高密度脂蛋白重塑在代谢相关脂肪性肝病及酒精性肝病免疫失控与炎症放大中的作用

希古日干[1]，李银玲[2]，苏雅[3]，月亮[4]，王炳元[5]（1. 镶黄旗宝格达音高勒苏木中心卫生院 蒙医科，内蒙古 锡林郭勒 013250；2. 浙江中医药大学 生命科学学院，浙江 杭州 310053；3. 内蒙古民族大学附属医院 消化内科，内蒙古 通辽 028000；4. 内蒙古民族大学附属医院 全科医疗一科，内蒙古 通辽 028000；5. 中国医科大学附属第一医院 消化内科，辽宁 沈阳 110000）

摘要：代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD）与酒精性肝病（alcoholic liver disease，ALD）已成为全球范围内日益严重的公共卫生问题，其发病机制尚未明确。高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）的组成成分除参与脂质代谢外，还具有抗炎、抗氧化等功能，这些功能可能参与 MAFLD 和 ALD 的发生发展，并具有潜在的疾病预后及短期死亡风险预测价值。本文回顾相关文献，系统综述了 HDL-C 亚型、结构和功能变化与 MAFLD 和 ALD 发病机制的关联，为进一步研究 MAFLD 和 ALD 发病过程中脂质代谢异常的作用提供理论基础。

关键词：高密度脂蛋白胆固醇；酒精性肝病；代谢相关脂肪性肝病

Role of high-density lipoprotein remodeling on immune dysregulation and inflammatory amplification in metabolic associated fatty liver disease and alcoholic liver disease

Xigu Rigan[1], Li Yinling[2], Su Ya[3], Yue Liang[4], Wang Bingyuan[5] *(1. Department of Mongolian Medicine, Central Health Center of Baogedayin Gol Sumu, Xianghuang Banner, Inner Mongolia Xilin Gol 013250, China; 2. School of Life Sciences, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Hangzhou 310053, China; 3. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for the Nationalities, Inner Mongolia Tongliao 028000, China; 4. General Practice Department Ⅰ, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Inner Mongolia Tongliao 028000, China; 5. Department of Gastroenterology, The First Hospital of China Medical University, Liaoning Shenyang 110001, China)*

Abstract: Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) and alcoholic liver disease (ALD) have become increasingly serious public health concerns worldwide, and their pathogenesis remains incompletely understood. High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) not only played a central role in lipid metabolism but also exerted anti-inflammatory and antioxidant effects. These functions might contribute to the development and progression of both MAFLD and ALD, and might have potential value in predicting disease prognosis and short-term mortality risk. This paper summarized the relevant literature and systematically examined the associations between HDL-C subtypes, structural and functional alterations, and the pathogenesis of MAFLD and ALD, in order to provide a theoretical basis for further

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2026.03.001
基金项目：国家自然科学基金青年项目（82500699）
通信作者：王炳元 Email: wangby0908@163.com

investigation into the role of lipid metabolic abnormalities in the development and progression of these diseases.

Keywords: High-density lipoprotein cholesterol; Alcoholic liver disease; Metabolic associated fatty liver disease

研究表明高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）具有抗炎、抗氧化作用[1]，在临床上HDL-C通常被认为是心血管疾病包括急性冠脉综合征和脑卒中的预防因子，且心脑血管疾病发病率与血清HDL-C水平呈负相关[2-6]。然而最新研究表明，HDL-C不仅是心脑血管疾病的预测因子，还是脓毒症患者短期死亡率[7]、重症新型冠状病毒感染的肺炎患者短期死亡率[8]、代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD）患者患糖尿病风险[9]和儿童MAFLD长期死亡率[10]等的影响因素。高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）重塑可影响脂质转运功能，还可结合内毒素从而减轻内毒素诱导的炎症反应，但临床上HDL-C作为预测因子在MAFLD与ALD，尤其是在酒精性肝炎和重症酒精性肝炎中的应用相对较少。本文回顾相关文献，系统综述了HDL-C亚型、结构和功能变化与MAFLD和ALD发病机制的关联，为进一步研究MAFLD和ALD发病过程中脂质代谢异常的作用提供理论基础。

1 HDL在慢性代谢性肝病中的作用

1.1 HDL的生物学特征　HDL是一种由多种脂质与蛋白质（主要为载脂蛋白）通过非共价键构成的复合纳米颗粒，其平均直径8～10 nm，密度1.063～1.21 g/ml。其中，载脂蛋白AⅠ（apolipoprotein AⅠ，APOAⅠ）是HDL的主要结构与功能核心蛋白，决定了其胆固醇转运与抗炎等生物学特性[11]。在分子机制层面，APOAⅠ主要在肝脏和小肠合成，通过与ATP结合盒转运蛋白A1（ATP-binding cassette transporter A1，ABCA1）或ATP结合盒转运蛋白G1（ATP-binding cassette transporter G1，ABCG1）相互作用，介导巨噬细胞及其他外周组织对游离胆固醇和磷脂的外排，启动HDL生物合成过程[11, 12]。该过程进一步激活卵磷脂-胆固醇酰基转移酶（lecithin-cholesterol acyltransferase，LCAT），从而使HDL由初始盘状β-HDL转化为成熟的球形α-HDL。成熟HDL通过与清道夫受体B类Ⅰ型（scavenger receptor class B typeⅠ，SR-BⅠ）结合，完成胆固醇的肝脏摄取并参与胆固醇反向转运或促进类固醇激素合成[12]。HDL中APOAⅡ是仅次于APOAⅠ的丰富蛋白组分。在生理状态下，APOAⅡ与APOAⅠ协同维持HDL的功能完整性。但当HDL中APOAⅡ的比例高于APOAⅠ时，其可拮抗APOAⅠ的胆固醇外排和抗炎功能，进而削弱HDL的抗动脉粥样硬化作用[12, 13]。此外，载脂蛋白B（apolipoprotein B，APOB）的存在亦可抑制APOAⅠ功能，降低HDL颗粒的保护潜能。已有研究表明，降低HDL中APOAⅡ和APOB的比例，有望恢复其抗炎及胆固醇反向转运的能力[14]。例如，富含APOB的脂蛋白如低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）可促进巨噬细胞摄取胆固醇酯，形成泡沫细胞，从而诱导动脉粥样硬化[15]。这可能解释了临床上大部分ALD患者虽表现为HDL-C水平升高，但仍存在动脉粥样硬化、心脑血管疾病、高血压及2型糖尿病的高发风险。

1.2 MAFLD中HDL的代谢变化

1.2.1 HDL下降与MAFLD风险　MAFLD作为一种代谢紊乱疾病，是指在肝脂肪变性的基础上，通常伴随血脂代谢异常的慢性肝病[16]。临床研究显示，HDL-C水平下降是代谢综合征的关键特征之一，亦是MAFLD发生与进展的独立危险因素。进一步的流行病学研究发现，将血红蛋白与HDL-C水平进行整合分析，其比值与MAFLD的发生风险呈显著正相关[17]。在MAFLD患者中，普遍存在HDL-C水平降低且低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）水平升高的现象[18]，且甘油三酯（triglyceride，TG）/HDL-C比值与MAFLD的发病独立相关[19]。此外，非高密度脂蛋白胆固醇与HDL-C的比值（non-HDL to HDL cholesterol ratio，NHHR）亦与MAFLD呈线性正相关，该相关性在不同年龄、性别、体重指数（body mass index，BMI）及2型糖尿病人群中仍成立，提示NHHR具备作为预测MAFLD生物标志物的潜力[20]。

HDL不仅在脂质代谢中发挥核心作用，还可作为炎症状态和免疫反应的调节因子。除载脂蛋白外，HDL中还富含多种生物活性分子，如急性期反应蛋白、补体成分、蛋白酶抑制因子和脂质转运蛋白等[11]，因此具有抗炎、抗氧化、抗感染、抗血栓及免疫调节等多重保护功能[21]。其

中，作为脂质转移蛋白家族重要成员的磷脂转移蛋白（phospholipid transfer protein，PLTP），不仅能够通过与脂多糖结合实现直接抗炎作用，还可通过 ABCA1 介导的 JAK2/STAT3 信号通路抑制巨噬细胞介导的炎症反应[22]。中性粒细胞与 HDL-C 的比值（neutrophil to HDL-C ratio，NHR）作为评估系统性炎症与脂质代谢紊乱的整合性指标，亦被证实与 MAFLD 患病率密切相关[23]。

1.2.2 MAFLD 中的 HDL 脂质组重塑及结构功能异常 磷脂是 HDL 中最丰富的脂质组分之一，其中磷脂酰胆碱最为丰富，其次是溶血磷脂酰胆碱，鞘脂类作为 HDL 中第 2 大脂质，包括鞘磷脂、神经酰胺和鞘氨醇-1-磷酸（sphingosine-1-phosphate，S1P）[24]。血清脂质组学分析显示，MAFLD 患者中磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油及鞘磷脂水平均显著低于健康对照人群[25]。进一步针对脂蛋白颗粒的分析发现，HDL 颗粒中磷脂酰胆碱和磷脂酰肌醇含量明显降低，而溶血磷脂酰胆碱和神经酰胺含量显著升高。上述改变提示，MAFLD 通过重塑脂质代谢网络导致 HDL 颗粒结构和成分异常，从而损害其正常生理功能，并进一步加重肝脏损伤及促进心血管疾病的发生[25，26]。

1.2.3 MAFLD 背景下 HDL 结构重塑与功能极化机制 HDL-C 所反映的胆固醇清除能力以及其抗氧化、抗炎和抗血栓形成等功能仍存在较大争议。其中一种观点认为，HDL 的生理功能在很大程度上取决于颗粒大小，尤其与较小 HDL 颗粒密切相关。由于 HDL-C 主要反映体积较大、富含胆固醇的 HDL 颗粒水平，因此并不能全面反映 HDL 的真实功能状态[27]。这一假说在随后的实验研究中得到验证：小颗粒 HDL 具有更强的抗氧化和抗炎能力，能够抑制 LDL 氧化、减少内皮细胞黏附分子表达，并通过 ABCA1 显著促进胆固醇外排[28]。进一步基于电负性差异对 HDL 进行分型，在 H1 至 H5 不同亚型中，电负性最强的 H5 亚型可促进泡沫细胞形成，并显著提高白细胞介素（interleukin，IL）-1β 和 IL-8 水平，从而增强炎症反应；而电负性最低的 H1 亚型则表现出明显的抗炎和抗动脉粥样硬化作用[29]。此外，载脂蛋白 APOAⅡ、APOE 和 APOC 通过调控脂质代谢以及与脂蛋白和受体的相互作用参与调节 HDL 的颗粒大小及功能特性[30]。值得注意的是，炎症反应、氧化应激及代谢性疾病（如心血管疾病、糖尿病等）均可诱导 HDL 发生结构和组成重塑，使其由抗炎性颗粒转变为促炎性颗粒[29，30]。在 MASLD 及晚期肝纤维化患者中，5 种 HDL 结合相关载脂蛋白——APOCⅠ、APOCⅣ、APOM、LCAT 及血清淀粉样蛋白 A4（serum amyloid A4，SAA4）水平均显著降低[31]。在肥胖状态下，肝脂肪酶对 HDL 颗粒的异常修饰促进其向小而致密的形态转化。这类 HDL 颗粒富含 TG、SAA 以及发生不良修饰的 APOAⅠ，其结构和组成显著改变，相较于正常 HDL 颗粒，其胆固醇逆转运及抗炎等功能明显减弱。此外，代谢疾病相关的慢性低度炎症可引起 IL-6 水平持续升高，进一步促进肝脏中 SAA 的合成与分泌。SAA 可部分或完全取代 HDL 中的 APOAⅠ和对氧磷酶-1，从而削弱 HDL 的抗氧化和抗炎能力，加重 HDL 功能障碍[32]。以上研究提示 HDL 蛋白组结构的深度重塑可能是 MAFLD 相关 HDL 功能障碍的重要机制之一。

2 HDL 重塑在 ALD 中的特征

2.1 酒精暴露早期 HDL 代谢改变 研究表明，酒精摄入可显著干扰脂蛋白代谢，导致血清 HDL-C 水平升高[33]。两项来自欧洲的大规模研究均发现，重度饮酒者的 HDL-C 水平普遍高于轻度或不饮酒者[34]。其机制可能与酒精诱导的缺氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）及 miR-185 表达上调有关，二者协同抑制胆固醇酯选择性摄取受体 SR-BⅠ的表达，从而扰乱 HDL 的代谢过程，削弱肝细胞对 HDL 的摄取能力，继而导致血清 HDL-C 及 TG 水平升高[35]。嗜酒者每日增加 1 g 乙醇的摄入，其血清 HDL-C 可升高约 0.0035 mmol/L（0.134 mg/dl），但该趋势仅见于男性[36]。酒精可能通过诱导肝细胞合成 APOAⅠ的表达，或上调 APOAⅡ在 HDL 颗粒中的比例影响 HDL 水平[37，38]。在一项针对健康成年人的为期 3 周的适度饮酒与戒酒对照试验中，研究者按照密度将 HDL 分为 3 种亚型：HDL2b（1.063 kg/L ≤ 密度 < 1.100 kg/L）、HDL2a（1.100 kg/L ≤ 密度 < 1.125 kg/L）和 HDL3（1.125 kg/L ≤ 密度 ≤ 1.210 kg/L），结果显示，与戒酒组相比，饮酒组 HDL-C 水平呈升高趋势，且血浆 APOAⅠ水平、HDL 中 APOAⅠ含量以及 HDL2a 和 HDL3 水平均显著升高。进一步分析发现，饮酒者 HDL2a 和 HDL3 中胆固醇含量增加，同时 HDL2a 中磷脂水平升高、APOB 与 APOAⅠ比值显著降低，提示 HDL 颗粒组成及潜在功能发生有利重塑[39]。随着脂蛋白分析技术的发展，最新的磁共振技术可依据颗粒大小将 HDL 进一步细分为 7 种亚型（H1～H7）：H1（7.4～7.7 nm）、H2（7.8～8.6 nm）、H3（8.7～9.4 nm）、H4（9.5～10.2 nm）、H5（10.3～10.7 nm）、H6（10.8～11.9 nm）和 H7（12.0～

13.0 nm）[3]。研究表明，随着酒精摄入量增加，HDL-C呈剂量依赖性升高，H3、H4、H6和H7亚型颗粒浓度同步增加，而H1和H5亚型则相应下降[40]。提示酒精摄入可引起HDL颗粒谱的代谢紊乱并重塑HDL脂质与载脂蛋白组成，显著改变HDL的结构特征及功能。与MAFLD患者相比，代谢功能障碍和酒精相关性肝病（metabolic dysfunction and alcohol-related liver disease，MetALD）患者和ALD患者大、中型HDL颗粒浓度更高。MetALD患者中大型HDL颗粒浓度、总脂质、胆固醇和磷脂浓度均显著高于MAFLD患者，而ALD患者上述指标及AOPAⅠ浓度均显著高于MetALD患者[41]。

2.2 酒精性肝炎中HDL代谢的改变　随着疾病进展至酒精性肝炎阶段，血清HDL-C水平反而显著下降，虽然HDL所有亚型均下降，但酒精性肝炎患者中小颗粒HDL占比最高（81.5%）并与患者死亡率呈负相关，可作为独立于终末期肝病模型（model for end-stage liver disease，MELD）评分的90 d死亡率预测因子之一[34，42]。酒精会导致鞘脂通路失衡，最终引发神经酰胺积聚，过量的神经酰胺与肝细胞凋亡、炎症反应及氧化应激密切相关。神经酰胺激酶（ceramide kinase，CERK）介导的神经酰胺向神经酰胺-1-磷酸（ceramide-1-phosphate，C1P）的转化具有保护肝脏的作用，可通过调节氧化应激和炎症促进细胞存活[43]。T细胞表达的鞘氨醇-1-磷酸受体1（sphingosine-1-phosphate receptor 1，S1PR1）在胸腺$CD4^+$T细胞中特异性缺失时，可损害调节性T细胞（regulatory T cell，Treg）的分化及其免疫抑制功能[44]。Treg作为关键免疫调节细胞，主要通过提升IL-4、IL-10和转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）的分泌水平来抑制炎症反应[45]。在一项概念验证性临床试验中，8例健康志愿者共接受2次试验，一次在注射大肠埃希菌内毒素（4 ng/kg）前给予生理盐水，另一次注射大肠埃希菌内毒素（4 ng/kg）前给予重组HDL（40 mg/kg），2次试验间间隔6周洗脱期，结果表明，相较于内毒素联合生理盐水，注射大肠埃希菌内毒素前给予重组HDL显著降低了血浆TNF-α、IL-6和IL-8等促炎细胞因子浓度[46]。HDL还能中和脂多糖和脂磷壁酸等促炎配体。缺乏ABCA1和ABCG1的巨噬细胞对脂多糖表现出增强的促炎反应[47]。值得注意的是，肠道来源的HDL3亚群可包裹脂多糖结合蛋白，实现对脂多糖的直接捕获与失活。该机制可有效抑制杀伤细胞中Toll样受体4（Toll-like receptor，TLR4）介导的激活途径[48]。

3 HDL与重症酒精性肝炎

3.1 重症酒精性肝炎中的细胞因子风暴与免疫失衡　酒精性肝炎患者常发生全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）和免疫功能障碍，有利于微生物感染，感染会导致患者预后不良，与未感染患者相比，感染患者的死亡率提高5～8倍，且分离出的微生物中革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌各占50%[49，50]。与上述酒精导致肝细胞受损及肠道菌群紊乱类似，在多重复杂作用下形成“损伤相关分子模式（damage-associated molecular pattern，DAMP）/病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular pattern，PAMP）-杀伤细胞-细胞因子风暴”加重炎症反应使大量免疫细胞（包括中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞）浸润肝脏，最终导致炎症保护性效应与损害性效应的失衡，这是重症酒精性肝炎的关键特征，可引发慢加急性肝衰竭（acute-on-chronic liver failure，ACLF）及多器官衰竭[51，52]。重症酒精性肝炎患者感染常见的革兰氏阳性菌为金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌，革兰氏阴性菌为大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌，这些感染可导致肝功能失代偿并恶化临床结局[50]，给予患者大剂量益生菌输注治疗的临床结局并未优于皮质类固醇[53]。

3.2 重症酒精性肝炎中细胞因子风暴介导的胆固醇反向转运障碍与HDL亚型重塑　细胞因子风暴可显著干扰胆固醇外排及胆固醇反向转运过程，导致具有抗炎、抗氧化及抗血小板聚集作用的小颗粒HDL合成减少[54]。在炎症状态下，促炎性细胞因子通过多靶点机制系统性破坏HDL的合成、成熟及功能。首先，促炎细胞因子可下调APOAⅠ的表达，并抑制巨噬细胞中ABCA1、ABCG1、SR-BⅠ及APOE的转录与蛋白表达，从而削弱胆固醇外排能力，促进结构和功能异常HDL的形成。炎症过程中形成的HDL颗粒发生显著的组成与功能重构，其抗炎活性及胆固醇转运能力明显受损，而抑制炎症反应的干预措施可在一定程度上恢复HDL功能至接近生理状态。其次，促炎细胞因子通过降低LCAT的生成及活性限制游离胆固醇向胆固醇酯的转化，阻碍球形HDL的成熟过程，进一步削弱其转运功能。此外，炎症状态下胆固醇酯转移蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）水平下降，减少胆固醇自HDL向APOB含脂蛋白的转移，干扰胆固醇回输至肝脏。同时，促炎细胞因子还可下调肝脏SR-BⅠ的表达，削弱肝细胞对HDL-C的选

择性摄取。最后，炎症反应抑制胆固醇向胆汁酸的转化及胆汁分泌，进一步降低肝脏清除胆固醇的能力。上述多重机制共同导致炎症状态下HDL数量减少、结构异常及功能受损，从而加重胆固醇代谢紊乱[55]。炎症环境还可诱导TLR2和TLR4过度激活，并抑制激活转录因子3（activating transcription factor 3，ATF3）的表达，促使巨噬细胞持续释放促炎性细胞因子，形成自我放大的炎症恶性循环[54]。健康受试者静脉输注脂多糖后亦可观察到HDL代谢紊乱，尤其表现为小颗粒HDL水平显著下降[56]。上述证据共同表明，在细胞因子风暴状态下，HDL亚型发生选择性重塑，尤其是抗炎性小颗粒HDL的生成受限，可能构成炎症持续激活及免疫失衡的重要代谢基础。

3.3 重症酒精性肝炎中HDL功能组分介导的反向脂多糖转运　HDL中的APOAⅠ可直接与脂质A骨架结合，尤其是与内毒素中葡萄糖胺磷酸二区结构相互作用，从而发挥对革兰氏阴性菌感染的防御作用[57]。在ABCA1介导的脂质转运过程中，由细胞向APOAⅠ转移的主要磷脂为磷脂酰胆碱。HDL中的磷脂酰胆碱在脂蛋白相关磷脂酶A2（phospholipase A2，PLA2）作用下生成溶血磷脂酰胆碱，后者是一种具有显著生物活性的脂质，被认为是肝脏脂毒性的重要介质[58]。溶血磷脂酰胆碱可用于预测重症酒精性肝炎患者90 d死亡风险及新发感染发生率。溶血磷脂酰胆碱水平降低提示其在肝脏中的摄取增加，而该过程可诱导Caspase的激活、内质网应激及脂肪细胞凋亡，从而促进酒精性肝炎的进展。此外，溶血磷脂酰胆碱水平与促炎性细胞因子、白细胞计数及中性粒细胞计数均呈显著负相关，并与重症酒精性肝炎的严重程度密切相关[59]。研究表明，APOM介导的HDL3亚型可高效结合并中和脂多糖，抑制TLR4依赖的炎症信号通路，其血浆水平升高与更佳的临床预后显著相关[60]。多项动物实验显示，补充功能性HDL可显著改善脓毒症的生存率及疾病结局。进一步的Ⅱ期临床试验结果表明，重组HDL颗粒对革兰氏阴性菌脓毒血症患者具有良好的治疗潜力，目前相关Ⅲ期临床研究正在推进[61]。在一项纳入27例继发性腹膜炎患者的研究中，HDL-C水平及PLTP活性与体内脂多糖的加速清除显著相关，且在术后4 h内表现出尤为明显的清除效应[62]。上述结果为“反向脂多糖转运”机制在人革兰氏阴性菌脓毒症中的存在提供了有力证据，并支持其潜在的临床转化价值。

3.4 重症酒精性肝炎中HDL鞘脂组分与预后预测价值　鞘磷脂和神经酰胺也被证明对酒精性肝炎患者的存活率具有预测价值，尤其是鞘磷脂，其预测价值优于MELD评分[63]。鞘磷脂的主要作用是增加ABCA1的稳定性、抑制分泌型PLA2 Ⅴ型（secretory phospholipase A2 group Ⅴ，sPLA2-Ⅴ）等酶的活性以及通过SR-BⅠ调控HDL对胆固醇的摄取和流出[64]。S1P是一种重要的鞘脂信号分子，在HDL中富集[22，65]。肝细胞ABCAⅠ是维持正常血浆鞘磷脂和S1P的主导者，但鞘磷脂和S1P代谢改变是ABCAⅠ缺失的直接后果还是继发于ABCAⅠ缺乏所致的HDL缺陷还需进一步研究证明[65]。HDL中鞘磷脂的富集会增加表面刚性损害其生物学功能，且短链促炎性溶血脂质的积累会降低HDL的抗炎活性[66]。

综上，HDL-C不仅参与脂质代谢调控，更在炎症反应与维持免疫稳态中发挥关键枢纽作用。在MAFLD与ALD中，肠-肝轴失衡及慢性炎症激活可诱导HDL结构与功能的早期重塑。随着疾病进展至酒精性肝炎及重症酒精性肝炎，炎症反应持续放大，HDL-C水平显著下降，其颗粒组成、逆向胆固醇转运能力及抗炎功能均明显受损，呈现出由功能异常向数量与功能双重衰竭的递进性改变。在临床层面，HDL-C及其亚型结构动态变化与疾病严重程度及短期预后密切相关，尤其在重症酒精性肝炎中可作为独立于传统评分系统的预测指标。而在酒精性肝炎阶段，HDL功能异常已与感染风险及死亡率升高显著相关，提示其不仅是反映疾病进展的指标，更可能参与病程驱动。机制上，炎症因子风暴、肠源性内毒素负荷增加及脂质代谢通路紊乱共同作用，导致APOAⅠ表达受抑、胆固醇转运通路受损及鞘脂代谢失衡，进一步加剧HDL功能障碍，形成“炎症-HDL失调-炎症放大”的恶性循环。因此，HDL-C已由传统心血管保护指标转变为反映肝脏代谢重塑与免疫失衡的综合性生物标志物。将其纳入疾病分层与预后评估体系并结合脂蛋白组学与脂质组学深入解析其分子结构及功能作用有望为ALD的精准诊疗提供新的理论依据与干预靶点。

利益冲突声明　所有作者声明不存在利益冲突

人工智能使用声明　本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

参考文献

[1] Wei Y，Zhang C，Sun B，et al. Gender-specific differences in the association of HDL and HDL-related oxidative stress indicators with the occurrence of major depressive disorder and bipolar disorder：a large-scale study［J］. J Affect Disord，2025，388：119530.

[2] Singh K，Chandra A，Sperry T，et al. Associations between high-density lipoprotein particles and ischemic events by vascular domain，sex，and ethnicity：a pooled cohort analysis [J]. Circulation，2020，142（7）：657-669.

[3] Deets A，Joshi P H，Chandra A，et al. Novel size-based high-density lipoprotein subspecies and incident vascular events [J]. J Am Heart Assoc，2023，12（21）：e031160.

[4] Ma L，Sun F，Zhu K，et al. The predictive value of atherogenic index of plasma，non-high density lipoprotein cholesterol（non-HDL-C），non-HDL-C/HDL-C，and lipoprotein combine index for stroke incidence and prognosis in maintenance hemodialysis patients [J]. Clin Interv Aging，2024，19：1235-1245.

[5] Szatrowski A，Maggio Z，Khomtchouk B. HDL cholesterol is remarkably cardioprotective against coronary artery disease in native Hawaiians and Pacific islanders [J]. JACC Adv，2025，4（6 Pt 1）：101741.

[6] Chen D L，Lin Y K，Wang G J，et al. Neutrophil to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a potential inflammatory marker for predicting all-cause mortality in out-of-hospital cardiac arrest survivors [J]. Sci Rep，2025，15（1）：17181.

[7] Abdul Malick A，Manavalan J，Murugiah V，et al. The utility of serial lipid measurements as a potential predictor of sepsis outcome：a prospective observational study in a tertiary care hospital [J]. J Crit Care Med（Targu Mures），2024，10（2）：139-146.

[8] Andrei S，Meilhac O，De Tymowski C，et al. Relationship between high-density lipoprotein cholesterol（HDL-C）concentration and ventilator-associated pneumonia in ICU COVID-19 patients [J]. Anaesth Crit Care Pain Med，2025，44（4）：101535.

[9] Sun T，Liu J. Study on the correlation between triglyceride glucose index，triglyceride glucose index to high-density lipoprotein cholesterol ratio，and the risk of diabetes in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Front Endocrinol（Lausanne），2025，16：1594548.

[10] Schwimmer J B，Thai N Q N，Noon S L，et al. Long-term mortality and extrahepatic outcomes in 1096 children with MASLD：a retrospective cohort study [J]. Hepatology，2026，83（3）：561-574.

[11] Bhale A S，Meilhac O，d'Hellencourt C L，et al. Cholesterol transport and beyond：illuminating the versatile functions of HDL apolipoproteins through structural insights and functional implications [J]. Biofactors，2024，50（5）：922-956.

[12] Xie G，Jiang G，Huang L，et al. The role of APOAⅠ in Alzheimer's disease：bridging peripheral tissues and the central nervous system [J]. Pharmaceuticals（Basel），2025，18（6）：790.

[13] Sarkar S，Morris J，You Y，et al. APOA2 increases cholesterol efflux capacity to plasma HDL by displacing the C-terminus of resident APOA1 [J]. J Lipid Res，2024，65（12）：100686.

[14] Deng S，Xu Y，Zheng L. HDL structure [J]. Adv Exp Med Biol，2022，1377：1-11.

[15] Morita S Y. Phospholipid biomarkers of coronary heart disease [J]. J Pharm Health Care Sci，2024，10（1）：23.

[16] 杨丹，姚磊，郑丽娇，等. 稳态模型评估胰岛素抵抗指数及γ-谷氨酰转移酶对代谢相关脂肪性肝病合并2型糖尿病患者进展至肝硬化的预测价值 [J/CD]. 中国肝脏病杂志（电子版），2025，17（3）：34-39.

[17] Liu Z，Yin H，Li W，et al. Linkage between hemoglobin to high density lipoprotein-cholesterol ratio and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease：a nationally representative study [J]. Clin Transl Sci，2025，18（7）：e70308.

[18] Song Z，Gu H Q，Xu C，et al. Association of the non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio with non-alcoholic fatty liver disease and hepatic steatosis in United States adults：insights from NHANES 2017-2020 [J]. Front Nutr，2025，12：1540903.

[19] Yuan J，He X，Lu Y，et al. Triglycerides/high-density lipoprotein-cholesterol ratio outperforms traditional lipid indicators in predicting metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease among U.S. adults [J]. Front Endocrinol（Lausanne），2025，16：1591241.

[20] Ma X M，Guo Y M，Jiang S Y，et al. Potential predictive role of non-HDL to HDL cholesterol ratio（NHHR）in MASLD：focus on obese and type 2 diabetic populations [J]. BMC Gastroenterol，2025，25（1）：79.

[21] Liu L，Huang C，Nie Y，et al. Low platelet to high-density lipoprotein ratio predicts poor short-term prognosis in hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure [J]. BMC Infect Dis，2024，24（1）：888.

[22] Jiang X C，Yu Y. The role of phospholipid transfer protein in the development of atherosclerosis [J]. Curr Atheroscler Rep，2021，23（3）：9.

[23] Lu Y，Xu X，Wu J，et al. Association between neutrophil-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and liver fibrosis in the US population：a nationally representative cross-sectional study using NHANES data from 2017 to 2020 [J]. BMC Gastroenterol，2024，24（1）：300.

[24] Rani A，Marsche G. A current update on the role of HDL-based nanomedicine in targeting macrophages in cardiovascular disease [J]. Pharmaceutics，2023，15（5）：1504.

[25] Mocciaro G，Allison M，Jenkins B，et al. Non-alcoholic fatty liver disease is characterised by a reduced polyunsaturated fatty acid transport via free fatty acids and high-density lipoproteins（HDL）[J]. Mol Metab，2023，73：101728.

[26] Kartsoli S，Kostara C E，Papathanasiou A，et al. Altered HDL phospholipid and fatty acid profile in MASLD：a possible explanation for the increased CVD risk [J]. Int J Mol Sci，2025，26（13）：6148.

[27] Sharifi-Zahabi E，Nasiri N，Hajizadeh-Sharafabad F，et al. High-density lipoprotein particles are associated with the risk of mortality from all-causes and cardiovascular diseases（CVDs）in patients with CVD：a systematic review and meta-analysis study [J]. Lipids Health Dis，2025，24（1）：242.

[28] Geng Y，Deng X，Xue Y，et al. Association between HDL-cholesterol subfractions and the risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with acute myocardial infarction：a single-center retrospective observational study [J]. Front Nutr，2026，12：1728525.

[29] Ouyang F W，Chiang H H，Hsu W L，et al. Dysfunctional high-density lipoprotein：an updated review [J]. Front Cardiovasc Med，2025，12：1713387.

[30] Krishnamoorthy S，Manjunatha S，Damayanthi D，et al. Multiple facets of HDLs as modifiable risk factors in stroke-the good，the bad，and the ugly [J]. J Lipid Res，2025，66（9）：100879.

[31] Bril F，Pearce R W，Collier T S，et al. Differences in HDL-bound apolipoproteins in patients with advanced liver fibrosis due to nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Clin Endocrinol Metab，2022，108（1）：42-51.

[32] Gluba-Sagr A，Olszewski R，Franczyk B，et al. High-density lipoproteins. Part 2. Impact of disease states on functionality [J]. Am J Prev Cardiol，2025，23：101073.

[33] Badia R R，Pradhan R V，Ayers C R，et al. The relationship of alcohol consumption and HDL metabolism in the multiethnic dallas heart study [J]. J Clin Lipidol，2023，17（1）：124-130.

[34] Ye X F，Miao C Y，Zhang W，et al. Alcohol intake and dyslipidemia in male patients with hypertension and diabetes enrolled in a China multicenter registry [J]. J Clin Hypertens（Greenwich），2023，25（2）：183-190.
[35] Zhang J，Mou W，Chen S，et al. Regulation of HDL metabolism in alcohol-associated liver disease：the role of HIF-1α and miR-185 in SR-BI suppression [J]. Am J Drug Alcohol Abuse，2025，51（4）：447-457.
[36] Årving A，Hilberg T，Vigerust EW，et al. Assessing alcohol consumption across phosphatidylethanol levels using HDL-cholesterol as a predictor [J]. Alcohol Alcohol，2024，60（1）：agae085.
[37] Mathur K，Vilar-Gomez E，Connelly M A，et al. Circulating high density lipoprotein distinguishes alcoholic hepatitis from heavy drinkers and predicts 90-day outcome：lipoproteins in alcoholic hepatitis [J]. J Clin Lipidol，2021，15（6）：805-813.
[38] Cho K H. The current status of research on high-density lipoproteins（HDL）：a paradigm shift from HDL quantity to HDL quality and HDL functionality [J]. Int J Mol Sci，2022，23（7）：3967.
[39] Wilkens T L，Ziegler Z，Aru V，et al. 1～2 drinks per day affect lipoprotein composition after 3 weeks-results from a cross-over pilot intervention trial in healthy adults using nuclear magnetic resonance-measured lipoproteins and apolipoproteins [J]. Nutrients，2022，14（23）：5043.
[40] Kunutsor S K，Bhattacharjee A，Connelly M A，et al. Alcohol consumption，high-density lipoprotein particles and subspecies，and risk of cardiovascular disease：findings from the PREVEND prospective study [J]. Int J Mol Sci，2024，25（4）：2290.
[41] Schneider KM，Cao F，Huang H Y R，et al. The lipidomic profile discriminates between MASLD and MetALD [J]. Aliment Pharmacol Ther，2025，61（8）：1357-1371.
[42] Chitrasivasankari G，Gomathi V，Nachiappan R，et al. Lipid and renal profile in assessing the severity of alcoholic liver disease[J]. Bioinformation，2022，18(10)：1036-1040.
[43] Tao Y，Wang H，Peng Y，et al. Ceramide kinase suppresses ferroptosis and protects against alcohol-associated liver disease through the p38 MAPK-HSPB1 pathway [J]. Hepatol Commun，2025，9（7）：e0731.
[44] Atehortua L，Davidson W S，Chougnet C A. Interactions between HDL and $CD4^+$ T cells：a novel understanding of HDL anti-inflammatory properties [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2024，44（6）：1191-1201.
[45] Sun X M，Luo Z N，Wang W，et al. Trichinella spiralis adult excretory-secretory antigen promotes peripheral regulatory T cell differentiation and attenuates experimental colitis via TGF-β-like mechanisms [J]. Parasit Vectors，2025，18（1）：240.
[46] Pajkrt D，Doran J E，Koster F，et al. Antiinflammatory effects of reconstituted high-density lipoprotein during human endotoxemia [J]. J Exp Med，1996，184（5）：1601-1618.
[47] Brunham L R. The role of high-density lipoproteins in sepsis [J]. J Lipid Res，2025，66（1）：100728.
[48] Han Y H，Onufer E J，Huang L H，et al. Enterically derived high-density lipoprotein restrains liver injury through the portal vein [J]. Science，2021，373（6553）：eabe6729.
[49] Buttler L，Stange J，Pyrsopoulos N，et al. Bacterial infections in patients with severe alcohol-associated hepatitis：drivers of organ failure and mortality [J]. Liver Int，2025，45（6）：e70111.
[50] Jiménez C，Martí-Carretero A，Villagrasa A，et al. Bacterial infection features in alcohol-associated hepatitis：review of a 2016—2021 cohort [J]. J Clin Med. 2024 Sep 25；13（19）：5693.
[51] Qin Q，Chen W，King C D，et al. The critical role of the ZBP1-NINJ1 axis and IRF1/IRF9 in ethanol-induced cell death，PANoptosis，and alcohol-associated liver disease [PP/OL]. bioRxiv（2025-03-14）[2026-09-20]. https：//pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40161842/.
[52] Feng D，Hwang S，Guillot A，et al. Inflammation in alcohol-associated hepatitis：pathogenesis and therapeutic targets [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol，2024，18（3）：101352.
[53] Philips C A，Ahamed R，Oommen T T，et al. Clinical outcomes and associated bacterial and fungal microbiota changes after high dose probiotic therapy for severe alcohol-associated hepatitis：an observational study[J]. Medicine（Baltimore），2024，103（45）：e40429.
[54] Giannattasio A，Castaldo A，Grieco M，et al. Serum HDL and their subfractions are impaired in multisystem inflammatory syndrome in children（MIS-C）[J]. J Transl Med，2025，23（1）：99.
[55] Feingold K R，Grunfeld C. Effect of inflammation and infection on lipids and lipoproteins [M/OL]. South Dartmouth（MA）：MDText.com，Inc.，2000. https：//www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326741/.
[56] Harsløf M，Pedersen K M，Afzal S，et al. Lower levels of small HDL particles associated with increased infectious disease morbidity and mortality：a population-based cohort study of 30 195 individuals [J]. Cardiovasc Res，2023，119（4）：957-968.
[57] Kotlyarov S. High-density lipoproteins：a role in inflammation in COPD [J]. Int J Mol Sci，2022，23（15）：8128.
[58] Kartsoli S，Kostara C E，Tsimihodimos V，et al. Lipidomics in non-alcoholic fatty liver disease [J]. World J Hepatol，2020，12（8）：436-450.
[59] ARTRU F，ATKINSON S，TROVATO F，et al. Lipidomics-based plasma signature of alcohol-related hepatitis linked to short-term mortality [J]. JHEP Rep，2025，7（6）：101367.
[60] Parolini C. Sepsis and high-density lipoproteins：pathophysiology and potential new therapeutic targets [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis，2025，1871（5）：167761.
[61] De Tymowski C，Stern J，Zappella N，et al. Impact of the type of bacteria on high-density lipoprotein cholesterol level during sepsis[J]. Sci Rep，2025，15（1）：33556.
[62] Nguyen M，Alvarez M，Berthoud V，et al. High-density lipoproteins alleviate the endotoxin burden in patients with peritonitis and sepsis：the LIPS study [J]. Eur J Clin Invest，2025，55（12）：e70099.
[63] Kronborg T M，Gao Q，Trošt K，et al. Low sphingolipid levels predict poor survival in patients with alcohol-related liver disease [J]. JHEP Rep.2023.6（2）：100953.
[64] Martínez-Beamonte R，Lou-Bonafonte JM，Martínez-Gracia M V，et al. Sphingomyelin in high-density lipoproteins：structural role and biological function [J]. Int J Mol Sci，2013，14（4）：7716-7741.
[65] Othman A，Liu M，Bode H，et al. Hepatocyte ABCA1 deficiency is associated with reduced HDL sphingolipids [J]. Front Physiol，2023，14：1208719.
[66] Pisciotta L，Lhomme M，Kontush A，et al. Lipidome of high-density lipoprotein is strongly perturbed in hyperalphalipoproteinemia resulting from a rare mutation in endothelial lipase [J]. Atheroscler Plus，2025，61：35-40.

收稿日期：2026-02-21

希古日干，李银玲，苏雅，等. 高密度脂蛋白重塑在代谢相关脂肪性肝病及酒精性肝病免疫失控与炎症放大中的作用[J/OL]. 中国肝脏病杂志（电子版），2026，18（3）：1-6.