

脂代谢紊乱是当今对人类健康的最大威胁

宋 剑 南

(中国中医科学院基础理论研究所, 北京市 100700)

[作者简介] 宋剑南, 男, 1942 年 12 月出生, 1965 年毕业于南京大学生物化学专业。现任中国中医科学院基础所研究员, 博士研究生导师, 中国中医科学院学术委员会委员。1985 年 1 月至 1987 年 8 月作为 WHO 访问学者在美国休士顿 Baylor 医学院脂蛋白与动脉粥样硬化实验室从事脂蛋白结构功能研究。长期从事高脂血症及动脉粥样硬化的分子生物学和中药药理学及生物工程技术等方面的研究, 是中医痰及痰瘀相关实验研究的开拓者之一, 提出了一系列有关痰及痰瘀相关等的理论假说和学术观点以及现代诠释, 最近又首先提出中药方剂的整体效应分子组和整体效应分子组学的概念。近年承担国家自然科学基金重大计划重点项目及面上项目、国家重点基础研究发展计划(973)、国家创新基金项目等十余项; 获省部级科技成果 2 项, 全国科学大会奖 1 项, 国家级新药证书 1 件; 在国内外刊物上发表研究论文 50 余篇, 论著 4 部。

近年主要采用功能基因组和蛋白质组学和代谢组学技术进行中医基础理论的分子生物学研究。是全国卫生系统优秀留学回国人员, 享受国务院颁发政府特殊津贴。目前担任中国生物化学与分子生物学会脂蛋白专业委员会委员和中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会委员。联系电话 010-64076065, E-mail 为 sjn2003@sina.com.cn。



[关键词] 病理生理学; 脂代谢; 疾病; 中医

[摘 要] 脂代谢紊乱作为原发病因或继发性疾病与全身各系统主要疾病的发生、发展及预后等有极其密切的关系。脂代谢紊乱与心脑血管、糖尿病、高血压、肾病、肿瘤及代谢综合征等的关系已为大家熟悉, 故本文仅集中介绍近几年来脂代谢紊乱与呼吸系统、消化系统、神经系统、泌尿生殖系统、骨关节、视网膜病变、皮肤病、自身免疫及炎症、精神性疾患、HIV 感染和 AIDS 等方面的研究进展, 以及中医对脂代谢紊乱的论述和现代诠释。提出“脂代谢紊乱是当今对人类健康的最大威胁”的观点。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

脂代谢紊乱也称为血脂异常(dyslipidemia), 不仅是动脉粥样硬化、冠心病、脑卒中等心脑血管疾病的重要危险因素, 同时还与糖尿病、肾病、高血压、肿瘤及代谢综合征等诸多重大疾病密切相关, 长期以来, 是脂类或脂蛋白代谢研究的主要领域。然而脂代谢紊乱作为原发病因或继发性疾病与全身各个系统的主要疾病的发生、发展及预后等有着极其密切的关系, 本文拟就近年在此方面的研究进展做一概括性介绍, 抛砖引玉, 借此吸引更多不同学科的科学家和医学家共同关注并开创脂类及脂蛋白研究更加灿烂的明天。

1 脂代谢紊乱与呼吸系统疾病

资料显示, 许多呼吸系统疾病均存在脂代谢紊乱, 主要包括: 肺气肿与慢性阻塞性支气管炎在内的慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、衣原体肺炎、肺泡通气不足综合征及睡眠呼吸暂停综合征等。近年研究表明, 慢性阻塞性肺病患者通常表现为 TG 水平升高^[1], 但支气管哮喘患者的血清 TG 水平则明显下降^[2]。多项研究发现, 衣原体肺炎病人血清 TG、TC 和 LDLC 水平较正常范围有明显升高, 而 HDLC 水平则明显下降^[3]。临床上 SAS 以阻塞型睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)为多见, Borgel 等^[4]最近对 366 名 OSAS 患者的多元回归分析显示, 该病的发生与 HDLC 水平有明显的相关性, 而与 TC、TG、LDLC 水平则无独立相关

性。由于肥胖者胸壁脂肪堆积压迫胸廓, 导致机械负荷增大等原因的肺通气功能障碍患者, 可致呼吸道抵抗力降低, 感冒、咽喉炎等一系列呼吸道疾病的发病增多^[5,6]。此外, 肥胖是肺泡通气不足综合征的主要致病因素, 因此 Pickwick syndrome 也称为肥胖性肺通气不足综合征(Obesity hypoventilation syndrome, OHS)。

2 脂代谢紊乱与消化系统疾病

许多消化系统疾病的发生、发展及转归与脂代谢关系密切。首先, 肝脏是脂代谢的主要器官, 在脂蛋白代谢中起着不可替代的作用。一方面任何肝脏病变导致的肝细胞坏死及功能受损均可引起脂代谢障碍, 大多表现为 TC、TG、LDLC、HDLc 和载脂蛋白 AI、载脂蛋白 B、脂蛋白(a)等水平的显著下降^[7,8]。另一方面, 脂代谢紊乱也可导致肝脏组织变性, 长期肝内脂肪蓄积可促进肝纤维化, 直至肝硬化甚至肝功能衰竭而死亡。各种类型脂肪肝的最大特点是患者血清 TG 水平均有显著性升高^[9], 并认为载脂蛋白 Eε4 等位基因及脂蛋白(a)浓度可能与脂肪肝的发病机理有关联^[10]。

研究发现脂蛋白(a)、体质指数以及血脂水平等可能是胆石症及胆管胆固醇沉积症的独立危险因素^[11]。大部分结果研究证实, 脂代谢紊乱特别是高甘油三酯血症是急性胰腺炎的重要诱发因素^[12,13]。实验性急性胰腺炎动物的 TC、LD-

LC 和 MDA 水平明显升高, HDLC 和对氧磷酶 (paraoxonase, PON1) 活性明显降低, 因此认为脂代谢紊乱和 PON1 活性的降低在急性胰腺炎发病中担当着重要角色^[14]。许多消化系统恶性肿瘤(如肝癌、胃癌、直肠癌、结肠癌、食道癌及胰头癌)与血清胆固醇水平呈负相关。发现高 TG 或 TC 的早期胃癌患者淋巴结转移率明显增高, 这种趋向性在男性患者中更加显著, 而在女性患者无明显的相关性。多因素分析发现, 高 TG 水平是男性胃癌转移患者的一个独立危险因素^[15]。通常肥胖对消化道可产生不利的影响, 造成胃食管压力改变, 胃食管返流及食管排空时间显著延长等, 从而增加胃食管反流病和侵蚀性食管炎以及食管癌的风险^[16]。

肠道中特定菌群数量的变化可能在肥胖的发生中起着重要的角色。研究发现新鲜粪便中 5 种主要肠道菌群的数量, 随着 BMI 值的升高发生不同的变化, 其中拟杆菌对脂肪积累和肥胖形成可能具有一定的促进作用, 而肠杆菌、乳酸杆菌和双歧杆菌则可能起相反的作用^[17]。2005 年诺贝尔医学奖获得者 Barry J. Marshall^[18] 提出幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, HP) 是消化性溃疡、胃腺癌及淋巴瘤的发病机理之一。然而, 在健康的韩国人群中的研究发现, HP 阳性患者的血清 TG、TC、LDLC 和载脂蛋白 B 水平明显高于 HP 阴性对照组, HDLC、载脂蛋白 A1 水平则明显低于 HP 阴性对照组^[19], 而在 HP 根除者的血清 HDLC、载脂蛋白 A1 和载脂蛋白 A2 则有明显的增加^[20]。

3 脂代谢紊乱与神经系统疾病

由于发现了众所周知的阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 与载脂蛋白 E 基因 $\epsilon 4$ 等位基因的关系^[21]。近年对神经系统疾病与脂代谢紊乱关系的研究引起了人们的特别关注, 虽然载脂蛋白 E 基因多态性与神经系统其它疾病的关系尚不确切, 但多数研究结果仍认为载脂蛋白 E 基因 $\epsilon 4$ 等位基因可能是某些神经性疾病的易感基因。已有报告认为载脂蛋白 $\epsilon 4$ 等位基因与帕金森病的早发及其记忆损害密切相关^[22]。国内有人认为载脂蛋白 E 基因型可能与脑白质疏松症有关^[23], 但 Sawada 等^[24] 的研究结果显示其与载脂蛋白 E 基因型无关, 而与 AD 发病年龄及性别有关。 $\epsilon 4$ 等位基因可明显增加 Lewy 样痴呆患者 Lewy 体的密度。多数 Downs 综合征患者在 40 岁左右发展为 AD, 但 $\epsilon 2$ 等位基因对其有明显的保护效应^[25]。肝豆状核变性是一种神经科较为常见的单基因常染色体隐性遗传病 (ATP7B 基因突变), 患者血清 TC、LDLC 水平明显降低^[26]; 以 ATP7B 基因 H1069Q 点突变多见的欧美患者中载脂蛋白 E 基因型与发病年龄有关, 载脂蛋白 E3/3 型患者发病年龄明显晚于载脂蛋白 E3/4 型患者^[27]; 而以 R778L 点突变多见的中国患者载脂蛋白 E 基因型则与发病年龄无关^[28]。在神经变性疾病中, 载脂蛋白 E 不同的基因型在神经元的保护和修复上有着不同的影响^[29]。

4 脂代谢紊乱与泌尿生殖系统疾病

病例对照研究发现, 前列腺肥大患者的 TC、LDLC 明显升高, HDLC 明显降低^[30]。肥胖及脂代谢紊乱与男女不孕症及性发育障碍密切相关。肥胖伴性发育不良综合征, Prader

Willi 综合征, 又称低肌张力-低智力-低性功能-高体重(肥胖)综合征(三低一高综合征)。Florich 综合征旧称肥胖生殖无能症。引起女性不孕的多囊卵巢综合征患者 TG、TC、LDL 均明显升高, 而 HDL 明显降低^[31]。

5 脂代谢紊乱与股骨头坏死

有关这方面的研究早在上世纪 60 年代就有报道, 但长期以来受关注程度不够。随着非创伤性股骨头坏死发病率的增加和对其病因等研究的深入, 发现该病与脂代谢紊乱有密切关系, 并发现降脂药物(如他汀类药物)能有效防止类固醇诱导的股骨头坏死^[32]。Moskal 等^[33]报道股骨头坏死与血清胆固醇水平升高有密切关系。我们最近的研究结果也显示载脂蛋白 A1 启动子 75 bp 处 G>A 置换与非创伤性股骨头坏死的发生及血脂代谢紊乱有明显的相关性。

6 脂代谢紊乱与视网膜病变

视网膜脂血症 (lipaemia retinalis, LR), 顾名思义其与脂代谢关系密切, 视网膜血管颜色的变化可随血清 TG 水平发生相应变化, 高血脂可损坏视网膜功能, 在矫正高脂血症后 LR 患者视力损害能很快缓解^[34]。不同的脂代谢紊乱可能导致不同的视网膜微血管疾病, 高胆固醇和高甘油三酯血症是视网膜中央动脉阻塞性疾病的主要因素, Gronemeyer 等^[35]认为脂蛋白 (a) 浓度的增加是青年人视网膜中央动脉阻塞的危险因素。I 型糖尿病视网膜病变患者血清 TC、TG、LDLC 和载脂蛋白 B 明显升高, 血脂升高与病变程度呈显著正相关, 并可明显引起视网膜血管内皮细胞病变^[36]。结晶样视网膜色素变性血清 TC 升高密切相关^[37], 在对遗传因素的研究中发现载脂蛋白 E 基因多态性可能是老年性黄斑变性、色素性视网膜炎的易感基因^[38]。而载脂蛋白 E 可能有助于视网膜脱离的修复^[39]。

7 脂代谢紊乱与皮肤病

体内必须脂肪酸的缺乏可导致多种皮肤病以及婴儿湿疹等的发生已众所周知。早在半个多世纪以前就发现肝硬化患者黄瘤与血脂水平的升高直接相关。皮肤黄瘤是典型的家族性高胆固醇血症, 最近有人对一例上眼睑和身体其它部分均有皮肤黄瘤的高胆固醇家系 19 个月婴儿施行肝移植后, 使血脂水平恢复到正常范围, 皮肤黄瘤也随之消失^[40]。有关银屑病与脂代谢紊乱的关系已是不争的事实。总体上来说, 银屑病患者血清 TC、TG 和 LDLC 明显升高, HDLC 则明显下降^[41]。近来进一步有报道该类患者的脂蛋白 (a)、载脂蛋白 E 和载脂蛋白 C 也有明显升高^[42]。皮肤恶性黑色素瘤的发生发展过程中载脂蛋白 D 扮演了一个主要角色, 可能是其预后不良的一个新的预测指标^[43]。

8 脂代谢紊乱与自身免疫及炎性疾病

脂代谢紊乱与自身免疫性疾病的关系已为人们所熟悉。系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎是典型的自身免疫性疾病, 此类患者均具有典型的脂质及脂蛋白代谢紊乱, 主要表现为 TC、TG 和 LDLC 水平升高, HDLC 水平降低^[44]。有报道

认为空腹 TG 水平降低是类狼疮样综合症、遗传性过敏性皮炎和哮喘、硬皮病、风疹或风疹性血管炎、Sjogren's 综合症、溃疡性大肠炎、阶段性回肠炎、Guillain Barre 综合症等自身免疫性疾病的早期标志^[45]。而 HDLC 水平降低则可能是多种炎症性疾病的主要标志^[46]。

9 脂代谢紊乱与精神性疾患

由于近年精神性疾患的发病率呈快速上升的趋势而引起科学工作者的热切关注,发现除工作、学习以及环境等因素外,脂代谢紊乱也可致一系列精神性疾患的发生。Jow 等^[47]通过病例对照研究发现,血清脂质及脂蛋白水平在精神科疾病中可能扮演着不同的病理生理角色,在抑郁症患者中呈下降的,在精神分裂症患者中则是升高的。与健康对照者相比,精神分裂症患者空腹 TG 和 TC 水平明显升高^[48]。载脂蛋白 E4/4 基因型可能与早发精神分裂症相关,ε3 等位基因可能在晚发病例中具有保护作用^[49]。暴力、自杀等行为错乱和不善交际的病态人格与血清 TC 水平降低有关^[50],产后妇女焦虑、生气、愤怒和抑郁与血清 TC 水平降低有关,并且 HDLC 水平降低也与焦虑有关^[51]。经对 220 名自杀未遂者及对照的载脂蛋白 E 基因型进行分析发现,情感冲突、对现在生活不满意者与载脂蛋白 E2/4 基因型相关而情感冲突与 E2/3 基因型相关,没有发现与 E3/3 型相关的因素^[52]。研究发现自杀未遂精神病患者较与其匹配的非自杀未遂患者的血清 TC、TG 和 LDLC 水平明显降低,认为其血脂水平可能是自杀未遂患者潜在的生物学标志^[53]。

10 HIV 及 AIDS

HIV 感染者及艾滋病(AIDS)患者随着年龄的增长,TC 水平相对地升高,LDLC 水平相对地降低。采用蛋白酶抑制剂(PI)治疗 HIV 感染病人的时常可导致 HTG 和过早的动脉粥样硬化等继发性疾病^[54]。由于他汀类药物与 PI 合用时可能会增加药物毒性或导致病毒抗药,因此建议 AIDS 的降脂治疗最好要用贝特类药物。

11 脂代谢紊乱的中医药研究

中医无脂代谢紊乱之说,但早在 2000 多年前的内经中就有“膏”、“脂”、“痰”的论述。上述许多常见、多发、难治性、复杂性疾病在中医临床上均被认为与“痰”相关,辨证上多属痰证、瘀证或痰瘀互结证等范畴。中医素有“痰生百病”“怪病多痰”之说。现已公认,脂代谢紊乱是中医血中痰浊的主要物质基础之一。中医讲“膏人”即现代的腹型肥胖,是因禀赋不足,过食少动和情致失调而成,并从体质角度提出“肥人多痰”的观点。

中医理论认为,痰的生成首先是在正气不足,外邪入侵或因脏腑功能失调所致。虽“五脏之病皆能生痰”是其内因,而饮食不节、过食膏粱、肥甘厚味之品、饮酒无度以及劳累、情致失调等为痰浊生成之外因。并认为“痰瘀同源”“痰可致瘀”,因而常是“痰瘀同病”临床上也可采用“痰瘀同治”之法。有关“瘀”的概念已较普及,主要包括血小板活化、血栓形成、内皮损伤、粥样硬化等。我们经过 20 多年对中医痰及痰瘀

相关理论的系统研究,提出了“痰”是机体代谢过程失控生成并过量积累的各种病理性产物,且可在一定条件下转化成新的致病因子的那些物质的总称”的现代概念,并进一步认为“瘀”是上述病理性生物物质在某些物理、化学及生物等因素的激发下,其物理、化学性质和生物学功能发生变化或同时伴有相关细胞形态结构和功能改变的结果。其中“气”扮演了一个重要角色,气主要是指脏腑功能的表达形式,具有调节、控制机体物质代谢和清除致病因子,保持生理状态平衡等功能。脏腑气虚、气滞是病理产物之痰转变成致病因子之痰的关键和主要的限速因素等一系列理论和假说^[55,56]。

中医同时还认为痰瘀致病是因其生毒,毒损脉络。这里的毒应是指内生之毒,它是因脏腑功能失调造成排泄不畅而留滞体内的某些能对细胞、组织及器官等产生毒害效应的物质。近年对其物质基础的研究认为主要包括各种自由基和由其激活形成的一系列产物或中间体以及大量的炎性因子等。因此,痰、瘀、气、毒相互影响,与禀赋、体质、情致、环境等交织在一起,形成了一个极为复杂的网络体系,从而变化百出。长期以来,中医药运用祛痰、化瘀等治法在疑难性痰病方面具有相当的特色和一定的优势。“血瘀证与活血化痰研究”已获得 2003 年国家科技进步一等奖。SARS 流行时期,中医药发挥了重要的作用,其治疗主要是针对痰、瘀、气、毒采取有效措施,2005 年“中西医结合治疗 SARS 临床研究”获得国家科技进步二等奖。

中西医学有各自的理论体系,在一定程度上讲,中医天人合一的整体观理论,因人因地因时的时空动态辨证论治的个体化诊疗方式,方剂配伍的整体平衡原则等特色均是现代生命科学和医学研究的前沿理论。中医能延续几千年仍有旺盛的生命力在于其疗效,但由于历史原因,技术上存在明显差距,因此,需要将中医的原创思维与当代先进的科技手段结合,深入开展中医药关键科学问题的现代研究,加快中医药现代化的步伐,使之能为人类健康作出更大贡献。

综上所述,我们有理由说:“脂代谢紊乱是当今对人类健康的最大威胁”。

[参考文献]

- [1] Marquis K, Maltais F, Duguay V. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Cardiopulm Rehabil*, 2005, 25 (4): 226-234
- [2] Iannello S, Cavaleri A, Milazzo P, Cantarella S, Belfiore F. Low fasting serum triglyceride level as a precocious marker of autoimmune disorders [J]. *Mde Gen Med*, 2003, 5 (3): 20-29
- [3] Zeman K, Posposil L, Medkova Z, Vnitr Lek. Occurrence of chlamydia infection in relation to lipidemia indicators in the etiology of unstable angina pectoris [J]. 2003, 49 (7): 555-558
- [4] Borgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, Keskin F, Bartels NK, Buechner N, Huesing A, Rump LC, Mugge A. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels [J]. *Eur Respir J*, 2006, 27 (1): 121-127
- [5] Ulger Z, Demir E, Tanac R. The effect of childhood obesity on respiratory function tests and airway hyperresponsiveness [J]. *Turk J Pediatr*, 2006, 48 (1): 43-50
- [6] Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Body fat distribution, body composition, and respiratory function in elderly men [J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82 (5): 996-1003
- [7] Jamay K, Karacsony G, Nagy A. Changes in lipid metabolism in chronic hepatitis C [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11 (41): 6422-6428

- [8] Siagris D, Christofidou M, Theocharis GJ. Serum lipid pattern in chronic hepatitis C: histological and virological correlations [J]. *J Viral Hepat*, 2006, **13** (1): 56-61
- [9] Elena Adorata Coman, Rodica Petrovanu, Georgeta Palele. Dyslipidemias as marker of chronic alcoholic liver diseases [J]. *Journal of Hepatology*, 2002, **36** (1): 145-151
- [10] Yang MH, Son HJ, Sung JD, Choi YH, Koh KC, Yoo BC, Paik SW. The relationship between apolipoprotein E polymorphism, lipoprotein (a) and fatty liver disease [J]. *Hepato-gastroenterology*, 2005, **52** (66): 1 832-835
- [11] Ivanchenko RA, Perova IV, Kislyi ND. Low density lipoproteins in patients with cholelithiasis and cholesterosis of the gallbladder [J]. *Ter Arkh*, 2005, **77** (2): 10-14
- [12] Bae JH, Baek SH, Choi HS. Acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia: report of 2 cases [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2005, **46** (6): 475-480
- [13] Jiang CY, Han TQ, Feng FL. Clinical characteristics of acute pancreatitis patients with elevated serum triglyceride concentration [J]. *Chin J Dig Dis*, 2005, **6** (1): 43-46
- [14] Unal E, Uzun H, Kusan R. Serum paraoxonase (a high-density lipoprotein-associated lipophilic antioxidant) activity and lipid profile in experimental acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2005, **31** (1): 84-87
- [15] Kitayama J, Hatano K, Kaisaki S. Hyperlipidaemia is positively correlated with lymph node metastasis in men with early gastric cancer [J]. *Br J Surg*, 2004, **91** (2): 191-198
- [16] Hampel H, Abraham NS, El Serag HB. Meta analysis: Obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications [J]. *Ann Intern Med*, 2005, **143** (3): 199-211
- [17] 刘祥, 张朝武, 潘素华, 裴晓方, 余倩. 不同体脂人群肠道主要菌群的定量分析[J]. 卫生研究, 2005, **34** (6): 724-725
- [18] Marshall BJ, Windsor HM. The relation of *Helicobacter pylori* to gastric adenocarcinoma and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment, and prevention [J]. *Med Clin North Am*, 2005, **89** (2): 313-344
- [19] Ki Chul Sung, Eun Jung Rhee, Seung Ho Ryu. Prevalence of *helicobacter pylori* infection and its association with cardiovascular risk factors in Korean adults [J]. *International Journal of Cardiology*, 2004, **102** (8): 411-417
- [20] Hubert Schrnagl, Manfred Kist, Andrea Busse Grawitz. Effect of *helicobacter pylori* eradication on high density lipoprotein cholesterol [J]. *The American Journal of Cardiology*, 2004, **93** (2): 219-220
- [21] He SR, Liu DC, Wang S, Xia YJ. Expression of apolipoprotein E in Alzheimer's disease and its significance [J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2005, **34** (9): 556-560
- [22] Troster AI, Fields JA, Paolo AM, Koller WC. Absence of the apolipoprotein E epsilon4 allele is associated with working memory impairment in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2006, **9**
- [23] 陈志斌, 涂蓉, 钱士匀, 蔡美华, 姚红霞, 苏庆杰, 王琰, 欧小凡, 吴智明. 脑白质疏松症患者载脂蛋白E基因多态性与血脂水平的关系[J]. 中国误诊学杂志, 2003, **3** (2): 175-177
- [24] Sawada H, Uda F, Izumi Y, Nishinaka K, Kawakami H, Nakamura S, Kamayama M. Cerebral white matter lesions are not associated with apoE genotype but with age and female sex in Alzheimer's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, **68** (5): 653-656
- [25] Rubinshtein DC, Hon J, Stevens F, et al. Apo E genotypes and risk of dementia in down syndrome [J]. *Am J Med Genet*, 1999, **88** (4): 344-347
- [26] Rodo M, Zonkowska A, Pulawska M, Swiderska M, Tamacka B, Wehr H. The level of serum lipids, vitamin E and low density lipoprotein oxidation in Wilson's disease patients [J]. *Eur J Neurol*, 2000, **7** (5): 491-494
- [27] Wang XP, Wang XH, Bao YC, Zhou JN. Apolipoprotein E genotypes in Chinese patients with Wilson's disease [J]. *QJM*, 2003, **96** (7): 541-542
- [28] Gu YH, Kodama H, Du SL. Apolipoprotein E genotype analysis in Chinese Han ethnic children with Wilson's disease, with a concentration on those homozygous for R778L [J]. *Brain*, 2005, **27** (8): 551-553
- [29] Chapman J, Korczyn AD, Karussis DM, Michaelson DM. The effects of apoE genotype on age at onset and progression of neurodegenerative diseases [J]. *Neurology*, 2001, **57** (8): 1 482-485
- [30] Nandeesha H, Koner BC, Dorairajan LN, Sen SK. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in nondiabetic benign prostatic hyperplasia [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2006, **1**: 1-5
- [31] Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome [J]. *J Endocrinol Invest*, 2006, **29** (3): 270-280
- [32] Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids [J]. *Clin Orthop*, 2001, (386): 173-8
- [33] Moskal JT, Topping RE, Franklin LL. Hypercholesterolemia: an association with osteonecrosis of the femoral head [J]. *Am J Orthop*, 1997, **26** (9): 609-612
- [34] ChaoKung Liu, ShiJen Chen, DauMing Niu. Electrophysiological changes in lipaemia retinal [J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2005, **1**: 1 142-144
- [35] Gronemeyer A, Arsene S, Le Lez ML, Rateau J. Central retinal artery occlusion or branch retinal artery occlusion in the young associated with high lipoprotein (a) levels [J]. *J Fr Ophthalmol*, 2002, **25** (7): 727-730
- [36] Leung H, Wang JJ, Rochchina E, et al. Dyslipidemia and microvascular disease in the retina [J]. *EYE*, 2005, **19** (8): 861-868
- [37] 曾凌华, 唐仕波, 戴祖优. 结晶样视网膜变性生化代谢的初步研究[J]. 眼科学报, 1996, **12** (4): 169-172
- [38] Malek G, Johnson LV, Mace BE, Saloupis P, Schmechel DE, Rickman DW, Toth CA, Sullivan PM, Bowes Rickman C. Apolipoprotein E allele-dependent pathogenesis: a model for age-related retinal degeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102** (33): 11 900-905
- [39] Schneeberger SA, Iwahashi CK, Hjelmeland LM, Davis PA, Morse LS. Apolipoprotein E in the subretinal fluid of rhegmatogenous and exudative retinal detachments [J]. *Retina*, 1997, **17** (1): 38-43
- [40] Moyle M, Tate B. Homozygous familial hypercholesterolaemia presenting with cutaneous xanthomas: response to liver transplantation [J]. *Australas J Dermatol*, 2004, **45** (4): 226-228
- [41] Piskin S, Gurkok F, Ekuklu G, Senol M. Serum lipid levels in psoriasis [J]. *Yonsei Med J*, 2003, **44** (1): 24-26
- [42] Uyanik BS, Ari Z, Onur E. Serum lipids and apolipoproteins in patients with psoriasis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2002, **40** (1): 65-68
- [43] Miranda E, Vizoso F, Martin A, Quintela I, Corte MD, Segui ME, Ordiz I, Merino AM. Apolipoprotein D expression in cutaneous malignant melanoma [J]. *J Surg Oncol*, 2003, **83** (2): 99-105
- [44] Allanore Y, Kahan A, Sellam J. Effects of repeated infliximab therapy on serum lipid profile in patients with refractory rheumatoid arthritis [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, **365** (1-2): 143-8
- [45] Iannello S, Cavaleri A, Milazzo P. Low fasting serum triglyceride level as a precocious marker of autoimmune disorders [J]. *MedGenMed*, 2003, **5** (3): 20
- [46] Salazar A, Pinto X, Mana J. Serum amyloid A and high-density lipoprotein cholesterol: serum markers of inflammation in sarcoidosis and other systemic disorders [J]. *Eur J Clin Invest*, 2001, **31** (12): 1 070-077
- [47] Jow GM, Yang TT, Chen CL. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia [J]. *J Affect Disord*, 2006, **90** (1): 21-27
- [48] Saari K, Jokelainen J, Veijola J, Koponen H, Jones PB, Savolainen M, Jarvelin MR, Lauren L, Isohanni M, Lindeman S. Serum lipids in schizophrenia and other functional psychoses: a general population northern Finland 1966 birth cohort survey [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2004, **110** (4): 279-285
- [49] Kampman O, Anttila S, Illi A, Mattila KM, Rontu R, Leinonen E, Lehtimäki T. Apolipoprotein E polymorphism is associated with age of onset in schizophrenia [J]. *J Hum Genet*, 2004, **49** (7): 355-357
- [50] ReporTiihonen E, Halonen P, Tiihonen J, Virkkunen M. Total serum cholesterol level, violent criminal offences, suicidal behavior, mortality and the appearance of conduct disorder in Finnish male criminal offenders with antisocial personality disorder [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2002, **252** (1): 8-11
- [51] Tungsiripat M. Serum cholesterol levels and mood symptoms in the postpartum period psychiatry [J]. *Res*, 2002, **109** (3): 213-219
- [52] 贾存显, 赵仲堂, 高莉洁, 汪心婷, 郝凤荣. 载脂蛋白E基因多态性与自杀未遂关系的研究[J]. 中国公共卫生, 2005, **21** (10): 1 184-185
- [53] Lee HJ, Kim YK. Serum lipid levels and suicide attempts [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2003, **108** (3): 215-221
- [54] Tungsiripat M, Aberg JA. Dyslipidemia in HIV patients [J]. *Cleve Clin J Med*, 2005, **72** (12): 1113-1120
- [55] 宋剑南. 从生物化学角度看痰及痰瘀相关[J]. 中国中医基础医学杂志, 2000, **6** (3): 40-43
- [56] 宋剑南. “气”在痰瘀相关过程中的物质基础[J]. 中医杂志, 2001, **42** (4): 242-243

(此文编辑 胡必利)