

多发性硬化与血脂关系的研究进展

汤超, 秦新月

重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016

关键词: 多发性硬化; 血脂; 胆固醇; 载脂蛋白

中图分类号: R 744.5+1 R 446.11+2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)03-0406-04

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种细胞免疫和体液免疫共同参与,累及中枢神经系统(CNS),以髓鞘脱失为主伴轴突损伤为病理特征的自身免疫性疾病,表现为炎性细胞聚集、浸润和血脑屏障破坏,中枢神经系统产生片状髓鞘脱失,具有时间和空间上的多发性,临床特点是病灶播散广泛,病程中常有缓解复发的神经系统损害症状。目前有关 MS 的发病机制尚不明确,主要认为与遗传、病毒、感染、免疫和环境等因素有关。维生素 D 作为一个最著名的 MS 发病与疾病进展的环境危险因素,与血清脂质之间存在着显著的相互依赖关系^[1],故血清脂质与 MS 之间亦存在一定关联。新近研究表明,MS 的疾病进展与载脂蛋白及胆固醇代谢之间存在一定的关联^[2]。本文就 MS 与血脂关系的研究进展综述如下。

1 MS 与胆固醇

由于胆固醇是轴突生长的主要成分,胆固醇稳态在中枢神经系统髓鞘和轴突细胞膜的形成和维持中起着重要作用,而突触的形成与重塑对于学习和记忆至关重要,所以胆固醇平衡对维持正常的脑功能非常重要。

多项研究证明,在 MS 患者中胆固醇稳态发生紊乱,在 MS 各亚型患者血清中 24S-羟基胆固醇(24OHC)及 27-羟基胆固醇(27OHC)水平均降低,且血浆 24OHC 水平的降低与磁共振(MRI)上脑萎缩程度成等比例^[3-5]。Narayanaswamy 等^[6]通过液相色谱-紫外-质谱法同步检测了 220 例来自于正常人、MS 患者及其他神经系统疾病患者的血浆中的羟固醇、胆固醇及 25-羟基维生素 D3 水平,发现与健康对照组相比,MS 患者血浆羟固醇、胆汁酸前体 7 α -羟基胆固醇和 27OHC 水平较低。提示对于血浆中羟固醇的分析有助于研究胆固醇在神经退行性疾病发病机制中的作用,并有可能作为反映 MS 神经退行性变和脱髓鞘变的指标。

Giubilei 等^[7]对 80 例 MS 门诊患者进行为期半年的检查,每月进行头颅 MRI、血清检查及神经评估,结果发现在 MS 患者头颅 MRI 上平均增强病灶数量与血浆中总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白(LDL)平均水平之间有显著关联,平均每增加一个增强病灶血浆总胆固醇增加 4.4 mg/ml。Weinstock-Guttman 等^[8]研究亦发现,在 MS 早期,脂质水平尤其 TC 水平的变

化与 MRI 上炎性活动相关,提示血浆胆固醇水平或许可作为脱髓鞘事件后疾病活动的指标。

Mandoj 等^[9]进行的一项横断面研究共纳入了 16 例继进展型 MS(SPMS)患者、58 例缓解型(REM)患者、26 例复发型(REL)患者,检测血清中 TC、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C、TG 和脂蛋白水平,发现在 SPMS 患者中高水平的 TC 更多见,且致残与 TC 之间有显著正相关的关系,结果支持血栓的形成及神经变性机制均与异常的胆固醇浓度相关,并可能促进 MS 的进展。Kardys 等^[10]对 136 例 MS 患者(其中 45% 患过视神经炎)进行了 6 个月左右的光学相干断层扫描,同时检测血清 HDL-C、LDL-C 和 TC 水平,结果发现当 LDL-C > 100 mg/ml 时视网膜神经纤维层(RNFL)厚度较薄,且视觉翻转诱发电位(PRVEP)潜伏期较长,当 HDL-C > 60 mg/ml 且 TC > 200 mg/ml 时提示 RNFL 厚度亦较薄,提示高胆固醇水平对于伴视神经炎的 MS 患者的 RNFL 厚度产生不利影响。Weinstock-Guttman 等^[11]进行的一项研究纳入了 492 例 MS 患者,年龄为(47.1 ± 10.8)岁,病程为(12.8 ± 10.1)年,对所有患者进行一次基线扩展残疾量表(EDSS)评分(EDSS 评分是目前评价 MS 功能障碍的金标准),及(2.2 ± 1.0)年后再次行 EDSS 评分,同时测定血清脂质情况,结果发现 TC 水平较高者 EDSS 评分较差,提示高水平的 TC 与 MS 更严重的残疾相关。Tettey 等^[12]进行的一项前瞻性队列研究亦表明,高水平的 TC 与较差的 EDSS 评分独立相关。提示高胆固醇水平对于 MS 患者产生不利影响,与残疾及疾病的进展相关。

总的来说,对于胆固醇、胆固醇前体及其周转标志物的研究或许有助于对 MS 发病机理的研究,甚至有望作为疾病活动度的指标而用于临床。

2 MS 与载脂蛋白

2.1 MS 与载脂蛋白 A-I(ApoA-I)在胆固醇的动态平衡中起着重要作用

ApoA-I 作为高密度脂蛋白(HDL)的一个重要组分,合成和转运 HDL,并能促进 HDL 的抗氧化与抗炎作用^[11]。ApoA-I 对磷脂转运蛋白的合成和分泌无影响,但可以增强磷脂转运蛋白介导的磷脂转运活性,并且诱导巨噬细胞分泌 ApoE^[13]。在许多免疫性疾病中,血清 ApoA-I 被认为是一种免疫调节剂,通过活化的 T 细胞抑制促炎细胞因子的产生。目前在 MS 患者血清中 ApoA-I 水平的变化尚不清楚,关于 ApoA-I 的调节机制及其在 MS 中的作用并未被完全知晓。

数据表明, ApoA-I 在免疫及中枢神经系统中均起着积极的保护作用^[14]。然而 ApoA-I 并不在脑内合成,而是透过血脑屏障在脑内产生抗炎作用和神经保护作用。目前尚未证实 ApoA-I 水平的降低会导致 MS。但有研究发现,在 MS 患者及其他自身免疫性脱髓鞘患者血清中 ApoA-I 水平都有显著降低^[15],首发进展型 MS 患者的 ApoA-I 水平较其他亚型 MS 患者水平更低,并且 ApoA-I 水平随着疾病的进展而降低^[16]。对于进展型患者,保持正常的 ApoA-I 水平会有助于改善神经系统功能。Lewis 等^[17]在过表达淀粉样蛋白 β 前体蛋白 (APP)、早老素 1 (PS1) 和人 ApoA-I 的突变体形式的三重转基因小鼠中进行的一项试验表明, ApoA-I 的过表达可以阻止与年龄相关的学习和记忆功能损伤的发展,由此证明了 ApoA-I 在中枢神经系统神经退行性疾病中的重要性。ApoA-I 水平高的患者对于干扰素 β (interferon-beta, INF- β) 治疗的效果更好,由此 ApoA-I 被普遍认为是 INF- β 治疗的临床标志物。这可能是由于 HDL 水平的增加导致炎症反应的减轻。有人认为 ApoA-I 在 MS 患者认知功能障碍中起着一定作用,认知功能障碍与 ApoA-I 等位基因的缺失相关,另外认知功能的表现与 ApoA-I-75G/A 启动子的多态性相关^[18]。Chataway 等^[19]研究表明,辛伐他汀可使 MS 患者血清 HDL 和 ApoA-I 水平升高,使胆固醇水平降低及脑萎缩减少。因此任何可改善 apoA-I 产生的因素都应考虑用于 MS 的治疗,例如过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPAR) 激动剂就是一类可以调节 ApoA-I 和 HDL 合成的药物^[14]。

2.2 MS 与载脂蛋白 E (ApoE) 在 6 类主要的载脂蛋白 (A, B, C, D, E 和 H) 中,目前在神经生物学中研究最广泛的就是 ApoE。ApoE 主要由星型胶质细胞产生,是一种在多数神经元中丰富表达的脂质转运蛋白,主要存在于极低密度脂蛋白 (VLDL)、乳糜微粒 (CM) 及 CM 残基和某些 HDL 亚型中,是 VLDL 受体和 LDL 受体相关蛋白等的配体。ApoE 可通过调节胆固醇及其脂类物质的储存和再分布影响血浆脂蛋白代谢,同时 ApoE 具有免疫调节活性^[20],如调节吞噬细胞功能、调节炎症和氧化应激,以及抑制淋巴细胞增殖等。

已有研究发现, ApoE 与 MS、重症肌无力 (MG) 等多种神经免疫性疾病有关^[21-23]。由于 CNS 中只能合成 ApoE 一种载脂蛋白,并且无法自身合成胆固醇,必须通过 ApoE 的介导来转运胆固醇,以便神经轴突获得合成膜或髓鞘所必需的脂质。血脑屏障限制了脂蛋白和 ApoE 在中枢神经系统和外周之间的交换,而血脑屏障的损伤则导致了 ApoE 在脑内含量增加。因此 ApoE 在 MS 患者 CNS 的轴突损伤、修复和其完整性的维持中起着重要的作用。

ApoE 基因位于 19 号染色体上,编码具有 299 个氨基酸长度的糖蛋白,分子量为 34 kDa。在脂质代谢中 ApoE 有几个主要的亚型 E2、E3、E4,它们由于在 112 号 158 号位点上一个或两个氨基酸的不同而导致结构及功能的不同。在全部人群中 ApoE ϵ 3 等位基因占了 79%, ApoE ϵ 4 等位基因占了 13.3%, ApoE ϵ 2 等位基因占了 7.3%^[24]。在首发进展型 MS (PPMS) 患者中不携带 ApoE ϵ 2 等位基因者所占比例非常高,而在复发性缓解型 MS (RRMS) 患者中 ApoE ϵ 2 等位基因过表达^[25]。

临床研究表明 ApoE4 与高水平的血浆 TC 和 LDL 相关,

其次是 ApoE3 和 ApoE2^[26],这是由于 ApoE4 优先结合于 LDL,而 ApoE3 和 ApoE2 优先结合于 HDL^[27]。LDL 比 HDL 在血浆中清除得更快,导致 ApoE4 在血清的水平更低,而低水平的 ApoE4 则抑制 ApoE 在炎症反应与免疫应答中的保护作用^[20]。另外, ApoE 的多态性与神经元生长发育密切相关,在 VLDL 存在时 ApoE3 异构体能够同时促进神经元的扩展和分支, ApoE4 异构体则不能^[28]。

越来越多的研究认为 ApoE 与 MS 相关,认为 ApoE 是导致 MS 患者认知功能障碍的危险因素^[29-32],携带 ApoE ϵ 4 基因与 MS 病情快速进展以及后遗症的严重程度相关^[29,33-34]。抑郁症在 MS 患者中很常见,但是 ApoE 等位基因在其中的作用却尚不清楚。Julian 等^[35]研究发现 ApoE ϵ 2 基因在抑郁障碍中具有积极的保护作用,而 ϵ 4 基因则无。E4 基因携带者 MS 病情较严重, E2 基因携带者则病程易于缓解。Shi 等^[36]研究发现 ApoE4 与 MS 认知障碍之间有较强的关联,尤其在学习与记忆方面,并且这种关联在年轻人中最明显。Pinholt 等^[37]的一篇文献研究发现大部分研究都认为 ApoE4 与 MS 的恶化进展相关。Lill 等^[38]的一项基于 13 913 个 MS 患者及 15 831 个对照组的研究表明 ϵ 2 和 ϵ 4 均与 MS 的易感性相关。因此作用于 ApoE 的相关研究有望在阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、MS 等多种神经变性疾病的诊断、风险评估、预防和治疗中发挥重要作用^[24]。但也有研究认为 ApoE ϵ 4 与 MS 的病程、认知功能损害及疾病严重程度无关^[39-42]。Burwick 等^[43]纳入 22 项研究进行 meta 分析发现, ϵ 2 或 ϵ 4 基因型对于 MS 患病风险并无影响。因此目前关于 ApoE ϵ 2 及 ϵ 4 等位基因与 MS 的发病、病程、疾病严重程度的关系尚无定论,仍需进一步研究 ApoE 等位基因与 MS 之间的关系。

3 MS 与 HDL

HDL 亦称为 α 1 脂蛋白,主要由肝和小肠合成,它富含磷脂质,其蛋白质部分, A-I 约为 75%, A-II 约为 20%。HDL 参与胆固醇的逆转,促进组织细胞内胆固醇的清除,维持细胞内胆固醇量的相对平衡,被认为是血管的“清道夫”。另外, HDL 对内皮细胞有免疫调节和抗氧化作用,它能抑制促炎因子白介素-1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 (TNF) 的产生^[11]。在 MS 患者中 HDL-C 水平增加,并且在疾病的不同阶段增加水平不同^[7]。Fellows 等^[44]对发生脱髓鞘事件后接受干扰素 β 1-a 治疗的患者进行的一项多中心研究发现,高水平的 HDL-C、ApoA-I 与低水平的脑脊液总蛋白、白蛋白、IgG 抗体相关,血清 HDL 水平较高者血脑屏障损伤较轻,提示 HDL 可能抑制脱髓鞘后血脑屏障损伤的启动与维持。Weinstock-Guttman 等^[11]研究发现, HDL 水平与 EDSS 评分无关,但是 HDL 水平较高者对比增强 MRI 上病灶体积较小,提示高水平 HDL 者急性炎症反应有所减轻。Karmon 等^[2]研究亦发现,高水平的 HDL 与对比增强 T1 加权上低水平的病损相关,另外, ApoA-I 和对氧磷抗氧化酶与 HDL 相关,促进其抗氧化和抗炎性反应作用。总之, HDL 在 MS 中可能起着保护作用,但仍需更多的研究来进一步明确 HDL 与 MS 之间的关系。

4 MS 与 LDL

LDL 是一种运载胆固醇进入外周组织细胞的脂蛋白颗粒,可被氧化成氧化修饰的低密度脂蛋白(ox-LDL),当 LDL,尤其是 ox-LDL 过量时,容易引起动脉硬化。LDL 与脂质的转运、细胞膜成分的调节及信号转运的调节相关。LDL 受体高表达于脑白质和星型胶质细胞中。作为血浆胆固醇的主要载体,LDL 可以进入 MS 早期病灶的实质,导致血脑屏障的损伤。在 MS 早期阶段,脂质过氧化反应、活化的巨噬细胞和小胶质细胞摄取 ox-LDL 在脱髓鞘反应中起着重要作用^[45]。在 MS 患者脑内,脱髓鞘斑块中 ox-LDL 的出现及血浆中 ox-LDL 抗体的增加均表明 MS 与脂蛋白的氧化损伤相关,氧化的脂蛋白具有神经毒性和促炎反应,在 MS 中脂蛋白的脂质过氧化反应的产生与髓鞘的脱失及轴突损伤相关^[46]。

Palavra 等^[47]进行的一项横断面研究纳入了 30 例复发型 MS 患者,对照组 66 人,按照性别和年龄进行匹配后检测血清脂质情况,结果发现与对照组相比,复发型 MS 患者血清 ox-LDL 中位数为 91.63 U/L,而对照组为 28.95 U/L,复发型 MS 患者血清 ox-LDL/LDL 中位数为 35.38 U/L,而对照组为 10.0 U/L,提示 MS 患者血清 ox-LDL、ox-LDL/LDL 增加,将 EDSS 评分与 ox-LDL 和 LDL-C 进行关联分析发现 LDL 含量,尤其 ox-LDL 与 EDSS 评分之间存在着显著正相关的关系。Zhomitsky 等^[48]进行的一项系统性评价研究发现循环中 LDL-C 水平的增加,尤其是载脂蛋白 B(ApoB)和 ox-LDL 水平的增加导致 MS 患者的临床及 MRI 表现较差。Mandoj 等^[9]进行的一项横断面研究亦发现在 MS 患者的致残和病程均与 LDL-C 之间有显著正相关的关系。Giubilei 等^[7]研究亦发现在 MS 患者头颅 MRI 上平均增强病灶数量与血浆 LDL 平均水平之间有显著关联。Weinstock-Guttman 等^[11]研究发现较高的 LDL 水平与低水平的 EDSS 评分相关。另外有研究发现 MS 患者心血管疾病发病率增加,且在疾病的任何阶段出现血管并发症均将增加致残风险,MS 患者致残情况的恶化与高水平的 LDL 相关^[2]。提示 LDL 水平的变化,尤其 ox-LDL 水平的变化与 MS 的病程、致残、临床及 MRI 表现之间均存在关联,ox-LDL 或许可以作为疾病临床活动的标志物^[47]。

5 展望

越来越多的研究表明,血脂与 MS 之间有着密不可分的关系,血脂水平的异常在 MS 的发病、疾病过程及临床预后中起着重要作用。不利的脂质水平与 MS 的高水平残疾及疾病的进展相关。但未来仍需更多的研究来阐明脂质代谢与 MS 之间的关系。胆固醇、胆固醇前体及胆固醇周转的标志物、ox-LDL 有望作为 MS 疾病临床活动的标志物。改善血清脂质水平有望改善 MS 的临床预后及血管并发症,从而使 MS 病人获益。了解 MS 患者中枢神经系统及外周血脂代谢情况有望为 MS 找到新的治疗靶点,并可以解释现有的关于 MS 的调脂治疗的部分有效性。

参考文献

[1] Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Ramanathan M. Inter-depend-

ence of vitamin D levels with serum lipid profiles in multiple sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 311(1-2): 86-91.

- [2] Karmon Y, Ramanathan M, Minagar A, et al. Arterial, venous and other vascular risk factors in multiple sclerosis[J]. *Neurol Res*, 2012, 34(8): 754-760.
- [3] van de Kraats C, Killestein J, Popescu V, et al. Oxysterols and cholesterol precursors correlate to magnetic resonance imaging measures of neurodegeneration in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2014, 20(4): 412-417.
- [4] Leoni V, Caccia C. Oxysterols as biomarkers in neurodegenerative diseases[J]. *Chem Phys Lipids*, 2011, 164(6): 515-524.
- [5] Teunissen CE, Dijkstra CD, Polman CH, et al. Decreased levels of the brain specific 24S-hydroxycholesterol and cholesterol precursors in serum of multiple sclerosis patients[J]. *Neurosci Lett*, 2003, 347(3): 159-162.
- [6] Narayanaswamy R, Iyer V, Khare P, et al. Simultaneous determination of oxysterols, cholesterol and 25-hydroxy-vitamin D3 in human plasma by LC-UV-MS[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123771.
- [7] Giubilei F, Antonini G, Di Legge S, et al. Blood cholesterol and MRI activity in first clinical episode suggestive of multiple sclerosis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2002, 106(2): 109-112.
- [8] Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Horakova D, et al. Lipid profiles are associated with lesion formation over 24 months in interferon-β treated patients following the first demyelinating event[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2013, 84(11): 1186-1191.
- [9] Mandoj C, Renna R, Plantone D, et al. Anti-annexin antibodies, cholesterol levels and disability in multiple sclerosis[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 606: 156-160.
- [10] Kardys A, Weinstock-Guttman B, Dillon M, et al. Cholesterol affects retinal nerve fiber layer thickness in patients with multiple sclerosis with optic neuritis[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(9): 1264-1271.
- [11] Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Mahfooz N, et al. Serum lipid profiles are associated with disability and MRI outcomes in multiple sclerosis[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 127.
- [12] Tettey P, Simpson S Jr, Taylor B, et al. An adverse lipid profile is associated with disability and progression in disability, in people with MS[J]. *Mult Scler*, 2014, 20(13): 1737-1744.
- [13] Robciuc MR, Metso J, Sima A, et al. Human apoA-I increases macrophage foam cell derived PLTP activity without affecting the PLTP mass[J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9: 59.
- [14] Gardner LA, Levin MC. Importance of apolipoprotein A-I in multiple sclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 20(6): 278.
- [15] Zhang B, Pu S, Li B, et al. Comparison of serum apolipoprotein A-I between Chinese multiple sclerosis and other related autoimmune disease[J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9: 34.
- [16] Meyers L, Groover CJ, Douglas J, et al. A role for Apolipoprotein A-I in the pathogenesis of multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 277(1/2): 176-185.
- [17] Lewis TL, Cao D, Lu H, et al. Overexpression of human apolipoprotein A-I preserves cognitive function and attenuates neuroinflammation and cerebral amyloid angiopathy in a mouse model of Alzheimer disease[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(47): 36958-36968.
- [18] Koutsis G, Panas M, Giogkarakaki E, et al. An APOA1 promoter poly-

- morphism is associated with cognitive performance in patients with multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2009, 15(2): 174 – 179.
- [19] Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9936): 2213 – 2221.
- [20] Zhang HL, Wu J, Zhu J. The immune-modulatory role of apolipoprotein E with emphasis on multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Clin Dev Immunol*, 2010, 2010: 186813.
- [21] Yin YW, Zhang YD, Wang JZ, et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of multiple sclerosis: a meta-analysis of 6977 subjects[J]. *Gene*, 2012, 511(1): 12 – 17.
- [22] Sostarko M, Sertić J, Gregurić N, et al. Apolipoprotein E in myasthenia gravis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 841: 592 – 595.
- [23] Suhail H, Soundararajan CC, Vivekanandhan S, et al. Apolipoprotein E genotypes and myasthenia gravis[J]. *Neurol India*, 2010, 58(3): 443 – 445.
- [24] iau VV, Bagyinszky E, An SS, et al. Role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 1723 – 1737.
- [25] Losonczy E, Bencsik K, Fricska Nagy Z, et al. APOE epsilon status in Hungarian patients with primary progressive multiple sclerosis[J]. *Swiss Med Wkly*, 2010, 140: w13119.
- [26] Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, et al. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review[J]. *Am J Epidemiol*, 2002, 155(6): 487 – 495.
- [27] Nguyen D, Dhanasekaran P, Nickel M, et al. Molecular basis for the differences in lipid and lipoprotein binding properties of human apolipoproteins E3 and E4 [J]. *Biochemistry*, 2010, 49(51): 10881 – 10889.
- [28] De Stefano N, Bartolozzi ML, Nacmias B, et al. Influence of apolipoprotein E epsilon4 genotype on brain tissue integrity in relapsing-remitting multiple sclerosis [J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(4): 536 – 540.
- [29] Shi J, Han P, Kuniyoshi SM. Cognitive impairment in neurological diseases: lessons from apolipoprotein E[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(1): 1 – 9.
- [30] Parmenter BA, Shucard JL, Benedict RH, et al. Working memory deficits in multiple sclerosis: comparison between the n-back task and the Paced Auditory Serial Addition Test[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2006, 12(5): 677 – 687.
- [31] Savettieri G, Messina D, Andreoli V, et al. Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis[J]. *J Neurol*, 2004, 251(10): 1208 – 1214.
- [32] Tu JL, Zhao CB, Vollmer T, et al. APOE 4 polymorphism results in early cognitive deficits in an EAE model[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 384(4): 466 – 470.
- [33] Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Kollegger H, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with rapid progression of multiple sclerosis[J]. *Neurology*, 2001, 57(5): 853 – 857.
- [34] Chapman J, Vinokurov S, Achiron A, et al. APOE genotype is a major predictor of long-term progression of disability in MS[J]. *Neurology*, 2001, 56(3): 312 – 316.
- [35] Julian LJ, Vella L, Frankel D, et al. ApoE alleles, depression and positive affect in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2009, 15(3): 311 – 315.
- [36] Shi J, Zhao CB, Vollmer TL. APOE epsilon 4 allele is associated with cognitive impairment in patients with multiple sclerosis[J]. *Neurology*, 2008, 70(3): 185 – 190.
- [37] Pinholt M, Frederiksen JL, Christiansen M. The association between apolipoprotein E and multiple sclerosis[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(6): 573 – 580.
- [38] Lill CM, Liu T, Schneider BM, et al. ANZgene Consortium. Closing the case of APOE in multiple sclerosis: no association with disease risk in over 29,000 subjects[J]. *J Med Genet*, 2012, 49(9): 558 – 562.
- [39] Ghaffar O, Reis M, Pennell N, et al. APOE epsilon4 and the cognitive genetics of multiple sclerosis [J]. *Neurology*, 2010, 74(20): 1611 – 1618.
- [40] Corona T, Guerrero-Camacho JL, Alonso-Vilatel ME, et al. The absence of a relation between apolipoprotein E genotypes and the severity of multiple sclerosis in Mexican patients [J]. *Rev Neurol*, 2010, 50(1): 19 – 22.
- [41] Portaccio E, Zipoli V, Goretti B, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is not associated with disease course and severity in multiple sclerosis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2009, 120(6): 439 – 441.
- [42] Guerrero AL, Laherrán E, Gutiérrez F, et al. Apolipoprotein E genotype does not associate with disease severity measured by Multiple Sclerosis Severity Score[J]. *Acta Neurol Scand*, 2008, 117(1): 21 – 25.
- [43] Burwick RM, Ramsay PP, Haines JL, et al. APOE epsilon variation in multiple sclerosis susceptibility and disease severity: some answers [J]. *Neurology*, 2006, 66(9): 1373 – 1383.
- [44] Fellows K, Uher T, Browne RW, et al. Protective associations of HDL with blood-brain barrier injury in multiple sclerosis patients [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(10): 2010 – 2018.
- [45] Newcombe J, Li H, Cuzner ML. Low density lipoprotein uptake by macrophages in multiple sclerosis plaques: implications for pathogenesis[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1994, 20(2): 152 – 162.
- [46] Ferretti G, Bacchetti T. Peroxidation of lipoproteins in multiple sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 311(1/2): 92 – 97.
- [47] 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(5): 341 – 348.
- [48] Zhornitsky S, McKay KA, Metz LM, et al. Cholesterol and markers of cholesterol turnover in multiple sclerosis: relationship with disease outcomes[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2016, 5: 53 – 65.