

综述

异常修饰后高密度脂蛋白组分的改变对其功能的影响

渠航^{1,2}, 于杨¹, 秦树存^{1,*}, 宋国华^{1,*}

泰山医学院¹动脉粥样硬化研究所, 山东省高校动脉粥样硬化重点实验室; ²基础医学院, 泰安 271000

摘要: 高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)是由载脂蛋白、脂质和多种功能蛋白所组成的结构复杂的多功能复合物。正常人血浆中的HDL主要通过胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)发挥抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)作用, 除此之外, HDL还有修复内皮细胞、抗炎、抗氧化和抗凋亡等作用。在全身炎症或代谢性疾病中, HDL组分被异常修饰, 使其成分和功能发生改变, 进而转变为功能失调HDL。功能失调HDL在成分和功能上均发生了改变: 成分上载脂蛋白A-I (apolipoprotein A-I, apoA-I)、对氧磷酶(paraoxonase, PON)和血小板活化因子乙酰水解酶(platelet activating factor acetylhydrolase, PAF-AH)等减少, 而血清淀粉样蛋白A (serum amyloid A, SAA)、甘油三酯(triglyceride, TG)和氧化脂质等增加; 功能上不仅失去了抗AS、抗炎、抗氧化等作用, 反而具有促炎作用, 可见盲目升高血浆HDL-C的含量并不一定能达到预期效果。因此了解异常修饰后HDL成分和功能的改变对深入了解功能失调HDL的致病机制具有重要的指导意义。

关键词: 功能失调高密度脂蛋白; 高密度脂蛋白; 炎症; 脂质; 脂蛋白

中图分类号: R363

Changes in biological functions of high-density lipoprotein after abnormal modification

QU Hang^{1,2}, YU Yang¹, QIN Shu-Cun^{1,*}, SONG Guo-Hua^{1,*}

¹Key Laboratory of Atherosclerosis in Universities of Shandong and Institute of Atherosclerosis; ²College of Basic Medicine, Taishan Medical University, Taian 271000, China

Abstract: High-density lipoprotein (HDL) is composed of apolipoproteins, lipids and functional proteins. HDL protects against atherosclerosis (AS) by reverse cholesterol transport (RCT). HDL inhibits the lipid oxidation, inflammation and restores endothelial function. During systemic inflammation or metabolic disorders, HDL can be modified abnormally and converted to a dysfunctional type, which results in the loss of anti-inflammatory factors including apolipoprotein A-I (apoA-I), paraoxonase (PON) and platelet activating factor acetylhydrolase (PAF-AH), and gains of pro-inflammatory factors such as serum amyloid A (SAA), triglyceride (TG) and oxidative lipid. Therefore, understanding the changes in compositions and biological functions of dysfunctional HDL might help to comprehend its pathogenic mechanism.

Key words: dysfunctional high-density lipoprotein; high-density lipoprotein; inflammation; lipid; lipoprotein

高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 具有胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT)、修复内皮功能、抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用。大量流行病学研究和动物实验表明, HDL 可以阻止动

Received 2016-11-08 Accepted 2017-01-17

Research from the corresponding authors' laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81670422 and 81200216), the Young Taishan Scholars Program of Shandong Province, China (No. tsqn20161045), the Science and Technology Development Program of Shandong Province (No. 2014GSF118081) and the National Undergraduate Training Programs for Innovation and Entrepreneurship of China (No. 201510439117).

*Corresponding authors. SONG Guo-Hua: Tel/Fax: +86-538-6222729; E-mail: 18653862698@163.com; QIN Shu-Cun: Tel/Fax: +86-538-6222986; E-mail: shucunqin@hotmail.com

脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 和冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的发生和发展, HDL 水平高的人患 AS 和 CHD 的风险比 HDL 水平低的人低, 并且 HDL 水平每升高 1 mg, 心血管疾病的发病风险就降低 2%~3%^[1]。但目前血液检查无法直接测定 HDL, 只能通过测定高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平来间接测定 HDL, 因此血浆 HDL-C 作为一项重要指标受到极大关注, 大量旨在提升血浆 HDL-C 的研究相继出现, 其中提升 HDL-C 的代表性药物 torcetrapib 可将 CHD 患者的血浆 HDL-C 升高 72.1%, 但结果却导致死亡风险增加^[2]。近年来的研究结果表明, 在全身炎症或代谢性疾病中, 如 AS、糖尿病、急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 等, 正常 HDL 的结构被异常修饰^[3,4], 转变为功能失调 HDL 并且具有促炎作用, 这也说明盲目升高 HDL 的“量”而不关注其“质”, 得到的结果可能会与治疗目的相背离。因此, 功能失调 HDL 和正常 HDL 相比较, 其成分和功能如何改变, 以及如何提升 HDL 的功能成为研究者们日益关注的焦点。本文针对疾病状态下异常修饰 HDL 颗粒组分及其功能的改变作一综述。

1 正常HDL的成分及功能

新生 HDL 主要由肝脏合成, 小肠也可少量合成。HDL 结构复杂, 含有超过 80 种蛋白质和 200 种脂质成分, 以及少量小分子核糖核酸和其它生物活性分子。HDL 的功能成分包括载脂蛋白、卵磷脂-胆固醇脂酰转移酶 (lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT)、胆固醇酯转运蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP)、对氧磷酶 (paraoxonase, PON)、血小板活化因子乙酰水解酶 (platelet activating factor acetylhydrolase, PAF-AH) 等。

HDL 的主要作用是进行 RCT, 它将肝外组织中的胆固醇运送到肝脏中, 转化为胆汁酸排出, 部分胆固醇也可直接随胆汁排入肠腔 (图 1)。RCT 的第一步是巨噬细胞的胆固醇外排, 在载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, apoA-I) 的作用下通过 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1), 将巨噬细胞中的胆固醇转运到 HDL; RCT 的第二步是 HDL 所运载的胆固醇的酯化以及胆固醇酯 (cholesterol ester, CE) 的转运, 在 LCAT 的作用下 HDL 上的胆固醇被酯化形成 CE, CE 形

成后, 约 20% 转入 HDL 内核, 约 80% 在 CETP 的作用下与极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 中的甘油三酯 (triglyceride, TG) 交换, CE 由 HDL 转入 VLDL, TG 由 VLDL 转入 HDL; RCT 的第三步在肝内进行, 肝细胞膜存在 HDL 受体、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 受体和 apoE 受体, HDL 或 LDL 与肝细胞膜上的受体结合, 将其携带的胆固醇转化成胆汁酸排出, 其中在 apoA-I 的作用下通过 ABCA1 促进巨噬细胞胆固醇外排是 HDL 最基本的功能^[5]。除此之外, HDL 可以促进内皮细胞分泌一氧化氮 (nitric oxide, NO) 使血管扩张, 从而改善内皮功能; 同时 HDL 通过抑制 LDL 的氧化减少 TNF、IL-6 等细胞因子的分泌, 从而减轻血管的炎症反应; 另外 HDL 可以通过上调抗凋亡蛋白表达来发挥抗凋亡作用^[6,7]。

2 HDL相关成分和功能的改变

HDL-C 长久以来被认为是 CHD 的预防因子^[8], 有趣的是许多研究已证明 HDL-C 并不能充分地预测心血管疾病的风险, 即使在 HDL-C 正常的情况下也会有 CHD 事件的发生^[9]; 甚至较高水平的 HDL-C 仍不会减少 CHD 的发生和死亡^[10]。有研究表明, 实验人群的 HDL-C 水平较低, 但没有伴随 CHD 发病率的增加^[11], 这也说明单纯地分析 HDL-C 的水平并不能很好地预测 HDL 所带来的保护作用。因此我们似乎需要一个更好的指标来评估 HDL 的功能以及罹患心血管疾病的风险。

早在约 20 年前就有研究者提出了在急性反应期 HDL 功能将会由抗炎作用转变为致炎作用, 且提出了 HDL 的“炎症指数”概念, 并将它定义为: HDL 抑制 LDL 引起单核细胞趋化作用的能力^[11-14]。Ansell 等^[14]选取 26 名 HDL-C 水平正常的 CHD 患者作为实验组, 以 HDL-C 在相近水平且年龄性别都与实验组相匹配的 26 名正常人作为对照组, 结果显示实验组 HDL 的炎症指数显著高于对照组。该研究表明, 相较于 HDL-C, 利用 HDL 炎症指数的概念或许可以更加精确地评估 HDL 的功能。

HDL 出现功能的变化, 是由于在全身炎症或代谢性疾病中, 正常 HDL 被异常修饰成为功能失调 HDL, 从而具有了促炎作用。和正常的 HDL 相比, 功能失调 HDL 中 apoA-I 减少、血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 增加、HDL 相关脂酶减少以及微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 改变 (图 2);

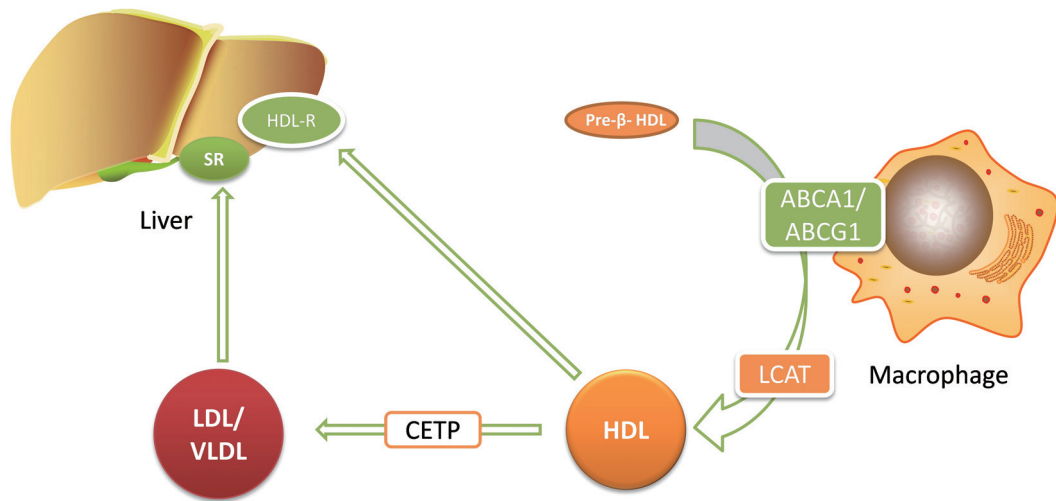


图 1. 胆固醇逆转运模式图
Fig. 1. Schematic diagram of reverse cholesterol transport. LCAT, lecithin-cholesterol acyltransferase; CETP, cholesterol ester transfer protein; HDL, high-density lipoprotein; HDL-R, HDL receptor; SR, scavenger receptor; LDL, low-density lipoprotein; VLDL, very low density lipoprotein; ABCA1, ATP-binding cassette transporter A1; ABCG1, ATP-binding cassette transporter G1.

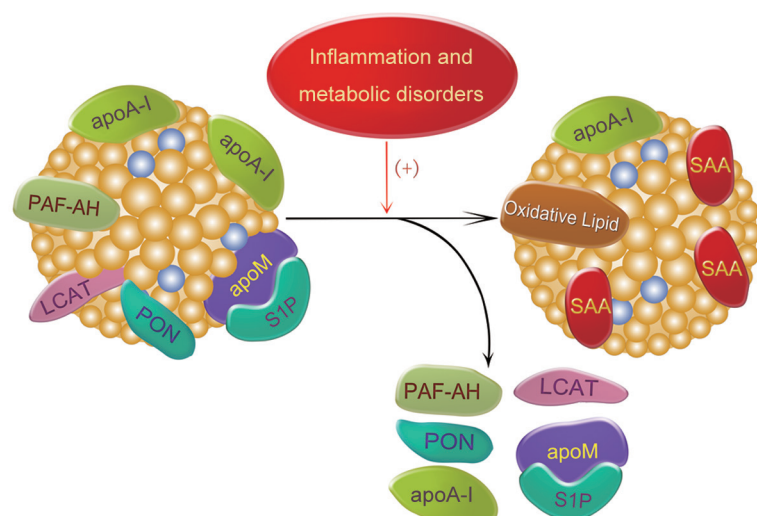


图 2. 高密度脂蛋白被异常修饰后成分的改变
Fig. 2. The composition changes of high-density lipoprotein (HDL) after abnormal modification. During the systemic inflammation and some metabolic disorders, HDL particles have been modified abnormally^[18,20], which results in the displacement of apoA-I, PON, PAF-AH and LCAT *etc.*^[19,24] and the increase of pro-inflammation proteins and oxidative lipids^[20]. apoA-I, apolipoprotein A-I; PON, paraoxonase; PAF-AH, platelet-activating factor acetylhydrolase; LCAT, lecithin-cholesterol acyltransferase; S1P, sphingosine l-phosphate; apoM, apolipoprotein M.

并且 TG、氧化脂质、补体 C3 以及其它致炎蛋白增多，使其抗 AS、保护内皮、抗炎、抗氧化等功能均受损^[15]；另外，ABCA1/ABCG1 的异常修饰及基因突变，或者 ABCA1/ABCG1 的减少也会显著影响 HDL 功能的发挥以及 RCT 的转运效果^[16]。

2.1 apoA-I 的改变

apoA-I 是 HDL 的主要功能蛋白，可被多种因

素修饰，包括氧化修饰、糖基化修饰、氯化修饰和硝基化修饰等^[17]。apoA-I 异常修饰后其结构发生改变，不能与 ABCA1 结合，导致巨噬细胞胆固醇外排受阻；而且氧化修饰的 apoA-I 也失去激活 LCAT 的能力，LCAT 是 HDL 将游离胆固醇转变为 CE 的关键酶，apoA-I 氧化后导致胆固醇不能转移至 LDL，最终导致 RCT 受阻。

研究显示髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 与 apoA-I 异常修饰密切相关。MPO 是一种血色素蛋白, 在免疫反应和炎症反应中发挥重要作用, 主要由活化的中性粒细胞以及单核-巨噬细胞分泌, 在 AS 组织中也可检测到较高浓度的 MPO^[18,19]。MPO 利用过氧化氢, 使氯离子氧化生成具有强氧化作用的次氯酸, 从而发挥抗微生物的作用, 但如果氧化物的产生速度大于清除速度, 就会导致氧化应激的产生, 损伤周围组织。大量氧化剂的产生可损伤脂质、蛋白质、核酸以及脂蛋白等成分^[20]。MPO 主要通过对 apoA-I 上蛋氨酸残基的氧化^[21,22]以及 192 位酪氨酸残基的氯化作用来对其产生损伤, 使其介导的通过 ABCA1 的胆固醇外排减弱且无法激活 LCAT^[23,24], 从而损伤 HDL 的抗 AS 能力。有研究表明, 患冠状动脉疾病的人 apoA-I 上 148 位氧化修饰蛋氨酸残基和 192 位氯化修饰酪氨酸残基的水平均高于正常人, 且胆固醇外排低于正常人^[24]。

在自身免疫性疾病中, 如果存在抗 apoA-I 的抗体也会使其损伤, 导致 HDL 的 RCT 功能减弱; 在炎症反应中有些细胞因子如肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 也会使血浆中 apoA-I 的水平降低^[25]。

2.2 SAA 的增加

SAA 家族由 SAA1、SAA2、SAA3 及 SAA4 四个家族成员组成。其中 SAA1 是 SAA 家族中表达范围最广、最具活性的亚型, 通常情况下 SAA 泛指 SAA1。SAA 主要由肝细胞合成并分泌, 而其它组织细胞同样具有局部分泌 SAA 的功能, 如 AS 斑块内 SAA 可由巨噬细胞合成并分泌。正常状态下 SAA 表达水平较低, 但在急性反应期, 炎症细胞因子如 TNF、IL-6 等可刺激 SAA 在短时间内升高 1 000 倍; 同时 HDL 内的 SAA 也明显增加^[21]。急性反应期 HDL 内 SAA 的蓄积, 不仅会置换出 HDL 内的 apoA-I、PON1、PAF-AH 和 LCAT, 使 HDL 失去抗 AS 功能, 而且使 HDL 被快速清除出循环; 另外, HDL 抑制 ox-LDL 诱导单核细胞迁移的能力随着 SAA 蓄积量的增多而降低^[21]。

2.3 HDL 相关脂酶的减少

HDL 相关脂酶主要包括 PON 和 PAF-AH 等。PON 是一种具有抗氧化作用的 HDL 相关脂酶, 包括 PON1、PON2、PON3 三种亚型。HDL 抗氧化作用主要来自于 PON1, PON1 为对氧磷酶基因家族中成员之一, 是血液循环中一种与 HDL 紧密结合的钙依赖性酯酶。PON1 大部分与 HDL 结合, 需

要 HDL 运载, 同时 PON1 的完全活化也需要 HDL 的参与^[26], 因此 HDL 被认为是 PON1 的功能支架, 是 PON1 酶活性体现的基础^[27]。

PON1 可作用于不同底物, 分解过氧化氢、氧化磷脂、溶血磷脂酰胆碱、氧化游离脂肪酸、血小板活化因子 (platelet-activating factor, PAF) 和同型半胱氨酸硫代内酯等^[28,29]。同时, PON1 通过其氨基末端的强疏水性与 apoA-I 紧密结合并固定在 HDL 脂质中形成疏水构象, PON1 能够有效抵抗 HDL 的氧化修饰, 可促使巨噬细胞胆固醇外流作用显著增强^[30,34]; 若酶活性降低, 可导致 ox-LDL 水平增加, HDL 被氧化修饰, 诱发血管内皮失功能, 减少 NO 释放^[31]。

研究证实, PON1 基因敲除小鼠体内 ox-LDL 升高, 血管壁 AS 敏感性增高; 而 PON1 高表达的转基因小鼠 HDL 抗氧化能力增强, 动脉壁炎症状态明显改善, 斑块形成减少^[32]。因此 PON1 是结合于 HDL 上最重要的抗氧化酶之一, 是维系 HDL 结构完整性和功能的重要结构基础^[33]。

PAF-AH 是一种不依赖钙离子存在的磷脂酶, 与 PAF 特异性结合使之发生乙酰化反应后失去活性, 从而起到抗炎、抗 AS 等作用^[34,35]。在功能失调 HDL 中, PON 与 PAF-AH 均减少, 因此其抗氧化、抗炎、抗 AS 作用减弱甚至消失。

2.4 HDL 内脂质的改变

HDL 是血液中氧化脂质的主要载体, 功能失调 HDL 含有更多的 TG、氧化脂质。TG 的增加使 HDL 的稳定性降低, 并且加速 apoA-I 的分解^[36]; 脂质的氧化以及堆积使 apoA-I 发生改变, 并降低其激活 PON 或者 LCAT 的能力^[37]。有研究显示, HDL 的脂质成分比 LDL 中的更容易被氧化^[36], HDL 中 PAF-AH 水平明显低于 LDL, 且在功能失调 HDL 中 PAF-AH 的含量进一步减少。因 PAF-AH 具有抗炎、抗 AS、抗氧化等作用^[35], 所以 PAF-AH 含量减少导致了 HDL 中氧化脂质的不断堆积。

研究显示, 与 HDL 密切结合的 1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine 1-phosphate, S1P) 的改变也会影响 HDL 功能^[38]。S1P 是一种脂质信号分子, 可以通过 S1P 或 S1P/S1P 受体途径发挥对心血管系统的调节作用^[39]。S1P 与 HDL 中的 apoM 特异性结合, 并与 5 种心血管细胞广泛表达的 G 蛋白耦联 S1P 受体相互作用^[40], 进而发挥抗 AS 及血管保护作用。研究显示, 许多 HDL 的功能都与 S1P 相关。与 HDL 结

合的 S1P 在内皮的保护^[41,42]、内皮迁移^[42]、内皮黏附分子的表达^[43,44]、内皮屏障的完整性^[45,46]以及内皮管道的形成^[47]中发挥着重要作用。S1P 还可以抑制血管内皮平滑肌细胞的迁移和趋化因子的表达^[48,49],减轻心肌缺血再灌注损伤^[50,51]。值得注意的是, S1P 只有与 HDL 结合之后才能表现出上述功能^[52],因为血浆中约 50% 的 S1P 是结合在 HDL 上并由 HDL 运输,其余的是由白蛋白和富含 apoB 的脂蛋白运输^[53,54]。

有学者认为,相对于检测 HDL-C 和 apoA-I 的水平来说,检测 HDL 结合 S1P 的水平或许会提供一些额外的信息^[55]。一项研究显示,正常人 HDL 结合 S1P 的浓度比冠状动脉疾病患者的高出 4~5 倍^[45,56];另外, HDL 结合 S1P 的浓度与冠状动脉疾病患者心绞痛的症状成反比。研究显示 HDL 结合 S1P 含量的减少将会削弱 HDL 促进内皮产生 NO 的功能和损伤其抑制内皮凋亡的功能^[57,58]。在冠状动脉疾病患者血管内皮细胞中, HDL 结合 S1P 的减少与 S1P 介导的 ERK1/2 和 Akt 信号通路的激活缺陷以及 eNOS 在 Ser1177 的磷酸化有关^[45]。

也有研究表明 S1P 通过与 S1P3 受体结合的途径来抑制单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractive protein 1, MCP-1) 的表达,从而抑制单核细胞迁移^[52]。并且 S1P 可以通过抑制内皮细胞黏附分子的表达,以减弱炎症细胞与内皮的黏附^[48]。

2.5 miRNA 的改变

miRNA 是一种高度保守的非编码 RNA,它在转录后调节基因的表达。近年来研究表明, HDL 中含有许多种 miRNA, miRNA 在 AS 的形成与发展中发挥着重要的作用^[57],其中包括血管平滑肌细胞的增殖、巨噬细胞的迁移以及内皮功能的变化等^[58]。近年来较为关注的 miRNA 包括 miRNA-33、miRNA-126、miRNA-221/222、miRNA-1 等。研究显示, miRNA-33 与循环血液 HDL-C 的含量升高以及胆固醇外排密切相关^[59], miRNA-126 与黏附分子的表达相关^[60], miRNA-221/222 与内皮 NO 合成有关^[61], miRNA-1 与巨噬细胞凋亡有关^[62]。因此 miRNA 可以从多方面直接或间接地影响 AS 的进程。

2.6 ABCA1/ABCG1 的改变

ABCA1/ABCG1 是 RCT 过程中的关键蛋白,主要负责巨噬细胞的胆固醇外排,将巨噬细胞内的胆固醇转移到 HDL 中,阻止巨噬细胞转变为泡沫细胞,在预防 AS 形成过程中起着十分重要的作用。

异常修饰 ABCA1/ABCG1 或 ABCA1/ABCG1 的表达量减少都会加速 AS 进程,导致 AS 的过早出现^[63,64]。ABCA1 的基因突变可导致一种遗传性疾病——Tangier 病,该疾病表现为血浆 HDL、apoA-I 的水平异常低下 (HDL 小于正常值的 5%, apoA-I 小于正常值的 1%),并伴随巨噬细胞胆固醇堆积和血管损伤^[63]。ABCA1 的变异不仅存在于 Tangier 病等患者中,也可见于普通人群,有些变异(如同义突变)可能没有或很少影响到 ABCA1 的功能^[64]。一些变异(如错义突变)可增加 CHD 的危险性,还有一些罕见变异可影响 HDL-C 和 apoA-I 等的血脂水平,因此目前人们越来越关注 ABCA1 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 与心脑血管病的关系^[64]。

值得注意的是,在 ABCA1/ABCG1 基因敲除鼠中,巨噬细胞胆固醇流出功能障碍、RCT 的速率减慢、血管壁内大量脂质堆积,且这些改变不影响 HDL 的水平^[65]。ABCA1/ABCG1 除影响 RCT 之外,也表现出促进巨噬细胞分泌抗炎细胞因子的作用,小鼠缺乏 ABCA1 和 ABCG1 会引起泡沫细胞在肺、肝、脾或胸腺等多种组织中积累并导致慢性炎症,而对 ABCG1 基因敲除骨髓移植小鼠进行高脂喂养引起 AS 模型的研究表明,ABCG1 基因缺失小鼠的 AS 斑块面积更大且炎症及巨噬细胞浸润损伤程度更强^[66],提示了 ABCA1/ABCG1 水平减少会加重炎症反应,并且促进 AS 的发展^[67]。

3 氢(H₂)对于改善HDL功能的研究进展

H₂ 作为最轻和最丰富的化学元素,在减轻氧化应激方面有较显著的效果,因此被认为是一种新型抗氧化剂^[68]。近年来 H₂ 作为一种气体疗法,成为了较前沿的研究。

大量临床及实验研究表明, H₂ 作为一种气体或一种溶剂,可对多种疾病产生明显的治疗效果。例如,富 H₂ 水在预防 1 型糖尿病、2 型糖尿病、胰岛素抵抗^[69,70]、慢性肝炎^[71]、急性氧化应激以及脑缺血再灌注损伤中^[68]均表现出有益作用。

本研究组的研究显示,在 apoE 基因敲除 (apoE^{-/-}) 仓鼠的高脂饮食喂养中,加入饱和 H₂ 生理盐水处理 8 周后, H₂ 不仅能降低血清总胆固醇^[72],也能减少 LDL-C 的水平^[73];另外本研究组还观察到,在潜在的代谢综合征患者的前后自身对照实验中, H₂ 可以提高 HDL 的功能,并且降低 LDL-C 的

水平^[74,75]。在体外实验中,在H₂组中HDL促进ABCA1介导胆固醇外流的能力得到增强^[75]。虽然血浆HDL-C的水平没有明显变化,但前 β -HDL的水平有所上调。另外,H₂有助于血清总胆固醇的降低以及LDL-C的减少。通过H₂处理,HDL抑制LDL氧化,抑制ox-LDL诱导炎症反应以及抑制ox-LDL诱导内皮细胞凋亡的功能均有显著提高^[75]。

4 总结与展望

HDL作为一种具有抗AS、抗炎、抗氧化和抗凋亡等作用的多功能蛋白,在人体中发挥着十分重要的保护作用;同时血浆HDL-C的量也是预测心血管疾病发生以及发展的重要指标。但是HDL并不能始终保持其正常功能,氧化应激、炎症、高糖等状态均有可能损伤HDL的功能并将其异常修饰为功能失调HDL。功能失调HDL在成分和功能上均发生了改变:成分上apoA-I、PON、PAF-AH等减少,SAA、TG、氧化脂质等增加;功能上失去了抗AS、抗炎、抗氧化等作用,并具有促炎作用,因此盲目升高血浆HDL-C的量并不一定能达到预期效果。另外本研究组的研究表明,H₂可降低血清LDL-C的水平并能改善HDL的功能^[72–75]。

目前对异常修饰HDL的研究还处于初级阶段,我们尚不清楚异常修饰HDL在体内产生作用的具体机制,也缺乏量化HDL功能异常程度的指标。虽然有研究者提出了HDL的“炎症指数”,但在临床上仍然使用HDL-C以及LDL-C的水平作为衡量患者患病风险的指标。apoA-I、SAA、S1P以及ABCA1/ABCG1等因子水平或许可以更加精确地衡量HDL的功能,但仍需要更深入的研究来了解这些成分的改变与HDL功能的具体关系。因此目前我们需要一个临床可行的、特异性或敏感性较高的指标来具体衡量HDL的功能,尽快将HDL功能检测的基础研究转化到临床,以便更好地解决实际面临的问题。

参考文献

- 1 Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell B, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, Kontush A, Tall AR, Webb NR. Translation of high-density lipoprotein function into clinical practice: current prospects and future challenges. *Circulation* 2013; 128(11): 1256–1267.
- 2 Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2109–2122.
- 3 Huang Y, DiDonato JA, Levison BS, Schmitt D, Li L, Wu Y, Buffa J, Kim T, Gerstenecker GS, Gu X, Kadiyala CS, Wang Z, Culley MK, Hazen JE, DiDonato AJ, Fu X, Berisha SZ, Peng D, Nguyen TT, Liang S, Chuang CC, Cho L, Plow EF, Fox PL, Gogonea V, Tang WH, Parks JS, Fisher EA, Smith JD, Hazen SL. An abundant dysfunctional apolipoprotein A1 in human atheroma. *Nat Med* 2014; 20(2): 193–203.
- 4 Rosenson RS, Brewer HB, Rader DJ. Lipoproteins as biomarkers and therapeutic targets in the setting of acute coronary syndrome. *Circ Res* 2014; 114(12): 1880–1889.
- 5 Rosenson RS, Brewer HB Jr, Davidson WS, Fayad ZA, Fuster V, Goldstein J, Hellerstein M, Jiang XC, Phillips MC, Rader DJ, Remaley AT, Rothblat GH, Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation* 2012; 125(15): 1905–1919.
- 6 Lüscher TF, Landmesser U, von Eckardstein A, Fogelman AM. High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as a therapeutic target. *Circ Res* 2014; 114(1): 171–182.
- 7 Riwayanto M, Rohrer L, Roschitzki B, Besler C, Mocharla P, Mueller M, Perisa D, Heinrich K, Altwegg L, von Eckardstein A, Lüscher TF, Landmesser U. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling. *Circulation* 2013; 127(8): 891–904.
- 8 Navab M, Ananthramiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Hama S, Hough G, Bachini E, Grijalva VR, Wagner AC, Shaposhnik Z, Fogelman AM. The double jeopardy of HDL. *Ann Med* 2005; 37(3): 173–178.
- 9 Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62(5): 707–714.
- 10 Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, Blechacz B, Bassler D, Wei X, Sharman A, Whitt I, Alves da Silva S, Khalid Z, Nordmann AJ, Zhou Q, Walter SD, Vale N, Bhatnagar N, O'Regan C, Mills EJ, Bucher HC, Montori VM, Guyatt GH. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: Systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009; 338: b92.
- 11 Alexander ET, Tanaka M, Kono M, Saito H, Rader DJ, Phillips MC. Structural and functional consequences of the

- Milano mutation (R173C) in human apolipoprotein A-I. *J Lipid Res* 2009; 50(7): 1409–1419.
- 12 Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, La Du BN, Fogelman AM, Navab M. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995; 96(6): 2758–2767.
- 13 Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM, Hassan K, Hough GP, Watson AD, Reddy ST, Sevanian A, Fonarow GC, Fogelman AM. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. *J Lipid Res* 2000; 41(9): 1495–1508.
- 14 Ansell BJ, Navab M, Hama S, Kamranpour N, Fonarow G, Hough G, Rahmani S, Mottahedeh R, Dave R, Reddy ST, Fogelman AM. Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation* 2003; 108(22): 2751–2756.
- 15 Ikkruthi S, Rajappa M, Nandeesha H, Satheesh S, Sundar I, Ananthanarayanan PH, Harichandrakumar KT. Hyperhomocysteinemia and hyperlipoproteinemia(a) in obese South Indian men: an indication for increased cardiovascular risk. *Acta Physiol Hung* 2014; 101(1): 13–20.
- 16 Oram JF, Vaughan AM. ATP-binding cassette cholesterol transporters and cardiovascular disease. *Circ Res* 2006; 99(10): 1031–1043.
- 17 Kurosaki Y, Tsukushi T, Munekata S, Akahoshi T, Moriya T, Ogawa Z. Semiquantitative analysis of apolipoprotein A-I modified by advanced glycation end products in diabetes mellitus. *J Clin Lab Anal* 2013; 27(3): 231–236.
- 18 Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1994; 94(1): 437–444.
- 19 Zheng L, Nukuna B, Brennan ML, Sun M, Goormastic M, Settle M, Schmitt D, Fu X, Thomson L, Fox PL, Ischiropoulos H, Smith JD, Kinter M, Hazen SL. Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2004; 114(4): 529–541.
- 20 Jensen MK, Rimm EB, Furtado JD, Sacks FM. Apolipoprotein C-III as a potential modulator of the association between HDL-cholesterol and incident coronary heart disease. *J Am Heart Assoc* 2012; 1(2): 184–185.
- 21 Cabana VG, Lukens JR, Rice KS, Hawkins TJ, Getz GS. HDL content and composition in acute phase response in three species: triglyceride enrichment of HDL a factor in its decrease. *J Lipid Res* 1996; 37(12): 2662–2674.
- 22 Rached F, Lhomme M, Camont L, Gomes F, Dauteuille C, Robillard P, Santos RD, Lesnik P, Serrano CV Jr, Chapman MJ, Kontush A. Defective functionality of small, dense HDL3 subpopulations in ST segment elevation myocardial infarction: relevance of enrichment in lysophosphatidylcholine, phosphatidic acid and serum amyloid A. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1851(9): 1254–1261.
- 23 Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza infection. *Circulation* 2001; 103(18): 2283–2288.
- 24 Shao B, Tang C, Sinha A, Mayer PS, Davenport GD, Brot N, Oda MN, Zhao XQ, Heinecke JW. Humans with atherosclerosis have impaired ABCA1 cholesterol efflux and enhanced high-density lipoprotein oxidation by myeloperoxidase. *Circ Res* 2014; 114(11): 1733–1742.
- 25 Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, Elashoff D, Lee YY, Katselis G, Lee TD. Proteomic profiling following immunoaffinity capture of high-density lipoprotein: association of acute-phase proteins and complement factors with pro-inflammatory high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(6): 1828–1837.
- 26 Gaidukov L, Tawfik DS. High affinity, stability, and lactonase activity of serum paraoxonase PON1 anchored on HDL with ApoA-I. *Biochemistry* 2005; 44(35): 11843–11854.
- 27 Gugliucci A, Menini T. Paraoxonase 1 and HDL maturation. *Clin Chim Acta* 2015; 439: 5–13.
- 28 Devarajan A, Shih D, Reddy ST. Inflammation, infection, cancer and all that...the role of paraoxonases. *Adv Exp Med Biol* 2014; 824: 33–41.
- 29 Perla-Kaján J, Jakubowski H. FASEB J. Paraoxonase 1 protects against protein N-homocysteinylation in humans. 2010; 24(3): 931–936.
- 30 Rosenblat M, Karry R, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) is a more potent antioxidant and stimulant of macrophage cholesterol efflux, when present in HDL than in lipoprotein-deficient serum: relevance to diabetes. *Atherosclerosis* 2006; 187(1): 74–81.
- 31 Speer T, Rohrer L, Blyszczuk P, Shroff R, Kuschner K, Kränkel N, Kania G, Zewinger S, Akhmedov A, Shi Y, Martin T, Perisa D, Winnik S, Müller MF, Sester U, Wernicke G, Jung A, Gutteck U, Eriksson U, Geisel J, Deanfield J, von Eckardstein A, Lüscher TF, Fliser D, Bahlmann FH, Landmesser U. Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of Toll-like receptor-2. *Immunity* 2013; 38(4): 754–768.

- 32 Mackness B, Quarck R, Verreth W, Mackness M, Holvoet P. Human paraoxonase-1 overexpression inhibits atherosclerosis in a mouse model of metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(7): 1545–1550.
- 33 Mackness M, Mackness B. Targeting paraoxonase-1 in atherosclerosis. *Expert Opin Ther Targets* 2013; 17(7): 829–837.
- 34 Vickers KC, Remaley AT. Lipid-based carriers of microRNAs and intercellular communication. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23(2): 91–97.
- 35 Detopoulou P, Nomikos T, Fragopoulou E, Yannakoulia M, Stamatakis G. PAF and its metabolites in healthy volunteers: interrelations and correlations with basic characteristics. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2012; 97(1–2): 43–49.
- 36 McGillicuddy FC, de la LleraMoya M, Hinkle CC, Joshi MR, Chiquoine EH, Billheimer JT, Rothblat GH, Reilly MP. Inflammation impairs reverse cholesterol transport *in vivo*. *Circulation* 2009; 119(8): 1135–1145.
- 37 Kar S, Patel MA, Tripathy RK, Bajaj P, Suvarnakar UV, Pande AH. Oxidized phospholipid content destabilizes the structure of reconstituted high density lipoprotein particles and changes their function. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821(9): 1200–1210.
- 38 Argraves KM, Gazzolo PJ, Groh EM, Wilkerson BA, Matsuura BS, Twal WO, Hammad SM, Argraves WS. High density lipoprotein-associated sphingosine 1-phosphate promotes endothelial barrier function. *J Biol Chem* 2008; 283(36): 25074–25081.
- 39 Murata N, Sato K, Kon J, Tomura H, Yanagita M, Kuwabara A, Ui M, Okajima F. Interaction of sphingosine 1-phosphate with plasma components, including lipoproteins, regulates the lipid receptor-mediated actions. *Biochem J* 2000; 352(3): 809–815.
- 40 Sutter I, Park R, Othman A, Rohrer L, Hornemann T, Stoffel M, Devuyst O, von Eckardstein A. Apolipoprotein M modulates erythrocyte efflux and tubular reabsorption of sphingosine-1-phosphate. *J Lipid Res* 2014; 55(8): 1730–1737.
- 41 Kimura T, Sato K, Kuwabara A, Tomura H, Ishiura M, Kobayashi I, Ui M, Okajima F. Sphingosine 1-phosphate may be a major component of plasma lipoproteins responsible for the cytoprotective actions in human umbilical vein endothelial cells. *J Biol Chem* 2001; 276(34): 31780–31785.
- 42 Kimura T, Sato K, Malchinkhuu E, Tomura H, Tamama K, Kuwabara A, Murakami M, Okajima F. High-density lipoprotein stimulates endothelial cell migration and survival through sphingosine 1-phosphate and its receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(7): 1283–1288.
- 43 Kimura T, Tomura H, Mogi C, Kuwabara A, Damirin A, Ishizuka T, Sekiguchi A, Ishiura M, Im DS, Sato K, Murakami M, Okajima F. Role of scavenger receptor class B type I and sphingosine 1-phosphate receptors in high density lipoprotein-induced inhibition of adhesion molecule expression in endothelial cells. *J Biol Chem* 2006; 281(49): 37457–37467.
- 44 Galvani S, Sanson M, Blaho VA, Swendeman SL, Obinata H, Conger H, Dahlbäck B, Kono M, Proia RL, Smith JD, Hla T. HDL-bound sphingosine 1-phosphate acts as a biased agonist for the endothelial cell receptor S1P1 to limit vascular inflammation. *Sci Signal* 2015; 8(389): ra79.
- 45 Sutter I, Velagapudi S, Othman A, Riwayanto M, Manz J, Rohrer L, Rentsch K, Hornemann T, Landmesser U, von Eckardstein A. Plasmalogens of high-density lipoproteins (HDL) are associated with coronary artery disease and anti-apoptotic activity of HDL. *Atherosclerosis* 2015; 241(2): 539–546.
- 46 Argraves KM, Sethi AA, Gazzolo PJ, Wilkerson BA, Remaley AT, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Yeatts SD, Nicholas KS, Barth JL, Argraves WS. S1P, dihydro-S1P and C24: 1-ceramide levels in the HDL-containing fraction of serum inversely correlate with occurrence of ischemic heart disease. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 70.
- 47 Matsuo Y, Miura S, Kawamura A, Uehara Y, Rye KA, Saku K. Newly developed reconstituted high-density lipoprotein containing sphingosine-1-phosphate induces endothelial tube formation. *Atherosclerosis* 2007; 194(1): 159–168.
- 48 Tölle M, Pawlak A, Schuchardt M, Kawamura A, Tietge UJ, Lorkowski S, Keul P, Assmann G, Chun J, Levkau B, van der Giet M, Nofer JR. HDL-associated lysosphingolipids inhibit NAD(P)H oxidase-dependent monocyte chemoattractant protein-1 production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(8): 1542–1548.
- 49 Tamama K, Tomura H, Sato K, Malchinkhuu E, Damirin A, Kimura T, Kuwabara A, Murakami M, Okajima F. High-density lipoprotein inhibits migration of vascular smooth muscle cells through its sphingosine 1-phosphate component. *Atherosclerosis* 2005; 178(1): 19–23.
- 50 Brulhart-Meynet MC, Brauersreuther V, Brinck J, Montecucco F, Prost JC, Thomas A, Galan K, Pelli G, Pedretti S, Vuilleumier N, Mach F, Lecour S, James RW, Frias MA. Improving reconstituted HDL composition for efficient post-ischemic reduction of ischemia reperfusion injury. *PLoS One* 2015; 10(3): e0119664.
- 51 Theilmeier G, Schmidt C, Herrmann J, Keul P, Schäfers M, Herrgott I, Mersmann J, Larmann J, Hermann S, Stypmann J, Schober O, Hildebrand R, Schulz R, Heusch G, Haude M, von Wnuck Lipinski K, Herzog C, Schmitz M, Erbel R, Chun J, Levkau B. High-density lipoproteins and their

- constituent, sphingosine-1-phosphate, directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury *in vivo* via the S1P3 lysophospholipid receptor. *Circulation*. 2006; 114(13): 1403–1409.
- 52 Christoffersen C, Obinata H, Kumaraswamy SB, Galvani S, Ahnström J, Sevvana M, Egerer-Sieber C, Muller YA, Hla T, Nielsen LB, Dahlbäck B. Endothelium-protective sphingosine-1-phosphate provided by HDL-associated apolipoprotein M. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(23): 9613–9618.
- 53 Karuna R, Park R, Othman A, Holleboom AG, Motazacker MM, Sutter I, Kuivenhoven JA, Rohrer L, Matile H, Hornemann T, Stoffel M, Rentsch KM, von Eckardstein A. Plasma levels of sphingosine-1-phosphate and apolipoprotein M in patients with monogenic disorders of HDL metabolism. *Atherosclerosis* 2011; 219(2): 855–863.
- 54 Sattler KJ, Elbasan S, Keul P, Elter-Schulz M, Bode C, Gräler MH, Bröcker-Preuss M, Budde T, Erbel R, Heusch G, Levkau B. Sphingosine 1-phosphate levels in plasma and HDL are altered in coronary artery disease. *Basic Res Cardiol* 2010; 105(6): 821–832.
- 55 Sattler K, Gräler M, Keul P, Weske S, Reimann CM, Jindrová H, Kleinbongard P, Sabbadini R, Bröcker-Preuss M, Erbel R, Heusch G, Levkau B. Defects of high-density lipoproteins in coronary artery disease caused by low sphingosine-1-phosphate content: Correction by sphingosine-1-phosphate-loading. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(13): 1470–1485.
- 56 Gomaschi M, Ossoli A, Favari E, Adorni MP, Sinagra G, Cattin L, Veglia F, Bernini F, Franceschini G, Calabresi L. Inflammation impairs eNOS activation by HDL in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res* 2013; 100(1): 36–43.
- 57 Nazari-Jahantigh M, Egea V, Schober A, Weber C. MicroRNA-specific regulatory mechanisms in atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 89: 35–41.
- 58 Yang L, Chu Y, Wang L, Wang Y, Zhao X, He W, Zhang P, Yang X, Liu X, Tian L, Li B, Dong S, Gao C. Overexpression of CRY1 protects against the development of atherosclerosis via the TLR/NF- κ B pathway. *Int Immunopharmacol* 2015; 28(1): 525–530.
- 59 Raitoharju E, Lyytikäinen LP, Levula M, Oksala N, Mennander A, Tarkka M, Klopp N, Illig T, Kähönen M, Karhunen PJ, Laaksonen R, Lehtimäki T. miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study. *Atherosclerosis* 2011; 219(1): 211–217.
- 60 Liu XH, Xiao J, Mo ZC, Yin K, Jiang J, Cui LB, Tan CZ, Tang YL, Liao DF, Tang CK. Contribution of D4-F to ABCA1 expression and cholesterol efflux in THP-1 macrophage-derived foam cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56(3): 309–319.
- 61 Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, Mendell JT, Lowenstein CJ. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(5): 1516–1521.
- 62 Suarez Y, Fernandez-Hernando C, Pober JS, Sessa WC. Dicer dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells. *Circ Res* 2007; 100(8): 1164–1173.
- 63 Ono K. Current concept of reverse cholesterol transport and novel strategy for atheroprotection. *J Cardiol* 2012; 60(5): 339–343.
- 64 Oram JF, Heinecke JW. ATP-binding cassette transporter A1: a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2005; 85(4): 1343–1372.
- 65 Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, Neeland IJ, Yuhanna IS, Rader DR, de Lemos JA, Shaul PW. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014; 371(25): 2383–2393.
- 66 Wang X, Collins HL, Ranalletta M, Fuki IV, Billheimer JT, Rothblat GH, Tall AR, Rader DJ. Macrophage ABCA1 and ABCG1, but not SR-BI, promote macrophage reverse cholesterol transport *in vivo*. *J Clin Invest* 2007; 117(8): 2216–2224.
- 67 Ma L, Dong F, Zaid M, Kumar A, Zha X. ABCA1 protein enhances Toll-like receptor 4 (TLR4)-stimulated interleukin-10 (IL-10) secretion through protein kinase A (PKA) activation. *J Biol Chem* 2012; 287(48): 40502–40512.
- 68 Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med* 2007; 13(6): 688–694.
- 69 Amitani H, Asakawa A, Cheng K, Amitani M, Kaimoto K, Nakano M, Ushikai M, Li Y, Tsai M, Li JB, Terashi M, Chaolu H, Kamimura R, Inui A. Hydrogen improves glycemic control in type1 diabetic animal model by promoting glucose uptake into skeletal muscle. *PLoS One* 2013; 8(1): e53913.
- 70 Kajiya S, Hasegawa G, Asano M, Hosoda H, Fukui M, Nakamura N, Kitawaki J, Imai S, Nakano K, Ohta M, Adachi T, Obayashi H, Yoshikawa T. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Nutr Res* 2008; 28(3): 137–143.
- 71 Gharib B, Hanna S, Abdallahi OM, Lepidi H, Gardette B, De Reggi M. Anti-inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation on parasite-induced liver inflammation. *C*

- R Acad Sci III 2001; 324(8): 719–724.
- 72 Song G, Tian H, Qin S, Sun X, Yao S, Zong C, Luo Y, Liu J, Yu Y, Sang H, Wang X. Hydrogen decreases athero-susceptibility in apolipoprotein B-containing lipoproteins and aorta of apolipoprotein E knockout mice. *Atherosclerosis* 2012; 221(1): 55–65.
- 73 Zong C, Song G, Yao S, Li L, Yu Y, Feng L, Guo S, Luo T, Qin S. Administration of hydrogen-saturated saline decreases plasma low-density lipoprotein cholesterol levels and improves high-density lipoprotein function in high-fat diet-fed hamsters. *Metabolism* 2012; 61(6): 794–800.
- 74 Song G, Li M, Sang H, Zhang L, Li X, Yao S, Yu Y, Zong C, Xue Y, Qin S. Hydrogen-rich water decreases serum LDL-cholesterol levels and improves HDL function in patients with potential metabolic syndrome. *J Lipid Res* 2013; 54(7): 1884–1893.
- 75 Song G, Lin Q, Zhao H, Liu M, Ye F, Sun Y, Yu Y, Guo S, Jiao P, Wu Y, Ding G, Xiao Q, Qin S. 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 Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(7): 2724–2733.