

# 原发性胆汁性胆管炎 合并血脂异常研究进展

刘晓, 刘亚平, 高学松, 段雪飞 (首都医科大学附属北京地坛医院 综合科, 北京 100015)

**摘要:** 原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种发病机制复杂的自身免疫性肝病,常伴血脂异常。本文对PBC患者血脂异常的特点、机制、心血管事件风险及降脂药物在PBC中的应用等进行综述。PBC患者血脂异常多表现为胆固醇水平升高,在组织学病变早期以极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平升高为主;中期以LDL-C及脂蛋白X显著升高为主;疾病进展到晚期,血脂水平降低。其机制可能与胆汁淤积导致胆固醇代谢紊乱及脂蛋白X的产生有关。对于PBC患者,单纯血脂异常不会增加心血管疾病的发生风险,而合并代谢综合征时,心血管疾病发生风险增加,可给予降脂药物干预。联用降脂药物也可改善熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid capsules, UDCA)应答不佳患者的生物化学指标,提示应关注PBC患者的血脂异常,尤其是合并代谢综合征时应给予个体化治疗。

**关键词:** 原发性胆汁性胆管炎; 血脂异常; 代谢综合征; 心血管事件

## Progress on dyslipidemia in primary biliary cholangitis

Liu Xiao, Liu Yaping, Gao Xuesong, Duan Xuefei (Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract:** Primary biliary cholangitis (PBC) is a complex autoimmune liver disease often accompanied by dyslipidemia. In this paper, the characteristics and mechanism of dyslipidemia in patients with PBC, the risk of cardiovascular events and the application of lipid-lowering drugs in PBC were reviewed. Dyslipidemia in patients with PBC is mostly manifested as elevated cholesterol. In the early histological stage, the levels of very low density lipoprotein and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were mainly increased; in the middle stage, the levels of LDL-C and lipoprotein X were significantly increased; and in the advanced stage of the disease, the levels of blood lipids were all decreased. The mechanism may be related to the disturbance of cholesterol metabolism caused by cholestasis and the production of lipoprotein X. For patients with PBC, dyslipidemia alone does not increase the risk of cardiovascular events, however, lipid-lowering drug intervention is recommended for PBC patients complicated with metabolic syndrome. Combined use of lipid-lowering agents can also improve the biochemistry of patients with poor ursodeoxycholic acid response. It is recommended to pay attention to dyslipidemia in patients with PBC, especially in patients with metabolic syndrome.

**Key words:** Primary biliary cholangitis; Dyslipidemia; Metabolic syndrome; Cardiovascular events

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种自身免疫介导的慢性胆汁淤积性肝病,以进行性肝内小胆管损伤为主,可进展至肝纤维化、肝硬化,PBC在我国较常见。胆汁

代谢与脂代谢密切相关,因此PBC患者伴有血脂异常<sup>[1-4]</sup>。对于普通人群,血脂代谢紊乱可导致动脉粥样硬化,从而增加心血管事件的发生风险;而PBC患者血脂异常及心血管事件发生风险的相关研究近年来也有一定进展。本文对PBC患者血脂异常的特点、机制,心血管事件发生风险及降脂药物在PBC中的应用等进行综述,以提高广大临床医生对PBC的认识。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2020.03.004

基金项目: 国家“十三五”传染病防治科技重大专项(2018ZX10715-005); 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目(2014-3-093)

通讯作者: 段雪飞 Email: duanxuefei@vip.sina.com

## 1 临床常用的血脂指标

**1.1 总胆固醇** 总胆固醇是所有脂蛋白所含胆固醇的总和,其中30%为游离胆固醇,70%为胆固醇脂。总胆固醇水平升高可为长期高胆固醇饮食所致,也会随年龄增长而升高。绝经前女性总胆固醇水平低于同年龄男性,但绝经后女性高于同年龄男性。总胆固醇水平可评估和预测动脉粥样硬化性疾病的发生,但准确性低于低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)<sup>[5-8]</sup>。

**1.2 甘油三酯** 与总胆固醇不同,甘油三酯水平在个体内及个体间差异较大,同一个体在不同饮食条件及不同时间段的测定值可能有较大差异。有研究表明,甘油三酯并非直接导致动脉粥样硬化,可能的机制是通过影响低密度脂蛋白或高密度脂蛋白的结构而具有致动脉粥样硬化作用。高甘油三酯可增加高密度脂蛋白、低密度脂蛋白及其残粒(小而致密的低密度脂蛋白)的产生<sup>[5]</sup>,这部分高密度脂蛋白的残粒易被氧化修饰而具有直接致动脉粥样硬化作用。甘油三酯可反映极低密度脂蛋白及其残粒的增多,血清甘油三酯水平轻至中度升高者患冠心病的危险性增加,而重度升高时更应警惕急性胰腺炎的发生。

**1.3 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)** HDL-C对胆固醇的逆向转运作用可减少胆固醇在血管壁的沉积,具有抗动脉粥样硬化的作用,HDL-C水平与心血管风险呈负相关。HDL-C可间接反映高密度脂蛋白水平,在严重营养不良、肥胖及吸烟的人群中HDL-C水平偏低,而运动和少量饮酒可升高HDL-C。

**1.4 LDL-C** 低密度脂蛋白可通过血管内皮进入血管壁,被修饰成氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL),这些ox-LDL被巨噬细胞吞噬后可形成泡沫细胞,逐渐累积、融合为动脉粥样硬化斑块的脂质核心,这与心血管疾病的发生密切相关。LDL-C在一定程度上可反映低密度脂蛋白水平,LDL-C升高是动脉粥样硬化发生发展的主要危险因素<sup>[7,8]</sup>,临床提倡通过降低血清LDL-C水平来防控动脉粥样硬化性心血管疾病的发生。

**1.5 载脂蛋白A1和载脂蛋白B** 脂蛋白颗粒中的蛋白质成分被称为载脂蛋白,不同脂蛋白颗粒中载脂蛋白的种类不同。载脂蛋白A1主要存在于高密度脂蛋白颗粒中,其他脂蛋白中含量极少,因此其可反映高密度脂蛋白水平,与HDL-C水平呈正相关。约

90%的载脂蛋白B(尤其是载脂蛋白B100)分布在低密度脂蛋白颗粒中,临床常规测定的载脂蛋白B通常是指载脂蛋白B100,因此血清载脂蛋白B100主要反映低密度脂蛋白水平,与血清LDL-C水平呈正相关,二者临床意义相似。

**1.6 脂蛋白a** 血清脂蛋白a的浓度主要与遗传有关,基本不受性别、年龄、体质量和多数降胆固醇药物的影响。有研究表明,脂蛋白a > 300 mg/L者患冠心病的风险显著升高,但其可能致动脉粥样硬化的作用需进一步明确<sup>[9]</sup>。

## 2 PBC患者血脂异常的特点及相关机制

**2.1 PBC患者血脂异常的特点** PBC患者胆汁淤积明显,而胆汁酸代谢与胆固醇代谢密切相关。有研究表明,74%~95%的PBC患者合并血脂异常,多表现为胆固醇升高 $[120 \sim 1775 \text{ mg/dl } (3.1 \sim 46.1 \text{ mmol/L})]$ <sup>[10]</sup>。在无症状患者中,血浆胆固醇升高的发生率为76%,有症状患者中则高达96%,且后者胆固醇水平显著高于前者<sup>[11,12]</sup>。在疾病的不同阶段,肝脏合成与代谢功能受影响程度不同,血脂异常的类型存在差异:在组织学病变早期以极低密度脂蛋白和LDL-C水平升高为主,HDL-C水平也可升高;中期以LDL-C及脂蛋白X显著升高为主,HDL-C水平开始下降;疾病进展到晚期时,随着肝脏合成代谢功能严重下降,血脂水平逐渐下降。PBC患者合并代谢综合征时,HDL-C水平更低。有研究比较了PBC与单纯血脂异常者的血脂特点,结果表明PBC血脂异常者较单纯血脂异常者更易出现高胆固醇血症,甘油三酯和HDL-C水平高于后者,而LDL-C水平低于后者<sup>[13,14]</sup>。

**2.2 PBC患者血脂异常的机制** PBC患者血脂异常的机制目前尚未完全阐明,除了PBC对胆固醇代谢的直接影响外,还与一种特殊的LDL-C(脂蛋白X)有关<sup>[15-19]</sup>。

**2.2.1 胆固醇的吸收与代谢** 一方面,胆固醇作为胆汁的组成成分,在胆汁淤积时其排泄也受影响,可造成肝脏内的胆固醇蓄积;另一方面,小肠胆汁酸分泌减少使得其对胆固醇的吸收能力下降,这种下降程度与PBC疾病的严重程度有关。胆汁酸与胆固醇的生成随肝功能下降而降低,肝细胞表面低密度脂蛋白受体的敏感性下降可导致肝细胞对胆固醇的摄取与清除功能下降,胆固醇水平随之升高。这种合成减少与摄取、清除的不平衡导致在PBC的不同阶段血脂异常的表现特点不同,PBC早期因摄取、

清除功能下降更明显,表现为血浆胆固醇水平升高,PBC晚期肝细胞合成功能的进行性减退和肠道脂质吸收受损可抵消慢性胆汁淤积的脂质增加作用,从而表现为血脂水平下降。

**2.2.2 脂蛋白X升高** 脂蛋白X是Seidel于1969年发现的位于低密度脂蛋白密度区的异常脂蛋白,这种脂蛋白富含游离胆固醇和磷脂。在胆汁淤积过程中,胆固醇向胆汁酸转化的机制被改变,血浆中胆汁酸和胆固醇积聚,进而导致脂蛋白X水平显著升高。PBC是一种慢性肝内胆汁淤积症,也具有脂蛋白X水平升高的特点<sup>[20]</sup>。脂蛋白X的脂质部分可能来源于胆汁酸中被直接吸收入血的脂质,也可能来源于卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性降低所蓄积的磷脂及胆固醇,升高的脂蛋白X可通过影响3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, HMGR)的活性增加肝细胞内胆固醇的合成作用,正常情况下,肝细胞摄取的胆固醇会反馈抑制HMGR的活性。脂蛋白X可直接摄取未酯化的胆固醇,类似于高密度脂蛋白对未酯化胆固醇的吸收,因此脂蛋白X可通过摄取组织中的胆固醇,抑制肝细胞对胆固醇的吸收,从而增加HMGR的活性。

### 3 PBC 合并血脂异常的心血管风险

PBC是一种以T细胞介导的、以胆道上皮细胞损伤为特征的慢性炎症性疾病,高脂血症在PBC患者中较常见。已有研究证实了炎症细胞因子和氧化应激对内皮功能的有害影响,也证实了慢性炎症与动脉粥样硬化间的联系,慢性炎症对凝血级联反应的慢性激活及抗凝和纤维蛋白溶解途径的慢性激活也可导致血液高凝状态<sup>[21]</sup>。这些因素可能是早发冠心病发展的病理生理基础。由于存在慢性炎症和高脂血症,PBC患者心血管疾病的风险可能增加,但不同研究的结论不尽相同。

**3.1 PBC患者与正常人群心血管风险比较** 既往基于PBC与正常人群的研究证实PBC患者血脂异常并不影响其心血管事件的发生率<sup>[12,22-24]</sup>。Longo等<sup>[12]</sup>对400例PBC患者进行了6年随访,结果表明,PBC患者冠心病和脑梗死等动脉粥样硬化发生风险与正常人群差异无统计学意义,提示高脂血症未增加PBC患者心血管事件的风险。另一项研究纳入了930例PBC患者与9202例对照组,在43700人年随访期间,共出现心肌梗死(myocardial infarction, MI) 244例,卒中591例,短暂性脑缺血发作

(transient ischemic attack, TIA) 221例,以对照组为参考,PBC队列中所有血管事件、MI、卒中及TIA的风险比分别为0.99(95%CI: 0.77~1.27)、1.04(95%CI: 0.67~1.62)、0.98(95%CI: 0.73~1.31)和0.66(95%CI: 0.38~1.16),提示PBC患者心血管事件的发生率与普通人群相似<sup>[22]</sup>。但以上研究未对受试者进行详细血脂水平的测定,也未对不同血脂水平PBC患者进行亚组分析,无法明确在PBC患者中血脂水平异常与心血管事件的发生是否存在联系。

与上述观点不同的是,一项纳入了4项大型研究的Meta分析中,符合纳入标准的PBC患者3362例,对照组413619例,这些研究均为病例对照或队列研究(前瞻性或回顾性),且为报告PBC冠状动脉疾病发生率的原始研究。结果表明,PBC患者的心血管风险是对照组的1.57倍(95%CI: 1.21~2.06),差异有统计学意义<sup>[25]</sup>。虽然Meta分析存在局限性,但以上结果仍提示临床医师应认识到这种联系,必要时对相关危险因素进行干预。2018年美国肝病研究学会《原发性胆汁性胆管炎实践指南》中的推荐意见为:单纯PBC患者的血脂异常不增加心血管风险,不推荐常规应用降血脂药物;但合并高血压等有心血管疾病风险的患者可考虑降脂治疗<sup>[26]</sup>。

**3.2 PBC群体内心血管风险比较** 代谢综合征是以多种物质代谢异常为基础的综合征,可有腹型肥胖、糖代谢异常、脂代谢异常及高尿酸血症等临床表现,近年来发病率逐渐升高,是导致心血管事件和心血管疾病相关死亡的危险因素之一。针对PBC患者的研究表明,当合并代谢综合征时,心血管事件发生率升高<sup>[13]</sup>。代谢综合征还可通过多种机制使肝脏疾病恶化,包括自由基增加和脂质过氧化,从而刺激星状细胞内细胞外基质的合成<sup>[27]</sup>。

在对PBC患者进行的两项小型研究表明,30.9%及20%的PBC患者合并代谢综合征<sup>[28,29]</sup>。其中一项研究为探讨代谢综合征对肝纤维化的影响,共招募了49例PBC患者,结果表明,超重患者的胆管损伤和纤维化程度更严重<sup>[29]</sup>。Floreni等<sup>[13]</sup>研究中纳入了171例PBC患者,其中55例合并代谢综合征,占32.1%。与单纯PBC组相比,代谢综合征组患者血清甘油三酯水平更高( $P < 0.0001$ ),HDL-C水平更低( $P < 0.0001$ ),血清脂联素水平也显著降低( $P = 0.02$ ),两组患者基线生物化学

指标、组织学分期及Mayo评分差异均无统计学意义;在随后10年的随访中,合并代谢综合征的患者发生心血管事件人数显著增多(16/55 vs 6/117,  $P < 0.0001$ ),PBC诊断至心血管事件发生时间为( $5.29 \pm 1.95$ )年。

胆汁淤积生成的脂蛋白X直径较大,不能通过血管内皮,无致动脉粥样硬化的作用,其自身也具有抗低密度脂蛋白氧化及稳定内皮的作用,同时还具有类高密度脂蛋白的胆固醇逆向转运作用,可降低动脉粥样硬化的风险。同时PBC患者胆红素与脂联素水平显著升高,也具有抗动脉粥样硬化的作用,胆红素可对抗低密度脂蛋白的氧化修饰并促进血浆中胆固醇的排泄,脂联素可抑制巨噬细胞转化为泡沫细胞,抑制动脉粥样硬化的发生与发展<sup>[30,31]</sup>。但合并代谢综合征时,血脂的分布特点发生改变,心血管风险相应增加,因此应对具有动脉粥样硬化并发症高危因素(高血清胆固醇、低HDL-C和高LDL-C)的PBC患者进行心血管风险筛查。2017年版EASL临床实践指南建议:对PBC合并代谢综合征(高胆固醇、低HDL-C和高LDL-C)的患者,推荐在个体化治疗的基础上采用降低胆固醇的药物治疗(III, 2)<sup>[32]</sup>。

#### 4 降脂药物在 PBC 的应用

我国2015年《原发性胆汁性胆管炎诊断和治疗共识》指出,当患者存在其他心血管危险因素时,在适当监测下应用他汀及贝特类药物也是安全的<sup>[33]</sup>。目前推荐意见多针对心血管风险,在对熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid capsules, UDCA)应答不佳患者的研究中,降脂药联合熊去氧胆酸显示出了一定优势,为降脂药物的使用提供了新的关注点<sup>[34-39]</sup>。

苯扎贝特是首个用于对UDCA应答不佳PBC患者的贝特类药物,既往小样本研究表明,联合贝特类药物能够改善UDCA应答不佳者生物化学和免疫学指标,提高总体应答率<sup>[40,41]</sup>,同时还可降低总胆固醇、低密度脂蛋白和甘油三酯的血清浓度<sup>[36]</sup>。在治疗第12个月时,联合治疗组GLOBE评分显著低于单药治疗组,提示联合治疗可能有助于改善远期预后<sup>[38]</sup>。一项研究纳入100例UDCA应答不佳的PBC患者进行随机双盲对照试验,分别给予UDCA+苯扎贝特及UDCA+安慰剂治疗24个月,联合治疗组达到完全生物化学应答者占37%<sup>[42]</sup>,这种改善在联合治疗1个月后即可出现<sup>[39]</sup>,但这种改善可能存在药物依赖,在停用苯扎贝特3个月后指标回升,恢

复用药后仍可得到改善,尤其是血清碱性磷酸酶水平<sup>[37]</sup>。

Honda等<sup>[35]</sup>回顾性分析了118例PBC患者,其接受了 $\geq 1$ 年UDCA单药治疗后继续给予1年UDCA+苯扎贝特治疗,并得出以下结论:①患者在UDCA单药治疗( $3.6 \pm 3$ )年后,血清碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶水平显著降低,且在加入苯扎贝特治疗的1年中,上述指标水平进一步降低;②UDCA单药治疗后血清胆红素和白蛋白水平无显著变化,但联合治疗1年后有小幅改善;③UDCA单一治疗后患者血小板计数显著降低,随后联合治疗1年可恢复至基线水平。该研究还认为UDCA单药治疗1年后,联合苯扎贝特不仅可改善患者GLOBE评分和UK-PBC风险评分,显著降低肝移植或肝脏相关病死风险,还可改善长期预后,尤其是PBC早期患者的预后。

综上,PBC患者多伴有血脂异常,主要表现为胆固醇升高,在疾病不同阶段表现方式不同,以LDL-C和脂蛋白X水平变化为主。单纯PBC所致的血脂异常不会增加心血管事件发生的风险,但合并代谢综合征时,心血管风险显著增加。因此,临床医生在PBC诊疗过程中应密切关注患者血脂情况,尤其对于合并代谢综合征的患者,需及时进行动脉硬化筛查,必要时给予降脂药物干预。另外,本文所引用的数据及结果多来源于国外研究,中国PBC患者血脂分布特点及心血管风险有待进一步探讨。

#### 参考文献

- [1] LIU H, LIU Y, WANG L, et al. Prevalence of primary biliary cirrhosis in adults referring hospital for annual health check-up in Southern China[J]. BMC Gastroenterol, 2010, 10: 100.
- [2] WANG L, GERSHWIN M E, WANG F S. Primary biliary cholangitis in China[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2016, 32(3): 195-203.
- [3] MURILLO PEREZ C F, GOET J C, LAMMERS W J, et al. Milder disease stage in patients with primary biliary cholangitis over a 44-year period: a changing natural history[J]. Hepatology, 2018, 67(5): 1920-1930.
- [4] CAREY E J, ALI A H, LINDOR K D. Primary biliary cirrhosis[J]. The Lancet, 2015, 386(10003): 1565-1575.
- [5] MILLER M, STONE N J, BALLANTYNE C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2011, 123(20): 2292-2333.
- [6] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
- [7] STONE N J, ROBINSON J G, LICHTENSTEIN A H, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce

- atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*,2014,63(25 Pt B):3024-3025.
- [8] JACOBSON T A, ITO M K, MAKI K C, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report[J]. *J Clin Lipidol*,2015,9(2):129-169.
- [9] LUC G, BARD J M, ARVEILER D, et al. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study[J]. *Atherosclerosis*, 2002,163(2):377-384.
- [10] SOROKIN A, BROWN J L, THOMPSON P D. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review[J]. *Atherosclerosis*,2007,194(2):293-299.
- [11] CRIPPIN J S, LINDOR K D, JORGENSEN R, et al. Hypercholesterolemia and atherosclerosis in primary biliary cirrhosis: what is the risk?[J]. *Hepatology*,1992,15(5):858-862.
- [12] LONGO M, CROSIGNANI A, BATTEZZATI P M, et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis[J]. *Gut*,2002,51(2):265-269.
- [13] FLOREANI A, CAZZAGON N, FRANCESCHET I, et al. Metabolic syndrome associated with primary biliary cirrhosis[J]. *J Clin Gastroenterol*,2015,49(1):57-60.
- [14] 邵体红, 徐腾达, 田然, 等. 原发性胆汁性胆管炎血脂异常分布特点[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*,2018,12(2):169-172.
- [15] PARÉS A, RODÉS J. Natural history of primary biliary cirrhosis[J]. *Clin Liver Dis*,2003,7(4):779-794.
- [16] JAHN C E, SCHAEFER E J, TAAM L A, et al. Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis. Association with hepatic lipase inhibition as well as altered cholesterol esterification[J]. *Gastroenterology*, 1985,89(6):1266-1278.
- [17] FELLIN R, MANZATO E. Lipoprotein-X fifty years after its original discovery[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*,2019,29(1):4-8.
- [18] HEIMERL 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.
- [19] BRAVO I, AMIGO L, COHEN D E, et al. Role of plasma and liver cholesterol- and lipoprotein-metabolism determinants in LpX formation in the mouse[J]. *Biochim Biophys Acta*,2007,1770(6):979-988.
- [20] RUSS E M, RAYMUNT J, BARR P D. Lipoproteins in primary biliary cirrhosis[J]. *J Clin Invest*,1956,35:133-144.
- [21] AIT-OUFELLA H, SAGE A P, MALLAT Z et al. Adaptive (T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis[J]. *Circ Res*,2014,114(10):1640-1660.
- [22] SOLAYMANI-DODARAN M, AITHAL G P, CARD T, et al. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008,103(11):2784-2788.
- [23] DOYCHEVA I, CHEN C, PAN J J, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis is not associated with increased frequency of cardiovascular disease[J]. *World J Hepatol*,2011,3(4):93-98.
- [24] ZÖLLER B, LI X, SUNDQUIST J, et al. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden[J]. *PLoS One*,2012,7:e33442.
- [25] UNGPRASERT P, WIJARNPREECHA K, AHUJA W, et al. Coronary artery disease in primary biliary cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Hepatol Res*,2015,45(11):1055-1061.
- [26] LINDOR K D, BOWLUS C L, BOYER J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*,2019,69(1):394-419.
- [27] CARBONE M, MELLIS G F, PELLIS G, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid[J]. *Gastroenterology*, 2013,144(3):560-569.
- [28] ALEMPJEVIC T, SOKIC-MILUTINOVIC A, PAVLOVIC MARKOVIC A, et al. Assessment of metabolic syndrome in patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Wien Klin Wochenschr*,2012,124(7-8): 251-255.
- [29] Hindi M, Levy C, Couto C A, et al. Primary biliary cirrhosis is more severe in overweight patients[J]. *J Clin Gastroenterol*,2013,47(3):e28-e32.
- [30] MATSUZAWA Y. The metabolic syndrome and adipocytokines[J]. *FEBS Lett*,2006,580(12):2917-2921.
- [31] FLOREANI A, VARIOLA A, NIRO G, et al. Plasma adiponectin levels in primary biliary cirrhosis: a novel perspective for link between hypercholesterolemia and protection against atherosclerosis[J]. *Am J Gastroenterol*,2008,103(8):1959-1965.
- [32] European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*,2017,67(1):145-172.
- [33] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J]. *临床肝胆病杂志*,2015,31(12):1980-1988.
- [34] CHEUNG A C, LAPOINTE-SHAW L, KOWGIER M, et al. Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2016,43(2):283-293.
- [35] HONDA A, TANAKA A, KANEKO T, et al. Bezafibrate improves GLOBE and UK-PBC scores and long-term outcomes in patients with primary biliary cholangitis[J]. *Hepatology*,2019,70(6):2035-2046.
- [36] HONDA A, IKEGAMI T, NAKAMUTA M, et al. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid[J]. *Hepatology*,2013,57(5):1931-1941.
- [37] LENS S, LEOZ M, NAZAL L, et al. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid[J]. *Liver Int*,2014,34(2):197-203.
- [38] 王璐, 孙可帅, 韩者艺, 等. 非诺贝特联合熊去氧胆酸治疗单用熊去氧胆酸应答不佳的原发性胆汁性胆管炎患者的效果评价[J]. *临床肝胆病杂志*,2018,34(11):2368-2372.
- [39] HAN X F, WANG Q X, LIU Y, et al. Efficacy of fenofibrate in Chinese patients with primary biliary cirrhosis partially responding to ursodeoxycholic acid therapy[J]. *J Dig Dis*,2012,13(4):219-224.
- [40] REIG A, SESÉ P, PARÉS A. Effects of Bezafibrate on outcome and pruritus in primary biliary cholangitis with suboptimal ursodeoxycholic acid response[J]. *Am J Gastroenterol*,2018,113(1):49-55.

- [41] HOSONUMA K, SATO K, YAMAZAKI Y, et al. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(3): 423-431.
- [42] CORPECHOT C, CHAZOUILLÈRES O, ROUSSEAU A, et al. A placebo-controlled trial of Bezafibrate in primary biliary cholangitis[J]. N Engl J Med, 2018, 378(23): 2171-2181.
- 收稿日期: 2019-08-21

刘晓, 刘亚平, 高学松, 等. 原发性胆汁性胆管炎合并血脂异常研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(3): 17-22.

· 编者 · 作者 · 读者 ·

### 《中国肝脏病杂志(电子版)》视频及幻灯文献引用格式说明

为了更好地发挥医学学术性电子期刊的文献作用, 方便和规范引用电子期刊的视频文献和幻灯文献, 现将文献著录和引用规范说明如下。

1. 在制作视频及幻灯文献时体例格式应规范, 片头应有片名、著作者姓名及单位, 片尾应有责任编辑、制作者、出版者及其单位。

2. 视频和幻灯文献引用格式标注在视频或幻灯文献播放窗口下方, 方便读者引用。视频或幻灯文献著录格式: 周祥福. 截石位经皮肾镜取石术及经尿道前列腺电切术[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志: 电子版, 2010, 4(1).

3. 视频和幻灯文献科学引用相关文献。①视频文献: 在正片结束后(即制作者及出版者署名前)列出本片的所有引用文献, 引用文献按在视频中出现的先后顺序编码著录。②幻灯文献: 作者引用的文献须随幻灯同页面标注, 标注在当前页面最下方, 格式: [1] 刘志华, 周祥福. 输尿管下段结石的治疗进展[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志: 电子版, 2010, 4(1): 76-78. 引用文献按在幻灯片中出现的先后顺序编码著录, 并在幻灯课件最后再次按顺序列出所有引用文献。③文献引用具体格式依据“GB/T 7714-2015文后参考文献著录规则”(即同文本文章的文献著录格式)。

本刊编辑部