

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250729

脂蛋白 X 在胆汁淤积性肝病中的作用机制及临床意义

冯 阳, 李悦天, 李思淼, 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: 脂蛋白 X (LpX) 是一种在胆汁淤积性肝病患者血浆中异常积累的非典型脂蛋白, 是高胆固醇血症的重要致病因素之一。LpX 的形成与胆汁中游离胆固醇、磷脂和其他脂质组分的异常代谢密切相关, 无法通过低密度脂蛋白受体途径清除, 主要依赖网状内皮系统进行代谢。LpX 的异常积累与胆汁淤积性肝病的多种并发症密切相关, 包括黄色瘤、神经病变等。尽管其高水平与动脉粥样硬化风险无明显相关性, 但 LpX 在胆固醇代谢紊乱中的作用不容忽视。由于 LpX 的特性和密度与低密度脂蛋白胆固醇相似, 临床检测时可能会造成误诊及相关治疗风险。当前的研究重点集中于 LpX 的形成机制、检测方法及潜在的治疗策略。血浆置换被认为是高 LpX 状态下的首选治疗方式, 而传统的降脂药物对 LpX 无显著作用。本综述旨在探讨 LpX 在胆汁淤积性肝病中的形成过程、清除方式, 以及对胆汁淤积性肝病的影响和检测方法作一综述, 以增进对 LpX 病理生理学和其临床意义的理解, 为胆汁淤积性肝病及其并发症的管理提供新的策略, 改善患者预后。

关键词: 脂蛋白 X; 胆汁淤积; 高胆固醇血症**基金项目:** 国家自然科学基金(82360108); 昆明医科大学 2024 年研究生创新基金(2024S089)

Mechanism of action and clinical significance of lipoprotein X in cholestatic liver disease

FENG Yang, LI Yuetian, LI Simiao, 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: Lipoprotein X (LpX) is an atypical lipoprotein that abnormally accumulates in the plasma of patients with cholestatic liver disease, and it is also a major pathogenic factor for hypercholesterolemia. The formation of LpX is closely associated with the abnormal metabolism of free cholesterol, phospholipids, and other lipid components in bile. LpX cannot be cleared via the low-density lipoprotein receptor pathway and is mainly metabolized by the reticuloendothelial system. The abnormal accumulation of LpX is closely associated with various complications of cholestatic liver disease, including xanthoma and neuropathy. Although there is no significant correlation between the high level of LpX and the risk of atherosclerosis, the role of LpX in cholesterol metabolism disorders cannot be neglected. Due to the similarities in density and characteristics between LpX and low-density lipoprotein cholesterol, clinical testing may result in misdiagnosis and related treatment risks. Current studies mainly focus on the mechanisms of LpX formation, the clinical significance of LpX, related detection methods, and potential therapeutic strategies. Plasma exchange is considered the preferred treatment in the state of high LpX, while traditional lipid-lowering drugs have a limited effect on LpX. This article explores the formation and clearance mechanisms of LpX in cholestatic liver disease, along with its impact of cholestatic liver disease and related detection methods, in order to improve the understanding of the pathophysiology and clinical significance of LpX, provide new strategies for the management of cholestatic liver disease and its complications, and finally improve the prognosis of patients.

Key words: Lipoprotein-X; Cholestasis; Hypercholesterolemia

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82360108); Innovation Fund for Graduate Students of Kunming Medical University in 2024 (2024S089)

胆汁淤积性肝病是由于胆汁生成、分泌和排泄障碍,导致胆红素和胆汁酸在肝内积累并反流入血液,从而引起肝胆损伤、代谢失衡和功能紊乱的疾病^[1-2]。根据胆汁淤积的部位不同,分为肝内和肝外两种类型。肝内胆汁淤积由肝细胞损伤等因素引起,而肝外胆汁淤积则通常与胆道解剖结构异常有关^[3]。胆汁异常积累对肝细胞和胆管细胞造成损害,促进炎症、细胞死亡和纤维化,长期发展可能导致肝硬化、肝衰竭,并增加肝癌发生风险^[4]。

肝脏在胆固醇代谢中发挥核心作用。在正常情况下,肝脏是胆固醇生物合成、储存和排泄的主要场所^[5]。在胆汁淤积时,血浆中的胆固醇水平显著升高,导致高胆固醇血症及脂蛋白X(Lipoprotein X, LpX)的异常积累^[6]。LpX是一种非典型脂蛋白,正常人血浆中几乎不存在,但在原发性胆汁性胆管炎(PBC)、原发性硬化性胆管炎、妊娠期胆汁淤积症和固醇酰基转移酶缺乏症等患者中会出现并积累^[7-9]。LpX的积累与胆汁淤积性肝病的临床表现,如高胆固醇血症和胆固醇代谢紊乱密切相关。目前研究显示,尽管存在LpX,但其并不增加心血管事件的发生风险,突显了其独特的临床影响^[10]。然而,由于LpX的特殊结构易与低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)混淆,可能引发误判和潜在风险^[11]。因此,深入理解LpX的形成、清除机制以及其在胆汁淤积性肝病中检测方法和治疗策略,对于确保患者接受适当治疗及预防并发症至关重要。本文综述了LpX的研究进展,旨在揭示其在胆汁淤积性肝病中的病理生理学和临床意义,为管理该疾病及其并发症提供新的策略,改善患者预后。

1 LpX的概述

1.1 LpX的结构和组成 LpX是一种在胆汁淤积性肝病中显著升高的异常血清脂蛋白,其独特的结构和组成使其在胆固醇代谢和脂质异常研究中具有重要意义。

LpX呈现为由磷脂双层膜构成的圆盘状囊泡,其直径在30~70 nm^[12]。LpX的组成与正常血浆脂蛋白有显著不同,主要由磷脂(66%)、游离胆固醇(22%)和白蛋白(6%)构成,这种高磷脂和高胆固醇的组成特征使得LpX在胆固醇代谢的调节中发挥了重要作用^[13]。此外,LpX还含有少量甘油三酯、酯化胆固醇,以及载脂蛋白(Apo)

C和ApoE。LpX可进一步分为3个亚型(LpX1~LpX3),其中LpX1不含ApoE,而LpX2和LpX3则含有ApoE。然而,LpX不含ApoB,这导致其无法被低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDL-R)清除^[14]。这一特性表明,LpX在胆固醇转运和代谢中的作用与低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)有显著差异,具有独特的代谢机制。

1.2 LpX的形成机制

在探索胆汁淤积性肝病中LpX形成的过程中,研究者提出了几种主要假说来解释其生成机制及生物学意义。

1.2.1 胆汁反流假说 胆汁反流假说认为,胆汁酸的异常流动以及胆固醇代谢的失调在胆汁淤积性肝病中起关键作用。该假说指出,胆汁反流不仅会导致胆汁酸在肝脏中的累积,还可能引发一系列生化变化,影响胆固醇和脂质代谢。有病例报告表明,胆道阻塞患者的总胆固醇(TC)水平可高达18.76 mmol/L,并伴有高水平的LpX出现。这是由于胆道阻塞使胆汁中的成分,尤其是磷脂,无法正常排泄,这些成分反流进入血液并与血清中的蛋白质结合,形成了LpX^[15]。这一过程在体外的大鼠肝灌注模型中得到了验证,研究发现,在模拟胆汁淤积的条件下,体外生成了类似LpX的物质。这些物质与从胆汁淤积性肝病患者血清中分离出的LpX在物理化学性质上具有相似性^[16]。胆汁淤积性肝病中的胆固醇过度积累和LpX升高共同导致了胆汁反流假说中的病理循环:胆汁反流加重了肝脏的负担,而肝功能的进一步衰退又反过来促进了胆汁反流的发生,导致异常LpX的形成和积累。

1.2.2 LpX的形成依赖于多耐药蛋白2(multidrug resistance protein 2 P-glycoprotein, MDR2 P-gp)或其人类同源物多耐药蛋白3(multidrug resistance protein 3, MDR3 P-gp)的表达 研究表明,LpX的形成与小鼠脂质转运蛋白MDR2 P-gp或其人类同源物MDR3 P-gp的表达和功能密切相关。这些转运蛋白在胆固醇和磷脂的转运过程中起关键作用,直接影响LpX的生成与功能。

MDR2 P-gp及其人类同源物MDR3 P-gp主要介导磷脂分子从肝细胞毛细胆管膜内层向外层的转移,进而促进磷脂囊泡的形成。这一囊泡分泌机制是肝细胞胆汁分泌的主要途径^[17]。在小鼠模型中,当MDR2基因

被敲除时,胆汁中的磷脂显著减少,胆汁无法与胆盐和胆固醇形成混合胶束,导致胆盐游离并损伤胆管细胞,进而引发胆汁淤积^[18]。研究人员通过结扎小鼠胆管诱导外科性胆汁淤积,发现胆汁淤积期间,小鼠血浆中的磷脂和胆固醇浓度明显升高,伴随LpX的增加。而在MDR2基因敲除的小鼠中,血浆中未检测到LpX的存在,提示LpX的形成和释放依赖于MDR2 P-gp的表达^[19]。上述结果表明,LpX的形成显著依赖于MDR2 P-gp的活性。该蛋白通过在毛细胆管膜上形成胆汁脂质囊泡(主要由游离胆固醇和磷脂酰胆碱构成),并将该囊泡运送至窦膜并释放到血液中,形成LpX。从而在胆汁淤积期间调节脂质平衡,并对脂质稳态产生深远影响^[20]。因此,在胆汁淤积状态下,LpX的出现取决于MDR2 P-gp或其人类同源物MDR3 P-gp的表达水平,表达越高,LpX在血浆中的浓度也随之升高。

1.2.3 其他假说 最近研究发现,LpX的脂质组学特征与胆汁并不一致。研究显示,LpX中的磷脂酰胆碱与游离胆固醇的比值为0.74,而胆汁的这一比值则为6~14,明显高于LpX。此外,LpX组分中检测到的胆汁酸浓度极低(低于0.01%),这与既往提出的LpX中胆汁酸含量为2%~3%且以石胆酸为主的观点不符。这一差异提示LpX并非完全来源于胆汁,而是可能由肝细胞直接合成并以脂质囊泡的形式分泌到循环中^[21]。然而,由于该研究的样本数量较少,上述推论仍需进一步验证。

目前,胆汁淤积性肝病时LpX形成的具体机制尚无确切定论。Nuño-Lámbarri等^[20]研究发现,在阻塞性黄疸中,胆汁酸的增加抑制了LpX的分解代谢,导致LpX在血浆中的积累。有研究认为,LpX的形成可能是一种保护性反应:在胆汁淤积的情况下,肝脏感知到胆汁酸水平的升高,作为应对机制,促进了磷脂和胆固醇的合成,从而有助于形成可以与胆汁酸结合并中和其效应的脂蛋白结构,即LpX,进而降低胆汁酸对血细胞和血管内皮细胞膜的损害作用^[22]。此外,LpX可能是胆汁淤积患者抵御游离胆固醇毒性作用的一种防御机制^[23]。总之,关于LpX的形成机制仍需开展大量研究,进一步探索其在胆汁淤积性肝病中的代谢途径和调控机制。

1.3 LpX的清除方式 LpX不含ApoB,因此无法如同普通LDL一样通过LDL-R途径被清除,而是通过网状内皮系统进行清除。有研究表明,在胆汁淤积的情况下,当血浆中出现富含游离胆固醇和磷脂的异常脂蛋白如LpX时,部分LpX可以通过肾小球过滤,并通过尿液排出^[24]。

2 胆汁淤积性肝病与LpX的关系

在胆汁淤积性肝病患者中,LpX的升高十分常见,可见于约45%的患者。而当胆汁淤积被解除时,LpX也随之消失^[25]。LpX被认为是胆汁淤积性肝病中最敏感且最具特异性的生化指标,其检测一致性超过95%^[26]。

2.1 LpX对胆固醇代谢的影响 LpX在胆汁淤积性肝病中的出现主要由于胆汁流通障碍,导致胆固醇无法通过正常途径进入肠道代谢。由于LpX本身富含胆固醇,且因不含ApoB而无法通过LDL-R途径代谢清除,其在血浆中的异常累积直接引发胆固醇代谢紊乱。在动物模型中,胆汁淤积状态下血浆中的LpX水平显著升高。在小鼠BDL(胆总管结扎)模型中,血浆LpX水平增加超过3倍,同时伴随TC水平的显著上升^[1]。这一代谢变化的直接结果是体内胆固醇清除受阻,导致胆固醇异常积累。

LpX调节胆固醇合成的机制可能有多种方式。一方面,LpX可能通过上调3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A, HMG-CoA)还原酶的表达,并使该酶活性增强达5倍,从而促进肝脏中大量胆固醇的合成^[26]。另一方面,LpX与LDL的作用机制存在差异,不会对HMG-CoA还原酶产生负反馈,这导致LpX并不会降低HMG-CoA还原酶的活性,反而可能通过增加该酶的质量来调节胆固醇合成,这一机制可能在胆固醇水平较低时维持细胞内胆固醇的稳态^[27]。临床上,胆汁淤积性肝病患者常见的黄瘤病即是由于胆固醇在皮肤和腱鞘中沉积的表现。LpX影响胆固醇代谢的最显著结果是患者体内胆固醇水平较正常人群高出2~5倍,这表明LpX是胆固醇代谢障碍的主要诱因之一。

2.2 LpX在胆汁淤积性肝病中对其他脂蛋白的影响 LpX的异常蓄积不仅直接导致胆固醇代谢紊乱,同时也影响其他脂蛋白的正常功能。研究表明,LpX与LDL和高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)的代谢途径存在竞争性结合,从而阻碍这些正常脂蛋白在胆固醇转运和清除中的作用。在胆汁淤积患者中,LpX通过与LDL竞争性结合血浆胆固醇,干扰了LDL-R介导的胆固醇转运机制^[2]。一项研究显示,在胆汁淤积模型中,LpX导致血浆中LDL-C水平显著升高,LDL-C较正常水平升高40%^[3]。同时,LpX还对HDL的逆向胆固醇转运途径产生了抑制作用。HDL通常负责将胆固醇从外周组织转运回肝脏进行代谢,但LpX的干扰削弱了这种功能。在胆汁淤积性肝病模型中,研究者观察到HDL胆固醇的

清除率下降30%，进一步导致胆固醇在血浆和组织中的积累^[4]。LpX对脂蛋白功能的这种破坏性影响，表明其不仅直接导致胆固醇水平升高，还通过干扰其他脂蛋白的功能，放大了脂质代谢紊乱的效应。

2.3 LpX对胆汁淤积性肝病并发症高胆固醇血症的影响 胆汁淤积性肝病患者中常见的高胆固醇血症与LpX密切相关。高胆固醇血症是胆汁淤积性肝病的并发症，而LpX的生成是其核心诱因之一。基础研究表明，在胆汁淤积的小鼠模型中，LpX水平升高的同时，血浆中的胆固醇水平也显著上升^[5]。LpX通过抑制胆固醇在肝脏的代谢清除，阻碍了正常的胆固醇代谢途径，导致胆固醇滞留在血浆中。这种代谢障碍不仅导致患者的脂质代谢紊乱，还加速了胆固醇在肝脏中的沉积，进而促进肝纤维化的进展。高胆固醇血症还可能通过脂质积累直接损伤肝脏结构。有临床研究发现，在严重胆汁淤积性肝病患者中，血浆胆固醇水平升高的同时，肝纤维化进展加快，肝硬化风险显著增加^[28]。

尽管LpX与高胆固醇血症密切相关，但其对心血管疾病风险的影响仍存在争议。有研究指出，即使PBC患者的血脂异常，心血管事件的发生率也并未显著增加，这可能与LpX的存在有关^[29]。目前已有几种理论解释胆汁淤积性肝病患者中LpX的高浓度并未显著增加心血管疾病风险的原因：首先，LpX的高磷脂含量可能通过阻止LDL的氧化，保护内皮细胞的完整性，从而降低LDL的致动脉粥样硬化性^[30]；其次，胆汁淤积时胆汁酸代谢紊乱可能导致胆红素水平升高，而胆红素作为抗氧化剂，可能进一步阻止LDL的氧化^[10,31]。此外，由于致动脉粥样硬化的脂蛋白直径为18~25 nm，而LpX的直径为30~70 nm，过大的直径可能使LpX无法进入内皮细胞，阻止其导致动脉粥样硬化^[23]。但就目前的研究而言，LpX是否增加心血管疾病风险仍存争议，未来需要更大规模的研究加以证实。

3 LpX的检测

由于LpX的特性和密度与LDL-C相似，临床检测时可能误识别为LDL-C的假性升高^[32]。因此，区分LpX和LDL-C成为临床诊断中的一个重要需求，以避免误诊和相关治疗风险。然而，现有的LpX检测方法仍存在局限，未能广泛应用于临床实践。

目前常用的检测方法为非变性琼脂糖凝胶电泳。LpX与LDL和VLDL(极低密度脂蛋白)大小相似，但化学组成不同，LpX具有不同的表面电荷。通过使用5%琼脂

糖浓度的非变性凝胶电泳，可以根据脂蛋白的表面电荷将其分离。LpX在电泳过程中向阴极迁移，与其他脂蛋白相比，具有反向电泳迁移率^[33]。随后可通过filipin染色法检测和定量胆汁淤积患者血浆中的LpX^[34]。除此之外，还有其他检测方法，如超速离心、核磁共振光谱和免疫学分析等^[31,35-36]。但这些方法在常规实验室中不具备广泛应用的可行性。为了有效区分LDL-C和LpX，可通过测定ApoB水平实现。尽管LpX富含胆固醇，但不含ApoB，这一特性导致胆汁淤积性肝病伴高胆固醇血症患者中TC与ApoB的比率异常升高。通过测量血浆TC浓度与ApoB浓度的比率，可诊断由LpX引起的高胆固醇血症。目前制定的TC与ApoB比值的参考范围：男性为3.8~6.3 mmol/g，女性为4.0~7.7 mmol/g。如果血浆中存在不含ApoB的脂蛋白，该比值将显著上升，且在众多LpX患者中观察到TC/ApoB比值的显著增加^[11]。此外，还可以使用Friedewald公式计算LDL-C，即 $LDL-C=TC-HDL-C-TG/5$ (单位：mg/dL)或 $LDL-C=TC-HDL-C-TG/2.2$ (单位：mmol/L)，然后将计算结果与直接测量的LDL-C进行比较。如果差异显著，提示TC中有相当一部分来自LpX^[34]。因此，在伴有高胆固醇血症的胆汁淤积性肝病患者中，识别LpX至关重要。ApoB水平的异常降低可能是识别LpX的重要指标之一。随着技术的不断进步，高通量测序、蛋白质组学分析和特异性抗体捕获等新方法的出现，显著提高了识别和量化LpX的效率和敏感性。

4 LpX的清除治疗

胆汁淤积性肝病中LpX的聚集可能会引发一系列严重的并发症，包括黄色瘤、神经病变、视网膜胆固醇沉积、血栓栓塞、肺胆固醇瘤、高粘滞综合征，以及电解质紊乱，如假性低钠血症、低钾血症和低钙血症等^[37-38]。因此，LpX的清除治疗至关重要。

由于LpX不含ApoB，普通的降脂药物如他汀类药物对LpX的清除无效，甚至可能加重他汀类药物的毒性累积^[39]。贝特类药物虽然可用于胆汁淤积性肝病合并高胆固醇血症的治疗，但也不能有效清除LpX，因其主要通过抗胆汁淤积作用缓解原发疾病^[40]。新型降脂药物包括依洛尤单抗注射液、阿利西尤单抗注射液、英克司兰注射液等PCSK9(前蛋白转化酶枯草溶菌素9)抑制剂，主要通过增加LDL-R的活性，促进LDL-C从血液中清除，进而达到降低胆固醇的效果^[41]。PCSK9抑制剂对LpX的清除作用目前尚无明确的研究，但其可能通过影响全身的胆固醇代谢和LDL-R功能，间接影响LpX，

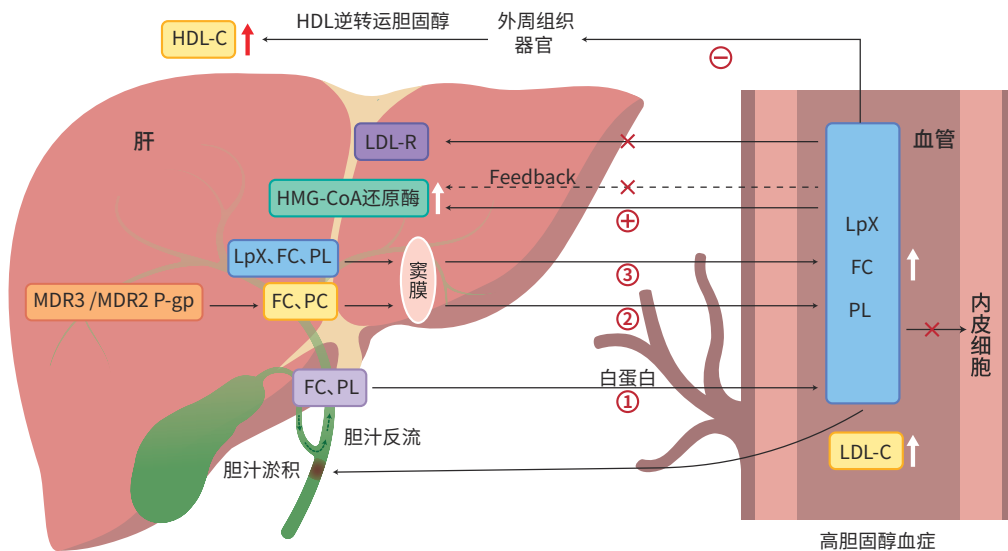
未来尚需更多研究进一步探讨。当前的治疗策略建议低浓度 LpX 无需干预,但当 LpX 浓度过高(如伴随高粘滞综合征)时,首选治疗方法为血浆置换术^[7]。当血浆置换术不可行时,可考虑脂蛋白单采术替代。然而,脂蛋白单采术通常是一种临时措施,主要用于处理高粘滞综合征、黄瘤和胆固醇瘤等并发症。当根本病因未能解决时,血浆置换术的临床获益大于脂蛋白单采术^[42]。最近研究发现,重组胆固醇酰基转移酶能够抑制 LpX 的产生并促进其重塑,这为治疗胆汁淤积性肝病中 LpX 积累提供了新思路^[43]。然而,最有效的 LpX 清除方法仍是针对胆汁淤积性肝病的根本病因进行治疗。例如,1 例 PBC 并发皮肤和胃黄色瘤的报道中,患者在接受肝移植后,黄色瘤得到了完全缓解,凸显了根本病因治疗的重要性^[38]。

目前,研究正在探索使用药物和生物技术清除 LpX 的新方法,如通过 CRISPR/Cas9 等基因编辑技术调控 LpX 相关基因^[44]。尽管目前尚无针对 LpX 的特异性治疗,但相关治疗策略值得进一步研究。未来的研究方向可以包括通过调节胆固醇代谢通路、增强胆固醇清除或抑制 LpX 生成的药物干预,以减少血浆和组织中的胆固醇异常积累。此类靶向治疗不仅可以缓解高胆固醇血症,还可能减轻肝纤维化和其他并发症的进展,为胆汁

淤积性肝病的综合管理提供新策略。

5 小结与展望

本文综述了 LpX 在胆汁淤积性肝病中的研究进展,重点探讨了 LpX 的形成机制和临床意义(图 1)。LpX 的出现是胆汁淤积性肝病中特有的生化现象,其生成与肝内胆汁成分的异常积累密切相关。LpX 与多种并发症密切相关,其识别对于诊断和评估胆汁淤积性肝病的严重程度具有重要意义。本文亦讨论了 LpX 检测面临的挑战,包括现有技术的限制和诊断误区。尽管 ApoB 水平的测量为辨识 LpX 提供了一种途径,但仍需要更高效、准确的检测方法以提高临床诊断的精确性。此外,传统降脂治疗对于 LpX 的清除效果有限,而新型降脂药物对 LpX 的治疗作用尚不明确,这突显了研发针对性治疗策略的迫切需求。尽管 LpX 可能展现出一定的抗动脉粥样硬化特性,但其在疾病进展中的具体作用及作为治疗靶点的潜力仍需进一步研究。未来的研究应集中于深入理解 LpX 的生物学特性、开发新型 LpX 特异性检测技术,以及探索有效的 LpX 清除方法。通过这些努力,有望为胆汁淤积性肝病及其并发症的管理提供新的策略,从而改善患者预后。



注:FC,游离胆固醇;PL,磷脂;PC,磷脂酰胆碱。形成机制:①表示假设一:胆汁淤积时,胆汁反流使胆汁中的FC、PL与血液中的白蛋白结合形成 LpX。②表示假设二:胆汁淤积时,肝细胞毛细胆管膜上的MDR3/MDR2 P-gp参与形成胆汁脂质囊泡后,该囊泡通过窦膜进入血液,形成 LpX。③表示假设三:胆汁淤积时,肝细胞直接产生 LpX,并通过窦膜释放进入血液。对胆固醇代谢及脂质代谢的影响:LpX不会对HMG-CoA还原酶产生负反馈,并增加HMG-CoA还原酶的活性和质量。LpX抑制HDL从外周组织逆转运胆固醇回肝脏的过程,导致HDL-C增加。LpX与LDL竞争性结合血浆胆固醇,干扰了LDL-R介导的胆固醇转运机制,导致LDL-C增加。并且LpX不通过LDL途径清除。LpX不进入血管内皮细胞。LpX的高胆固醇含量以及对机体胆固醇代谢和脂质代谢的影响导致了高胆固醇血症的发生和胆汁淤积的加重以及LpX的进一步形成和积累。

图1 LpX在胆汁淤积性肝病中的形成机制及对胆固醇代谢及脂质代谢的影响

Figure 1 The mechanism of lipoprotein X formation in cholestatic liver disease and its impact on cholesterol and lipid metabolism

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 冯阳负责文章撰写;李悦天、李思淼负责资料收集整理;唐映梅负责文章修改及定稿。

参考文献:

- [1] LI J, ZHENG KY, ZHANG BB. Mechanism of action of bile acid metabolism in regulating cholestatic liver disease and the research and development of drugs[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(10): 2482-2487. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.10.048.
李静, 郑葵阳, 张蓓蓓. 胆汁酸代谢调节胆汁淤积性肝病的作用机制及药物研发[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(10): 2482-2487. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.10.048.
- [2] YANG ZH, DANZENG AW, LIU QM, et al. The role of nuclear receptors in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(1): 113-126. DOI: 10.7150/ijbs.87305.
- [3] SHEN H, HU M, WEI ZH, et al. Bile formation, secretion, and excretion and the pathogenesis of cholestasis[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(2): 431-437. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.043.
申弘, 胡萌, 魏泽辉, 等. 胆汁的生成、分泌、排泄及胆汁淤积发生机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(2): 431-437. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.043.
- [4] LU LG. Attach importance to clinical management of cholestatic liver disease[J]. *J Intern Med Concepts Pract*, 2022, 17(1): 1-3. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2022.01.001.
陆伦根. 重视胆汁淤积性肝病临床管理[J]. *内科理论与实践*, 2022, 17(1): 1-3. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2022.01.001.
- [5] IIDA M, HIGASHIDE A, OHTOMO S, et al. Association of bile acids composition and synthetic pathway with therapeutic effect of bezafibrate in chronic cholestatic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2022, 77: S600. DOI: 10.1016/S0168-8278(22)01517-3.
- [6] HEIMERS S, BOETTCHER A, KAUL H, et al. Lipid profiling of lipoprotein X: Implications for dyslipidemia in cholestasis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(8 Pt A): 681-687. DOI: 10.1016/j.bbali.2016.04.016.
- [7] BURHAN RAOOF I, ABDALAH ME, ABDULMAHDI MOHSIN R. Relation between vit. D3 and other metabolic risk factors in patients with cholestatic liver disease[J]. *Res J Pharm Technol*, 2022: 3086-3090. DOI: 10.52711/0974-360x.2022.00516.
- [8] CHROSTEK L, BAUER A, GRUSZEWSKA E, et al. T273 Serum transferrin isoforms in autoimmune cholestatic liver diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 530: S192. DOI: 10.1016/j.cca.2022.04.518.
- [9] SHNEIDER BL, KAMATH BM, MAGEE JC, et al. Use of funded multicenter prospective longitudinal databases to inform clinical trials in rare diseases-Examination of cholestatic liver disease in Alagille syndrome[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(8): 1910-1921. DOI: 10.1002/hep4.1970.
- [10] PUGLIESE N, ARCARI I, AGHEMO A, et al. Osteosarcopenia in autoimmune cholestatic liver diseases: Causes, management, and challenges[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(14): 1430-1443. DOI: 10.3748/wjg.v28.i14.1430.
- [11] HUYGEN LPM, WESTERINK J, MOL GC, et al. When LDL cholesterol is not LDL cholesterol: LpX, A clinical lesson[J]. *JACC Case Rep*, 2022, 4(11): 690-693. DOI: 10.1016/j.jaccas.2022.03.009.
- [12] DUENGLHOEF P, HARTL J, RÜTHER D, et al. SARS-CoV-2 vaccination response in patients with autoimmune hepatitis and autoimmune cholestatic liver disease[J]. *United European Gastroenterol J*, 2022, 10(3): 319-329. DOI: 10.1002/ueg2.12218.
- [13] IBRAHIM SH, KAMATH BM, LOOMES KM, et al. Cholestatic liver diseases of genetic etiology: Advances and controversies[J]. *Hepatology*, 2022, 75(6): 1627-1646. DOI: 10.1002/hep.32437.
- [14] KATTAH L, GÓMEZ A, GUTIÉRREZ S, et al. Hypercholesterolemia due to lipoprotein X: Case report and thematic review[J]. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 2019, 12: 1179551419878687. DOI: 10.1177/1179551419878687.
- [15] ALBARGAWI M, ABDULAAL I. Significant high lipid profile in a woman with obstructive jaundice[J]. *JCEM Case Rep*, 2023, 1(4): luad080. DOI: 10.1210/jcemcr/luad080.
- [16] FELKER TE, HAMILTON RL, HAVEL RJ. Secretion of lipoprotein-X by perfused livers of rats with cholestasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1978, 75(7): 3459-3463. DOI: 10.1073/pnas.75.7.3459.
- [17] CRAWFORD AR, SMITH AJ, HATCH VC, et al. Hepatic secretion of phospholipid vesicles in the mouse critically depends on mdr2 or MDR3 P-glycoprotein expression. Visualization by electron microscopy[J]. *J Clin Invest*, 1997, 100(10): 2562-2567. DOI: 10.1172/JCI119799.
- [18] LI M, PING J, XU LM. Establishment of a primary liver cancer model in Mdr2 gene knockout mice: An observational study[J]. *Acta Lab Animalis Sci Sin*, 2022, 30(8): 1058-1063. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.08.006.
李萌, 平键, 徐列明. Mdr2基因敲除小鼠建立原发性肝癌模型观察[J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(8): 1058-1063. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.08.006.
- [19] ELFERINK RP, OTTENHOFF R, van MARLE J, et al. Class III P-glycoproteins mediate the formation of lipoprotein X in the mouse[J]. *J Clin Invest*, 1998, 102(9): 1749-1757. DOI: 10.1172/JCI3597.
- [20] NUÑO-LÁMBARRI N, BARBERO-BECERRA VJ, URIBE M, et al. Elevated cholesterol levels have a poor prognosis in a cholestasis scenario[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31(1): 1-6. DOI: 10.1002/jbt.21831.
- [21] KLOOSTERMAN E, DIJKSTRA T, VERKADE HJ. 3.9 nutritional management in cholestatic liver disease[J]. *World Rev Nutr Diet*, 2022, 124: 277-284. DOI: 10.1159/000516985.
- [22] RESHETNYAK VI, MAEV IV. Features of lipid metabolism disorders in primary biliary cholangitis[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12): 3046. DOI: 10.3390/biomedicines10123046.
- [23] 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.
- [24] AHMED W, JEYARAJ R, REFFITT D, et al. Nasobiliary drainage: An effective treatment for pruritus in cholestatic liver disease[J]. *Frontline Gastroenterol*, 2022, 13(5): 416-422. DOI: 10.1136/flgastro-2021-102025.
- [25] CHAN WK, LAW EY, LING TK, et al. Lipoprotein-X hyperlipidaemia in Chinese paediatric patients with liver graft-versus-host disease post-haematopoietic stem cell transplantation: Two case reports[J]. *Hong Kong Med J*, 2023, 29(1): 76-78. DOI: 10.12809/hkmj219765.
- [26] HEINL RE, TENNANT HM, RICKETTS JC, et al. Lipoprotein-X disease in the setting of severe cholestatic hepatobiliary autoimmune disease[J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(1): 282-286. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.09.016.
- [27] EDWARDS CM, OTAL MP, STACPOOLE PW. Lipoprotein-X fails to inhibit hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase in HepG2 cells[J]. *Metabolism*, 1993, 42(7): 807-813. DOI: 10.1016/0026-0495(93)90051-o.
- [28] CHEN RL, MA X. Pathogenesis of cholestasis-induced liver fibrosis and thoughts for blockade[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(2): 247-251. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.002.
陈瑞玲, 马雄. 胆汁淤积导致肝纤维化的机制及其阻断策略[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(2): 247-251. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.002.
- [29] 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.aohp.2019.07.006.
- [30] MIYAHARA K, KASAHARA N, KONDO Y, et al. Changes in plasma

- lipids and abnormal lipoproteins in a patient with drug-induced cholestatic hepatitis[J]. *Jpn J Med*, 1991, 30(4): 354-359. DOI: 10.2169/intermalmedicine1962.30.354.
- [31] PATSCH JR, AUNE KC, GOTTO AM Jr, et al. Isolation, chemical characterization, and biophysical properties of three different abnormal lipoproteins: LP-X1, LP-X2, and LP-X3[J]. *J Biol Chem*, 1977, 252(6): 2113-2120.
- [32] HERZUM I, GIEHL C, SOUFI M, et al. Interference in a homogeneous assay for low-density lipoprotein cholesterol by lipoprotein X[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45(5): 667-671. DOI: 10.1515/CCLM.2007.114.
- [33] ĆWIKLIŃSKA A, MICKIEWICZ A, KOWALSKI R, et al. Detection of lipoprotein X (LpX): A challenge in patients with severe hypercholesterolaemia[J]. *J Med Biochem*, 2020, 39(3): 283-289. DOI: 10.2478/jomb-2019-0038.
- [34] FREEMAN LA, SHAMBUREK RD, SAMPSON ML, et al. Plasma lipoprotein-X quantification on filipin-stained gels: Monitoring recombinant LCAT treatment *ex vivo*[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(5): 1050-1057. DOI: 10.1194/jlr.D090233.
- [35] WOLF PL. Clinical significance of serum high-molecular-mass alkaline phosphatase, alkaline phosphatase-lipoprotein-X complex, and intestinal variant alkaline phosphatase[J]. *J Clin Lab Anal*, 1994, 8(3): 172-176. DOI: 10.1002/jcla.1860080311.
- [36] FOLEY KF, SILVEIRA MG, HORNSETH JM, et al. A patient with primary biliary cirrhosis and elevated LDL cholesterol[J]. *Clin Chem*, 2009, 55(1): 187-191; discussion 191-192. DOI: 10.1373/clinchem.2008.108720.
- [37] SUZUKI L, HIRAYAMA S, FUKUI M, et al. Lipoprotein-X in cholestatic patients causes xanthomas and promotes foam cell formation in human macrophages[J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(1): 110-118. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.10.013.
- [38] PETRIE E, HOPPMANN NA, WILCOX CM, et al. Gastric xanthomatosis secondary to lipoprotein X in primary biliary cholangitis[J]. *J Invest Med High Impact Case Rep*, 2022, 10: 23247096221089488. DOI: 10.1177/23247096221089488.
- [39] COLANTUONO R, PAVANELLO C, PIETROBATTISTA A, et al. Case report: Unusual and extremely severe lipoprotein X-mediated hypercholesterolemia in extrahepatic pediatric cholestasis[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 969081. DOI: 10.3389/fped.2022.969081.
- [40] CUPERUS FJC, HALILBASIC E, TRAUNER M. Fibrate treatment for primary biliary cirrhosis[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014, 30(3): 279-286. DOI: 10.1097/MOG.000000000000056.
- [41] JESWANI BM, SHARMA S, RATHORE SS, et al. PCSK9 inhibitors: The evolving future[J]. *Health Sci Rep*, 2024, 7(11): e70174. DOI: 10.1002/hsr2.70174.
- [42] 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.
- [43] AMAR MJA, FREEMAN LA, NISHIDA T, et al. LCAT protects against Lipoprotein-X formation in a murine model of drug-induced intrahepatic cholestasis[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 8(1): e00554. DOI: 10.1002/prp2.554.
- [44] ZHAO YF, LI Y, WANG F, et al. *CE51*-triggered liver-specific cargo release of CRISPR/Cas9 elements by cationic triadic copolymeric nanoparticles targeting gene editing of PCSK9 for hyperlipidemia amelioration[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(19): e2300502. DOI: 10.1002/adv.202300502.

收稿日期: 2024-10-18; 录用日期: 2024-12-02

本文编辑: 王亚南

引证本文: FENG Y, LI YT, LI SM, et al. Mechanism of action and clinical significance of lipoprotein X in cholestatic liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(7): 1419-1425.
冯阳, 李悦天, 李思淼, 等. 脂蛋白 X 在胆汁淤积性肝病中的作用机制及临床意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(7): 1419-1425.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》关于开放研究者与贡献者身份识别码(ORCID)的要求

开放研究者与贡献者身份识别码(open researcher and contributor identifier, ORCID)是由汤森路透和自然出版集团等单位于2009年共同发起创建的针对全球个体研究者的唯一身份标识符,其意义与科学文献领域的数字对象标识符(DOI)类似:DOI为科技文献的身份证,一文一证;ORCID为科研人员的学术身份证,一人一证,以促进研究者的准确识别和研究成果的清晰归属。ORCID可通过<https://orcid.org/>免费注册获取,永久有效。

为进一步接轨国际出版规范,推动学术开放,增加作者可见度,本刊要求作者投稿时需提供通信作者的ORCID 16位数字编码,具体格式如下:

通信作者:姓名,电子邮箱(ORCID:****-****-****-****)

Corresponding author: Name, Email address(ORCID:****-****-****-****)