

本文引用: 温元元, 薛俊莉, 刘伯言, 等. 氢分子增强高密度脂蛋白介导的胆固醇排出功能: 从动物实验到临床试验[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(11): 996-1000. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.11.012.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-11-0996-05

氢分子增强高密度脂蛋白介导的胆固醇排出功能: 从动物实验到临床试验

温元元¹, 薛俊莉¹, 刘伯言¹, 秦树存²

(1. 山东第一医科大学第二附属医院中心实验室, 山东省泰安市 271000; 2. 山东第一医科大学基础医学研究所, 山东省泰安市 271000)

[摘要] 高密度脂蛋白(HDL)具有介导胆固醇逆向转运、抗氧化等作用,从而抑制动脉粥样硬化。在代谢综合征、糖尿病、吸烟等情况下, HDL发生氧化修饰, HDL相关酶活性降低,导致其功能减弱。维生素E等抗氧化剂能减少HDL氧化修饰,增强HDL相关酶如对氧磷酶1等活性,但其长期使用的安全性有待验证。氢分子作为一种新型抗氧化剂,在多种氧化炎症性疾病中均发挥良好的作用。本课题组一直致力于氢分子与动脉粥样硬化性心血管疾病的研究,发现氢分子能提高代谢综合征和高胆固醇血症动物和人的血浆高密度脂蛋白胆固醇水平,增强HDL相关酶活性及其介导的胆固醇排出功能。本文就氢分子对HDL生物学效应的动物实验和临床试验进行综述。

[关键词] 氢分子; 高密度脂蛋白; 胆固醇排出; 动物实验; 临床试验

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

Hydrogen molecule enhances high density lipoprotein-mediated cholesterol efflux: from animal experiments to clinical trials

WEN Yuanyuan¹, XUE Junli¹, LIU Boyan¹, QIN Shucun²

(1. Center Laboratory, Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Taian, Shandong 271000, China; 2. Institute of Basic Medicine, Shandong First Medical University, Taian, Shandong 271000, China)

[ABSTRACT] **Aim** High density lipoprotein (HDL) has the functions of mediating reverse cholesterol transport and anti-oxidation, thereby inhibiting atherosclerosis. In the case of metabolic syndrome, diabetes, smoking, etc., HDL undergoes oxidative modification, and the activity of HDL-related enzymes decreases, resulting in weakened functions. Antioxidants such as vitamin E can reduce the oxidative modification of HDL and enhance the activity of HDL-related enzymes such as paraoxonase 1, but their long-term safety remains to be verified. Hydrogen molecule, as a novel antioxidant, plays a good role in a variety of oxidative inflammatory diseases. Our research group has been devoted to the research of hydrogen molecule and atherosclerotic cardiovascular disease, and found that hydrogen molecule can increase the plasma high density lipoprotein cholesterol level in animals and humans with metabolic syndrome and hypercholesterolemia, and enhance the activity of HDL-related enzymes and its mediated cholesterol efflux function. This article reviews the animal experiments and clinical trials of the biological effects of hydrogen molecule on HDL.

[KEY WORDS] hydrogen molecule; high density lipoprotein; cholesterol efflux; animal experiment; clinical trial

低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平异常增高时,携带大量胆固醇的LDL颗粒进入动脉内膜,继而形成As斑块,成为动脉粥样硬化(ath-

erosclerosis, As)发生发展的关键事件。作为胆固醇逆向转运(reverse transport cholesterol, RCT)的主要载体^[1],高密度脂蛋白(high density lipoprotein,

[收稿日期] 2021-08-27

[修回日期] 2022-03-22

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81770855);山东第一医科大学学术提升计划基金项目(2019QL010)

[作者简介] 温元元,硕士研究生,主要研究方向为氢医学与动脉粥样硬化,E-mail:yuanwen1996@163.com。通信作者 秦树存,教授,博士研究生导师,主要研究方向为氢生物医学与心血管代谢性疾病,E-mail:scqin@sdfmu.edu.cn。

HDL)可以将主动脉 As 斑块中的胆固醇以高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)形式运送到肝脏并外排至肠道,从而抑制 As 甚至促进 As 斑块消退^[2]。研究表明,人群中高水平 HDLC 与心血管疾病风险降低有关^[3]。RCT 及 HDLC 水平依赖于 HDL 介导的胆固醇排出功能。HDL 上除了有大量胆固醇外,还携带大量磷脂和抗氧化酶如对氧磷酶 1(paraoxonase-1, PON-1)、卵磷脂胆固醇酯酰基转移酶(lecithin-cholesterol acyl-transferase, LCAT)等,以降解促炎脂质^[4-7]。然而,在代谢综合征、糖尿病、香烟烟雾、空气细颗粒物等情况下,HDL 磷脂等组分被氧化修饰^[8-12],HDL 抗氧化成分 PON-1 等也会随之发生改变^[13-14]。经过氧化修饰的 HDL,其介导的胆固醇外排功能显著降低^[15-16]。研究表明,服用维生素 E 等抗氧化剂能抑制 HDL 氧化修饰,升高血浆 HDLC 水平,增强 HDL 相关酶 PON-1 活性^[17-18]。然而,服用维生素 E 有增加 As 发生的风险^[19-20]。因此,防止 HDL 氧化修饰,需要寻找一种新型的无副作用的抗氧化剂。

10 余年来,氢分子作为新型抗氧化剂,其生物医学效应在糖尿病^[21]、缺血再灌注^[22-23]、肿瘤^[24]、神经损伤^[25]、心血管病^[26]等多种疾病中得到验证。2020 年,氢氧混合吸入疗法($H_2 : O_2$ 为 66.7% : 33.3%)被列入“新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)”,用于降低重症新型冠状病毒肺炎患者的肺部炎症,改善其肺功能^[27]。动物实验和临床试验结果显示,氢分子升高 HDLC 水平,特别是增强 HDL 相关酶活性,增强 HDL 介导的胆固醇排出功能,可用于防治心血管疾病。本文就代谢综合征、高胆固醇血症、As 等疾病中氢分子对 HDL 生物学效应的动物实验和临床试验展开综述。

1 动物实验中氢分子对 HDL 的生物学效应

在动物实验中,氢分子对 HDL 的效应最早是在 2012 年由 Zong 等^[28]发现的,通过给金黄地鼠腹腔注射富氢盐水 4 周后,其血浆 HDL 显示出更强的胆固醇排出功能;该研究首次发现氢分子能增强 HDL 介导的胆固醇排出功能,然而,此次研究并未深入探讨氢分子增强 HDL 介导胆固醇排出的确切途径。2015 年,Zong 等^[29]进一步应用³H 同位素标记胆固醇,以探究氢分子增强 HDL 介导胆固醇排出的途径,将选取的胆固醇酯转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)基因敲除小鼠放入香烟烟雾中暴露 12 周,最后 4 周腹腔注射富氢生理盐水,结

果显示,香烟烟雾暴露后,肝脏、胆汁和粪便中的³H 浓度分别降低了 17%、35% 和 48%,而富氢盐水干预后肝脏、胆汁和粪便中的³H 浓度增加。胆汁酸是胆固醇代谢产物之一,经肝脏外排至肠道,这也是 RCT 的重要步骤^[30],整个过程需要脂质转运体 ATP 结合盒转运体 G5(ATP binding cassette transporter G5, ABCG5)、ABCG8 介导。氢分子是否通过增加 ABCG5、ABCG8 表达以促进胆汁酸外排,仍然需要进一步研究。

Song 等^[31]首次报道富氢水可增强高脂饮食诱导的载脂蛋白 E 基因敲除(apolipoprotein E gene knocked-out, ApoE^{-/-})小鼠血浆 PON-1 活性。2021 年,Liu 等^[32]给大鼠吸入含 4% 氢气的氢氧混合气,10 周后,血浆中脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)、PON-1 和 LCAT 等活性升高,1-棕榈酰基-2-戊二酰基-SN-甘油-3-磷脂酰胆碱(1-palmitoyl-2-glutaroyl-SN-glycero-3-phosphatidylcholine, PGPC)、1-棕榈酰基-2-(9-氧代壬酰基)-SN-甘油-3-磷脂酰胆碱[1-palmitoyl-2-(9-oxononanoyl)-SN-glycero-3-phosphatidylcholine, PONPC]等氧化磷脂水平降低。LCAT 是 HDL 成熟过程必不可少的酶,LCAT 活性增强可升高 HDL 水平。表明氢分子可能直接中和 HDL 被氧化修饰的磷脂,从而提高 HDL 相关酶如 Lp-PLA2、PON-1 和 LCAT 等的活性。然而,在牙周炎大鼠模型中,没有观察到氢分子提高 HDL 水平的生物学作用^[33]。

氢分子对 HDL 生物学效应的动物实验见表 1。

2 临床试验中氢分子对 HDL 的生物学效应

Kajiyama 等^[34]报道富氢水改善 2 型糖尿病或葡萄糖耐量受损患者的脂质和葡萄糖代谢,患者摄入富氢水 8 周后,血清 HDLC 水平没有显著改变;尽管此次研究没有观察到理想的结果,但氢分子对人体 HDL 生物学效应的观察是前瞻性的。2010 年,Nakao 等^[35]招募 20 名代谢综合征患者,摄入富氢水 8 周后血浆 HDLC 水平显著升高,氢分子提高人体 HDLC 的生物学效应首次在代谢综合征人群中被证明。为证实氢分子升高人体 HDL 相关酶活性及介导胆固醇排出功能,2013 年,Song 等^[36]开展代谢综合征人群队列试验,患者摄入富氢水 10 周后,血清 HDLC 水平和 PON-1 活性并无改变;值得注意的是,与富氢水摄入前相比,富氢水摄入后患者的血清 HDL 显示出更强的胆固醇排出功能,然而,氢分子

增强 HDL 介导的胆固醇排出功能靶点仍然不明确。2015 年, Song 等^[37] 招募 68 名未经治疗的高胆固醇血症患者, 患者摄入富氢水 10 周后, HDL 相关酶 LCAT 活性无显著改变, 但血浆前 β -高密度脂蛋白 (pre- β -high density lipoprotein, Pre- β -HDL) 升高。Pre- β -HDL 为 HDL 前体, 成熟过程中需要脂质转运体 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette trans-

porter A1, ABCA1) 参与。氢分子是否通过促进 ABCA1 表达来升高 Pre- β -HDL, 从而增强 HDL 介导的胆固醇排出功能, 仍然需要进一步探究。Korovljević 等^[38] 的研究结果提示, Pre- β -HDL 可能是氢分子增强 HDL 介导胆固醇排出功能的靶点之一。氢分子对 HDL 生物学效应的临床试验见表 2。

表 1. 动物实验中氢分子对 HDL 的生物学效应

Table 1. Biological effects of hydrogen molecule on HDL in animal experiments

期刊及年份	受试鼠	干预方式	干预时间	氢对 HDL 的生物学效应
Atherosclerosis(2012)	ApoE ^{-/-} 小鼠	富氢盐水, 腹腔注射	4 周	血浆 PON-1 活性增强
Metabolism(2012)	金黄地鼠	富氢盐水, 腹腔注射	4 周	HDLC 水平无显著改变, HDL 介导的胆固醇排出功能增强
Lipids Health Dis(2015)	CETP 转基因小鼠	富氢盐水, 腹腔注射	4 周	HDLC 水平升高, HDL 介导的胆固醇排出功能增强
Nutrients(2017)	Fisher 大鼠	富氢水, 口服	12 周	HDLC 水平无改变
Exp Ther Med(2020)	Sprague-Dawley 大鼠	富氢盐水, 灌胃	80 天	HDLC 水平升高
Life Sci(2021)	Sprague-Dawley 大鼠	氢氧混合气, 吸入	10 周	Lp-PLA2、PON-1 和 LCAT 活性增强

表 2. 临床试验中氢分子对 HDL 的生物学效应

Table 2. Biological effects of hydrogen molecule on HDL in clinical trials

期刊及年份	受试者	干预方式	干预时间	氢对 HDL 的生物学效应
Nutr Res(2008)	2 型糖尿病和糖耐量受损患者	富氢水, 口服	8 周	HDLC 无显著改变
J Clin Biochem Nutr(2010)	代谢综合征患者	富氢水, 口服	8 周	HDLC 水平升高
J Lipid Res(2013)	代谢综合征患者	富氢水, 口服	24 周	HDLC 水平、PON-1 活性无改变, HDL 介导的胆固醇排出功能增强
J Clin Endocrinol Metab(2015)	高胆固醇血症患者	富氢水, 口服	10 周	Pre- β -HDL、HDL3-磷脂水平升高, HDL 介导的胆固醇排出功能增强
Clin Res Hepatol Gastroenterol(2019)	非酒精性脂肪性肝病患者	富氢水, 口服	4 周	HDLC 水平无改变

3 总结及展望

动物实验和临床试验都证明, 氢分子可通过降低氧化磷脂水平、增强 HDL 相关酶如 PON-1、Lp-PLA2 等活性以防止 HDL 被氧化修饰。另外, 氢分子还能升高血浆 Pre- β -HDL 水平, 促进肝脏胆汁酸外排至肠道; 该作用是否通过增强 RCT 相关蛋白 ABCA1、ABCG5、ABCG8 的表达而实现, 仍然不明确。

目前, 大部分研究都聚焦于氢分子对 HDLC 水平和 HDL 相关酶活性的影响, 缺乏氢分子对 HDL

结构影响的研究。此外, 动物和人群的氢干预方式并不相同, 人群使用富氢水, 动物使用富氢盐水、富氢水或氢气吸入; 不同氢干预方式对 HDL 的生物学效应可能也存在差异。现已开展的氢分子对 HDL 的生物学效应研究, 人群试验局限于糖尿病、代谢综合征和高胆固醇血症, 试验样本数量不足, 现有证据不足以完全揭示氢分子对 HDL 功能的影响, 也不足以证明氢分子抗氧化效应在心血管代谢性疾病人群中的普遍性。因此, 有必要设计大样本前瞻性人群试验, 以验证氢分子对 HDL 的生物学效应。截至目前, 尚未发现氢分子对动物和人体的不良反

应。氢分子作为一种无毒、安全的新型抗氧化剂,在心血管疾病防治方面具有很好的临床应用前景。

[参考文献]

- [1] OUMET M, BARRETT T J, FISHER E A. HDL and reverse cholesterol transport[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10): 1505-1518.
- [2] BARRETT T J, DISTEL E, MURPHY A J, et al. Apolipoprotein AI promotes atherosclerosis regression in diabetic mice by suppressing myelopoiesis and plaque inflammation [J]. *Circulation*, 2019, 140(14): 1170-1184.
- [3] GORDON D J, PROBSTFELD J L, GARRISON R J, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies[J]. *Circulation*, 1989, 79(1): 8-15.
- [4] 周黎, 李俊宜, 何平平, 等. 高密度脂蛋白结构、代谢和功能研究新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(10): 911-916.
ZHOU L, LI J Y, HE P P, et al. New progress in the study of structure, metabolism and function of high density lipoprotein[J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(10): 911-916.
- [5] VAN DER VORST E P C. High-density lipoproteins and apolipoprotein A1[J]. *Subcell Biochem*, 2020, 94: 399-420.
- [6] 李博洁, 张彩平, 龙石银. 高密度脂蛋白亚类与心血管疾病的现状分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(12): 1080-1086.
LI B J, ZHANG C P, LONG S Y. Analysis of high density lipoprotein subclasses and cardiovascular diseases [J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(12): 1080-1086.
- [7] 商亮, 曹佳, 喻红. 对氧磷酶 1 在高密度脂蛋白结构与功能中的意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(12): 1219-1222.
SHANG L, CAO J, YU H. Role of paraoxonase 1: implication in the structure and function of high density lipoprotein[J]. *Chin J Arterioscler*, 2015, 23(12): 1219-1222.
- [8] SHEN S Q, CHANG H, WANG Z X, et al. The acute effects of cigarette smoking on the functional state of high density lipoprotein [J]. *Am J Med Sci*, 2018, 356(4): 374-381.
- [9] SRIVASTAVA R A K. Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 440(1-2): 167-187.
- [10] STADLER J T, MARSCHE G. Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism and function[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 8985.
- [11] VANDER HOORN S, MURRAY K, NEDKOFF L, et al. Long-term exposure to outdoor air pollution and risk factors for cardiovascular disease within a cohort of older men in Perth[J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0248931.
- [12] 赵小杰, 喻红. “失功能”HDL 与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(3): 185-191.
ZHAO X J, YU H. Dysfunctional high density lipoprotein and atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(3): 185-191.
- [13] 司艳红, 邵波, 赵敏, 等. 高密度脂蛋白组分修饰参与动脉粥样硬化发生发展的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(12): 1089-1094.
SI Y H, SHAO B, ZHAO M, et al. Research progress on the modification of high density lipoprotein components in atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(12): 1089-1094.
- [14] BACCETTI T, FERRETTI G, CARBONE F, et al. Dysfunctional high-density lipoprotein: the role of myeloperoxidase and paraoxonase-1 [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(14): 2842-2850.
- [15] PIRILLO A, CATAPANO A L, NORATA G D. Biological consequences of dysfunctional HDL[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(9): 1644-1664.
- [16] Rosenson R S, Brewer H B J R, Ansell B J, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(1): 48-60.
- [17] JEON S M, PARK Y B, KWON O S, et al. Vitamin E supplementation alters HDL-cholesterol concentration and paraoxonase activity in rabbits fed high-cholesterol diet: comparison with probucol [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2005, 19(5): 336-346.
- [18] HILLSTROM R J, YACAPIN-AMMONS A K, LYNCH S M. Vitamin C inhibits lipid oxidation in human HDL[J]. *J Nutr*, 2003, 133(10): 3047-3051.
- [19] MAROTTI K R, CASTLE C K, BOYLE T P, et al. Severe atherosclerosis in transgenic mice expressing simian cholesteryl ester transfer protein [J]. *Nature*, 1993, 364(6432): 73-75.
- [20] PLUMP A S, MASUCCI-MAGOULAS L, BRUCE C, et al. Increased atherosclerosis in ApoE and LDL receptor gene knock-out mice as a result of human cholesteryl ester transfer protein transgene expression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(4): 1105-1110.
- [21] MING Y, MA Q H, HAN X L, et al. Molecular hydrogen improves type 2 diabetes through inhibiting oxidative stress [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(1): 359-366.
- [22] LI X, LI L, LIU X, et al. Attenuation of cardiac ischaemia-reperfusion injury by treatment with hydrogen-rich water[J]. *Curr Mol Med*, 2019, 19(4): 294-302.
- [23] TAKAHASHI M, CHEN-YOSHIKAWA T F, SAITO M, et al. Immersing lungs in hydrogen-rich saline attenuates lung ischaemia-reperfusion injury[J]. *Eur J Cardiothorac*

- Surg, 2017, 51(3): 442-448.
- [24] CHEN J B, KONG X F, LV Y Y, et al. "Real world survey" of hydrogen-controlled cancer: a follow-up report of 82 advanced cancer patients[J]. Med Gas Res, 2019, 9(3): 115-121.
- [25] DOMOKI F. Hydrogen-induced neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Curr Pharm Des, 2021, 27(5): 687-694.
- [26] XUE J L, SONG G H, QIN S C. Research advances on preventive and therapeutic effects of hydrogen on cardiovascular and cerebrovascular diseases and underlying mechanisms[J]. Sheng Li Xue Bao, 2018, 70(5): 557-564.
- [27] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. 中国医药, 2020, 15(6): 801-805.
GENERAL OFFICE OF NATIONAL HEALTH COMMISSION OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA, OFFICE OF NATIONAL ADMINISTRATION OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE. Diagnosis and treatment of corona virus disease-19 (7th trial edition)[J]. China Med, 2020, 15(6): 801-805.
- [28] ZONG C L, SONG G H, YAO S T, et al. Administration of hydrogen-saturated saline decreases plasma low-density lipoprotein cholesterol levels and improves high-density lipoprotein function in high-fat diet-fed hamsters[J]. Metabolism, 2012, 61(6): 794-800.
- [29] ZONG C L, SONG G H, YAO S T, et al. Cigarette smoke exposure impairs reverse cholesterol transport which can be minimized by treatment of hydrogen-saturated saline[J]. Lipids Health Dis, 2015, 14: 159.
- [30] CHIANG J Y L, FERRELL J M, WU Y, et al. Bile acid and cholesterol metabolism in atherosclerotic cardiovascular disease and therapy[J]. Cardiology Plus, 2020, 5(4): 159-170.
- [31] SONG G H, TIAN H, QIN S C, et al. Hydrogen decreases athero-susceptibility in apolipoprotein B-containing lipoproteins and aorta of apolipoprotein E knockout mice[J]. Atherosclerosis, 2012, 221(1): 55-65.
- [32] LIU B Y, ZHAO M, XUE J L, et al. Hydrogen influences HDL-associated enzymes and reduces oxidized phospholipids levels in rats fed with a high-fat diet[J]. Life Sci, 2021, 267: 118945.
- [33] TOSHIKI Y, TAKA AKI T, MUNEYOSHI K, et al. Preventive effects of drinking hydrogen-rich water on gingival oxidative stress and alveolar bone resorption in rats fed a high-fat diet[J]. Nutrients, 2017, 9(1): 64.
- [34] KAJIYAMA S, HASEGAWA G, ASANO M, et al. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance[J]. Nutr Res, 2008, 28(3): 137-143.
- [35] NAKAO A, TOYODA Y, SHARMA P, et al. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome: an open label pilot study[J]. J Clin Biochem Nutr, 2010, 46(2): 140-149.
- [36] SONG G H, LI M, SANG H, et al. Hydrogen-rich water decreases serum LDL-cholesterol levels and improves HDL function in patients with potential metabolic syndrome[J]. J Lipid Res, 2013, 54(7): 1884-1893.
- [37] SONG G H, LIN Q Q, ZHAO H, et al. Hydrogen activates ATP-binding cassette transporter A1-dependent efflux ex vivo and improves high-density lipoprotein function in patients with hypercholesterolemia: a double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(7): 2724-2733.
- [38] KOROVLJEV D, STAJER V, OSTOJIC J, et al. Hydrogen-rich water reduces liver fat accumulation and improves liver enzyme profiles in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled pilot trial[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2019, 43(6): 688-693.
- (此文编辑 曾学清)