApoB100 等血脂指标20~<40 岁组、40~73 岁组均高于 6~7 岁组、18~<20 岁组;CT 基因型者的 TC、ApoA1、ApoB100 等 3 项指标20~<40 岁组、40~73 岁均高于 6~7 岁组、18~<20 岁组,而 40~73 岁组的 TG、HDL-C 则高于 6~7 岁组,LDL-C 则 4 组间均有差异;TT 型者的 LDL-C、ApoA1 均高于 6~7 岁组及 18~19 岁组,而 40~73 岁组的 TG 高于 6~7 岁组。

2.6 HL-710T/C 基因多态性分布与血脂指标的关系 从表 5(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)中可见,差异有统计学意义($P<0.05$)的是 TT 和 TC 基因型者的 TC、LDL-C、ApoA1、ApoB100 等血脂指标20~<40 岁组、40~73 岁组均高于 6~7 岁组、18~<20 岁组;TC 基因型者的 TG、HDL-C 水平 40~73 岁组则高于 6~7 岁组,CC 型者的 ApoA1 均高于 6~7 组岁及 18~<20 岁组,而 TG、TC 水平高于 6~7 岁组;20~<40 岁组 CC 型者的 LDL-C 水平高于 18~<20 岁组。

2.7 HL-763A/G 基因多态性分布与血脂指标的关系 从表 6(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)中可见,差

异有统计学意义($P<0.05$)的是 AA 基因型者的 TC、ApoA1 水平 20~<40 岁组、40~73 岁组均高于 6~7 岁组、18~<20 岁组;TG 水平则 40~73 岁组高于 6~7 岁组,而 ApoB100 水平在 4 组间均有统计学意义;AG 基因型者的 TC、ApoA1 水平 20~<40 岁组、40~73 岁组均高于 6~7 岁组、18~<20 岁组;40~73 岁组的 TG、HDL-C 水平高于 6~7 岁组,ApoB100 水平高于其他 3 组;4 组间 LDL-C 水平的差异均有统计学意义($P<0.05$);GG 型者的 LDL-C 水平 20~<40 岁组、40~73 岁组均高于 6~7 岁组、18~<20 岁组,而 20~<40 岁组 HDL-C 水平高于 6~7 岁组。

2.8 SNP 位点间的连锁不平衡分析 金华地区男性人群中,HL 基因启动子-250G/A 与-514C/T、-710T/C、-763A/G 的 D' 分布为 0.899、0.588、0.757,提示存在强连锁不平衡;而-514C/T 与-710T/C、-763A/G 的 D' 分别为 0.552、0.715,提示存在强连锁不平衡,-710T/C 与-763A/G 的 D' 为 0.788,提示存在强连锁不平衡。

3 讨 论

HL 基因位于人染色体 15q21,其 DNA 序列已经基本阐明,它由 9 个外显子和 8 个内含子组成,长度约 35 kb。它是由肝脏细胞合成的一种糖蛋白,是多种脂蛋白(包括乳糜微粒残骸,高密度脂蛋白、低密度脂蛋白)代谢的关键酶,基因的多态性和基因突变可引起高脂血症^[15-17]。

本课题研究提示随着年龄的增长,HL-710T/C 多态性的 CC 基因型和 C 等位基因频率、-763A/G 多态性的 GG 基因型和 G 等位基因频率逐渐增高,而其产物对脂类代谢的影响也逐渐增加。通过研究获得区域内男性不同年龄段 HL 基因启动子多态性的基因型及等位基因的频率分布特点,分析高脂与 HL 基因启动子多态性的关系,同时发现 4 个启动子-250G/A、-514C/T、-710T/C、-763A/G 间存在强连锁不平衡,为将来研究与脂类代谢异常疾病的预防、治疗提供了新

思路。

参考文献

[1] Santamarina-Fojo S, Haudenschild C, Amar M. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism and atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2008, 30(3): 211-219.

[2] Santamarina-Fojo S, Gonzalez-Navarro H, Freeman L, et al. Hepatic lipase, lipoprotein metabolism, and atherogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 32(10): 1750-1754.

[3] Jansen H, Verhoeven AJ, Sijbrands EJ. Hepatic lipase: a pro- or antiatherogenic protein[J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(9): 1352-1362.

[4] Guerra R, Wang J, Grundy SM, et al. A hepatic lipase(LIPC) allele associated with high plasma concentrations of high density lipoprotein cholesterol[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 100(9): 4532-4537.

[5] Couture P, Otvos JD, Cupples LA, et al. Association of the C-514T polymorphism in the hepatic lipase gene with variations in lipoprotein subclass profiles: the Framingham offspring study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 26(3): 815-822.

[6] Murtom S, Tahvanainen E, Antikainen M. Hepatic lipase gene polymorphisms influence plasma HDL levels: Results from Finnish EARS participants[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 34(10): 1879-1884.

[7] Andersen RV, Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, et al. Hepatic lipase mutations, elevated high-density lipoprotein cholesterol, and increased risk of ischemic heart disease: the Copenhagen city heart study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 46(11): 1972-1982.

[8] Kathiresan S, Melander O, Anevski D, et al. Polymorphisms asso-

ciated with cholesterol and risk of cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(12): 1240-1249.

[9] Vega GL, Gao J, Bersot TP, et al. The -514 polymorphism in the hepatic lipase gene(LIPC) does not influence androgen-mediated stimulation of hepatic lipase activity[J]. *J Lipid Res*, 2007, 46(7): 1520-1524.

[10] Nie L, Wang J, Clark LT. Body mass index and hepatic lipase gene (LIPC) polymorphism jointly influence postheparin plasma hepatic lipase activity[J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(5): 1127-1130.

[11] Nie L, Niu S, Vega GL. Three polymorphisms associated with low hepatic lipase activity are common in African Americans[J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(9): 1900-1903.

[12] Hegele RA, Tu L, Connelly PW. Human hepatic lipase mutations and polymorphisms[J]. *Hum Mutat*, 2007, 15(4): 320-324.

[13] 金磊, 倪培华, 应雅韵. 肝脂酶基因-763A/G 多态性与混合型高脂血症的关系[J]. *检验医学*, 2010, 25(2): 126-131.

[14] Shi YY, He L. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci[J]. *Cell Res*, 2005, 15(2): 97-98.

[15] Goldberg IJ. Association of plasma lipoprotein with postheparin lipase activities[J]. *J Clin Invest*, 2008, 40(11): 1211-1221.

[16] Perret B, Mabile L, Martinez L, et al. Hepatic lipase: structure/function relationship, synthesis, and regulation[J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(8): 1163-1169.

[17] Baird AE. Blood genomics in human stroke[J]. *Stroke*, 2007, 38 (Suppl 2): 694-698.

(收稿日期: 2013-09-08)

(上接第 135 页)

的患者中, 移植肾的慢性损伤过程是普遍而持续存在的, 只是程度的不同。

同时实验结果显示: 进行过肾移植的患者 Tyr、Trp 水平与健康对照人群的差异无统计学意义, 而 Phe 水平明显升高, 且随着肾功能变化, 肾功能受损严重时, Phe 明显升高。相关分析结果表明, 血清 Phe 浓度与 Cr、Bun、Cysc、BMG 具有相关性。可能一方面是因为随着肾单位的逐渐破坏, 残存的肾单位越来越少, 生成的 PAH、IDO 酶活性明显减弱, Phe 由于转化受阻而水平升高^[12]。另一方面, 随着肾脏滤过功能的受损, 肾脏对体内有害物质的排泄作用下降, 而过高的 Phe 在体内是一种神经毒性物质。Tyr 作为一种非必须氨基酸, 其可通过饮食、蛋白质降解以及 Phe 转化等途径保持其在体内的代谢平衡。

综上所述, 肾功能状态与 AAA 的代谢密切相关, 肾移植后患者体内出现的 AAA 代谢变化可能对其疾病的进展与愈后有密切的联系, 有待更深入地研究来阐明。

参考文献

[1] 胥飏, 杜燕娥, 曾乾娜, 等. 慢性乙型肝炎患者色氨酸和犬尿氨酸的检测及意义[J]. *重庆医学*, 2011, 40(3): 248-249.

[2] Moller N, Meek S, Bigelow M, et al. The kidney is an important site for in vivo phenylalanine-to-tyrosine conversion in adult humans: A metabolic role of the kidney[J]. *PNAS*, 2008, 102(3): 1242-1246.

[3] Kopple JD. Phenylalanine and tyrosine metabolism in chronic kid-

ney failure[J]. *J Nutr*, 2007, 137(Suppl 1): S1586-1590.

[4] Yves B, Robert A, Maureen B, et al. Impairment of phenylalanine conversion to tyrosine in end-stage renal disease causing tyrosine deficiency[J]. *ISN*, 2008, 66(5): 591-596.

[5] Pawlak D, Tankiewicz A, Mysliwiec P, et al. Tryptophan metabolism via the kynurenine pathway in experimental chronic renal failure[J]. *Nephron*, 2002, 90: 328-335.

[6] Saito A, Niwa T, Maeda K, et al. Tryptophan and indolic tryptophan metabolites in chronic renal failure[J]. *Clin Nutr*, 2008, 33(13): 1402-1406.

[7] Li Y, Tang AG, Mu S. HPLC-FLD determination of serum aromatic amino acids: Application in chronic kidney disease patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(10): 1032-1035.

[8] Pencharz PB, Hsu JW, Ball RO. Aromatic amino acid requirements in healthy human subjects[J]. *J Nutr*, 2007, 137(Suppl 1): S1576-1578.

[9] Nair KS. Amino acid and protein metabolism in chronic renal failure[J]. *J Ren Nutr*, 2005, 15(1): 28-33.

[10] 李剑欣, 张绪梅, 徐琪寿. 色氨酸的生理生化作用及其应用[J]. *氨基酸和生物资源*, 2005, 27(1): 58-62.

[11] 杨俊伟, 黎磊石. 移植肾的慢性排斥反应[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2008, 10(5): 423-428.

[12] Sun J, Shannon M, Ando Y, et al. Serum metabolomic profiles from patients with acute kidney injury: a pilot study[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012, 28(2): 107-113.

(收稿日期: 2013-08-18)