

高密度脂蛋白胆固醇区分酒精性肝硬化 Child-Turcotte-Pugh C 级患者的临床价值*

熊飞翔^{1,2} 董美乔³ 江宇泳¹ 杨玉英¹ 于浩¹ 姜婷婷¹

[摘要] 目的:探究高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)区分酒精性肝硬化(alcoholic liver cirrhosis, ALC)患者 Child-Turcotte-Pugh(CTP)分级 C 级的诊断价值。方法:选取 2017 年 1 月—2022 年 2 月期间在首都医科大学附属北京地坛医院住院的 488 例 ALC 患者为研究对象,其中 CTP A/B 级患者 347 例,CTP C 级患者 141 例,记录患者的性别、年龄、实验室指标;通过单因素和多因素二元 logistic 回归得出区分 CTP C 级的独立危险因素;绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),得出曲线下面积(area under the curve, AUC),并根据约登指数计算 cut-off 值。结果:CTP C 级患者 HDL-C 水平为 0.5(0.3, 0.7)mmol/L,低于 CTP A/B 级患者的 HDL-C 水平[0.8(0.6, 1.1)mmol/L]。通过单因素和多因素 logistic 回归显示,WBC($OR = 1.184, 95\% CI: 1.086 \sim 1.291, P < 0.001$),RBC($OR = 0.658, 95\% CI: 0.480 \sim 0.901, P < 0.001$),AST($OR = 1.008, 95\% CI: 1.000 \sim 1.016, P = 0.044$),HDL-C($OR = 0.604, 95\% CI: 0.434 \sim 0.841, P < 0.001$)是诊断 ALC 患者肝功能进展到 CTP C 级的独立危险因素。绘制 HDL-C 的 ROC 曲线,得出 AUC 为 0.760,显著高于 TC、TG、LDL-C 的 AUC,分别为 0.629、0.589、0.535;根据约登指数得出 HDL-C 的 cut-off 值是 0.655 mmol/L,以 HDL-C 0.655 mmol/L 为界值将患者分为低风险组和高风险组,发现低风险组 HDL-C 患者的肝功能更差。结论:CTP C 级 ALC 患者的 HDL-C 水平显著低于 CTP A/B 级患者,HDL-C 对 CTP 分级有一定的参考价值,可以作为 ALC 患者 CTP 分级的辅助指标。

[关键词] 酒精性肝硬化;血脂;Child-Turcotte-Pugh 分级;高密度脂蛋白胆固醇

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.09.10

[中图分类号] R473.5 [文献标志码] A

The clinical value of HDL-C in differentiating patients with alcoholic liver cirrhosis of Child-Turcotte-Pugh grade C

XIONG Feixiang^{1,2} DONG Meiqiao³ JIANG Yuyong¹ YANG Yuying¹
YU Hao¹ JIANG Tingting¹

(¹Center of Integrative Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100015, China;²Graduate School of Dongzhimen Hospital, Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine;³Department of Infectious Diseases, the Third People's Hospital of Yingkou) Corresponding author:JIANG Yuyong, E-mail: jyuy11@126.com

Abstract Objective: To investigate the clinical value of high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C) to identify alcoholic liver cirrhosis(ALC) patients in Child-Turcotte-Pugh(CTP) class C. **Methods:** This retrospective study enrolled 488 patients with ALC who were hospitalized in Beijing Ditan Hospital of Capital Medical University between January 2017 and February 2022, including 347 patients with CTP grade A/B, and 141 patients with CTP grade C. Gender, age, and laboratory indexes of the patients were recorded; univariate and multifactorial binary logistic regression was employed to identify independent risk factors for determining CTP classification. The efficacy of these factors was evaluated through the receiver operating characteristic curve(ROC). The area under the curve(AUC) was derived to assess the diagnostic value, and the best cut-off value was calculated based on the Youden index. **Results:** HDL-C levels in CTP class C patients were 0.5(0.3, 0.7)mmol/L, which were lower than CTP class A/B patients(0.8[0.6, 1.1]mmol/L). Through univariate and multivariate logistic regression, WBC($OR = 1.184, 95\% CI: 1.086 - 1.291, P < 0.001$), RBC($OR = 0.658, 95\% CI: 0.480 - 0.901, P < 0.001$), AST($OR = 1.008, 95\% CI: 1.000 - 1.016, P = 0.044$) and HDL-C($OR = 0.604, 95\% CI: 0.434 - 0.841, P < 0.001$) were independent risk factors for the diagnosis of liver function in patients with ALC CTP

*基金项目:首都卫生科研发展专项(No:首发 2020-2-2172)

¹首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心(北京,100015)

²北京中医药大学东直门医院研究生院

³营口市第三人民医院感染科

通信作者:江宇泳,E-mail:jyuy11@126.com

引用本文:熊飞翔,董美乔,江宇泳,等.高密度脂蛋白胆固醇区分酒精性肝硬化 Child-Turcotte-Pugh C 级患者的临床价值[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(9):706-711. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.09.10.

class C. The AUC of HDL-C was 0.760, which was significantly higher than the AUC of TC(0.629), TG(0.589), and LDL-C(0.535). The cut-off value of HDL-C was 0.655 mmol/L based on the Youden index; with HDL-C \leq 0.655 mmol/L as the boundary value patients were divided into low-risk groups and high-risk groups and it was found that patients with low levels of HDL-C had worse liver function. **Conclusion:** HDL-C levels in ALC patients have some reference value for CTP grading, and can be used as an auxiliary index for CTP grading.

Key words alcoholic liver disease; lipid; Child-Turcotte-Pugh grade; high-density lipoprotein cholesterol

世界卫生组织发布的一项研究显示,全球范围内5.3%的死亡与饮酒相关,在20~39岁年龄段之间与酒精相关的死亡率达到了13.5%^[1]。酒精导致的肝病总称为酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD),其疾病谱早期表现为酒精性脂肪肝、酒精性肝炎,随着病情进展出现肝硬化,其中酒精性肝硬化(alcoholic liver cirrhosis, ALC)的发生对患者的病情及经济均有重大负担^[2]。Child-Turcotte-Pugh(CTP)分级可以用于评价肝脏功能,其中CTP C级被认为是肝脏疾病的终末阶段,处于CTP C级的肝病患者发生营养不良的风险、接受有创性治疗后出血的风险较CTP A/B级患者更高^[3-4]。肝硬化患者由于肝脏合成功能降低,血脂水平常低于正常人,肝硬化患者血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平降低,特别是HDL-C在ALC患者中下降的更为明显^[5],并且随着肝功能从CTP A级进展至CTP C级时,HDL-C水平进一步下降^[5-6]。HDL-C减少导致的脂质紊乱在肝硬化患者发生细菌感染、营养不良、肾上腺功能减低和血液系统疾病等并发症时也起了一定的作用^[7]。因此,本研究分析ALC患者的血脂特征,并探讨HDL-C对区分ALC CTP C级患者的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入2017年1月—2022年2月在首都医科大学附属北京地坛医院住院的488例ALC患者为研究对象。ALC的诊断参照《酒精性肝病防治指南(2018年更新版)》^[2]的标准和《肝硬化诊治指南》^[8]的标准:①有长期饮酒史,一般超过5年,折合乙醇量男性 \geq 40 g/d,女性 \geq 20 g/d;或2周内有大量饮酒史,折合乙醇量 $>$ 80 g/d;②临床症状为非特异性,可无症状,或有右上腹胀痛、食欲不振、乏力、体重减轻、黄疸等随着病情加重,可有神经精神症状、蜘蛛痣、肝掌等表现。

本研究资料的获得均已取得患者同意,也通过首都医科大学附属北京地坛医院医学伦理委员会批准,并符合《赫尔辛基宣言》。

1.2 排除标准

①合并病毒性肝病、自身免疫性肝病或遗传代谢性肝病;②被诊断为肝脏恶性肿瘤或合并其他肿

瘤;③肝移植后。

1.3 统计学方法

应用SPSS 26.0版软件进行统计学分析。对符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用Student *t* 检验,对不符合正态分布或方差不齐的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney *U* 检验。绘制小提琴散点图描述血脂变化特征。采用单因素和多因素二元logistic回归分析影响ALC患者CTP C级的危险因素,应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)和约登指数获得截断点(cut-off值),评估指标的诊断效能,最佳约登指数通过灵敏度的最大值及特异度-1的最大值之和计算得到,并获得在此约登指数下的HDL-C水平作为cut-off值。根据cut-off值将患者分为高风险组和低风险组,采用Mann-Whitney *U* 检验分别比较CTP A/B级及CTP C级患者的肝功能情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线情况

本研究共纳入了488例ALC患者,其中CTP A/B级患者347例,CTP C级患者141例。CTP C级患者的WBC、AST、TBIL、PT、INR水平都显著高于CTP A/B级患者,而RBC、HGB、PLT、ALB均低于CTP A/B级患者。患者的基线情况见表1。

2.2 HDL-C水平比较

HDL-C较其他血脂指标在CTP C级患者中下降更明显。两组患者的TC、HDL-C、LDL-C差异有统计学意义($P < 0.05$);而TG水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。将两组患者的TC、TG、HDL-C、LDL-C水平分别以小提琴散点图表示,发现HDL-C在CTP C级患者中的中位水平及整体分布显著低于CTP A/B级患者。见图1。

2.3 影响ALC患者病情进展到CTP C级的危险因素分析

将所属的CTP等级作为因变量,将INR、WBC、RBC、HGB、PLT、Cr、ALT、AST、TBIL、ALB、TC、TG、HDL-C、LDL-C作为自变量进行单因素二元logistic回归分析,结果提示WBC、RBC、HGB、AST、ALT、LDL-C和HDL-C是判断CTP C级的独立危险因素,均差异有统计学意义

(均 $P < 0.05$)。排除 TBIL、ALB、INR 与 CTP 分级之间的共线性,将 WBC、RBC、ALT、AST、HDL-C、LDL-C 纳入多因素二元 logistic 回归,其中 WBC ($OR = 1.184, 95\% CI: 1.086 \sim 1.291, P < 0.001$), AST ($OR = 1.008, 95\% CI: 1.000 \sim 1.016, P = 0.044$) 越高,ALC 患者进展为 CTP C 级的风险越高;而 RBC ($OR = 0.658, 95\% CI: 0.480 \sim 0.901, P < 0.001$), HDL-C ($OR = 0.604, 95\% CI: 0.434 \sim 0.841, P < 0.001$) 越低,ALC 患者进展为 CTP C 级的风险越高。见表 2。

2.4 不同血脂成分诊断 CTP C 级的 ROC

绘制不同血脂指标的 ROC 曲线,提示 HDL-C 诊断 CTP C 级的 AUC 为 0.760,约登指数为 0.418,此数值下的灵敏度为 0.709,特异度为

0.709,cut-off 值为 0.655 mmol/L;TC、TG、LDL-C 诊断 CTP C 级的 AUC 分别为 0.629、0.589、0.535,显著低于 HDL-C 的诊断价值(图 2)。

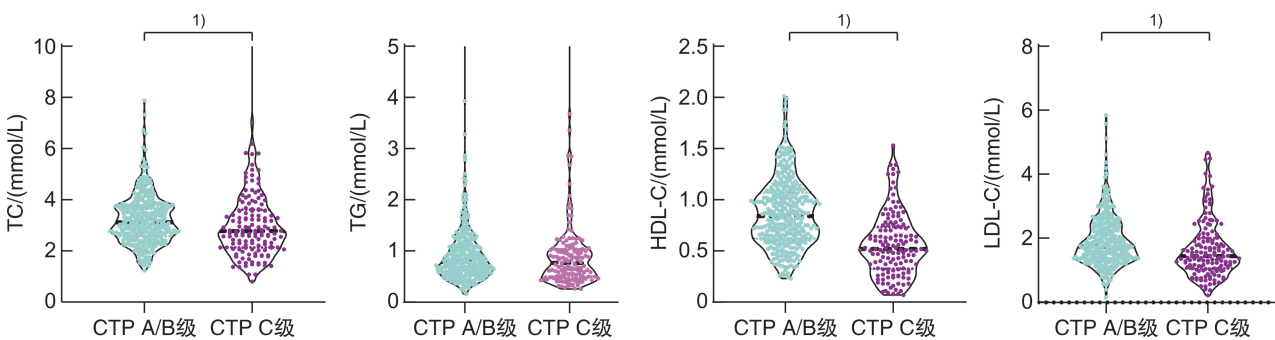
2.5 不同 CTP 分级及高、低风险 HDL-C 组肝功能的比较

以 HDL-C 0.655 mmol/L 将患者分为高风险组和低风险组,并比较两组患者在 CTP C 级及 CTP A/B 级中肝功能的相关指标。结果显示,CTP C 级中高风险组($HDL-C \leq 0.655$ mmol/L)的 AST、TBIL 水平较低风险组患者($HDL-C > 0.655$ mmol/L)更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明低风险组 HDL-C 患者的肝功能较差,而在 CTP A/B 级中肝功能相关指标 ALT、AST、TBIL 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 不同 CTP 分级患者的基线情况

$M(P_{25}, P_{75}), 例(\%), \bar{X} \pm S$

	CTP A/B 级 ($n=347$)	CTP C 级 ($n=141$)	总体 ($n=488$)
年龄/岁	57(51,63)	52(45,58)	56(49,62)
男	343(98.8)	137(97.2)	481(98.6)
WBC/ $(\times 10^9/L)$	3.8(2.7,5.3)	5.1(3.6,7.5)	4.1(2.9,5.8)
RBC/ $(\times 10^9/L)$	3.3(2.7,3.9)	2.7(2.3,3.2)	3.1(2.6,3.7)
HGB/(g/L)	98.0(75.0,122.0)	92.0(70.5,114.0)	96.0(74.0,118.0)
PLT/ $(\times 10^9/L)$	79.0(55.0,122.0)	78.0(52.0,111.5)	78.0(54.0,117.8)
Cr/ $(\mu\text{mol/L})$	69.8(59.6,84.8)	69.4(59.3,90.3)	69.7(59.5,85.2)
Glu/(mmol/L)	6.0(5.1,7.9)	6.2(5.2,8.0)	6.1(5.1,7.9)
ALT/(U/L)	20.3(13.6,29.5)	44.8(15.8,33.3)	20.9(14.2,30.5)
AST/(U/L)	30.5(20.9,44.4)	44.8(32.6,72.5)	34.8(23.3,51.0)
TBIL/ $(\mu\text{mol/L})$	20.8(15.0,31.2)	63.0(44.3,99.0)	26.9(16.9,49.7)
ALB/(g/L)	32.4(29.2,36.7)	26.8(24.6,28.9)	30.6(27.1,35.1)
TC/(mmol/L)	3.1(2.6,3.8)	2.8(2.1,3.6)	3.0(2.4,3.8)
TG/(mmol/L)	0.8(0.6,1.1)	0.8(0.5,1.0)	0.8(0.6,1.1)
HDL-C/(mmol/L)	0.8(0.6,1.1)	0.5(0.3,0.7)	0.7(0.5,1.0)
LDL-C/(mmol/L)	1.8(1.4,2.4)	1.5(1.1,2.0)	1.7(1.3,2.3)
INR	1.3(1.2,1.4)	1.8(1.6,1.9)	1.4(1.2,1.6)



与 CTP A/B 级患者比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

图 1 两组患者血脂水平比较的小提琴散点图

表 2 单因素和多因素 logistic 回归分析影响 CTP 分级的危险因素

指标	单因素			多因素		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
INR	6.981	4.637~9.396	<0.001			
WBC	1.223	1.137~1.317	<0.001	1.184	1.086~1.291	<0.001
RBC	0.426	0.326~0.557	<0.001	0.658	0.480~0.901	0.009
HGB	0.990	0.984~0.997	0.006			
PLT	0.997	0.994~1.000	0.080			
Cr	1.001	0.997~1.004	0.658			
Glu	1.026	0.977~1.078	0.305			
ALT	1.009	1.001~1.017	0.029			
AST	1.011	1.006~1.016	<0.001	1.008	1.000~1.016	0.044
TBIL	1.065	1.052~1.078	<0.001			
ALB	0.871	0.839~0.905	<0.001			
TC	0.990	0.883~1.110	0.864			
TG	1.013	0.953~1.077	0.677			
HDL-C	0.037	0.016~0.082	<0.001	0.604	0.434~0.841	<0.001
LDL-C	0.622	0.472~0.820	0.001			

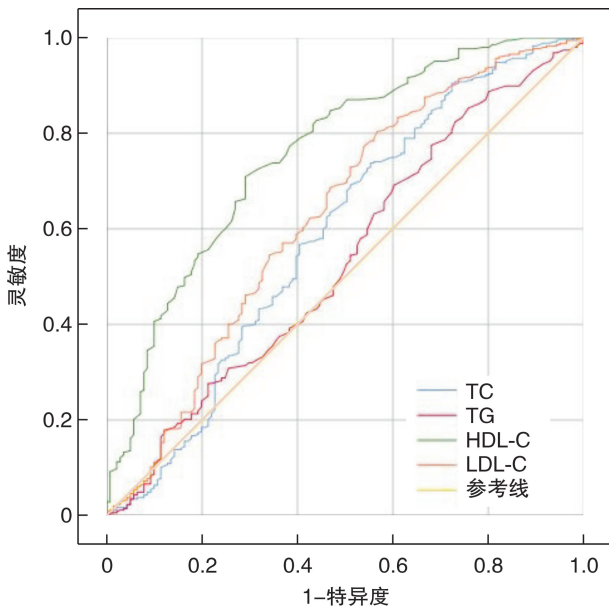


图 2 TC、TG、HDL-C、LDL-C 判断 ALC 患者肝功能进展到 CTP C 级的 ROC 曲线

3 讨论

肝脏在脂质代谢过程中发挥重要作用,ALD 患者由于大量摄入酒精导致脂肪代谢障碍,初期为脂质沉积增多,后期为脂质消耗和减少(即燃烧尽的脂肪肝)。早期脂肪堆积可能与大量酒精摄入导

致肝细胞源性外泌体上调与脂肪合成相关基因表达及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸与氧化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的减少比例增加,而后者可以抑制线粒体中脂肪酸的 β -氧化进而导致脂质的积累^[9]。酒精还可通过抑制其他参与 β -氧化的酶诱导脂质积累, Acyl-CoA 氧化酶-1(acyl-coenzyme A oxidase 1, ACOX-1)是 β -氧化途径中重要的限速酶,酒精可以抑制 ACOX-1 的活性从而诱导肝细胞脂肪变性^[10]。乙醇还可以通过诱导营养不良减少肉碱棕榈酰转移酶-1(carnitine palmitoyl transferase 1, CPT-1)的转录,这种酶有助于在 β -氧化期间将脂肪酸输送到线粒体,而慢性酒精摄入可以降低腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)的活性,进而减弱 CPT-1 的活性导致肝脏脂肪的积累^[11];大量乙醇的摄入会导致胆固醇调节元件结合蛋白(sterol-regulatory element binding proteins-1, SREBP-1)活性增加,使脂肪在肝脏内大量累积^[11],并且降低 AMPK 的活性和促进 SREBP-1 的活性,影响脂肪代谢的下游靶点促进脂肪在肝脏的积累^[12]。然而,随着肝病进展,进入肝硬化阶段的 ALC 常常表现为血脂下降,患者血清内参与 HDL-C 成熟和代谢的酶活性被严重抑制,导致 HDL-C 水平下降^[13];另一方面,肠道菌群通过影响胆汁酸代谢、

表 3 不同 CTP 分级及高、低风险 HDL-C 组间肝功能的比较

$M(P_{25}, P_{75})$

肝功能指标	CTP C 级			CTP A/B 级		
	HDL-C \leq 0.655 mmol/L	HDL-C $>$ 0.655 mmol/L	P	HDL-C \leq 0.655 mmol/L	HDL-C $>$ 0.655 mmol/L	P
ALT	23.5(16.6,38.9)	21.3(14.2,27.8)	0.210	19.3(13.2,29.6)	20.6(14.1,29.4)	0.740
AST	49.5(35.2,76.1)	38.9(28.4,49.5)	0.005	32.6(21.4,54.8)	29.9(20.7,41.6)	0.142
TBIL	73.5(47.9,111.7)	53.5(41.9,71.8)	0.012	20.8(15.2,31.7)	20.8(14.7,30.9)	0.826

内皮细胞分泌、肠道屏障功能等调节人体脂质代谢^[14],而肝硬化患者常伴有肠道菌群紊乱,影响脂质的消化和吸收,进而表现为 HDL-C 等成分的下降^[15]。

在大部分晚期肝硬化患者中可以观察到血脂水平的下降,但下降的水平依据病因、血脂成分的不同而有所差异,有研究表明,肝硬化患者肝功能由 CTP A 级进展到 CTP C 级时,血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平均下降^[16];并且以不同病因进行比较时,ALC 患者 HDL-C 水平较其他原因导致的肝病下降更明显,特别是肝功能进展到 CTP C 级时;在病毒性肝炎肝硬化患者中,TC 水平下降更为明显^[17-18];在自身免疫性肝炎、胆汁淤积性肝病、非酒精性脂肪性肝病的晚期肝病中,血脂异常则以 TC、LDL-C 水平显著下降为特征^[19]。早期 ALC 患者即可出现脂质代谢紊乱,首先表现为 HDL-C 减少。HDL-C 是一种大部分主要在肝脏中合成、小部分在肠道中合成的脂蛋白,主要作用是将肝外组织细胞中的胆固醇运输至肝内,再转化为胆汁酸排出体外,但是在酒精长期作用导致炎症时会引起 ALC 患者血脂水平降低^[20]。本研究图 1 显示,HDL-C 水平在 ALC CTP C 级患者中下降的更为明显,这可能是 ALC 患者病情进展时血脂的特征性变化。

ALC 患者 HDL-C 水平显著下降可能与对氧磷酶 (paraoxonase, PON) 活性下降有关。PON1 活性的降低可以导致组成 HDL-C 的相关脂质颗粒和蛋白质成分异常^[21],PON1 可以发挥自身的过氧化物酶样活性保护 HDL 免受氧化,保证 HDL-C 的正常功能,进而减少脂质氧化物的积累^[22]。而有研究发现 PON1 的活性随着肝脏功能降低逐渐降低,在 ALC CTP C 级患者中其活性最低,对 HDL-C 的保护作用也逐渐降低^[23],这可能是肝硬化患者肝功能从 CTP A/B 级进展到 CTP C 级的原因之一。

大量摄入酒精也可诱发机体炎症反应而引起 HDL-C 水平下降。酒精可以破坏肠道菌群的平衡以及增加肠道通透性,导致细菌产物如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 在血液循环中含量增加^[24],而 LPS 能被肝脏中巨噬细胞表面的 TLRs 识别,激活炎性受体并释放促炎细胞因子。这些炎性改变促使肝细胞分泌大量急性期蛋白,如血清淀粉样蛋白,在急性炎症期血清淀粉样蛋白可以取代 apoA-1 与 HDL-C 结合,导致血浆中正常 HDL 减少,造成血脂的异常^[25];血清淀粉样蛋白的增加还可以减弱 HDL-C 的氧化活性,含有血清淀粉样蛋白的 HDL-C 氧化后会生成 apoA-1 与血清淀粉样蛋白相结合的共价异二聚体,从而拮抗 HDL-C 发挥调节脂质的功能^[26]。同时,ALC 患者在失代偿

阶段发生感染的概率较其他原因的肝硬化更高,并且会产生大量的 LPS,而 LPS 与其他脂蛋白结合相比,跟 HDL-C 的结合有最高的亲和力,因此会导致 ALC 患者 HDL-C 水平下降^[27]。血清低水平的 HDL-C 还会导致肝硬化患者胆固醇外流能力、抗炎和内皮保护活性功能减弱,导致肝功能向 CTP C 级进展,这两个生理过程相互作用,导致进展到 CTP C 级的 ALC 患者 HDL-C 水平进一步下降^[28]。

HDL-C 对肝脏疾病的预后具有重要指示意义,研究表明 HDL-C 水平下降能够预测代偿期肝硬化患者进展为失代偿期肝硬化及肝硬化急性失代偿患者的死亡风险^[29-31],同时也是乙肝相关肝硬化出现急性胃肠道出血患者 6 周病死率的独立预测指标^[32]。本研究 logistic 回归结果显示,HDL-C 水平为区分 ALC 患者 CTP A/B 级和 CTP C 级的独立危险因素;本研究还分别在 CTP A/B 级和 CTP C 级患者中以 HDL-C 0.655 mmol/L 为界值将患者分成低风险和高风险组比较肝功能相关指标,发现 CTP C 级 HDL-C 低水平患者肝功能更差。因此,未来对于 HDL-C 在 ALC 患者预后中的价值还有待进一步研究。

4 结论

总之,本研究将 ALC 患者分成 CTP A/B 级和 CTP C 级两组,发现两组患者血脂水平均低于正常范围,而 HDL-C 水平在两组患者中差异更为显著,并且可能是 ALC 最具特征的血脂变化。同时我们的研究还发现,HDL-C 是区分 ALC 患者是否为 CTP C 级的独立判断因素,对 ALC 患者预后评估有一定的价值;以 HDL-C 0.655 mmol/L 为界值将患者分为低风险和高风险组,发现低水平 HDL-C 患者的肝功能更差。HDL-C 在 ALC 患者中的变化有明显特异性,对病情进展及诊断有一定作用,因此其在 ALC 发展中的重要作用值得进一步深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organ. 2018. Alcohol. Fact Sheet, World Health. Organ., Geneva. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>.
- [2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志,2018,24(2):170-176.
- [3] Haj Ali S, Abu Sneineh A, Hasweh R. Nutritional assessment in patients with liver cirrhosis[J]. World J Hepatol, 2022, 14(9): 1694-1703.
- [4] Gao YY, Yuan HX, Han T, et al. Associations between endoscopic primary prophylaxis and rebleeding in liver cirrhosis patients with esophagogastric

- variceal bleeding[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 925915.
- [5] Feng RR, Guo XZ, Kou Y, et al. Association of lipid profile with decompensation, liver dysfunction, and mortality in patients with liver cirrhosis[J]. *Postgrad Med*, 2021, 133(6): 626-638.
- [6] Tauseef A, Zafar M, Rashid B, et al. Correlation of fasting lipid profile in patients with chronic liver disease: a descriptive cross-sectional study in tertiary care hospital[J]. *Cureus*, 2020, 12(10): e11019.
- [7] Privitera G, Spadaro L, Marchisello S, et al. Abnormalities of lipoprotein levels in liver cirrhosis: clinical relevance[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(1): 16-26.
- [8] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 22(6): 770-786.
- [9] Sugimoto K, Takei Y. Pathogenesis of alcoholic liver disease[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(1): 70-79.
- [10] Ambade A, Lowe P, Kodys K, et al. Pharmacological Inhibition of CCR2/5 Signaling Prevents and Reverses Alcohol-Induced Liver Damage, Steatosis, and Inflammation in Mice[J]. *Hepatology*, 2019, 69(3): 1105-1121.
- [11] You M, Fischer M, Deeg MA, et al. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein(SREBP)[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(32): 29342-29347.
- [12] Hu M, Wang FM, Li X, et al. Regulation of hepatic lipin-1 by ethanol: role of AMP-activated protein kinase/sterol regulatory element-binding protein 1 signaling in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 55(2): 437-446.
- [13] Trieb M, Stadlbauer V, Birner-Gruenberger R, et al. Liver disease alters high-density lipoprotein composition, metabolism and function [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 252: e225.
- [14] Yu YJ, Raka F, Adeli K. The role of the gut microbiota in lipid and lipoprotein metabolism[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12): 2227.
- [15] Acharya C, Bajaj JS. Gut microbiota and complications of liver disease[J]. *Gastroenterol Clin N Am*, 2017, 46(1): 155-169.
- [16] 石翠翠, 刘彦君, 章瑞南, 等. 肝硬化患者血脂异常分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2021, 24(6): 859-862.
- [17] Chrostek L, Supronowicz L, Panasiuk A, et al. The effect of the severity of liver cirrhosis on the level of lipids and lipoproteins [J]. *Clin Exp Med*, 2014, 14(4): 417-421.
- [18] Shoaib N, Khan Z, Ibrahim M, et al. Dyslipidemia and impaired liver function biomarkers in patients with hepatitis B liver cirrhosis[J]. *J Taibah Univ Med Sci*, 2023, 18(4): 748-754.
- [19] Unger LW, Forstner B, Schneglberger S, et al. Patterns and prevalence of dyslipidemia in patients with different etiologies of chronic liver disease[J]. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2019, 131(17-18): 395-403.
- [20] Halsted CH. Nutrition and alcoholic liver disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2004, 24(3): 289-304.
- [21] Marsillach J, Camps J, Ferre N, et al. Paraoxonase-1 is related to inflammation, fibrosis and PPAR delta in experimental liver disease [J]. *BMC Gastroenterol*, 2009, 9: 3.
- [22] Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(8): 1581-1590.
- [23] Marsillach J, Ferre N, Vila MC, et al. Serum paraoxonase-1 in chronic alcoholics: relationship with liver disease[J]. *Clin Biochem*, 2007, 40(9-10): 645-650.
- [24] Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(6): 1513-1524.
- [25] Wang H, Zhou H, Zhang Q, et al. Inhibition of IRAK4 kinase activity improves ethanol-induced liver injury in mice[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(6): 1470-1481.
- [26] Jayaraman S, Haupt C, Gursky O. Paradoxical effects of SAA on lipoprotein oxidation suggest a new antioxidant function for SAA[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(12): 2138-2149.
- [27] Schwedhelm C, Nimptsch K, Bub A, et al. Association between alcohol consumption and serum paraoxonase and arylesterase activities: a cross-sectional study within the Bavarian population [J]. *Br J Nutr*, 2016, 115(4): 730-736.
- [28] Thabut D, Tazi KA, Bonnefont-Rousselot D, et al. High-density lipoprotein administration attenuates liver proinflammatory response, restores liver endothelial nitric oxide synthase activity, and lowers portal pressure in cirrhotic rats [J]. *Hepatology*, 2007, 46(6): 1893-1906.
- [29] Trieb M, Rainer F, Stadlbauer V, et al. HDL-related biomarkers are robust predictors of survival in patients with chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 113-120.
- [30] Selimoglu MA, Aydogdu S, Yagci RV. Lipid parameters in childhood cirrhosis and chronic liver disease [J]. *Pediatr Int*, 2002, 44(4): 400-403.
- [31] Levels JH, Abraham PR, van den Ende A, et al. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin [J]. *Infect Immun*, 2001, 69(5): 2821-2828.
- [32] Cheng R, Tan N, Kang Q, et al. High-density lipoprotein cholesterol is a predictor of survival in cirrhotic patients with acute gastrointestinal bleeding: a retrospective study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 1-9.