

普罗布考对体内巨噬细胞胆固醇逆转运的作用

倪占玲¹, 王丽霞¹, 赵水平²

(1. 河南省人民医院心内科, 河南省郑州市 450002; 2. 中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 胆固醇逆转运; 胆固醇流出; 动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 测定不同剂量普罗布考干预后小鼠体内胆固醇逆转运效率, 探讨普罗布考影响小鼠体内胆固醇逆转运的机制。**方法** 32 只 C57BL/6 小鼠随机分为 4 组, 给予不同剂量普罗布考(0, 0.1%, 0.5%, 1.0% W/W) 添加饲料饲养 4 周后, 腹腔注射经 ac-LDL 及 ³H-胆固醇处理过的 RAW264.7 小鼠巨噬细胞悬液, 48 小时后测定粪便 ³H-胆固醇含量; 提取肝脏和小肠组织 RNA 及细胞膜蛋白, 分别检测肝脏胆固醇 7 α -羟化酶、B 族 I 型清道夫受体(SR-B I) 和 ABCG5 及小肠 ABCG5 基因与蛋白的表达。**结果** 普罗布考干预各组(0.1%, 0.5%, 1.0%) 小鼠粪便中 ³H 的总含量显著增多; 0.5% 与 1.0% 普罗布考两组之间差异无统计学意义。普罗布考干预后肝脏胆固醇 7 α -羟化酶、ABCG5 mRNA 呈剂量依赖性地表达增多; 肝脏、小肠 ABCG5 mRNA 及其蛋白呈剂量依赖性地表达增加; 0.5% 与 1.0% 普罗布考两组之间差异无统计学意义。普罗布考干预后肝脏 SR-B I 的 mRNA 与蛋白表达没有明显变化。**结论** 普罗布考剂量依赖性地促进小鼠体内巨噬细胞的胆固醇逆转运, 其机制可能是通过上调肝脏胆固醇 7 α -羟化酶、肝脏和小肠 ABCG5 的表达。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effect of Probucol on Macrophage Reverse Cholesterol Transport in Vivo

NI Zhan-Ling¹, WANG Li-Xia¹, and ZHAO Shui-Ping²

(1. Department of Cardiology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450002, China; 2. Department of Cardiology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] Reverse Cholesterol Transport; Cholesterol Reflux; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect and mechanism of probucol on macrophages reverse cholesterol transport in vivo, we quantitated the ³H-contents in feces of mice after 48 hours intraperitoneally injected macrophages, which were labeled with ³H cholesterol. And the gene and protein expression of SR-B I, CYP7 α , ABCG5 in liver and ABCG5 in intestine were evaluated. **Methods** 32 male C57BL/6 mice were randomly divided into four groups and treated with either vehicle or different dosage (0.1%, 0.5%, 1.0% W/W) of probucol respectively for 4 weeks, Then In vivo ³H-cholesterol-labeled and cholesterol-loaded macrophages were injected intraperitoneally into the mice. The appearance of ³H-tracer in feces as free cholesterol or bile acids were monitored 48 hours later. RNA and membrane protein of the liver and intestine were extracted and the gene and protein expression of SR-B I, CYP7 α , ABCG5 in liver and ABCG5 in intestine were quantified with RT-PCR and Western-blot respectively. **Results** The fecal total ³H-cholesterol levels were dose-dependently and significantly higher than those in control group, but there were no significant difference between 0.5% and 1.0% probucol groups. The mRNA expression of liver CYP7A1 were dose-dependently up-regulated in mice treated with probucol compared with those in the control group; The mRNA expression and the protein expression of liver and intestine ABCG5 dose-dependently increased also in mice treated with probucol. No significant difference exists between 0.5% and 1.0% probucol groups. The SR-B I mRNA and protein levels of the liver in mice treated with probucol did not change significantly compared with control mice. **Conclusions** Probucol dose-dependently promoted macrophages RCT in vivo in mice. The possible mechanism was that probucol up regulated the expression of liver CYP7A1 and ABCG5 in liver and intestine.

[收稿日期] 2012-10-18

[基金项目] 河南省科技厅基础与前沿技术研究项目资助(2008039)

[作者简介] 倪占玲, 博士, 主治医师, 主要从事血脂与动脉粥样硬化机制的研究, E-mail 为 nightingale_ni@hotmail.com。通讯作者赵水平, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事血脂学的临床与基础研究, E-mail 为 zhaosp@medmail.com.cn。

巨噬细胞胆固醇逆转运(RCT)是机体排出多余胆固醇的最主要途径,也是机体抗动脉粥样硬化的重要机制之一^[1]。普罗布考可以消退皮肤黄瘤,抑制甚至消退动脉粥样硬化斑块^[2],其促进RCT应该是不容置疑的。但是有研究发现普罗布考抑制了三磷酸腺苷结合盒转运体(ABC)A1介导的细胞胆固醇流出^[3],而不利于胆固醇的逆转运。然而这些结果大多来自体外研究,只能从各个单独的环节解释普罗布考影响RCT。新近有研究提供了普罗布考抑制肝脏ABCA1活性却促进RCT的直接证据^[4],本课题我们采用了相似的方法不仅观察到普罗布考促进体内巨噬细胞RCT^[5],并进一步探讨其中的可能机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物及主要试剂

32只10周龄健康雄性SPF级C57BL/6小鼠,体重22~25g,SPF级饲养房。RAW264.7巨噬细胞株购自中科院上海细胞库。乙酰化低密度脂蛋白(ac-LDL)购自中科院协和生化研究所。普罗布考药粉由河北承德颈复康药业集团提供。应用芬兰WALLAC1409液闪计数器。

1.2 普罗布考干预及小鼠处理

32只10周龄健康雄性C57BL/6小鼠适应1周后随机分为4组,给予不同剂量普罗布考(0,0.1%,0.5%,1.0%W/W)添加普通饲料饲养。4周后,予以腹腔注射制备好的同位素标记细胞悬液(0.5mL/鼠),之后单笼饲养48h。

1.3 粪便脂质提取及放射活性测定

收集单笼饲养0~48h小鼠所有粪便,用镊子拣取至EP管中,称重(粪便净重)将粪便转移至研钵中(理想的粪便浓度为1.6g/14mL溶剂,相当于114g/L)加入50%乙醇溶解粪便使浓度为114g/L,充分混匀1~2min,取300μL混匀液至20mL液闪瓶中,加入10mL的闪烁液,振荡混匀,过夜;第二天再振荡液闪瓶,并进行液闪计数,计算粪便总的放射活性,及占注射总量的百分比。

1.4 引物设计

B族I型清道夫受体(SR-BI)引物:上游:5'-CCG CAC AGT TGG TGA GAT CC-3',下游:5'-TTC TGA CAA CAC AGG GTC GGC -3';PCR扩增片段长度为550bp。

7α-羟化酶引物:上游:5'-AGG ACT TCA CTC TAC ACC-3',下游:5'-GCA GTC GTT ACA TCA TCC -3';PCR扩增片段长度为453bp。

ABCG5引物:上游:5'-TGC CCT TTC TGA GTC CAG AG -3',下游:5'-GTG CTC TTT CAA TGT TCT CCA G -3',PCR扩增片段长度为1029bp。

建立稳定的反应程序后,对不同于干预组小鼠肝脏/小肠组织RNA进行差异表达检测。应用Gel Doc 2000凝胶分析系统(Bio Rad公司)扫描分析,对电泳凝胶进行光密度扫描,并分别计算CYP7α、ABCG5、SR-BI与内对照GAPDH的OD比值,将表达量化。

1.5 三磷酸腺苷结合盒转运体G5和SR-BI蛋白表达

采用Western blot法印迹检测。

1.6 统计学分析

所有实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均输入SPSS 11.5统计软件包进行统计分析,对主要指标进行正态性检验,药物干预前后比较采用配对资料t检验,采用单因素方差分析来进行4组间比较。各指标间的相关关系采用Pearson相关分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性。主要实验数据来自3次重复实验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 48h后各组小鼠肝脏及粪便中³H的含量

腹腔注射标记细胞48h后肝脏及粪便中³H的含量(表1)。48h后各普罗布考干预组小鼠肝脏中³H的含量较对照组减少($P < 0.05$),降幅分别为-6.5%,-15.6%,-16%;0.5%与1.0%普罗布考两组之间差异无显著性;粪便中³H的总含量显著增多($P < 0.01$),增幅分别为1.05,1.74,1.75倍,粪便固醇与胆汁中³H的含量亦显著增多($P < 0.05$;表1),0.5%与1.0%普罗布考两组间无统计学差异。

2.2 普罗布考干预后肝脏SR-BI、胆固醇7α-羟化酶、ABCG5 mRNA的表达情况

肝组织SR-BI mRNA在对照组及0.1%、0.5%、1.0%普罗布考组的表达4组间比较差异无显著性。CYP7α1在4组的表达呈剂量依赖性增加,ABCG5在4组的表达亦呈剂量依赖性增加;与对照组比较,各组差异有显著性($P < 0.05$);与0.1%普罗布考组比较,0.5%、1.0%普罗布考组差异有显著性($P < 0.05$;表2和图1)。

2.3 肝脏CYP7α1,ABCG5,SR-BI的蛋白表达情况

经Western blot的半定量分析,CYP7α1蛋白在对照组及0.1%、0.5%、1.0%普罗布考组小鼠肝组织的表达呈剂量依赖性增加;ABCG5在4组的表达亦呈剂量依赖性增加;与对照组比较,各组差异有

显著性 ($P < 0.05$); 与 0.1% 普罗布考组比较, 0.5%、1.0% 普罗布考组差异有显著性 ($P < 0.05$;

表 3 和图 2); SR-B I 蛋白在小鼠肝组织的表达 4 组间比较差异无显著性。

表 1. 各组小鼠肝脏和粪便中³H 胆固醇分布情况 ($n = 8$)

Table 1. ³H cholesterol distribution of these mice liver and feces

分 组	肝脏 ³ H	粪便固醇 ³ H	粪便胆汁酸 ³ H	粪便总 ³ H
对照组	1.86 ± 0.01	0.77 ± 0.02	0.59 ± 0.02	1.37 ± 0.04
0.1% 普罗布考组	1.65 ± 0.05 ^a	1.27 ± 0.03 ^a	1.54 ± 0.02 ^a	2.81 ± 0.04 ^a
0.5% 普罗布考组	1.57 ± 0.03 ^{ab}	1.68 ± 0.01 ^{ab}	2.07 ± 0.04 ^{ab}	3.75 ± 0.03 ^{ab}
1.0% 普罗布考组	1.56 ± 0.02 ^{ab}	1.78 ± 0.03 ^{ab}	2.08 ± 0.04 ^{ab}	3.79 ± 0.07 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 0.1% 普罗布考组比较。

表 2. SR-B I, CYP7 α 1, ABCG5 mRNA 在肝组织的表达

Table 2. CYP7 α 1, ABCG5, SR-B I mRNA expression in the mice liver after probucol treated

分 组	SR-B I	CYP7 α 1	ABCG5
对照组	0.46 ± 0.01	0.51 ± 0.02	0.45 ± 0.02
0.1% 普罗布考组	0.46 ± 0.02	0.68 ± 0.01 ^a	0.64 ± 0.02 ^a
0.5% 普罗布考组	0.45 ± 0.03	0.96 ± 0.02 ^{ab}	0.86 ± 0.04 ^{ab}
1.0% 普罗布考组	0.47 ± 0.02	0.98 ± 0.04 ^{ab}	0.85 ± 0.03 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 0.1% 普罗布考组比较。

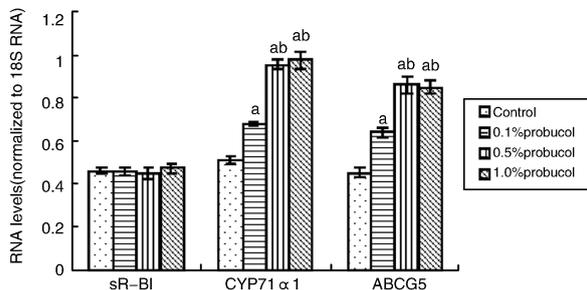
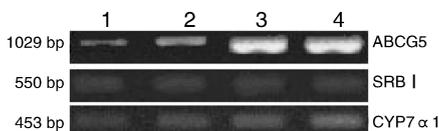


图 1. SR-B I, CYP7 α 1, ABCG5 mRNA 在肝组织的表达 ($n = 8$) 上图为 SR-B I, CYP7 α 1, ABCG5 mRNA 在小鼠肝脏表达的电泳图, 下图为半定量分析图, 表格列出半定量分析数值。1 为对照组, 2~4 分别为 0.1%、0.5% 和 1.0% 普罗布考组。a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 0.1% 普罗布考组比较。

Figure 1. CYP7 α 1/ABCG5/SR-B I mRNA expression in the mice liver after probucol treatment

2.4 普罗布考干预后小肠 ABCG5 mRNA 与蛋白的表达

小肠 ABCG5 mRNA 及蛋白在对照组及 0.1%、0.5%、1.0% 普罗布考组的表达量均呈剂量依赖性增加, 与对照组比较, 0.1%、0.5%、1% 普罗布考组的表达量差异有显著性 ($P < 0.05$); 与 0.1% 普罗布

考组比较, 0.5%、1% 普罗布考组差异有显著性 ($P < 0.05$; 表 4 和图 3)。

表 3. 普罗布考干预后小鼠肝脏 CYP7 α 1, ABCG5, SR-B I 蛋白的表达

Table 3. CYP7 α 1, ABCG5, SR-B I protein expression in the mice liver after probucol treated

分 组	CYP7 α 1	ABCG5	SR-B I 蛋白
对照组	0.36 ± 0.04	0.45 ± 0.02	0.45 ± 0.01
0.1% 普罗布考组	0.55 ± 0.03 ^a	0.61 ± 0.02 ^a	0.44 ± 0.04
0.5% 普罗布考组	0.85 ± 0.03 ^{ab}	0.95 ± 0.04 ^{ab}	0.44 ± 0.03
1.0% 普罗布考组	0.86 ± 0.04 ^{ab}	0.96 ± 0.03 ^{ab}	0.45 ± 0.02

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 0.1% 普罗布考组比较。

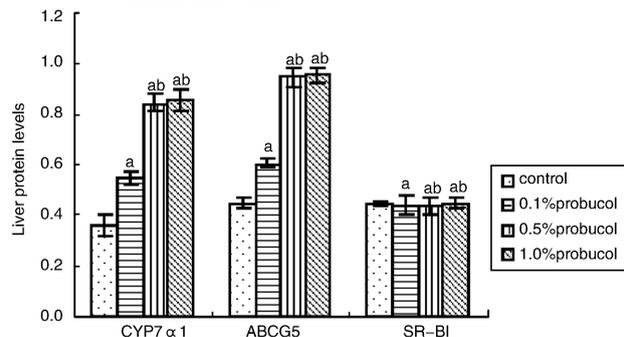
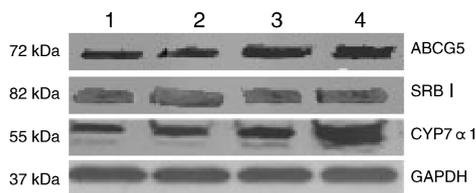


图 2. 普罗布考干预后小鼠肝脏 CYP7 α 1, ABCG5, SR-B I 蛋白的表达 ($n = 3$) 上图为 CYP7 α 1, ABCG5, SR-B I 蛋白在小鼠肝脏表达的电泳图, 下图为半定量分析图, 表格列出半定量分析数值。1 为对照组, 2~4 分别为 0.1%、0.5% 和 1.0% 普罗布考组。a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 0.1% 普罗布考组比较。

Figure 2. CYP7 α 1, ABCG5, SR-B I protein expression in the mice liver after probucol treatment

表 4. ABCG5 mRNA 及蛋白在小肠的表达

Table 4. ABCG5 mRNA/protein expression in the mice intestine tenue

分 组	ABCG5 mRNA	ABCG5 蛋白
对照组	0.41 ± 0.02	0.45 ± 0.02
0.1% 普罗布考组	0.6 ± 0.04 ^a	0.59 ± 0.03 ^a
0.5% 普罗布考组	0.78 ± 0.03 ^{ab}	0.76 ± 0.04 ^{ab}
1.0% 普罗布考组	0.79 ± 0.03 ^{ab}	0.78 ± 0.03 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 0.1% 普罗布考组比较。

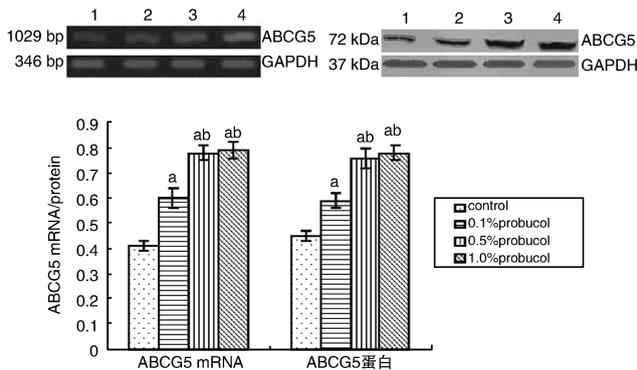


图 3. ABCG5 mRNA 及蛋白在小肠的表达 ($n = 8$) 上图为 ABCG5 mRNA 及蛋白在小鼠小肠表达的电泳图, 下图为半定量分析图, 表格列出半定量分析数值。1 为对照组, 2~4 分别为 0.1%, 0.5%, 1.0% 普罗布考组。a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 0.1% 普罗布考组比较。

Figure 3. ABCG5 mRNA/protein expression in the mice intestine tenue

3 讨论

胆固醇逆转运是机体排出过多胆固醇的唯一途径, 也是目前研究认为机体抗动脉粥样硬化最重要的机制之一^[1]。我们发现普罗布考剂量依赖性增加巨噬细胞来源的胆固醇经肝脏至粪便的排出量, 小鼠体内巨噬细胞 RCT 效率显著提高。

巨噬细胞 RCT 的主要过程包括 5 个步骤^[1]: ①巨噬细胞内过多的胆固醇经转运子介导而流出, 转移至 HDL; ②LCAT 对 HDL 携带的游离胆固醇的酯化及 HDL 胆固醇酯在 CETP 作用下与含 apoB 脂蛋白的甘油三酯进行互换; ③ HDL 随血液循环至肝脏, 与肝细胞表面 HDL 受体 (SR-B I) 结合, 其中胆固醇被选择性摄取; ④肝内胆固醇在胆固醇 7 α -羟化酶的作用下转化成为胆汁酸盐, 经由胆道排放至小肠; ⑤小肠内由于 ABCG5/ABCG8 及 NPC1 样蛋白的作用, 未被重吸收的胆固醇及胆汁酸随粪便排

出体外。RCT 是一个复杂的动态平衡过程, 涉及到多种酶, 受体及蛋白转运子, 在胆固醇流出、酯化、转运、清除任一环节的变化均可影响胆固醇逆转运的速率和效率。前期细胞学研究我们已经发现普罗布考通过修饰血中胆固醇转运蛋白及巨噬细胞 ABC 结合转运子而促进巨噬细胞胆固醇流出^[6]。普罗布考是一种强力降脂药。实验中我们首先观察到, 普罗布考摄入 4 周后小鼠的血清脂质谱发生了明显的变化, 血清 HDLC 显著下降, 但粪便中³H-胆固醇的排出却明显增加。胆固醇分泌至胆汁并最终到粪便排泄, 巨噬细胞 RCT 才有意义。我们测定了小鼠肝脏及粪便中的同位素放射活性, 发现普罗布考干预组小鼠肝脏脂质的放射活性较对照组剂量依赖性明显减少, 粪便中总的脂质放射活性显著提高, 其中胆汁酸来源的占有更大比例 (表 1), 同时我们测定出胆固醇 7 α -羟化酶 mRNA 表达上调 (见图 1)。肝脏胆固醇 7 α -羟化酶是控制从胆固醇合成胆汁酸的限速酶。临床研究发现打破胆汁酸肝肠循环促使胆汁酸合成增加, 同时肝细胞内胆固醇的消耗, 促使其摄取循环中胆固醇, 血浆 LDLC 降低^[7]。胆固醇 7 α -羟化酶基因敲除, 导致小鼠肝脏与血管壁胆固醇大量积聚^[8], C57BL/6J 小鼠原本是一种容易致动脉粥样硬化的动物模型, 当转基因表达胆固醇 7 α -羟化酶时, 肝脏脂质平衡得到维持, 血管壁得到保护, 未发生动脉粥样硬化^[9]。我们发现普罗布考上调胆固醇 7 α -羟化酶表达, 同时粪便中胆汁酸来源的脂质放射活性显著提高。普罗布考促进胆固醇由粪便排出, 这应该是普罗布考抗动脉硬化的主要机制之一。

尽管有研究发现普罗布考可以上调兔肝脏 SR-B I 的表达^[10], 人类 HepG2 细胞在普罗布考干预后 SR-B I 表达亦明显增加^[11], 我们却没有观察到普罗布考对小鼠肝脏 SR-B I 表达量的影响, 这与 Rinninger 等^[12]的研究结果相似。他们发现普罗布考干预 C57BL/6 小鼠后, 虽然不上调肝细胞 HDL 受体 SR-B I 表达, 但是 SR-B I 结合能力, 对 HDL 中胆固醇酯的摄取增强。最近的研究提示普罗布考对 SR-B I 表达的影响存在种属差异性^[13] 普罗布考上调兔子及人类肝细胞 SR-B I 的表达, 而对小鼠的 SR-B I 表达无明显影响。

随着研究的不断深入, 对 RCT 机制的了解日益完善。ABCG5/G8 蛋白在肝脏和小肠细胞内质网中形成异源二聚体, 主要功能是促使胆固醇和其它固醇 (如植物固醇) 转运到胆汁, 并抑制小肠对胆固醇

的重吸收^[14],而对 RCT 起着重要的作用。有研究发现^[15]人结肠腺癌细胞 Caco-2 中 ABCG5/G8 的表达上调后显著增强细胞内胆固醇的排出。我们发现普罗布考干预后小鼠肝脏和小肠 ABCG5 的表达呈剂量依赖性增高,与小鼠粪便中放射标记的游离胆固醇及胆汁酸的增多是吻合的。上调肝脏和小肠 ABCG5 的表达,促使胆固醇经胆汁经小肠的分泌是普罗布考促进体内 RCT 的另一重要机制。

[参考文献]

[1] 廖端芳,覃丽. 小凹及小凹蛋白 1:胆固醇逆向转运与炎症应答的共同分子平台[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(5): 385-392.

[2] Inagaki M, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M, et al. Effect of Probuco on Antioxidant Properties of HDL in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(7): 643-656.

[3] 朴美璇,孔俭. 联合他汀类与普罗布考抗动脉硬化斑块的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(05): 1 228-230.

[4] Yamamoto S, Tanigawa H, Li X, et al. Pharmacologic suppression of hepatic ATP-binding cassette transporter 1 activity in mice reduces high-density lipoprotein cholesterol levels but promotes reverse cholesterol transport [J]. *Circulation*, 2011, 124(12): 1 382-390.

[5] 倪占玲,赵水平,彭道泉,等. 体内巨噬细胞来源的胆固醇逆转效率监测方法[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(12): 937-939.

[6] 倪占玲,黄改荣,赵水平. 普罗布考干预后小鼠血清对巨噬细胞胆固醇流出的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(2): 144-148.

[7] 毛伟丽,严鹏科,汪江波. 阿司匹林、阿托伐他汀联合普罗布考治疗颈动脉粥样硬化 54 例[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(4): 5 517-518.

[8] Erickson SK, Lear SR, Deane S, et al. Hypercholesterolemia and changes in lipid and bile acid metabolism in male and female cyp7A1-deficient mice[J]. *J Lipid Res*, 2003, 44(5): 1 001-009.

[9] Miyake JH, Duong-Polk XT, Taylor JM, et al. Transgenic Expression of Cholesterol-7 α Hydroxylase Prevents Atherosclerosis in C57BL/6J Mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(1): 121-126.

[10] 郝菲,陶建,刘雅,等. 整合素 β 1 对泡沫细胞形成的影响及其机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(1): 28-31.

[11] Hirano KI, Ikegami C, Tsujii KI, et al. Probuco enhances the expression of human hepatic scavenger receptor class B type I, possibly through a species-specific mechanism [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(11): 2 422-427.

[12] Rinninger Franz, Wang Nan, Ramakrishnan Rajasekhar, et al. Probuco Enhances Selective Uptake of HDL-Associated Cholesteryl Esters In Vitro by a Scavenger Receptor B-I - Dependent Mechanism [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(5): 1 325-332.

[13] Ken-ichi Hirano, Chiaki Ikegami, Ken-ichi Tsujii, et al, Probuco Enhances the Expression of Human Hepatic Scavenger Receptor Class B Type I, Possibly Through a Species-Specific Mechanism [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(11): 2 422-427. 2005.

[14] Yu L, Li-Hawkins J, Hammer RE, et al. Over expression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(5): 671-680.

[15] 王佐,胡艳,宋砚明,等. 苦瓜蛋白 MD28 对 Caco-2 细胞胆固醇排出及 ABCG5 和 ABCG8 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(10): 811-814.

(此文编辑 李小玲)