

胆固醇酯转运蛋白基因突变的研究进展

王伟¹, 刘芳²综述, 周新²审校

(武汉大学 1.第二临床学院; 2.中南医院检验科; 湖北省武汉市 430071)

[关键词] 分子生物学; 胆固醇酯转运蛋白基因变异; 综述; 限制片段长度多态性; 高密度脂蛋白

[摘要] 胆固醇酯转运蛋白促进脂蛋白中各种中性脂质转运和交换,在胆固醇逆转运中起关键作用。胆固醇酯转运蛋白基因突变和基因缺陷导致血浆胆固醇酯转运蛋白含量或活性降低,引起脂蛋白代谢发生显著变化,高密度脂蛋白水平升高,常伴有高 α -脂蛋白血症。胆固醇酯转运蛋白基因变异和脂蛋白代谢异常及动脉粥样硬化的相关研究,已成为脂代谢和冠心病研究热点之一。本文综述了胆固醇酯转运蛋白基因突变及其限制片段长度多态性的研究进展。

[中图分类号] Q7

[文献标识码] A

胆固醇酯转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)的生理功能是介导血浆脂蛋白之间脂质的交换和转运,特别是促进高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的胆固醇酯(cholesterol ester, CE)向极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)转运,在胆固醇逆向转运中发挥重要作用。胆固醇酯转运蛋白基因变异和脂蛋白代谢异常及动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的相关研究,已成为脂代谢和冠心病研究热点之一。CETP基因缺陷和基因突变的研究必将推动人们对脂蛋白代谢异常及As等疾病的相关性研究,使人们的认识深入到分子生物学和分子遗传学水平。

1 胆固醇酯转运蛋白结构和生理功能

胆固醇酯转运蛋白(CETP)为疏水性糖蛋白,相对分子质量约为70 kDa,等电点4.6~5.4,其完整的一级结构为17个氨基酸组成的信号肽和476个氨基酸组成的单条多肽链^[1],含有丰富的非极性氨基酸。与其它载脂蛋白相比,含有更多的疏水性氨基酸(44%)。成熟CETP有4个天冬氨酸N-糖基部位(88、240、341、396位点)。研究表明,CETP的疏水基对维持其结构起着重要作用,而糖基化对CETP的活性形

式的形成是必需的。

人类CETP基因定位于16号染色体长臂(16q12-21),与卵磷脂胆固醇脂酰基转移酶(lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT)基因邻近。CETP基因长度为25 kb,包含16个外显子和15个内含子。

胆固醇酯转运蛋白(CETP)主要在肝、脾、小肠、脂肪组织、肾上腺、胎盘等表达,循环CETP可能来源于肝脏。CETP促进各脂蛋白之间脂质的交换和转运,主要介导HDL中的CE与富含载脂蛋白B的脂蛋白VLDL、LDL之间交换,也可以介导LDL中的CE与乳糜微粒、VLDL中的甘油三酯(triglyceride, TG)之间交换,其中的TG经肝脂酶作用水解,使HDL颗粒缩小。周围组织细胞膜的游离胆固醇与HDL结合后,被LCAT酯化成胆固醇酯,移入HDL核心,并通过CETP转移给VLDL、LDL,再被肝脏的VLDL与LDL受体摄入肝细胞,至此,完成了胆固醇从周围组织经HDL转运到肝细胞的过程,称为胆固醇逆转运。CETP活性区域位于蛋白质羧基端最后26个氨基酸,其分子疏水囊可以捕获CE分子,囊外有疏水氨基酸,这种结构使CETP的“分子臂”末端可进入脂蛋白的核心。其作用方式可能是先形成供体—CETP—受体三元复合物^[2],然后介导供体和受体之间CE与TG的交换。血浆脂蛋白间中性脂肪转运几乎全部依赖CETP,还可介导50%磷脂至HDL或脂蛋白之间磷脂的转运。另外,CETP影响HDL和LDL颗粒大小的分布,是参与HDL代谢和决定HDL水平的重要因素^[3,4]。正常人群中男性血浆CETP水平为 1.50 ± 0.26 mg/L,女性为 1.92 ± 0.52 mg/L。

2 胆固醇酯转运蛋白基因缺陷与脂蛋白异常

[收稿日期] 2003-03-06

[修回日期] 2003-06-05

[作者简介] 王伟,男,1974年出生,湖北省通山县人,临床检验诊断学硕士研究生,主要从事动脉粥样硬化的发病机制研究;电话:027-87317802, E-mail: dwangwu@163.com。刘芳,女,1969年出生,湖北省荆门市人,博士,副教授,研究方向为脂质代谢调节。周新,男,1941年出生,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病和脂代谢,本文通讯作者。

基因缺陷可导致蛋白表达功能的异常,基因缺陷包括基因突变和染色体畸变。基因突变按照基因结构改变可分为点突变、移码突变、缺失突变等类型。CETP 基因缺陷中最主要类型是基因突变,且以基因点突变最为常见,由此产生错义突变和无义突变,也有如基因插入缺失导致的移码突变。CETP 基因缺陷的患者血浆 CETP 浓度活性降低,引起脂蛋白代谢发生显著变化,其中 CETP 介导的含载脂蛋白 B 的脂蛋白中的 TC 与 HDL 中的 CE 交换降低,导致 HDL 中的 CE 堆积,HDL 的质和量发生变化,最显著的变化特征是 HDL 和载脂蛋白 AI 显著升高^[4]。其常见的基因突变有以下几种。

2.1 I14A 突变和 D442G 突变

此两种突变在日本人群中较常见,突变频率高且可能是日本人群中高 α -脂蛋白血症(hyperalphalipoproteinemia, HALP)的主要原因。1989年,Brown等^[3]首次发现一个日本家族伴高 α -脂蛋白血症和CE转运功能缺失,其CETP基因14内含子5'剪接供体位点突变G $\rightarrow$ A(I14A)。Hirano等^[5]通过Nde I核酸内切酶酶切分析聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)产物,171例HALP患者(HDL ≥ 1 g/L)[HDL:高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol)]中6例是纯合子(3.5%),48例是杂合子突变(28.1%),进一步研究512例日本健康人群,发现5例是杂合子(0.98%)。第15外显子错义突变(D442G)主要影响CETP的活性和HDL的水平,即使是杂合子D442G突变也可使血浆HDL水平升高3倍,CETP含量明显下降。CETP基因的D442G突变和I14A突变,在血浆HDL ≥ 0.60 g/L的人群是很常见的突变,突变率随HDL水平的升高而升高,如血浆HDL为0.69~0.79 g/L时突变率为9%,当HDL ≥ 1.20 g/L时突变率则为43%。杂合子的D442G突变对HDL的影响大,提示部分缺陷等位基因过量表达^[6]。

2.2 第9外显子的C $\rightarrow$ T点突变

Tech等^[7]在北美高加索地区首次在一例57岁女性患者发现有CETP缺陷,其血浆胆固醇、HDL水平均增高,血浆CETP活性缺失,且载脂蛋白AI、载脂蛋白E均增高。经双向DNA序列分析,发现836位的核苷酸发生CGA $\rightarrow$ TGA突变,结果使268位的氨基酸由Arg $\rightarrow$ Stop(终止密码)。

2.3 第15外显子的R451Q点突变

胆固醇酯转运蛋白(CETP)一度被认为是高脂血症和冠心病的候选基因。Kakko等^[8]在105名低浓度HDL的冠心病患者和515名随机人群中,采用聚合酶链反应结合单链构象多态性的方法分析CETP基因,发现第15外显子有一个核苷酸突变(G $\rightarrow$ A),导致451位点的Arg $\rightarrow$ Gln。进一步分析随机人群,R451Q突变频率是1.9%,而R451Q突变的男性杂合子对CETP活性的影响比年龄、抽烟、酒精的影响高出27%,该突变的女性杂合子比正常对照组总胆固醇低16%。R451Q突变在男性患者中使其血浆CETP活性增高,在女性患者中使总胆固醇显著降低,用该突变评价冠心病的危险性尚需进一步探讨。

2.4 启动子区域的-69G $\rightarrow$ A点突变

胆固醇酯转运蛋白(CETP)基因突变的研究一般都集中

在CETP外显子、内含子区域。Nagano等^[9]研究中发现启动子区-69G $\rightarrow$ A点突变,在196例HALP(HDL ≥ 1 g/L)中有4例是-69G $\rightarrow$ A突变杂合子,该等位基因在HALP中突变频率为1.02%。结果证明启动子区-69G $\rightarrow$ A突变会使基因转录活性降低,血浆CETP水平降低,HDL水平显著升高,从而导致HALP的发生。

2.5 第1内含子剪接位点突变

Japs等^[10]对台湾HALP患者的DNA序列分析发现,第1内含子有一特别的核苷酸序列,用逆转录聚合酶链反应扩增含有这一特殊序列的cDNA,检测出野生型和突变型,经序列分析是其5'剪切位点向上游移动了4个核苷酸。这种改变导致移码突变和其他氨基酸的表达终止,引起mRNA剪接异常,此突变也是HALP的原因之一。

2.6 两种新的错义突变

胆固醇酯转运蛋白(CETP)缺陷在日本人群中是导致HALP最重要和最常见的原因。Nagano等^[13]在196例HALP(HDL ≥ 1 g/L)中发现两个新的CETP基因突变。这两个新突变都是错义突变,一个是位于第5外显子的L151P突变(CTC $\rightarrow$ CCC),另一个是位于第9外显子的R282C突变(CGC $\rightarrow$ TGC)。两种突变常伴有杂合子D442G突变,但其血浆CETP水平均显著低于D442G杂合子的水平。研究证明,两突变都是使分泌到外周循环的CETP蛋白减少而引起HALP的发生。两种突变在正常情况下罕见,但在高水平HALP中常可见L151P突变,而且在高水平HALP和中度HALP的日本患者中,CETP缺陷分别高达61.7%和31.4%。

到目前为止,CETP基因已经发现大约20种突变,如第2外显子57密码子T $\rightarrow$ C突变,第10外显子密码子309的无义突变(Q309X),第10内含子剪接供体位点突变(GT $\rightarrow$ GG)^[11],第6外显子181密码子点突变(G181X)^[12],第15外显子的I405V突变^[27]等等。

3 胆固醇酯转运蛋白基因多态性

胆固醇酯转运蛋白(CETP)基因在多个位点有多态性,常利用限制性核酸酶酶切片段来检测DNA碱基序列组成的异同,称为限制片段多态性。文献上目前研究较多是CETP基因第1内含子多态性,最近已发现其它一些多态性,下面对常见的几种进行简述。

3.1 胆固醇酯转运蛋白(CETP)基因-629A/C多态性

这是由法国Dachet等^[14]最新发现的一种CETP基因多态性,其位于CETP基因启动子的-629位(CETP-629A/C),可分为629A和629C两型。629A等位基因比629C等位基因具有更低的CETP含量($P < 0.0001$)和更高水平的HDL($P < 0.001$)。用表达荧光素酶的载体掺入777 bp的CETP启动子片段(含有-629A/C位),再转染HepG2细胞,发现A等位基因启动子片段具有更低的荧光活性。通过特异性抗体孵育实验发现,SP1转录因子和SP3转录因子与A等位基因有关。结果表明SP1和/或SP3转录因子可抑制CETP基因启动子活性,而结合C等位基因的核因子,其启动子活性不受影响。

3.2 胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 基因 -971G/A 多态性

Le Goff 等^[15]最近发现 CETP 基因启动子 -971 位多态性 (971G/A), 该位有 Ava I 限制性位点。其多态性与血浆 HDLC 水平和 CETP 浓度有关, GG 基因型具有较低的血浆 HDLC 水平和较高的 CETP 浓度, 而 AA 型则相反。通过对 -971G/A 多态性与 -629A/C 和 Taq I B 多态性的相关性研究, 证明 -971G/A 多态性与后两个多态性相比更能影响血浆 HDLC 水平 ($P=0.0014, 0.0012$), 三者对 CETP 浓度影响无显著性差异。HepG2 细胞短暂转染表明, -971G/A 多态性并不能调节人类 CETP 基因启动子的转录活性。它对血浆 CETP 活性和 HDLC 水平的影响是由于连锁不平衡而导致的功能变异。CETP 基因启动子多态性各异可以进一步解释其特异多态性与血浆 HDLC 水平和浓度之间的关系。

3.3 胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 基因 Taq I B 多态性

胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 基因第 1 内含子多态性可根据 Taq I 内切酶作用位点的有无来划分, 其等位基因为 B1 和 B2, 等位基因 B1 具有限制性内切酶 Taq I 的作用位点, 而等位基因 B2 缺乏此位点, 因此有 3 种基因型: B1B1、B1B2 和 B2B2。通过 PCR 扩增, 在 Taq I 内切酶的作用下, 等位基因 B1 分解为 174 bp 和 361 bp 两个片段, 而等位基因 B2 因无此位点而不能分解。

等位基因 B1 与血浆 CETP 水平升高及活性增强有密切关系。Kark 等^[16]测定 662 例犹太人血浆 CETP 水平及其多态性, 发现基因型 B1B1 血浆 CETP 水平最高, B1B2 次之, B2B2 型最低, 3 组基因型之间有显著性差异 ($P \leq 0.001$), 且不受性别影响。在日本人群中 Kotake 等^[17]报道, 高胆固醇血症利用 Taq I B 多态性分型来研究 3 种基因型对 CETP 活性的影响, 发现 B1B1 型血浆 CETP 水平升高, HDLC 浓度降低, 提示等位基因 B1 与低 HDLC 水平相关。Hsu 等^[18]最近在对 718 名中国台湾人 CETP 的基因 (I14A、D442G 突变和 Taq I B 的多态性) 分析中发现, 基因型为 B1B1、B1B2 和 B2B2 的 HDL 水平分别为 0.50 ± 0.12 、 0.53 ± 0.15 、 0.54 ± 0.16 g/L, 3 组基因型之间有显著性差异 ($P \leq 0.01$), 由此可知等位基因 B1 与低 HDL 水平密切相关。与之相反, 等位基因 B2 却与高 HDL 水平密切相关。等位基因 B2 携带者血浆 CETP 水平降低, 活性减弱, 导致 HDL 内胆固醇酯向 VLDL 和 LDL 转运受阻, 胆固醇酯在 HDL 颗粒内积聚, HDL 颗粒膨大, 血浆 HDL 水平升高。同理, 等位基因 B1 携带者血浆 CETP 水平升高, 活性增强, 加速了 HDL 的胆固醇酯转运, 导致血浆 HDL 水平降低。

等位基因 B1 和 B2 与血浆 CETP 水平及活性、HDL 水平密切相关, 主要是等位基因 B1 通过影响 CETP 水平及活性对 HDL 代谢进行调节, 但在消除 CETP 水平这一干扰因素后统计学分析显示, 等位基因 B1 与低 HDL 水平相关^[16,17]。Broesseau^[19]在 HDL 缺陷患者中研究发现, Taq I B2B2 基因型与 HDLC 和冠心病的关系, 其可使血浆 HDLC 水平升高, 冠心病危险性降低。由此推断, CETP 基因多态性是独立于 CETP 水平外的影响 HDL 水平的因素, 在 As 和冠心病的发生发展中具有重要作用, 但具体机制有待进一步阐明。

胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 基因多态性普遍存在于白种人群, 如北爱尔兰、法国、加拿大及犹太人等, 另外亚洲如中国台湾人也有报道。有人认为, CETP 基因多态性和 CETP 水平与饮酒、吸烟、肥胖、绝经期状态等多种因素有关^[20]。但也有人认为, CETP 基因 Taq I B 多态性不受环境因素影响^[21]。人体实验及转基因实验表明, 环境因素在调节 CETP 基因表达中有重要作用^[22]。人群研究表明, 环境与 CETP 基因多态性对血浆 HDL 水平的作用有一定关系。但在肥胖和/或伴有胰岛素抵抗的人群、肾移植术后, CETP 基因多态性与 HDL 水平关系不具统计学意义^[23]。

综上所述, CETP 基因突变及其多态性是普遍存在于人群中遗传变异。在中国南京和台湾亦有报道^[24,18], 而中国人群 CETP 突变仅限于 D442G、I14A 的初步研究。在各种人群中 CETP 变异多见于日本人群, 中国和日本同属于亚洲黄种人, CETP 基因突变频率是否与日本相近, 不同民族、不同地区之间是否有差异, 都有待于进一步研究。另外 CETP 与 As 的关系现在尚有争议, 可能具有促进和抑制 As 两方面作用^[25-27]。深入分析 CETP 突变患者脂蛋白结构、功能和代谢, 深入研究不同人群 CETP 基因多态性, 有利于揭示 CETP 活性、HDL 水平与冠心病的相关性, 为 As 的防治提供新的方法和途径。

[参考文献]

- [1] Drayna D, Jamagin AS, McLean J, Henzel W, Kohr W, Fielding C, et al. Cloning and sequencing the human cholesteryl ester transfer protein cDNA. *Nature*, 1987, **327**: 632-634
- [2] Wang S, Kussie, Deng L, Tall A. Defective binding of neutral lipids by a carboxyl-terminal deletion mutation of cholesteryl ester transfer protein. *J Biol Chem*, 1995, **270** (2): 612-618
- [3] Brown ML, Inazu A, Hesler CB, Agellon LB, Mann C, Whitlock ME, et al. Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased high-density lipoprotein. *Nature*, 1989, **342**: 448-451
- [4] 汪俊军, 陈大宁, 强宏娟, 张凌, 庄一义, 陈琪. 胆固醇酯转运蛋白基因突变患者低密度脂蛋白亚组颗粒直径增大. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **8** (3): 217-220
- [5] Hirano K, Yamashita S, Funahashi T, Sakai N, Menju M, Ishigami M, et al. Frequency of intron 14 splicing defect of cholesteryl ester transfer protein gene in the Japanese general population-relation to the mutation and hyperalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis*, 1993, **100** (1): 85-90
- [6] Inazu A, Jiang XC, Haraki T, Yagi K, Kamon N, Koizumi J, et al. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by two prevalence mutations. *J Clin Invest*, 1994, **94** (11): 1872-882
- [7] Tech EM, Dolphin PJ, Breckenridge WC, Tan MH. Human plasma CETP deficiency: identification of a novel mutation in exon 9 of the CETP gene in a Caucasian subject from North America. *J Lipid Res*, 1998, **39** (2): 442-456
- [8] Kakko S, Tamminen M, Kesäniemi YA, Savolainen MJ. R451Q mutation in the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene is associated with high plasma CETP activity. *Atherosclerosis*, 1998, **136** (2): 233-240
- [9] Nagano M, Yamashita S, Hirano K, Kujiraoka T, Ito M, Sagehashi Y. Point mutation (-69G→A) in the promoter region of cholesteryl ester transfer protein gene in Japanese hyperalphalipoproteinemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (6): 985-990
- [10] Japs TS, Wu YC, Tso YC, Chiu CY. A novel mutation in the intron 1 splice donor site of the cholesteryl ester transfer protein gene as a cause of hyperalphalipoproteinemia. *Metabolism*, 2002, **51** (3): 394-397
- [11] Sakai N, Santamarina-Fojo S, Yamashita S, Matsuzawa Y, Brewer HB. Exon 10 skipping caused by intron splice donor site mutation in cholesteryl ester transfer protein gene results in abnormal downstream splice site selection. *J Lipid Res*, 1996, **37** (10): 2065-073

- [12] Arai T, Yamashita S, Sakai N, Hirano K, Okada S, Ishigami I, et al. A novel nonsense mutation (G181X) in the human cholesteryl ester transfer protein gene in Japanese hyperalphalipoproteinemic subjects. *J Lipid Res*, 1996, **37** (10): 2 145-154
- [13] Nagano M, Yamashita S, Hirano K, Ito M, Maruyama T, Ishihara M. Two novel missense mutations in the CETP gene in Japanese hyperalphalipoproteinemic subjects: high-throughput assay by Invader assay. *J Lipid Res*, 2002, **43** (7): 1 011-018
- [14] Dacet C, Poirier O, Cambien F, Chapman V, Rous M. New functional promoter polymorphism, CETP/-629, in cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene related to CETP mass and high density lipoprotein cholesterol levels: role of SP1/SP3 in transcriptional regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **20** (2): 507-515
- [15] Le Goff W, Guerin M, Nicaud V, Dacet C, Luc G, Arveiler D. A novel cholesteryl ester transfer protein promoter polymorphism (-971G/A) associated with plasma high-density lipoprotein cholesterol levels: Interaction with the Taq I B and -629C/A polymorphisms. *Atherosclerosis*, 2002, **161** (2): 269-279
- [16] Kark JD, Sinnreich R, Leitersdorf E, Friedlander Y, Shpitzen S, Luc G. Taq I B CETP polymorphism, plasma CETP, lipoproteins, apolipoproteins and sex difference in a Jewish population sample characterized by low HDL cholesterol. *Atherosclerosis*, 2000, **151** (2): 509-518
- [17] Kotake H, Sekikawa A, Tokita Y, Ishigaki Y, Oikawa S. Effect of HMG-CoA reductase inhibitor on plasma cholesteryl ester transfer protein activity in primary hypercholesterolemia: comparison among CETP/Taq I B genotype subgroups. *J Arterioscler Thromb*, 2002, **9** (5): 207-212
- [18] Hsu LA, Ko YL, Hsu KH, Ko YH, Lee Y. Genetic variations in the cholesteryl ester transfer protein gene and high density lipoprotein cholesterol levels in Taiwanese Chinese. *Human Genetics*, 2002, **110** (1): 57-63
- [19] Broeseau ME, O'Connor JJ, Ordovas JM, Collins D, Otvos JD, Massouh T, et al. Cholesteryl ester transfer protein Taq I B2B2 genotype is associated with higher HDL cholesterol levels and lower risk of coronary heart disease end points in men with HDL deficiency: Veterans Affairs HDL Cholesterol Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22** (7): 1 148-154
- [20] Harnuokela ML, Linnamä MJ, Kesäniemi YA, Savolainen MJ. Relation of polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene to transfer protein activity and plasma lipoprotein levels in alcohol drinkers. *Atherosclerosis*, 1994, **110** (1): 35-44
- [21] Weggemans RM, Zock PL, Ordovas JM, Ramos-Galluzzi J, Katan MB. Genetic polymorphism and lipid response to dietary changes in humans. *Eur J Clin Invest*, 2001, **31** (11): 950-957
- [22] Jiang XC, Agellon LB, Walsh A. Dietary cholesterol increases transcription of the human cholesteryl ester transfer protein gene in the transgenic mice: dependence on natural flanking sequences. *J Clin Invest*, 1992, **90** (4): 290-295
- [23] Radeau T, Vohl ML, Houde I, Lachance JG, Noel R, Despres JP. HDL cholesterol and Taq I B cholesteryl ester transfer protein gene polymorphism in renal transplant recipients. *Nephron*, 2000, **84** (4): 333-341
- [24] Zhang Y, Wang J, Qiang H, Li Y, Liu X, Li L. Cholesteryl ester transfer protein levels and gene deficiency in Chinese patients with cardio-cerebrovascular diseases. *Clin Med J*, 2002, **115** (3): 371-374
- [25] 曾武威, 陈保生. 胆固醇酯转运蛋白与动脉粥样硬化. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (3): 262-264
- [26] Ordovas JM, Cupples LA, Corella D, Otvos JD, Osgood D, Martinez A, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein-Taq I B polymorphism with variation in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **20** (1): 323-329
- [27] Kuivenhoven JA, De KP, Boer JM, Smalheer HA, Botma GJ, Seidell JC, et al. Heterogeneity at the CETP gene locus: influence on plasma CETP concentrations and HDL cholesterol levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17** (3): 560-568

(此文编辑 曾学清)