

# 视神经脊髓炎谱系疾病中的脂质代谢异常与疾病活动相关性的研究进展

蔚文翔,秦川,田代实,王伟

**摘要** 视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)是中枢神经系统的自身免疫性脱髓鞘疾病。越来越多的证据表明,脂质代谢与NMOSD的不良临床疾病活动相关。在这篇综述中,我们总结了低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、甘油三酯(TG)与NMOSD活动性的相关性。虽然NMOSD的疾病活动性与脂质代谢异常之间的因果关系尚未阐明,但我们认为,这一研究领域的进展有可能提高对视神经脊髓炎病理生理学的理解,并确定新的治疗目标和策略。

**关键词** 视神经脊髓炎;低密度脂蛋白;高密度脂蛋白;甘油三酯

**中图分类号** R741;R741.02;R744 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220594

**本文引用格式:**蔚文翔,秦川,田代实,王伟. 视神经脊髓炎谱系疾病中的脂质代谢异常与疾病活动相关性的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(2): 89-91, 111.

**Research Progress on the Correlation between Lipid Metabolism Abnormalities and Disease Activity in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders** YU Wen-xiang, QIN Chuan, TIAN Dai-shi, WANG Wei. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

**Abstract** Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) is an autoimmune demyelinating disease in the central nervous system. There is increasing evidence that lipid metabolism is associated with adverse clinical disease activity in NMOSD. In this review, we summarized the correlation between low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), triglyceride (TG) and NMOSD activity. Although the causal relationship between disease activity in NMOSD and abnormal lipid metabolism has not been elucidated, we believe that advances in this area of research have the potential to improve understanding of the pathophysiology of neuromyelitis optica and identify new treatment targets and strategies.

**Keywords** neuromyelitis optica; low density lipoprotein; high density lipoprotein; triglyceride

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)是一种中枢神经系统的自身免疫性疾病,以抗水通道蛋白-4(aquaporin-4, AQP4)抗体介导的星型胶质细胞损伤为特征。在病理学上, NMOSD病变显示活跃的脱髓鞘、炎症、坏死以及AQP4的丢失和星型胶质细胞的损伤<sup>[1]</sup>。

胆固醇是所有细胞膜的重要组成成分<sup>[2]</sup>。在神经系统中,无论是发育阶段还是成年阶段,胆固醇都对神经元的生理功能至关重要<sup>[3]</sup>,它不仅是髓鞘的重要组成部分,也是树突和突触形成所必需的物质<sup>[4]</sup>。因此,胆固醇代谢失调和疾病进展的联系十分密切。

胆固醇具有疏水性,不溶于水,因此必须与载脂蛋白结合以脂蛋白颗粒的形式才能在循环中运转。外周循环中的胆固醇由多个脂蛋白颗粒运输,这些脂蛋白颗粒不能穿过血脑屏障。因此,中枢神经系统中的胆固醇是在中枢神经系统中合成产生的<sup>[5]</sup>,其在中枢神经系统中的运输是由含有载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)的高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)样颗粒介导<sup>[6]</sup>。

胆固醇不能通过血脑屏障,其被代谢生成氧化甾醇,氧化形式的胆固醇能够穿过血脑屏障<sup>[7]</sup>。在外周循环中,主要的氧化甾醇是由细胞色素CYP27A1在肝脏中产生的27-羟基胆固醇

(27-OHC),而在中枢神经系统中,主要的氧化甾醇是24S-羟基胆固醇(24-OHC)。氧化应激期间,中枢神经系统胆固醇的代谢产物羟基胆固醇可以对血脑屏障功能产生破坏,进而影响神经细胞正常功能<sup>[8]</sup>。外周的27-OHC可以穿过血脑屏障,与脑内产生的24-OHC一同参与机体的自身免疫反应<sup>[9,10]</sup>。

LXR受体是核转录因子,在维持脑内脂质稳态中起重要作用<sup>[11]</sup>。在中枢神经系统中,LXR被脂质代谢产物氧化甾醇如24-OHC激活,并调节多种脂质代谢基因的表达,其中包括上调ABCA1转运蛋白的表达<sup>[12]</sup>,该转运蛋白可积极促进24-OHC从神经元细胞流出:这是从大脑中清除胆固醇的关键机制,有助于防止其在神经元组织中的毒性积聚。最近的一项研究表明,LXR激活是急性脱髓鞘后富含髓鞘的小胶质细胞和巨噬细胞的普遍反应,这表明急性脱髓鞘事件可能导致胆固醇从中枢神经系统流出增加<sup>[13]</sup>。

血脑屏障的破坏是NMOSD患者的一个关键特征<sup>[14]</sup>,其通透性的增加允许大分子(如白蛋白和免疫球蛋白)的运输,并增加免疫细胞向神经系统的募集<sup>[15]</sup>。在生理条件下,外周血脂蛋白不能通过血脑屏障。当血脑屏障被破坏时,低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)可以进入中枢神经系统并发生氧化,并可能促进促炎细胞因子的产生,如

**作者单位**  
华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科  
武汉 430030  
**基金项目**  
国家自然科学基金(No. 81873743)  
**收稿日期**  
2022-10-17  
**通讯作者**  
王伟  
wwang@vip.126.com

白细胞介素(interleukin, IL)-6和IL-8或肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),从而加重神经炎症损伤<sup>[16]</sup>。

中枢神经系统的炎症是NMOSD患者另一个关键特征<sup>[1]</sup>。高胆固醇血症导致巨噬细胞和其他免疫细胞中的胆固醇积聚,从而促进炎症反应,包括增强Toll样受体信号、炎症小体的激活以及骨髓和脾脏中单核细胞和中性粒细胞的生成<sup>[17]</sup>。在系统性红斑狼疮<sup>[18]</sup>、类风湿关节炎<sup>[19]</sup>、多发性硬化<sup>[20]</sup>等多种自身免疫性和炎症性疾病中,胆固醇代谢失调和疾病进展的关系已经被报道。本综述拟总结目前NMOSD患者中存在的胆固醇代谢失调以及其与疾病活动性的关系,并讨论胆固醇代谢在NMOSD发病机制中的作用以及可能的治疗策略和研究方向。

1 高密度脂蛋白(HDL)

HDL被认为是一种抗炎因子,对内皮细胞具有免疫调节和抗氧化作用,并可以阻止促炎细胞因子的产生<sup>[21,22]</sup>。ApoE-A1和ApoE-A2是HDL颗粒的特征性载脂蛋白,ApoA-1通过防止T细胞和巨噬细胞之间的接触来减少中枢神经系统的炎症<sup>[11]</sup>。在急性期反应期间,低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和ApoE-A1水平降低,与HDL相关的蛋白质发生改变,从而影响HDL的抗氧化和抗炎特性<sup>[11]</sup>。最近一项针对抗APQ-4抗体阳性的NMOSD患者的研究表明,与健康对照组相比,NMOSD患者的血清HDL-C水平较低,HDL-C水平在发病期间显著低于缓解期间,并且低HDL-C的血脂异常与患者的疾病活动性和残疾相关,这可能与ApoA-1的水平降低有关<sup>[23]</sup>。在接受急性类固醇类激素治疗后,HDL-C的水平和ApoA-1的水平显著升高,但这一研究并未发现NMOSD患者血清ApoA-1水平与临床扩展致残量表(expanded disability status scale, EDSS)评分之间的相关性<sup>[24]</sup>。在NMOSD患者中,单核细胞与HDL比值(MHR)与疾病严重程度显著相关,并且是疾病预后的重要预测因子,高MHR组的EDSS评分和复发率都显著高于低MHR组<sup>[25]</sup>。这一研究也从侧面显示了HDL的保护作用。这些改变被认为与HDL主要载脂蛋白ApoA1的修饰和HDL的抑制炎症活性的能力受损有关。

2 低密度脂蛋白(LDL)

LDL颗粒只能通过血脑屏障的功能失调区域,例如由持续的炎症引起的功能失调区域<sup>[15]</sup>,特别是氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)通过破坏的血脑屏障流入中枢神经系统,并产生促炎细胞因子,如IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ <sup>[16]</sup>;同时oxLDL也能破坏血脑屏障功能<sup>[26]</sup>,这可能进一步加重中枢神经系统的炎症。与健康对照组相比,NMOSD患者的血清LDL-C以及LDL的载脂蛋白ApoB均显著升高,但是这一研究并未发现LDL与疾病严重程度的相关性<sup>[27]</sup>。在与NMOSD相似的另一个神经免疫性疾病多发性硬化中,与健康对照组相比,多发性硬化患者的血清oxLDL水平和极低密度脂蛋白脂质亚组分升高<sup>[28,29]</sup>,且两者均与EDSS评分升高呈正相关<sup>[30]</sup>。在多发性硬化患者中,较高的血清LDL-C水平与EDSS进展也呈正相

关<sup>[20]</sup>。目前,在NMOSD研究领域中,与LDL相关的研究较少,我们只能通过它的生理功能和它在多发性硬化中的作用来推测其在NMOSD中可能的促炎作用,进一步的结果还需要今后更为严谨和广泛的临床研究去探索。

3 甘油三酯(triglyceride, TG)

作为代谢能量和脂肪酸的关键储存分子, TG的代谢途径与激活的免疫系统密切相关<sup>[31]</sup>,TG和富含TG的脂蛋白残留物与促炎细胞因子的生成上调、炎症反应的增强和单核细胞的活化有关<sup>[32]</sup>。在NMOSD患者中,相比于健康对照组,血清TG水平显著升高<sup>[23,27]</sup>,无论是在缓解期还是急性发作期<sup>[23]</sup>,并且血清TG水平与EDSS评分呈正相关<sup>[23]</sup>。TG的水平与首次发作的NMOSD恢复不良呈正相关,高TG水平增加了疾病复发的风险<sup>[22]</sup>。这与在多发性硬化中得到的结果相类似:基线TG水平越高,多发性硬化患者的EDSS评分越差<sup>[20]</sup>,并且TG与多发性硬化首次脱髓鞘事件后的复发也相关<sup>[33]</sup>。研究发现,TG水平高的患者,更有可能增加总胆固醇和LDL水平,而HDL水平显著降低<sup>[22]</sup>,这也证明了NMOSD患者存在血脂异常。此外,TG是一种白细胞激活剂,通过增加白细胞表面抗原标记物的表达来刺激炎症<sup>[32]</sup>,TG的升高意味着白细胞分布增加,那么降脂干预可能发挥有益的抗炎和免疫调节作用<sup>[34]</sup>。

4 调节脂质代谢的治疗及效果

他汀类药物通过抑制HMG-CoA还原酶可阻止胆固醇的生物合成,是公认的降脂药物。在上述NMOSD患者血脂谱变化的背景下,他汀类药物可提供较好的神经保护作用<sup>[13]</sup>。在富含胆固醇的膜微区,脂筏结构在炎症和免疫信号传导中起着关键作用<sup>[35]</sup>。一项研究表明,他汀类治疗使得胆固醇耗竭引起的脂筏转移使AQP-4定位错误,降低了补体依赖的细胞毒性<sup>[36]</sup>。另一项研究表明,阿托伐他汀或其他他汀类药物可能通过增加星形胶质细胞CD55的表达,对AQP-4 IgG血清阳性的NMOSD具有治疗作用<sup>[12]</sup>;这一研究还显示,在小鼠视神经脊髓炎模型中,阿托伐他汀治疗组小鼠脑内病灶区域AQP-4和MBP丢失减少,Iba-1免疫荧光减少<sup>[12]</sup>,这些发现表明阿托伐他汀治疗可以减少星形胶质细胞病(AQP-4)、髓鞘丢失(MBP)和炎症(Iba-1)。目前,仍需要更大的队列和更广泛的他汀类药物进行进一步研究,以正确评估其对疾病活动的影响。

除他汀类药物外,另一个针对前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶Kexin9型(PCSK9)从而特异性降低循环LDL水平的药物逐渐成为研究热门。针对PCSK9的人类单克隆抗体可将不同高危患者组的LDL-C水平降低55%~72%<sup>[37]</sup>。此外,由于PCSK9可以上调TLR4/NF $\kappa$ B炎症通路<sup>[38]</sup>,这种PCSK9与炎症相互缠绕的关系,也为PCSK9抑制剂的使用提供了基础<sup>[39]</sup>。需要进一步的临床试验来探索PCSK9抑制剂的降脂和抗炎作用是否会对NMOSD起到治疗作用。

5 脂质代谢异常与疾病活动之间的潜在机制

综上所述,在NMOSD发病期间,血脑屏障功能受到破坏,HDL的下降和TG的上升进一步加剧了血脑屏障功能的损伤,使得原本不能通过血脑屏障的LDL能够以氧化形式进入中枢神经系统,并引发免疫细胞向中枢神经系统的募集,并可能促进促炎细胞因子的产生;同时,急性脱髓鞘事件中,流入中枢神经系统的脂质使得中枢神经系统的脂质代谢产物24-OHC升高,激活了LXR受体上调胆固醇外排基因ABCA1,导致神经细胞外排24-OHC增加,引发中枢神经系统脂质代谢平衡失衡,从而引起脂质积聚造成脂质氧化压力。这两者共同作用,导致了免疫和毒性介导的中枢神经细胞损伤,从而加重了NMOSD的病情进展,见图1。

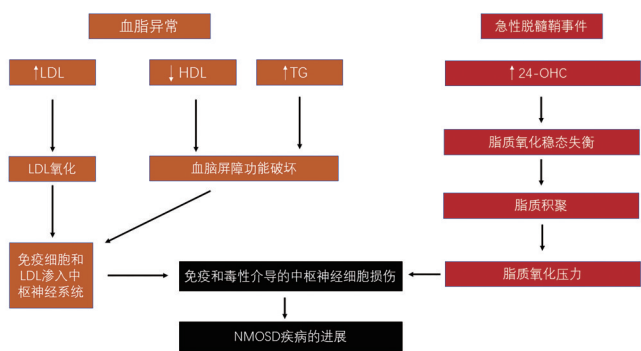


图1 脂质代谢与疾病进展的潜在关系

6 小结与展望

胆固醇对免疫和神经系统的生理功能至关重要<sup>[8-10,17]</sup>。脂质代谢与炎症之间的相互联系也激发了研究人员对其所涉及的病理生理机制的研究。除了上文提及的HDL、LDL、TG之外,还存在其他的一些脂质代谢异常。有研究表明,在NMOSD患者脑脊液中,胆固醇代谢产物25-OHC、27-OHC相比于健康对照组显著升高,24-OHC也有升高趋势,并且27-OHC与EDSS评分成正相关<sup>[40]</sup>;短链脂肪酸是肠道微生物释放的众多代谢产物之一,可以穿过血脑屏障并与小胶质细胞相互作用起到降低小胶质细胞炎症的作用<sup>[41]</sup>,然而,在NMOSD患者中,短链脂肪酸的含量相比于健康人群显著降低<sup>[42]</sup>。可见,在NMOSD患者中,脂质代谢异常是普遍存在的,并且脂质代谢的异常与NMOSD疾病的活动之间存在着相关性,但是,对于解开这一关系仍有许多尚未解决的问题。首先,这种关系所涉及的确切病理生理学尚不清楚,阻碍了因果关系的评估;此外,这一领域的研究大多为横断面研究或回顾性研究,后续可能需要样本量更大的前瞻性干预研究来提供关于因果关系的其他信息,为NMOSD的病理生理学带来新的见解。

无论是他汀类药物还是PCSK9抑制剂,在NMOSD相关的实验模型或病理生理学原理上,都具有一定的治疗效果<sup>[37-40,43]</sup>。因此,针对异常脂质代谢的治疗能否降低中枢神经系统炎症从而改善病情成为研究关注的重点。然而,目前仍然缺乏药物种类更广泛、参与人数更多的临床试验来探究其对疾病活动的影响,从而为NMOSD新的治疗靶点提供证据。此外,激素治疗是NMOSD患者急性期和缓解期常见的治疗方法,尽管激素治疗可能会引起胆固醇和TG的上升,但是激素治疗能够缓解中枢神经系统炎症,改善血脑屏障受损情况,从而降低进入中枢神经

系统的脂质数量,使得脂质代谢产物氧化甾醇降低,从而缓解因脂质累积和炎症导致的中枢神经系统细胞损伤,改善病情。因此,针对脂质的治疗也要与改善中枢神经系统炎症的治疗相结合,才能起到更好的治疗效果。

综上所述,这篇综述总结了NMOSD中普遍存在的脂质代谢异常及其与疾病活动的相关性,并为后续因果关系的探究和治疗靶点的探索提供了方向和思路。

参考文献

[1] Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88: 137-145.

[2] Berghoff SA, Spieth L, Saher G. Local cholesterol metabolism orchestrates remyelination[J]. Trends Neurosci, 2022, 45: 272-283.

[3] Martin MG, Pfrieger F, Dotti CG. Cholesterol in brain disease: sometimes determinant and frequently implicated[J]. EMBO Rep, 2014, 15: 1036-1052.

[4] Zhang J, Liu Q. Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain[J]. Protein Cell, 2015, 6: 254-264.

[5] Dietschy JM. Central nervous system: cholesterol turnover, brain development and neurodegeneration[J]. Biol Chem, 2009, 390: 287-293.

[6] Mahley RW. Central Nervous System Lipoproteins ApoE and Regulation of Cholesterol Metabolism[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36: 1305-1315.

[7] Wang YQ, Yutuc E, Griffiths WJ. Neuro-oxysterols and neuro-sterols as ligands to nuclear receptors, GPCRs, ligand-gated ion channels and other protein receptors[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178: 3176-3193.

[8] Dias IHK, Polidori MC, Griffiths HR. Hypercholesterolaemia-induced oxidative stress at the blood-brain barrier[J]. Biochem Soc Trans, 2014, 42: 1001-1005.

[9] Olkkonen VM, Beaslas O, Nissila E. Oxysterols and their cellular effectors[J]. Biomolecules, 2012, 2: 76-103.

[10] Leoni V, Caccia C. 24S-hydroxycholesterol in plasma: A marker of cholesterol turnover in neurodegenerative diseases[J]. Biochimie, 2013, 95: 595-612.

[11] Norata GD, Pirillo A, Ammirati E, et al. Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system[J]. Atherosclerosis, 2012, 220: 11-21.

[12] Tradtrantip L, Duan TJ, Yeaman MR, et al. CD55 upregulation in astrocytes by statins as potential therapy for AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica[J]. J Neuroinflamm, 2019, 16: 13.

[13] Li HH, Lin CL, Huang CN. Neuroprotective effects of statins against amyloid beta-induced neurotoxicity[J]. Neural Regen Res, 2018, 13: 198-206.

[14] Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier[J]. Nat Med, 2013, 19: 1584-1596.

[15] Saeed AA, Genove G, Li T, et al. Effects of a Disrupted Blood-Brain Barrier on Cholesterol Homeostasis in the Brain[J]. J Biol Chem, 2014, 289: 23712-23722.

[16] Rhoads JP, Major AS. How Oxidized Low-Density Lipoprotein Activates Inflammatory Responses[J]. Crit Rev Immunol, 2018, 38: 333-342.

[17] Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15: 104-116.

[18] Tselios K, Koumaras C, Gladman DD, et al. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus: just another comorbidity[J]? Semin Arthritis Rheum, 2016, 45: 604-610.

[19] Erum U, Ahsan T, Khawaja D. Lipid abnormalities in patients with Rheumatoid Arthritis[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33: 227-230.

[20] Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Mahfooz N, et al. Serum lipid profiles are associated with disability and MRI outcomes in multiple sclerosis[J]. J Neuroinflamm, 2011, 8: 127.

[21] Vuilleumier N, Dayer JM, Von Eckardstein A, et al. Pro- or anti-inflammatory role of apolipoprotein A-1 in high-density lipoproteins[J]? Swiss Med Wkly, 2013, 143: w13781.

[22] Wu KM, Wen LL, Duan RR, et al. Triglyceride Level Is an

表4 2组患者肢体缺血后处理治疗前后CM、CK-MB比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 例数 | 治疗前          |              | 治疗后         |              |
|-----|----|--------------|--------------|-------------|--------------|
|     |    | CK/(U/L)     | CK-MB/(ng/L) | CK/(U/L)    | CK-MB/(ng/L) |
| 对照组 | 34 | 97.57±17.97  | 2.45±0.53    | 62.06±8.75  | 1.75±0.32    |
| 治疗组 | 34 | 102.57±18.70 | 2.41±0.27    | 57.41±11.99 | 1.76±0.24    |
| P值  |    | >0.05        | >0.05        | >0.05       | >0.05        |

表5 2组患者肢体缺血后处理治疗前后血压比较(mmHg,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 例数 | 治疗前          |              | 治疗后          |             |
|-----|----|--------------|--------------|--------------|-------------|
|     |    | 收缩压          | 舒张压          | 收缩压          | 舒张压         |
| 对照组 | 34 | 169.05±20.02 | 106.58±9.88  | 140.79±14.91 | 79.97±12.18 |
| 治疗组 | 34 | 161.97±18.35 | 107.97±10.26 | 132.10±10.83 | 77.59±8.98  |
| P值  |    | >0.05        | >0.05        | >0.05        | >0.05       |

51: 666-682.

[2] Langel C. Infarct-core CT perfusion parameters in predicting post-thrombolysis hemorrhagic transformation of acute ischemic stroke[J]. Radiol Oncol, 2018, 53: 25-30.

[3] Brandao RI, Gomes RZ, Lopes L, et al. Remote post-conditioning and allopurinol reduce ischemia-reperfusion injury in an infra-renal ischemia model[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2018, 12: 341-349.

[4] Hougaard KD, Hjort N, Zeidler D, et al. Remote Ischemic Perconditioning as an Adjunct Therapy to Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke[J]. Stroke, 2014, 45: 159-167.

[5] England TJ, Hedstrom A, O'Sullivan S, et al. RECAST (Remote Ischemic Conditioning After Stroke Trial): A Pilot Randomized Placebo Controlled Phase II Trial in Acute Ischemic Stroke[J]. Stroke, 2017, 48: 1412-1415.

[6] 陈历, 季一飞, 龙继发, 等. 延迟肢体缺血后处理对大鼠急性脑梗死后脑水肿的影响及其机制探讨[J]. 西部医学, 2016, 28(12): 1638-1642.

[7] Gao Y, Zhou S, Wang F, et al. Hepatoprotective effects of limb ischemic post-conditioning in hepatic ischemic rat model and liver cancer patients via PI3K/ERK pathways[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14: 2037-2050.

[8] 孟明, 孙茂林, 王薇, 等. 肢体远隔缺血后处理对急性脑梗死患者血清谷氨酸浓度影响的临床观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15: 841-843.

[9] Li Y, Liang K, Zhang L, et al. Upper Limb Ischemic Postconditioning as Adjunct Therapy in Acute Stroke Patients: A Randomized Pilot[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27: 3328-3335.

[10] Vitt JR, Trillanes M. Management of Blood Pressure During and After Recanalization Therapy for Acute Ischemic Stroke[J]. Front Neurol, 2019, 10: 138.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第91页)

Independent Risk Factor in First-Attacked Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders Patients[J]. Front Neurol, 2019, 10: 1230.

[23] Cho EB, Cho HJ, Choi M, et al. Low high-density lipoprotein cholesterol and high triglycerides lipid profile in neuromyelitis optica spectrum disorder: Associations with disease activity and disability[J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 40: 101981.

[24] Zhong YH, Liu J, Li M, et al. Distinct serum apolipoprotein A-I levels in neuromyelitis optica and acute transverse myelitis[J]. Lipids Health Dis, 2013, 12: 150.

[25] Zhang JW, Li YF, Zhou YY, et al. Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio: A Novel Predictive Marker of Disease Severity and Prognosis in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders[J]. Front Neurol, 2021, 12: 763793.

[26] Griffiths H, Irundika D, Lip G, et al. Oxidised LDL lipids, statins and a blood-brain barrier[J]. Free Radic Biol Med, 2014, 75: S15-16.

[27] Li Y, Wang HH, Hu X Q, et al. Serum lipoprotein levels in patients with neuromyelitis optica elevated but had little correlation with clinical presentations[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2010, 112: 478-481.

[28] Tetley P, Simpson S, Taylor B, et al. An adverse lipid profile is associated with disability and progression in disability, in people with MS [J]. Mult Scler J, 2014, 20: 1737-1744.

[29] Palavra F, Marado D, Mascarenhas-Melo F, et al. New markers of early cardiovascular risk in multiple sclerosis patients: Oxidized-LDL correlates with clinical staging[J]. Dis Markers, 2013, 34: 341-348.

[30] Gafson AR, Thorne T, Mckechnie CIJ, et al. Lipoprotein markers associated with disability from multiple sclerosis[J]. Sci Rep, 2018, 8: 17026.

[31] Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity[J]. Adv Nutr, 2016, 7: 66-75.

[32] Alipour A, Van Oostrom A, Izraeljan A, et al. Leukocyte activation by triglyceride-rich lipoproteins[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28: 792-797.

[33] Tetley P, Simpson S, Taylor B, et al. An adverse lipid profile and

increased levels of adiposity significantly predict clinical course after a first demyelinating event[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88: 395-401.

[34] Andersen CJ, Vance TM. Gender Dictates the Relationship between Serum Lipids and Leukocyte Counts in the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004[J]. J Clin Med, 2019, 8: 365.

[35] Fessler MB, Parks JS. Intracellular Lipid Flux and Membrane Microdomains as Organizing Principles in Inflammatory Cell Signaling[J]. J Immunol, 2011, 187: 1529-1535.

[36] Asakura K, Ueda A, Shima S, et al. Targeting of aquaporin 4 into lipid rafts and its biological significance[J]. Brain Res, 2014, 1583: 237-244.

[37] Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, et al. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72: 314-329.

[38] Badimon L, Luquero A, Crespo J, et al. PCSK9 and LRP5 in macrophage lipid internalization and inflammation[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117: 2054-2067.

[39] Ding ZF, Pothineni NVK, Goel A, et al. PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory cytokines, and LOX-1[J]. Cardiovasc Res, 2020, 116: 908-915.

[40] Cha E, Lee KM, Park KD, et al. Hydroxycholesterol Levels in the Serum and Cerebrospinal Fluid of Patients with Neuromyelitis Optica Revealed by LC-Ag + CIS/MS/MS and LC-ESI/MS/MS with Picolinic Derivatization: Increased Levels and Association with Disability during Acute Attack[J]. PLoS One, 2016, 11: e0167819.

[41] Wenzel TJ, Gates EJ, Ranger AL, et al. Short-chain fatty acids (SCFAs) alone or in combination regulate select immune functions of microglia-like cells[J]. Mol Cell Neurosci, 2020, 105: 103493.

[42] Mirzaei R, Bouzari B, Hosseini-Fard SR, et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139: 111661.

[43] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease[J]. N Engl J Med, 2017, 376: 1713-1722.

(本文编辑:唐颖馨)