

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240125

原发性胆汁性胆管炎合并脂质代谢异常的研究进展

袁诗雨, 杨焕焕, 唐映梅

昆明医科大学第二附属医院消化内科, 昆明 650101

通信作者: 唐映梅, tangyingmei_med@kmmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-0731-4198)

摘要: 原发性胆汁性胆管炎(PBC)是一种以肝内中小胆管进行性、非化脓性炎症为特征的自身免疫性肝病。近期研究发现PBC患者中脂质代谢异常较为常见,76%的PBC患者常合并血脂异常,其作用及危害备受关注。脂质代谢紊乱在PBC发展中起重要作用,本文主要从脂质代谢紊乱在PBC中的表现及作用、诊断及治疗方面的研究进展展开综述,以期为PBC治疗提供新的思路。

关键词: 原发性胆汁性胆管炎; 脂代谢障碍; 炎症

基金项目: 云南省医学领军人才项目(L-2019013); 云南万人项目(YNWR-MY-2018-028); 昆明医科大学第二附属医院临床研究项目(2020ynlc010)

Research advances in primary biliary cholangitis with dyslipidemia

YUAN Shiyu, YANG Huanhuan, TANG Yingmei. (Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China)

Corresponding author: TANG Yingmei, tangyingmei_med@kmmu.edu.cn (ORCID:0000-0002-0731-4198)

Abstract: Primary biliary cholangitis (PBC) is an autoimmune liver disease characterized by progressive and non-purulent inflammation of small- and medium-sized bile ducts in the liver. Recent studies have shown that abnormal lipid metabolism is relatively common in patients with PBC, and 76% of PBC patients have dyslipidemia. The effects and harms of dyslipidemia have attracted much attention. Lipid metabolism disorders play an important role in the progression of PBC. This article mainly reviews the research advances in the manifestation, role, diagnosis, and treatment of lipid metabolism disorders in PBC, so as to provide new ideas for the treatment of PBC.

Key words: Primary Biliary Cholangitis; Lipid Metabolism Disorders; Inflammation

Research funding: Medicine Leading Talents of Yunnan Province (L-2019013); Yunnan Wanren Project (YNWR-MY-2018-028); Clinical Research Project of the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University (2020ynlc010)

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种慢性进行性胆汁淤积性自身免疫性肝病。其特点是肝内胆管破坏伴门静脉炎症和瘢痕形成^[1]。目前研究^[2]显示,国内PBC发病率呈现上升趋势。近年来研究发现脂质代谢异常是PBC的重要并发症之一,PBC患者胆汁分泌和肠肝胆盐循环进行性紊乱,导致胆汁酸在体循环积聚,且血液中胆汁酸积聚在PBC中伴随血脂异常。PBC患者伴发高胆固醇血症可能是身体的代偿反应,发挥洗涤作用中和进入体循环的胆汁酸^[3]。

有关脂质代谢在PBC中作用的研究较少,目前研究表明,脂质代谢紊乱参与PBC进展,并对其预后有重要作用。本文回顾了近年来脂质代谢紊乱在PBC中的研究进展,以期为PBC治疗提供依据。

1 PBC合并脂质代谢异常的特征

PBC合并脂质代谢异常较为常见,约76%的PBC患者合并血脂异常^[4]。PBC脂质代谢异常与肝内胆管上皮细胞亚细胞结构损伤和胆汁分泌及肝-肠循环中断导

致的胆汁酸代谢改变有关。进行性肝内胆汁淤积导致十二指肠中胆汁酸释放不足;同时肝细胞和血浆中胆汁酸蓄积增加,最终引起PBC患者血脂异常。因此,胆汁酸代谢障碍被视为PBC脂质代谢异常的原因之一。PBC合并脂质代谢异常主要有以下4个特征。

1.1 胆固醇异常 PBC患者血脂异常主要表现为胆固醇异常,疾病早期极低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)及高密度脂蛋白(HDL)水平均升高;中期逐渐演变为以LDL及脂蛋白X(LP-X)升高为主,HDL水平下降;随着疾病发展,晚期PBC患者血脂水平逐渐降低。PBC患者血胆固醇升高原因可能为:(1)小胆管损伤及梗阻导致胆汁淤积,胆固醇清除障碍。(2)血清LP-X水平升高,致胆固醇合成负反馈调节障碍。在PBC并发高脂血症患者中,LDL显著升高是血脂谱最主要的变化^[5],但因LP-X影响,需区分患者是否为真性LDL升高。此外,肝脏甘油三酯脂肪酶水平降低导致PBC患者HDL水平升高,且HDL水平与心血管疾病风险密切相关。

1.2 LP-X升高 血清LP-X升高是PBC脂质代谢异常特异性表现。LP-X被视为一种异常的LDL,见于胆汁淤积患者^[6]。LP-X含有胆汁酸、白蛋白、高比例的非酯化(游离)胆固醇和磷脂,石胆酸是LP-X中胆汁酸的主要成分。不同于正常脂蛋白双层磷脂结构,LP-X泡状结构由单一磷脂层构成。LP-X载脂蛋白(Apo)含量较少,且不包含ApoB,而ApoB是导致心血管疾病的主要脂蛋白。因缺乏ApoB,LP-X与LDL不能被低密度脂蛋白受体(LDLR)识别清除,也不能诱导胆固醇合成的负反馈调节^[7]。此外LP-X与LDL密度相似,常规方法无法区分,因此LP-X的水平升高常被误认为是LDL-胆固醇(LDL-C)增加,临床上需要进一步对LP-X进行检测。

1.3 ApoA-1异常 ApoA-1是HDL的主要成分,决定血HDL水平,介导胆固醇外流。早期PBC患者ApoA-1水平升高,晚期因肝功能受损严重,蛋白合成减少而下降,继而HDL水平下降^[1]。

1.4 甘油三酯(TG)异常 TG是一种中性脂质,也是心血管风险的危险因素之一。部分PBC患者TG水平略高于正常,远低于非酒精性脂肪性肝炎^[8]。TG的变化可能与脂蛋白脂肪酶活性降低有关^[1]。

2 PBC患者具有较低心血管疾病及肝脂肪变风险

在其他代谢异常疾病中,血脂异常时肝脂肪变性的程度增加,且变性程度与心血管事件风险相关。近年有研究^[8]发现PBC患者动脉粥样硬化及肝脏脂肪变性程

度较其他肝脏疾病为最低,甚至低于健康人群,可能与PBC患者内脏脂肪含量低有关。然而进展中的PBC及高胆固醇血症(胆固醇水平达到中度及以上)患者仍存在心血管疾病风险。因此,临床监测肝脂肪变性的程度对于评估PBC患者发生心血管事件的风险十分重要。

2.1 PBC患者心血管疾病风险较低 (1)与肝脏对HDL摄取排泄和巨噬细胞逆向转运胆固醇水平升高有关。HDL传统上被认为是“好胆固醇”,高水平血HDL与动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的低风险密切相关,同时HDL还参与了胆固醇的逆向运输——胆固醇从外周流向肝脏继而随粪便排出体外^[9]。HDL主要通过蛋白质脂蛋白A1发挥作用,促进胆固醇从脂肪细胞流出,并抑制胆固醇在血管壁的沉积,从而减轻动脉粥样硬化。因此,血浆HDL水平升高有利于PBC患者降低动脉粥样硬化的发生率。(2)与血中LP-X升高有关。LP-X的结构中没有ApoB,而ApoB是导致动脉粥样硬化的主要脂蛋白。此外,LP-X可通过削弱LDL对内皮细胞的氧化作用从而保护内皮完整性,进而降低心血管疾病风险。

2.2 PBC患者肝脂肪变性风险极低 近年一项研究^[8]表明在97例PBC患者中,有约10%的患者出现较明显肝脂肪变性。PBC合并肝脂肪变性概率与慢性乙型肝炎(46%)、慢性丙型肝炎(82%)和非酒精性脂肪肝(96%)相比较低^[10]。归因如下:(1)PBC患者具有较高水平成纤维细胞生长因子19表达,成纤维细胞生长因子19可提高游离脂肪酸氧化水平并减少肝脏胰岛素相关脂肪酸的合成,降低TG水平和肝脂肪堆积。(2)PBC患者肠道菌群失调及胆汁酸循环障碍常致脂肪泻,减少脂肪吸收^[11],肝脂肪沉积减少。此外,总胆红素水平高于4.5 mg/dL的PBC患者易出现严重脂肪泻,表明大部分PBC患者有脂肪吸收障碍。(3)PBC患者Apo水平升高可抑制糖异生,阻止肝脂肪堆积,且Apo具有抗炎作用,可增强胰岛素敏感性同时减少胰岛素抵抗,从而减少肝脂肪变性。(4)有研究^[12]表明LP-X升高可以减弱游离胆固醇毒性作用。LP-X结构中缺少ApoB,从而可以绕过肝脏清除体循环中多余的胆汁酸和胆固醇^[13]。

3 PBC黄色瘤与脂质代谢异常相关

皮肤黄色瘤是一种常见的皮肤病变,由真皮局部的脂质沉积引起,通常存在脂质代谢的潜在障碍。皮肤黄色瘤的形态提示一种特殊的脂质紊乱。例如结节状、腱状和平面黄色瘤的存在可能与原发性Ⅱ型和Ⅲ型高脂

血症有关。较少见的黄色瘤发生在继发性血脂异常的情况下,如PBC的胆汁淤积。76%的PBC患者出现血脂异常,部分原因是LP-X的异常积累,其在血液中携带大量胆固醇,因此患者可能表现出与Ⅱ型或Ⅲ型高脂血症相似的黄色瘤模式^[14]。

部分PBC患者出现黄色瘤,多数在上、下眼睑皮肤,手掌皱褶和乳房下。同时也可以有关节、肌腱以及频繁暴露于长时间压力的部位,如肘关节、膝关节和臀部等,皮肤黄色瘤的发生发展与血清总胆固醇水平的升高有关。长期高胆固醇会致皮肤出现黄色瘤表现。当胆固醇水平恢复正常,或在疾病的晚期,由于肝细胞严重损伤和胆固醇合成进一步受损,黄色瘤可能消失,但低脂饮食不能消除黄色瘤。

4 PBC脂质代谢异常是促进炎症反应的因素之一

近年来,对于代谢与炎症关系的研究已成热点。近期有研究^[15]表明高脂血症患者血脂水平与炎症标志物水平呈正相关,PBC患者大部分为混合型高脂血症,胆固醇、LDL、HDL、VLDL等均升高。有研究^[16]表明在代谢综合征中,代谢紊乱引起的长期促炎状态和内在的免疫机制是促进代谢综合征发生心血管疾病的主要因素。在此从以下几个方面来阐述脂质代谢紊乱对炎症的影响。

4.1 胆固醇积聚对炎症有促进作用 血胆固醇失调会引发过度活跃的全身炎症反应,胆固醇的处理障碍在促进全身炎症和心血管疾病中发挥了重要作用,在银屑病等慢性炎症性疾病中,胆固醇积聚导致炎症进一步发展、心血管疾病风险呈上升趋势^[17-18]。虽然PBC中脂质代谢异常未有增加患心血管或其他代谢性疾病风险的明显证据,但脂质代谢异常对慢性炎症起到推动作用。(1)核因子红细胞2相关因子1是内质网中的一种受体并作为胆固醇传感器维持细胞的内稳态。肝脏中,胞内胆固醇负荷过高导致核因子红细胞2相关因子1上调,进而引起ATP结合盒转运蛋白A1的表达增强,遂将多余胆固醇通过HDL输送到细胞外。而未能清除的胆固醇会在细胞内积聚,启动后续炎症反应^[19]。在巨噬细胞中,ATP结合盒转运蛋白A1和ATP结合盒转运蛋白G1表达增强可下调Toll样受体,减少NF- κ B的表达,炎症小体激活减少。若巨噬细胞缺乏ATP结合盒式蛋白会导致TNF- α 表达增强,进一步加强炎症信号转导。(2)高胆固醇可激活髓系细胞中的NOD样受体蛋白3炎症小体,使全身炎症持续存在,也可以加速中性粒细胞外陷阱的形

成,导致Th17细胞招募^[20]。此外,单核细胞和中性粒细胞溶酶体中胆固醇积聚可致溶酶体不稳定及NOD样受体蛋白3炎症体的下游信号激活,且高胆固醇血症可致髓系细胞向炎症表型转变。PBC患者胆固醇水平升高且胆固醇逆向转运效率提高,因此有关PBC脂质代谢异常与炎症反应的关系需进一步研究。

4.2 血清TG及VLDL升高促进炎症反应 TG是脂肪酸在细胞内和循环中的主要存储形式^[21]。肝脏是脂肪酸代谢的中心器官,脂肪酸来源于血浆和/或肝细胞从头生物合成。有研究表明高甘油三酯血症与心血管疾病风险呈正相关,且TG及其代谢产物会引发炎症反应。血中TG水平升高与C反应蛋白升高具有相关性,此外TG含量高的甘油三酯脂蛋白可上调TNF- α 水平,从而使入主动脉内皮细胞血管细胞黏附分子1的表达增强、单核细胞黏附并促进巨噬细胞炎症反应^[22]。在动脉粥样硬化中,VLDL颗粒通过激活内皮细胞NF- κ B信号通路促进炎症反应^[23]。此外VLDL通过激活ERK1/2、MAPK激酶1/2和转录因子AP-1,增强脂多糖诱导的巨噬细胞中TNF- α 的表达。

4.3 高水平LDL可引起炎症反应 有研究^[24]表明在动脉粥样病变中,高脂血症引发的瓣膜炎症是主动脉瓣病变的重要初始过程,且LDL是高脂血症时主动脉瓣内积聚的主要脂蛋白,导致早期主动脉瓣疾病,并激活下游炎症通路,促使单核细胞来源的巨噬细胞募集。

PBC患者多伴混合型高脂血症,然而目前在PBC中血脂各成分异常对于炎症的作用尚不完全清楚,需要进一步研究揭示。PBC中脂质代谢紊乱与炎症关系的研究有助于为PBC患者自身免疫性炎症治疗提供新思路,具有良好的前景。

5 PBC合并脂质代谢异常治疗

大部分PBC患者合并脂质代谢异常,因此PBC患者都应常规进行血脂水平检测,在PBC治疗的基础上对PBC引起的高脂血症进行相应治疗,并应仔细记录病史,阐明个人和家族心血管疾病史并对心血管疾病风险进行评估。针对具有心血管风险的患者应予以重视,并予相关药物治疗,以下推荐几种临床常用药及新药。

5.1 熊去氧胆酸(UDCA) UDCA是一种亲水胆汁酸,是熊胆中的活性成分,于1997年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准为治疗PBC的第一种药物。UDCA作为一种亲水胆汁酸,被证实在PBC中具有多重作用,如保护胆管上皮细胞和线粒体完整性,减少促炎细胞因子,改变

胆汁酸池,增加亲水胆汁酸比例,改变细胞信号传导、凋亡和血管活性介质,减少促炎细胞因子^[25]。据报道^[26],接受UDCA治疗的PBC患者10年累积生存率为79.7%,明显高于未接受UDCA治疗患者的60.7%。有研究^[27]表明UDCA可以通过降低胆固醇的吸收和合成以及增强法尼醇X受体的活性显著降低血脂水平;且UDCA治疗后发生脂肪变性组织得到改善。另一项研究^[28]表明,口服UDCA可以有效降低胆固醇内源性合成以及TG从头合成。美国肝病学会和欧洲肝病学会推荐UDCA的最佳剂量为13~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹^[29]。此外,在治疗基础上增加UDCA剂量对降低患者生化指标及死亡率无益处。

5.2 奥贝胆酸(OCA) OCA是初级胆汁酸的异构体,由鹅去氧胆酸衍生而来。在6 α 位置上有一个乙基取代基,OCA与法尼醇X受体的亲和力约为鹅去氧胆酸的100倍^[30]。已有研究^[25]证明激活法尼醇X受体可以抑制编码胆固醇7 α 羟化酶的基因转录,该基因催化胆汁酸的合成。此外,OCA还可以通过降低不同器官的多种细胞因子来控制炎症,减少纤维化。有研究^[31]表明OCA治疗可以显著降低患者体质量,但高剂量治疗有17%的概率引起血LDL水平升高,因此应控制临床OCA使用剂量以避免药物副作用。

FDA于2016年批准OCA作为PBC二线治疗方法,用于UDCA临床治疗反应不完全的PBC患者。Ⅲ期POISE研究^[32]显示,患者在UDCA治疗的基础上给予OCA治疗1年,ALP、总胆红素等生化指标较对照组明显改善。OCA联合UDCA的生化效应建模表明联合用药比单独使用UDCA更有效,肝脏相关死亡从16.2%下降到5.7%^[33]。OCA最常见的不良反应为瘙痒,FDA不良事件报告系统已确定存在OCA治疗患者肝损害和死亡病例,因此接受OCA治疗患者应定期进行肝功能监测。

5.3 他汀类 他汀类药物(即羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂)用于预防血脂异常患者发生心血管疾病,是临床降血脂治疗的一线用药^[3]。他汀类药物一方面通过减少肝脏胆固醇合成,最终降低血液LDL-C水平;另一方面通过胆固醇水平反馈调节,将LDL受体外化到肝细胞表面,从LDL和循环中富含TG的脂蛋白中回收胆固醇。有研究^[34]表明他汀类药物可使PBC患者的胆汁淤积减轻。尽管PBC患者中有1%~3%在治疗过程中肝功能受损,且存在自身免疫性肝病风险,但大部分患者使用他汀类药物治疗仍可安全、有效地降低血胆固醇水平。阿托伐他汀能缓解多项血脂指标异常,还能使

内皮炎症和血管功能得到改善。最近研究^[35]表明他汀类可在不增加副作用的情况下改善肝硬化患者预后。综上所述,他汀类药物可在慢性疾病中发挥更好的作用。2018年美国胃肠病学会建议合并血脂异常的肝病者可合理使用他汀类药物^[36]。

5.4 贝特类 贝特类药物最初用于治疗高甘油三酯血症,苯扎贝特能降低血脂水平及降低ALP水平。贝特类与UDCA联合治疗可用于UDCA应答不佳的PBC患者,并改善此类患者临床指标。有研究^[37]表明UDCA联合苯扎贝特治疗的PBC患者中若合并肾损伤,苯扎贝特更换为培马贝特可提升治疗效果,显著改善此类患者肾小球滤过率和血肌酐水平,且培马贝特降脂效果优于苯扎贝特,因此合并肾损伤PBC患者可优先考虑。另一项研究^[38]表明非诺贝特能更好地改善UDCA治疗反应不全肝硬化PBC患者的肝功能,且安全性和耐受性良好,副作用发生率较低,晚期PBC患者可优先考虑。综上,贝特类药物在PBC中治疗血脂异常的作用还需要进一步研究揭示。

5.5 前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)单克隆抗体 PCSK9是一种主要在肝脏中产生的酶,与存在于肝细胞表面的LDLR结合,导致其降解,随后血浆LDL水平升高^[39]。因此,抑制PCSK9导致LDLR数量增加,致使血浆LDL水平下降。在针对PCSK9开发的几种单克隆抗体中,依洛尤单抗和阿莫罗布单抗已被批准临床使用,并在众多临床试验中得到评估。依洛尤单抗和阿莫罗布单抗无论是作为单药治疗,还是与他汀类药物联合使用,或是用于他汀类药物不耐受患者,都可使血浆LDL水平分别降低53%~75%和45%~53%^[40]。目前的指南^[41]建议对血浆LDL $\geq$ 70 mg/dL和ASCVD高风险患者使用PCSK9抑制剂。目前PCSK9单克隆抗体在PBC研究中还未应用,在PBC中的作用待进一步揭示。

5.6 苯培多酸 苯培多酸是一种新型的降血脂药物,可抑制胆固醇合成途径中ATP柠檬酸裂解酶的活性。2018年美国心脏协会等多学会制定的胆固醇管理指南^[42]建议高危ASCVD患者LDL-C目标低于70 mg/dL。2019年欧洲心脏病学会和欧洲动脉粥样硬化学会指南建议,ASCVD高危患者一级和二级预防的目标LDL-C应低于55 mg/dL^[43]。高强度或最大耐受的他汀类药物往往不能达到这一治疗目标,因此需要使用其他非他汀类降血脂药物。最近的临床试验^[44]中,苯培多酸和依泽替米贝的固定药物组合可以显著降低LDL水平,且有较高安全性及有效性,这可能成为他汀类药物不耐受患者降低LDL水平的新治疗方案。此外,苯培多酸还能降低超敏C反应蛋白等炎症标志物。2020年2月,FDA批

准苯培多酸用于患有家族性高胆固醇血症或已确诊的ASCVD成人^[45]。然而苯培多酸也存在一些缺点,包括缺乏心血管疾病数据结果以及药物成本高昂,在未来临床研究中有待解决。目前,苯培多酸在PBC研究中还未应用,其作用有待进一步探索。

6 小结

临床中有较高比率的PBC患者合并脂质代谢异常,然而PBC患者心血管疾病及脂肪肝变性发生率极低。少数PBC患者有皮肤黄色瘤表现,这与血脂水平密切相关,同时LP-X的出现是PBC特异性表现。由于LP-X的结构与LDL高度相似,因此临床需加以区分。PBC中高脂血症与炎症发展密切相关,脂质代谢异常可促进炎症发展,具体机制还需进一步研究。PBC合并高脂血症患者临床上需要进一步评定心血管疾病风险,不建议常规降血脂治疗。PBC脂质代谢方面的研究目前还较少,需要更多的临床研究及基础研究来进一步阐明脂质代谢异常在PBC疾病发展中的作用及机制,为PBC治疗提供更好的方案。PBC作为自身免疫性肝病的一种,在自身免疫性炎症方面可以进一步深入研究其引起的脂质代谢异常对于免疫功能的影响及作用。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 袁诗雨负责起草文章,对行文的思路和设计有关键贡献;杨焕焕、唐映梅参与了修改文章关键内容。

参考文献:

- [1] RESHETNYAK VI, MAEV IV. Features of lipid metabolism disorders in primary biliary cholangitis[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12): 3046. DOI: 10.3390/biomedicines10123046.
- [2] ZENG N, DUAN WJ, CHEN S, et al. Epidemiology and clinical course of primary biliary cholangitis in the Asia-Pacific region: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(6): 788-799. DOI: 10.1007/s12072-019-09984-x.
- [3] AHOUSOUGBEMEY MELE A, MAHMOOD R, OGBUAGU H, et al. Hyperlipidemia in the setting of primary biliary cholangitis: A case report and review of management strategies[J]. *Cureus*, 2022, 14(11): e31411. DOI: 10.7759/cureus.31411.
- [4] WAH-SUAREZ MI, DANFORD CJ, PATWARDHAN VR, et al. Hyperlipidaemia in primary biliary cholangitis: Treatment, safety and efficacy[J]. *Frontline Gastroenterol*, 2019, 10(4): 401-408. DOI: 10.1136/flgastro-2018-101124.
- [5] LOAEZA-DEL CASTILLO AM, GAYTÁN-SANTILLÁN A, LÓPEZ-TELLO A, et al. Patterns of serum lipids derangements and cardiovascular risk assessment in patients with primary biliary cholangitis[J]. *Ann Hepatol*, 2019, 18(6): 879-882. DOI: 10.1016/j.aohep.2019.07.006.
- [6] SEQUEIRA C, COELHO M, COSTA SANTOS I, et al. Severe Hypercholesterolemia mediated by lipoprotein X in an immunosuppressed patient: a case report[J]. *GE Port J Gastroenterol*, 2022, 30(5): 398-402. DOI: 10.1159/000526854.
- [7] FELLIN R, MANZATO E. Lipoprotein-X fifty years after its original discovery[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29(1): 4-8. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.09.006.
- [8] ZHANG Y, HU X, CHANG J, et al. The liver steatosis severity and lipid characteristics in primary biliary cholangitis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 395. DOI: 10.1186/s12876-021-01974-4.
- [9] KJELDSEN EW, NORDESTGAARD LT, FRIKKE-SCHMIDT R. HDL cholesterol and non-cardiovascular disease: A narrative review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4547. DOI: 10.3390/ijms22094547.
- [10] SARIN SK, KUMAR M, ESLAM M, et al. Liver diseases in the asia-pacific region: A lancet gastroenterology & hepatology commission [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(2): 167-228. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30342-5.
- [11] LEMOINNE S, KEMGANG A, BEN BELKACEM K, et al. Fungi participate in the dysbiosis of gut microbiota in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. *Gut*, 2020, 69(1): 92-102. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317791.
- [12] FELLIN R, MANZATO E. Lipoprotein-X fifty years after its original discovery[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29(1): 4-8. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.09.006.
- [13] NEMES K, ABERG F, GYLLING H, et al. Cholesterol metabolism in cholestatic liver disease and liver transplantation: From molecular mechanisms to clinical implications[J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(22): 924-932. DOI: 10.4254/wjh.v8.i22.924.
- [14] HARRIS J, CAO S, HILE G, et al. Diffuse xanthomas in a patient with primary biliary cholangitis and lipoprotein X[J]. *JAAD Case Rep*, 2020, 7: 30-32. DOI: 10.1016/j.jdc.2020.10.029.
- [15] PAN XY, ZHANG ZM, LIU CQ, et al. Circulating levels of DDIT4 and mTOR, and contributions of BMI, inflammation and insulin sensitivity in hyperlipidemia[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(5): 666. DOI: 10.3892/etm.2022.11602.
- [16] MAHDAVI-ROSHAN M, SHOABINOBIAN N, NOORMOHAMMADI M, et al. Inflammatory markers and atherogenic coefficient: Early markers of metabolic syndrome[J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2022, 20(4): e127445. DOI: 10.5812/ijem-127445.
- [17] SUN W, LI PC, CAI JP, et al. Lipid metabolism: Immune regulation and therapeutic prospectives in systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 860586. DOI: 10.3389/fimmu.2022.860586.
- [18] SALAHUDDIN T, NATARAJAN B, PLAYFORD MP, et al. Cholesterol efflux capacity in humans with psoriasis is inversely related to non-calcified burden of coronary atherosclerosis[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(39): 2662-2665. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv339.
- [19] WIDENMAIER SB, SNYDER NA, NGUYEN TB, et al. NRF1 is an ER membrane sensor that is central to cholesterol homeostasis[J]. *Cell*, 2017, 171(5): 1094-1109. e15. DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.003.
- [20] TALL AR, WESTERTEP M. Inflammasomes, neutrophil extracellular traps, and cholesterol[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(4): 721-727. DOI: 10.1194/jlr.S091280.
- [21] GILL PK, DRON JS, HEGELE RA. Genetics of hypertriglyceridemia and atherosclerosis[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2021, 36(3): 264-271. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000839.
- [22] ZHANG BH, YIN F, QIAO YN, et al. Triglyceride and triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerosis[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 909151. DOI: 10.3389/fmolb.2022.909151.
- [23] DEN HARTIGH LJ, ALTMAN R, NORMAN JE, et al. Postprandial VLDL lipolysis products increase monocyte adhesion and lipid droplet formation via activation of ERK2 and NFκB[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(1): H109-H120. DOI: 10.1152/ajpheart.00137.2013.
- [24] LEE SH, KIM N, KIM M, et al. Single-cell transcriptomics reveal cellular diversity of aortic valve and the immunomodulation by PPARγ during hyperlipidemia[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5461. DOI: 10.1038/s41467-022-33202-2.
- [25] MANNE V, KOWDLEY KV. Obeticholic acid in primary biliary cholangitis: Where we stand[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2019, 35(3): 191-196. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000525.

- [26] LAZARIDIS KN, GORES GJ, LINDOR KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders' [J]. J Hepatol, 2001, 35(1): 134-146. DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00092-7.
- [27] NADINSKAIA M, MAEVSKAYA M, IVASHKIN V, et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(10): 959-975. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959.
- [28] MOUILLOT T, BEYLOT M, DRAI J, et al. Effect of bile acid supplementation on endogenous lipid synthesis in patients with short bowel syndrome: A pilot study[J]. Clin Nutr, 2020, 39(3): 928-934. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.03.037.
- [29] HIRSCHFIELD GM, CHAZOUILLÈRES O, CORTEZ-PINTO H, et al. A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: A guideline-based approach to clinical care of patients [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 15(8): 929-939. DOI: 10.1080/17474124.2021.1945919.
- [30] PELLICCIARI R, FIORUCCI S, CAMAIONI E, et al. 6alpha-ethylchenodeoxycholic acid (6-ECDCA), a potent and selective FXR agonist endowed with anticholestatic activity[J]. J Med Chem, 2002, 45(17): 3569-3572. DOI: 10.1021/jm025529g.
- [31] ROY PP, MAHTAB MA, RAHIM MA, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis by obeticholic acid: Current status[J]. Euroasian J Hepatogastroenterol, 2022, 12(Suppl 1): S46-S50. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1360.
- [32] NEVENS F, ANDREONE P, MAZZELLA G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis[J]. N Engl J Med, 2016, 375(7): 631-643. DOI: 10.1056/NEJMoa1509840.
- [33] SAMUR S, KLEBANOFF M, BANKEN R, et al. Long-term clinical impact and cost-effectiveness of obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis[J]. Hepatology, 2017, 65(3): 920-928. DOI: 10.1002/hep.28932.
- [34] KURIHARA T, AKIMOTO M, ABE K, et al. Experimental use of pravastatin in patients with primary biliary cirrhosis associated with hypercholesterolemia[J]. Clin Ther, 1993, 15(5): 890-898.
- [35] GU Y, YANG XQ, LIANG H, et al. Comprehensive evaluation of effects and safety of statin on the progression of liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1): 231. DOI: 10.1186/s12876-019-1147-1.
- [36] SPELIOTES EK, BALAKRISHNAN M, FRIEDMAN LS, et al. Treatment of dyslipidemia in common liver diseases[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(8): 1189-1196. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.023.
- [37] YAMAGUCHI M, ASANO T, ARISAKA T, et al. Effects of pemafibrate on primary biliary cholangitis with dyslipidemia[J]. Hepatol Res, 2022, 52(6): 522-531. DOI: 10.1111/hepr.13747.
- [38] DING DW, GUO GY, LIU YS, et al. Efficacy and safety of fenofibrate addition therapy in patients with cirrhotic primary biliary cholangitis with incomplete response to ursodeoxycholic acid[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(12): 3487-3495. DOI: 10.1002/hep4.2103.
- [39] SHAPIRO MD, TAVORI H, FAZIO S. PCSK9: From basic science discoveries to clinical trials[J]. Circ Res, 2018, 122(10): 1420-1438. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311227.
- [40] NISSEN SE, STROES E, DENT-ACOSTA RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(15): 1580-1590. DOI: 10.1001/jama.2016.3608.
- [41] HUR KY, MOON MK, PARK JS, et al. 2021 clinical practice guidelines for diabetes mellitus of the Korean diabetes association[J]. Diabetes Metab J, 2021, 45(4): 461-481. DOI: 10.4093/dmj.2021.0156.
- [42] GRUNDY SM, STONE NJ, BAILEY AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines[J]. Circulation. 2019, 139(25): e1082-e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
- [43] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. Eur Heart J, 2020, 41(1): 111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [44] TUMMALA R, GUPTA M, DEVANABANDA AR, et al. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis[J]. Ann Med, 2022, 54(1): 1287-1296. DOI: 10.1080/07853890.2022.2059559.
- [45] AGHA AM, JONES PH, BALLANTYNE CM, et al. Greater than expected reduction in low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) with bempedoic acid in a patient with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) [J]. J Clin Lipidol, 2021, 15(5): 649-652. DOI: 10.1016/j.jacl.2021.07.002.

收稿日期: 2023-05-04; 录用日期: 2023-05-26

本文编辑: 朱晶

引证本文: YUAN SY, YANG HH, TANG YM. Research advances in primary biliary cholangitis with dyslipidemia[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(1): 151-156.
袁诗雨, 杨焕焕, 唐映梅. 原发性胆汁性胆管炎合并脂质代谢异常的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(1): 151-156.

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》关于人工智能生成内容(AIGC)的立场声明

当前,以 ChatGPT 为代表的人工智能(AI)工具对基于现有研究范式的科研诚信建设产生重要影响。为维护学术道德与学术规范,本刊遵循国际医学期刊编辑委员会(ICMJE)相关指导建议,声明如下:

(1)本刊将论文作者署名中包含 AI 工具、引证包含 AI 作者的文献以及主要内容由 AI 工具生成等行为视为学术不端行为。

(2)本刊作者如果在撰写稿件、制作图片或收集和分析数据时使用了 AI 工具,必须在论文的方法学部分明确说明 AI 工具名称、使用过程及其具体贡献。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2024年1月25日