

肝脂酶基因多态性与血脂及冠心病

谢湘竹 综述, 赵水平 审校

(中南大学湘雅二医院心血管内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 肝脂酶基因多态性与血脂及冠心病的关系; 综述; 肝脂酶; 基因多态性; 高密度脂蛋白; 冠状动脉疾病

[摘要] 肝脂酶是脂蛋白代谢的关键酶之一, 主要水解各种脂蛋白中的甘油三酯和磷脂, 活性受其基因多态性及其它多种因素的影响。肝脂酶基因多态性影响血脂谱, 能明显增高血浆高密度脂蛋白浓度, 但目前的研究发现其既有抗动脉粥样硬化的作用, 又有致动脉粥样硬化的作用, 故对冠心病发病的影响目前尚无定论。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

肝脂酶(HL)是一种分子质量约 65 kDa 的糖蛋白, 人类肝脂酶基因定位于 15q21, 全长约 35 kb, 含 9 个外显子, 编码长约 1.6 kb 的同源 mRNA, 继而翻译成含 476 个氨基酸的蛋白多肽。肝脂酶启动子具有 4 个常见的呈连锁遗传的单核苷酸基因多态性(SNP)^[1,2], 分别为 250G \rightarrow A、-514C \rightarrow T、-710T \rightarrow C 及 -763A \rightarrow G, 位于转录起始序列的 5' 端 780-bp 位。这些启动子的 SNP 会影响脂质及脂蛋白水平, 从而影响到冠心病的发生^[1,3-6]。

肝脂酶由肝实质细胞合成, 新合成的肝脂酶需要在内质网糖基化后转移到高尔基体, 从而具有催化活性。肝脂酶分泌并定位于肝窦周间隙内皮细胞表面和窦周间隙腔面的肝细胞微绒毛表面, 与硫酸肝素蛋白聚糖(HSPG)结合成 HSPGHL 复合体。正常状态下血浆中肝脂酶活性极低, 肝素与肝脂酶的亲和力强于细胞膜上的 HSPG, 能竞争性地与肝脂酶结合, 形成可溶性的“肝素-肝脂酶”复合物释放到血液中, 使血浆中肝脂酶活性明显增高^[7]。

肝脂酶具有两种生物功能^[7]。一是表现出脂酶活性, 水解各种脂蛋白中的甘油三酯(TG)和磷脂(PL), 使各种脂蛋白颗粒的大小和密度发生变化。二是作为配体介导脂蛋白及蛋白多糖和(或)受体的结合与摄取的途径^[8], 促进肝细胞摄取高密度脂蛋白(HDL)中的胆固醇或低密度脂蛋白(LDL)残粒, 促进肝细胞摄取含载脂蛋白 B 的脂蛋白, 从而影响血浆中脂蛋白浓度。所以, 肝脂酶的脂解和非脂解功能对于 HDL 的代谢都有重要影响, 并可能与冠心病的发病有关^[9]。有证据表明, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL)的浓度至少部分地受肝脂酶水平调节, 肝脂酶过度表达会使 HDLC 浓度降低, 而肝脂酶缺乏则会使 HDLC 浓度增加^[10]。肝脂酶基因敲除鼠研究证实, 肝脂酶合成减少活性降低, TC 浓度增高, 以 HDL₂C 浓度增高为主。

1 肝脂酶与血脂之间的关系

多项临床研究均已表明, 肝脂酶在人类脂蛋白代谢中起一定的作用。这些研究中的绝大部分都是把 HDLC 水平作为评判肝脂酶活性的观察指标。已有一致发现, 肝素化血浆中肝脂酶活性与 HDLC 浓度呈负相关, 尤其与 HDL₂C。肝脂酶与肝细胞膜上的 HSPG 结合后能捕捉血中 HDL₂, 水解其中 TG 和 PL, 使 HDL₂ 转变成 HDL₃。肝细胞膜上的肝脂酶同样能捕捉 HDL₃, 促进肝细胞选择性摄取其中的胆固醇, 而此作用并不依赖它的脂解活性^[11]。若血浆中或肝细胞膜上的肝脂酶活性增强, HDL₂ 可被过度水解形成颗粒较小的 HDL₂ 残粒, HDL₂ 残粒含胆固醇比例高, 与肝细胞膜上的 HDL 受体亲和力强, 肝细胞能通过胞饮迅速将其清除^[7]。肝脂酶活性增加先于血浆 HDLC 浓度降低之前出现, 其活性与 HDLC 浓度高度相关。尽管临床研究已经阐明了肝脂酶活性变化的意义, 但是, 它们之间的相互作用机制仍未得到充分阐明。例如, 肝脂酶活性与血浆甘油三酯浓度呈正相关, 而血浆甘油三酯浓度继而又与 HDLC 浓度呈高度负相关。因此, 研究者们所观察到的肝脂酶活性与 HDLC 浓度之间负相关的关系, 可能反映的是这两者与甘油三酯的联系, 而非肝脂酶与 HDL 的直接关系。

肝脂酶与含载脂蛋白 B 的脂蛋白代谢之间亦存在较为密切的关系。Zambon 等^[8]报道, LDL 的大小及浮力与肝脂酶活性呈负相关。对甘油三酯水平各异的男性进行观察, 发现肝脂酶活性与 LDL 中载脂蛋白 B 的分解率及利用率呈正相关。这些研究表明, 肝脂酶在 LDL 的形成、修饰及分解中起一定的作用, 同时在 VLDL 及 IDL 的正常代谢中亦是必需。具体的说, 血浆中肝脂酶可对 CM、VLDL、IDL 和 LDL 中 TG 进行水解。VLDL 中 TG 被水解后可转变成 IDL; LDL 中 TG 被水解后可衍变为小而致密的 LDL; CM 被降解后可产生 CM 残粒或衍生成 HDL。血浆中 IDL、小而致密的 LDL 均是较强的致动脉粥样硬化的脂蛋白。Berg 等^[12]发现, 绝经妇女血浆中 HL 活性增高, IDL 及 LDL 水平也增高, 动脉粥样硬化发病率亦增加。肝脂酶与 HSPG 结合后主要发挥配体功能以促进细胞摄取含载脂蛋白 B 脂蛋白, 该作用与其脂酶活性无

[收稿日期] 2004-02-07 [修回日期] 2004-10-20

[作者简介] 谢湘竹, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化性心血管疾病。赵水平, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心血管病及临床血脂的研究工作, 联系电话为 0731-4895898, E-mail 为 ZhaoSP@medmail.com.cn。

关^[13], 缺乏脂酶活性的肝脂酶蛋白亦可介导含载脂蛋白 B 的脂蛋白的代谢^[14]。

2 肝脂酶基因多态性与血浆脂蛋白之间的关系

人类肝脂酶基因启动子具有四个常见的多态性, 它们几乎完全是连锁不平衡的, 其中完全等位相关的是 - 250G[→]A、- 710T[→]C 及 - 763A[→]G, 而 - 514C[→]T 与其他多态性有明显的连锁不平衡, 共同影响血浆脂蛋白。目前的研究证明肝脂酶基因多态性与血浆 HDLC 浓度变化相关, 其基因多态性能明显影响其活性^[1,3,5,15]。等位基因 - 514T 远较 - 514C 少见。Guerra 等^[1]发现, 在 272 名相互间无任何关联的个体中, - 514T 出现频率为 15%, 他们所观察到的基因分布概率 (198CC, 67CT, 7TT) 与 Weinberg 等观察到的基本一致 (197CC, 69CT, 6TT)。因此, 学者们多选择通过比较具有较高或较低 HDLC 浓度的人群中 TT 纯合子所占的比例来评价该基因多态性所产生的效应。Guerra 等^[1]研究表明, 在冠心病患者及正常对照组中, - 514TT 纯合子均多见于具有较高浓度 HDLC 的男性。他们发现在男性中, CT 基因型对血浆 HDLC 及载脂蛋白 A iv 水平有轻微的影响。受试者中, 仅 2 名男性为 - 514TT 纯合子, 他们都具有极高的 HDLC 及载脂蛋白 A iv 水平。而肝脂酶基因型对男女性的总胆固醇及总甘油三酯水平均无任何影响。- 514 位点三种基因型 (CC, CT, TT) 出现的频率在 50 名最高浓度 HDLC 及 50 名最低浓度 HDLC 的男性中均进行了比较: 在低 HDLC 组中未发现 - 514TT 纯合子, 而在高 HDLC 浓度组中有 8 名 - 514TT 纯合子。韩国人群中, 排除了年龄、性别、体重指数、糖尿病和吸烟等的影响后发现, - 514T 等位基因与血浆 HDLC 水平明显相关, 其携带者 HDLC 水平较非携带者增高 6%^[16]。他们的研究为说明男性 TT 基因型和血浆 HDLC 浓度升高之间的关系提供了直接依据。

- 514T 等位基因易位对肝脂酶基因表达产生直接效应。多项研究均已表明, 在白色人种的男性及女性中, - 514T 等位基因致肝脂酶活性降低 35% ~ 45%。同时, - 514T 等位基因与血浆 HDLC 及载脂蛋白 A iv 的浓度增加有关^[17], 这在 EARS 研究^[4]和 REGRESS 研究中的冠心病患者身上均已得到证实。最近一项大规模研究结果显示^[18], 与 - 514CC 型携带者比较, - 514CT 和 TT 型携带者的肝脂酶活性明显增高, 且 - 514CC 型、CT 型和 TT 型携带者的血浆 HDL 水平依次明显增高, 这也暗示着该等位基因具有“浓度”效应。

- 514T 等位基因致肝脂酶活性降低的分子机制尚未明确。由于 - 514T 等位基因与 - 514C 等位基因的编码区域完全一致^[1], 因此, - 514T 等位基因致肝脂酶活性降低可能是由其致肝脂酶基因表达减少所致。同时, 男女性纯合子中, - 514T 等位基因导致的肝脂酶活性的变化相同, 而观察显示, 在女性中, - 514T 等位基因与肝脂酶活性变化无关, 由此而有假设, 该等位基因的易位亦可能消除了雄激素对肝脂酶的影响。Vega 等^[19]这个假说进行了验证, 在予以了外源性雄激素的 - 514TT 及 - 514CC 纯合子中, 肝脂酶活性的变

化是一致的。而且, - 514CT 杂合子与 - 514CC 纯合子间肝脂酶活性数量上的差异在女性中也是一致的。国外学者研究指出^[20], 尽管肝脂酶活性的存在对于正常水平的 HDL 介导的胆固醇逆向转运并非十分必要, 但在 HDL 的代谢过程中却十分重要。

更进一步研究发现^[21,22], 在 - 514T 纯合子中, 增加的 HDL 胆固醇仅局限于 HDL 中最大的片段即 HDL_{2b}, 相反, HDL 最小片段 (HDL_{3b} 和 HDL_{3c}) 所含的胆固醇浓度在 - 514T 及 - 514C 纯合子之间没有差别。这些研究表明, 肝脂酶优先影响最大颗粒的 HDL。Zamboni 等^[13]的报道与此一致, 他们指出, - 514T 等位基因的携带者 HDL_{2-C} 的浓度增加, 而 HDL_{3-C} 的浓度却无明显增加。除了影响 HDL 外, 其基因多态性同样影响载脂蛋白 B 类脂蛋白。- 514T 等位基因与 LDL 的浮力增加有关^[3]。与 - 514C 纯合子相比, - 514T 纯合子人群中血浆载脂蛋白 C Ⅲ及载脂蛋白 B 类脂蛋白浓度要高约 25%^[5]。最近, 一项对 51 例血脂水平正常的志愿者餐后血脂变化的研究发现, 与 - 514C 纯合子比较, T 等位基因携带者餐后血浆载脂蛋白 B 和总甘油三酯水平均明显降低^[23]。

以上这些研究更进一步说明了肝脂酶在 HDL、LDL 和 IDL 代谢中起一定的作用。而且, 这些研究结果表明, 普通人群中肝脂酶活性在一定范围内的变异与上述脂蛋白的血浆浓度和其组成之间呈因果关系。

3 肝脂酶基因多态性与冠心病之间的关系

肝脂酶参与多种血浆脂蛋白代谢, 从对血浆脂蛋白的影响效应来看, 肝脂酶既具有致动脉粥样硬化的潜在作用, 又具有抗动脉粥样硬化的潜在作用^[24]。临床观察显示, 在高甘油三酯血症患者中, 肝脂酶通过促进小而密 LDL 形成及降低 HDL 水平等主要表现出其致动脉粥样硬化的作用; 而在高胆固醇血症的患者中, 肝脂酶则通过促进胆固醇逆向转运及清除 IDL 等主要表现出其抗动脉粥样硬化的作用。

肝脂酶基因多态性影响血浆脂蛋白的浓度, 从而可能影响冠心病的易感性。由于有糖尿病、肥胖、性激素使用等混杂因素的存在, 有学者发现, 冠心病患者的肝脂酶活性较健康对照组要低, 但亦有学者发现, 冠心病患者与健康对照组的活性相似甚或更高。肝脂酶的基因多态性能消除这些混杂因素的影响。Jansen 等^[25]报道, 782 名经冠状动脉造影确诊的男性冠心病患者与 316 名无症状的对照人群比较, - 514T 等位基因在前者中更为常见。他们的研究提示, - 514T 等位基因可能起到抗冠心病的作用。而 Tahvanainen 等^[26]研究发现, 男性中冠心病发病与 - 514T 等位基因无相关性。为了更进一步发现肝脂酶活性与冠心病之间的关系, 有学者^[26,16]比较了 - 514T 等位基因在病例组与对照组之间的分布优势, 结果也表明, - 514T 等位基因对冠心病发生的危险性并没有明显的影响, 即使是该等位基因的纯合子在冠心病易感性方面亦无明显变化。

需要指出的是, 这些研究中对 - 514T 等位基因的分析是与降低的肝脂酶活性相关的。而肝脂酶活性增加会使

HDLc 浓度降低,这是具有致动脉粥样硬化性的,以上的所有研究均未排除此种可能。因此,关于遗传性肝脂酶活性增加对冠心病易感性影响的研究,尚有待于一种能明确增加肝脂酶基因表达的等位基因的发现。

Zambon 等^[27]报道, - 514C[→]T 影响肝脂酶的合成与活性,继而影响:(1)个体对冠心病的易感性:T 等位基因的存在(肝脂酶活性降低)致动脉粥样硬化的危险性轻度增高;(2)颈动脉斑块的组成及个体发生脑血管事件的易感性:C 等位基因的存在(肝脂酶活性增高)与颈动脉内膜中层厚度及颈动脉斑块(不稳定斑块)中巨噬细胞含量的增加有关;(3)冠心病人对降脂治疗的反应性:CC 基因型患者从临床降脂治疗中获益最大。

尽管目前已有的研究表明,肝脂酶活性降低能使具有抗动脉粥样硬化作用的 HDLC 水平增高,但最近美国学者的研究却提出了令人惊奇的观点^[28],他们以缺乏 LDL 受体和鼠肝脂酶的小鼠为研究对象,分别予以相同水平的人肝脂酶和无催化活性的肝脂酶(cHL)进行转基因表达,并进行高脂高胆固醇饮食喂养,3 个月后发现,与对照组比较,人肝脂酶表达组的血浆胆固醇水平下降 55%~65%,主动脉粥样硬化程度减轻 40%;而 cHL 表达组的血浆胆固醇水平无降低,主动脉粥样硬化程度亦无减轻。因此他们认为,高水平的具有催化活性的人肝脂酶能减轻动脉粥样硬化,而高水平的无催化活性的肝脂酶对动脉粥样硬化无影响。Dugi KA 等^[9]也研究提出:肝脂酶活性降低是冠心病的又一新的危险因素。他们指出,肝脂酶在从外周逆转运胆固醇的过程中起重要作用,它增加了介导胆固醇流出的前 β-HDL 的形成,亦通过 HDL 受体 SR-B1 增强了自 HDL 至肝脏的选择性胆固醇酯的摄取。而在粥样硬化性血栓性疾病的发生过程中,通过胆固醇逆转运系统介导的胆固醇流出比 HDLC 的水平高低具有更重要的决定性意义。

而肝脂酶-250G[→]A 基因多态性,不同的基因型其肝脂酶活性、HDLc 水平和 LDL 密度有一定的差异。本文作者对中国汉族 122 例冠心病患者及 108 例非冠心病者的研究发现,肝脂酶-250A 杂合子(GA 型携带者)和纯合子(AA 型携带者)血浆高密度脂蛋白胆固醇浓度(1.32±0.35 mmol/L)高于野生型(GG 型)携带者(1.19±0.30 mmol/L),差异有显著性($P=0.004$)。但是,三种基因型在冠心病组中的分布(GG 54.1%、GA 37.7%和 AA 8.2%)与在非冠心病组中的分布(GG 54.6%、GA 37.0%和 AA 8.4%)相近,无显著性差异($P>0.05$)。产生的血脂效应女性携带者表现更为明显,但各基因型的分布无性别差异。

对南美巴西人肝脂酶-250G[→]A 基因多态性的研究发现^[29],冠心病患者中-250A 等位基因出现的机率明显小于对照组(23% 比 32%, $P=0.02$),多因素回归分析得出这种相关性是冠心病的独立危险因素。该基因多态性能明显影响男性血浆 HDLC 水平,并与饮酒存在相关性。这与我们的实验结果有所不同,也就提示了该基因多态性对于血脂及冠心病的影响还存在人种差异。

一项大样本的针对肝脂酶基因启动子-763、-514 及 -250 三个位点基因多态性的联合研究发现^[30],杂合子的

HDL 及载脂蛋白 AI 水平较野生型分别高 3% 和 7%,而纯合子较野生型分别高 10% 和 7%,但与此相反的是,纯合子患缺血性心脏病的相对危险性(RR)却是野生型的 1.5 倍。这项研究表明,尽管肝脂酶启动子的单核苷酸基因多态性与血浆 HDLC 水平增高相关,但是,这种情况下的 HDL 水平增高可能非但不是一种保护因素,反而是与缺血性心脏病发生的危险性增高相关的^[31]。

近来,在肝脂酶基因启动子区又发现了一个新的多态性位点^[32],即-2T[→]C 转换。研究发现,冠心病患者组中-2C 等位基因的携带者(基因型为 TC 或 CC)显著多于对照组,且冠心病组中-2C 等位基因出现的频率显著高于对照组;在冠心病组中-2C 等位基因与高密度脂蛋白胆固醇水平升高相关。提示肝脂酶基因的-2T[→]C 多态性可能与血浆高密度脂蛋白胆固醇的水平以及冠心病的发生具有相关性。国内学者还在 HL 基因编码区发现了新的基因变异^[33]。他们发现,HL 基因第六外显子区存在 SNP + 884A[→]G,赖氨酸(AGA)被精氨酸(AAA)所取代,G+ 884 等位基因的出现频率在冠心病人中明显高于正常对照($P=0.031$),且其与-2T[→]C 多态性呈高度的连锁不平衡。+ 884A[→]G 能改变血浆肝脂酶的活性,影响人群对冠心病的易感性,但其分子机制尚需进一步的研究。

前已述及,肝脂酶通过脂解和非脂解两种生物学功能影响血浆脂蛋白水平,从而影响动脉粥样硬化的发生。新近的研究发现,肝脂酶还能通过另外一条途径调节动脉粥样硬化发生的危险性^[34]。骨髓移植研究证实,即使在血浆脂质水平无变化的情况下,存在于动脉病变处的肝脂酶亦能明显改变动脉病变的形成。肝脂酶不仅能促进血浆脂质代谢,还能促进细胞的脂质摄取,这使得它在动脉粥样硬化发生过程中有着重要且复杂的影响。

除了肝脂酶基因多态性的影响外,还有其它一些因素也具有调节其致动脉粥样硬化或抗动脉粥样硬化效应的潜在作用^[24],这些因素包括 LDL 受体、CETP、脂蛋白脂酶和 ATP 结合盒 A1,饮食中的脂肪摄入与基因之间的相互作用也能影响血脂谱和冠心病发病的危险性^[35],脂蛋白本身亦能反馈调节肝脂酶的表达^[36],这些都有待更进一步的研究和讨论。基于上述研究,如今学者指出^[34],肝脂酶的定义不再只是一种单纯的能降低动脉粥样硬化危险性的脂肪分解酶,而应扩展为:以遗传学背景和表达部位为基础,具有多种功能,在动脉粥样硬化发生过程中表现出多种效应的复合蛋白质。

综上所述,肝脂酶对于血脂中多种成分浓度及组成均会产生影响,从而可能影响到冠心病的发生,深入全面的研究肝脂酶对防治动脉粥样硬化及冠心病有重要意义。

[参考文献]

- Guerra R, Wang J, Grundy SM, Cohen JC. A hepatic lipase (LIPC) allele associated with high plasma concentrations of high density lipoprotein cholesterol. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94** (9): 4 532-537
- Cohen JC, Vega GL, Grundy SM. Hepatic lipase: new insights from genetic and metabolic studies. *Curr Opin Lipidol*, 1999, **10** (3): 259-267
- Zambon A, Deeb SS, Hokanson JE, Brown BG, Brunzell JD. Common variants in the promoter of the hepatic lipase gene are associated with lower levels of hepatic lipase activity, buoyant LDL and higher HDL₂ cholesterol. *Arterioscler*

- Thromb Vasc Biol*, 1998, **18** (11): 1 723-729
- [4] Murtomaki S, Tahvanainen E, Antikainen M, Tiret L, Nicaud V, Jansen H, et al. Hepatic lipase gene polymorphisms influence plasma HDL levels. Results from Finnish EARS participants. European Atherosclerosis Research Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 1 879-884
- [5] Jansen H, Chu G, Ehnholm C, Dallongeville J, Nicaud V, Talmad PJ, for the EARS group. The T allele of the hepatic lipase promoter variant C(-480)→T is associated with increased fasting lipids and HDL and increased preprandial and postprandial LpC. European Atherosclerosis Research Study (EARS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (2): 303-308
- [6] Couture P, Otvos JD, Cupples LA, Lahoz C, Wilson PWF, Schaefer EJ, et al. Association of C(-514)→T polymorphism in the hepatic lipase gene with variations in lipoprotein subclass profiles. The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (3): 815-822
- [7] 张晓刚. 肝脂酶与脂蛋白代谢. 国外医学·临床生物学与检验学分册, 2002, **23**(1): 48-49
- [8] Lambert G, Amar MJA, Martin P, Fruchart-Najib J, Foger B, Shamburek RD, et al. Hepatic lipase deficiency decreases the selective uptake of HDL-cholesterol esters in vivo. *J Lipid Res*, 2000, **41** (5): 667-672
- [9] Dugi KA, Karin Brandauer, Nikolaus Schmidt, Barbara Nau, Schneider JG, Stefan Mentz, et al. Low hepatic activity is a novel risk factor for coronary artery disease. *Circulation*, 2001, **104** (25): 3 057-062
- [10] Thuren T. Hepatic lipase and HDL metabolism. *Curr Opin Lipidol*, 2000, **11** (3): 277-283
- [11] Dugi KA, Amar JM, Haudenschild CC, et al. In vivo evidence for both lipolytic and nonlipolytic function for hepatic lipase in the metabolism of HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (3): 793-800
- [12] Berg GA, Siseles N, Gonzalez AI, et al. Higher values of hepatic lipase activity in postmenopause: relationship with atherogenic intermediated density and low density lipoproteins. *Menopause*, 2001, **8** (1): 51-57
- [13] Dichek H, Johnson S, Akeefe H, et al. Hepatic lipase overexpression lowers remnant and LDL receptor-deficient mice. *J Lipid Res*, 2001, **42** (2): 201-210
- [14] Zambon A, Deeb SS, Bensadoun A, et al. In vivo evidence of a role of hepatic lipase in human ApoB-containing lipoprotein metabolism, independent of its lipolytic activity. *J Lipid Res*, 2000, **41** (12): 2 094-099
- [15] Botma GJ, Verhoeven AJ, Jansen H. Hepatic lipase promoter activity is reduced by the C(-480)→T and G(-216)→A substitutions present in the common LIPC gene variant, and is increased by upstream stimulatory factor. *Atherosclerosis*, 2001, **154** (3): 625-632
- [16] Park KW, Choi JH, Chae IH, Cho HJ, Oh S, Kim HS, et al. Hepatic lipase C514→T polymorphism and its relationship with plasma HDLC levels and coronary artery disease in Koreans. *J Biochem Mol Biol*, 2003, **36** (2): 237-242
- [17] Su Z, Zhang S, Zhang L, Nebert DW, Huang D, Hou YP, et al. A novel allele in the promoter of hepatic lipase is associated with increased concentration of HDL-C and decreased promoter activity. *J Lipid Res*, 2002, **43** (10): 1 595-601
- [18] Isaacs A, Sayed-Tabatabaei FA, Njajou OT, Wittman JC, van Duijn CM. The C(-514)→T hepatic lipase promoter region polymorphism and plasma lipids: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89** (8): 3 858-863
- [19] Vega GL, Gao J, Bersot TP, Mahley RW, Verstraete R, Grundy SM, et al. The -514 polymorphism in the hepatic lipase gene (LIPC) does not influence androgen-mediated stimulation of hepatic lipase activity. *J Lipid Res*, 1998, **39**: 1 520-524
- [20] Ruel IL, Couture P, Cohn JS, Bensadoun A, Marcil M, Lamarche B. Evidence that hepatic lipase deficiency in humans is not associated with proatherogenic changes in HDL composition and metabolism. *J Lipid Res*, 2004, **45** (8): 1 528-537
- [21] Grundy SM, Vega GL, Otvos JD, Rainwater DL, Cohen JC. Hepatic lipase activity influences high density lipoprotein subclass distribution in normotriglyceridemic men. Genetic and pharmacological evidence. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 229-234
- [22] Juo SH, Han Z, Smith JD, Colangelo, Liu K. Rotor polymorphisms of hepatic lipase gene influence HDL₂ but not HDL₃ in African American men: CARDIA study. *J Lipid Res*, 2001, **42**(2): 258-264
- [23] Gomez P, Miranda JL, Marin C, Bellido C, Moreno JA, Moreno R, et al. Influence of the C(-514)→T polymorphism in the promoter of the hepatic lipase gene on postprandial lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis*, 2004, **174** (1): 73-79
- [24] Jansen H. Hepatic lipase: friend or foe and under what circumstances? *Curr Atheroscler Rep*, 2004, **6** (5): 343-347
- [25] Jansen H, Verhoeven AM, Weeks L, Kastelein JP, Halley DJ, Vandenouweland A, et al. Common C-to-T substitution at position -480 of the hepatic lipase promoter associated with a lowered lipase activity in coronary artery disease patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 2 837-842
- [26] Tahvanainen E, Syvanne M, Frick MH, Murtomaki Repo S, Antikainen M, Kesaniemi YA, et al. Association of variation in hepatic lipase activity with promoter variation in the hepatic lipase gene. The LOCAT Study Investigators. *J Clin Invest*, 1998, **101** (5): 956-960
- [27] Alberto Zambon, Deeb SS, et al. Hepatic lipase: a marker for cardiovascular disease risk and response to therapy. *Curr Opin Lipidol*, 2003, **14** (2): 179-189
- [28] Dichek HL, Qian K, Agrawal N. Divergent effects of the catalytic and bridging functions of hepatic lipase on atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24** (9): 1 696-702
- [29] de Andrade FM, Silveira FR, Arsand M, Antunes AL, Torres MR, Zago AJ, et al. Association between G(-250)→A polymorphism of the hepatic lipase gene promoter and coronary artery disease and HDLC levels in a Southern Brazilian population. *Clin Genet*, 2004, **65** (5): 390-395
- [30] Andersen RV, Wittrup HH, Anne Tybjiing-Hansen, Rolf Steffensen, Peter Schnohr, Birge G. Nordestgaard. Hepatic lipase mutations, elevated high density lipoprotein cholesterol, and increased risk of ischemic heart disease. The Copenhagen city heart study. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41** (11): 1 972-982
- [31] Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Steffensen R, Jensen G, Tybjiing-Hansen A. Elevated HDL cholesterol is a risk factor for ischemic heart disease in white women when caused by a common mutation in the cholesteryl ester protein gene. *Circulation*, 2000, **101**: 1 907-912
- [32] Su ZG, Zhang SZ, Hou YP, Zhang L, Huang DJ, Liao LC, et al. Relationship between a novel polymorphism of hepatic lipase gene and coronary artery disease. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2002, **34** (6): 780-785
- [33] Su ZG, Zhang SZ, Zhang L, Tong Y, Xiao CY, Hou YP, et al. A novel polymorphism A+884→G in the hepatic lipase gene and its association with coronary artery disease. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2003, **35** (7): 606-610
- [34] Santamarina-Fojo S, Gonzalez-Navarro H, Freeman L, Wagner E, Nong Z. Hepatic lipase, lipoprotein metabolism, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24** (10): 1 750-754
- [35] Ordoas JM, Dolores C, Serkalem D, Cupples LA, Patrick C, Oscar C, et al. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high density lipoprotein metabolism. Evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation*, 2002, **106** (18): 2 315-321
- [36] 张晓刚, 陈运贞. 低密度脂蛋白和氧化型低密度脂蛋白对 HepG2 细胞肝脂酶活性及肝脂酶 mRNA 表达的影响. 中国动脉硬化杂志, 2003, **11** (2): 147-150

(此文编辑 胡必利, 文玉珊)