

细胞胆固醇的生理功能及其代谢异常 相关疾病的研究进展

杨宝瑜¹ 高天琦¹ 李 洋² 高 兵² 芦秀丽^{1*}

(¹辽宁大学生命科学院, 沈阳 110036; ²沈阳医学院基础医学院, 沈阳 110034)

摘要 胆固醇是维持细胞生存及发挥多种细胞功能所必需的脂质小分子, 在细胞中受精密的调控以保持稳态。胆固醇的稳态失衡则会引起许多疾病。该文重点介绍了胆固醇在不同方面的生理作用, 并系统总结了几种胆固醇代谢异常相关疾病的基本情况和研究现状, 为全面了解胆固醇代谢相关疾病提供了重要参考。

关键词 胆固醇生理功能; 动脉粥样硬化; 阿尔兹海默症; 链甾醇血症; 抑郁症

Progress in the Physiological Functions of Cellular Cholesterol and the Diseases Related to Its Metabolism Abnormalities

Yang Baoyu¹, Gao Tianqi¹, Li Yang², Gao Bing², Lu Xiuli^{1*}

(¹School of Life Science, Liaoning University, Shenyang 110036, China;

²School of Basic Medical Sciences, Shenyang Medical College, Shenyang 110034, China)

Abstract Cholesterol is a small lipid molecule, which is necessary for maintaining cell survival and cellular functions. It is precisely regulated in the cell to keep its steady state. The imbalance of cholesterol content in cells may cause many kinds of diseases. In the present review, we summarized the physiological roles of cholesterol in different aspects and several cholesterol abnormalities-related diseases. It provided a reference to get a comprehensive understanding of cholesterol abnormalities-related diseases.

Keywords cholesterol physiological function; atherosclerosis; Alzheimer's disease; desmosterolosis; depression

近年来, 随着人们现代化生活水平的提高, 高血脂症的高发越来越广泛地引起关注。胆固醇作为细胞和个体的重要组成成分, 在细胞生命活动中发挥着至关重要的作用。胆固醇是含有环戊烷多氢菲母核的脂质小分子, 是真核细胞中不可缺少的脂质小分子, 其含量最高可达细胞中脂质总量的30%~40%, 在细胞内的分布较广, 在不同细胞组分中含量差别很大。细胞膜的胆固醇含量最为丰富, 约占细胞内

总胆固醇的60%~80%; 细胞器中高尔基体的胆固醇含量较高, 而作为胆固醇的合成场所——内质网, 其含量并不高, 约占0.5%~1.0%^[1-3]。不同细胞器中的胆固醇所发挥的作用也不同, 如在内质网中游离胆固醇被酯化并以脂滴形式储存或形成脂蛋白分泌到胞外; 在线粒体及过氧化物酶体中, 胆固醇经氧化生成甾醇类激素和胆汁酸^[1-3]。有关胆固醇合成、调节及生理功能研究的最新研究成果, 对研究胆固醇代

收稿日期: 2017-04-12 接受日期: 2017-08-25

国家自然科学基金(批准号: 31271494)和辽宁省高等学校创新团队(批准号: LT2015011)资助的课题

*通讯作者。Tel: 024-62202232, E-mail: luxiulidr@gmail.com

Received: April 12, 2017

Accepted: August 25, 2017

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31271494) and Innovation Team Project from the Education Department of Liaoning Province (Grant No.LT2015011)

*Corresponding author. Tel: +86-24-62202232, E-mail: luxiulidr@gmail.com

网络出版时间: 2017-10-13 16:11:15

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20171013.1611.002.html>

谢紊乱相关疾病的病理机制及开发相关药物极其重要。

1 胆固醇的生理功能

胆固醇作为细胞膜的组成成分, 在调节细胞膜流动性、相变及通透性, 形成脂筏(lipid raft)及膜上微结构域方面具有重要作用。同时, 胆固醇还是胆汁酸及其盐类、类固醇激素如雌激素、孕酮、睾酮和它们的衍生物以及某些维生素等生物活性物质的合成前体^[4]。除这些传统上被人们熟知的生理功能外, 近年来胆固醇的一些新的生理功能也逐渐被发现。

1.1 胆固醇在神经系统中的作用

胆固醇参与了神经元膜系统及突触和髓鞘的形成, 是维持神经元可塑性和传导性的重要成分。它通过与磷脂中不饱和脂肪酸的运动来减少突触膜的流动性, 同时具有稳定突触后膜的功能, 并且, 膜上胆固醇富集的区域形成的脂筏为多种受体提供附着位点, 例如在脑组织中的海马区神经元膜上的脂筏对于神经元5-羟色胺受体的活化具有重要作用^[5]。

1.2 胆固醇在生长发育中的作用

Hedgehog(Hh)信号通路是一种与胚胎发育和肿瘤发生密切相关的信号通路。胚胎时期, Hh信号通路活性不足会引起如全前脑畸形或短指畸形的先天缺陷; 出生之后, 如果Hh信号通路过于活跃则会引发多种癌症, 如基底细胞瘤及髓母细胞瘤等^[6-7]。在Hh信号通路中, Hh蛋白质包含一个N-端信号结构域和一个C-端催化结构域。其C-端催化结构域可以共价结合胆固醇, 并使其结合到N-端信号结构域。Hh是第一个被发现的能被胆固醇共价修饰的蛋白质分子。而最近, 宋保亮、仇文卫等^[9]发现, Hh信号通路中的原癌基因编码膜蛋白(smoothed, SMO)作为卷曲蛋白(frizzled, Fz)家族成员之一, 也能被胆固醇共价修饰。SMO是Hh信号跨膜转导的关键。在Hh信号通路开放的状态下, 肿瘤抑制基因编码膜蛋白(patched, Ptc)解除对SMO的抑制, 同时内源性胆固醇与细胞内SMO通过酯键在其Asp95(D95)残基上共价修饰激活SMO, 该修饰可以被Ptc1抑制, 也可以被Hh增强。Hh通过调节SMO与胆固醇的共价修饰完成下游信号的转导, 最终启动与生长发育有关的目的基因的表达^[8-9]。SMO作为一种新发现的胆固醇修饰蛋白质, 突破了长久以来人们对于Hh作为唯一被胆固醇修饰蛋白的认识, 并提示SMO与胆固

醇的共价修饰可以作为治疗Hh信号通路相关癌症的治疗靶点^[9]。

1.3 胆固醇在调节自身合成方面的作用

胆固醇自身也可作为信号分子来调节与其结合的蛋白质的结构和功能, 例如胆固醇在内质网上至少发挥两种功能来调控细胞内的自身合成^[5]。之前的研究发现, 维持细胞内胆固醇代谢平衡的主要方式是胆固醇合成负反馈调控, 包括转录水平及蛋白质水平。转录水平即通过内质网上SCAP-SREBP途径调节合成胆固醇相关基因表达, 蛋白质水平即3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMG-CoA reductase, HMGCR)的降解两种途径。细胞利用乙酰辅酶A为原料合成胆固醇。当胆固醇浓度过高时, 一方面, 固醇调节元件结合蛋白(sterol-regulatory element binding proteins, SREBP)锚定在内质网上, 胆固醇结合SREBP切割激活蛋白(SREBP cleavage-activating protein, SCAP), 通过SCAP-SREBP途径在转录水平抑制胆固醇合成基因(如HMGCR等)的表达; 另一方面, 胆固醇合成中间体羊毛固醇(lanosterol)可以促进HMGCR的降解, 从而降低胆固醇的合成。而当细胞内胆固醇含量下降时, SREBP裂解并释放, 作为转录因子与低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)或者HMGCR的基因启动子结合增强其表达, 前者在细胞膜表面的增加可以促进低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)由血浆向细胞内转运, 升高细胞内胆固醇水平同时降低血浆LDL含量, 而后者HMGCR的增加可促进胆固醇的生物合成^[4]。细胞就是以这种方式来维持细胞内胆固醇浓度的自稳态的。

1.4 胆固醇在细胞生存信号转导通路中的作用

胆固醇通过脂筏为激素及生长因子受体提供相互作用平台, 从而介导细胞生存信号通路。胆固醇是组成细胞膜上脂筏结构的重要成分。脂筏是位于细胞质膜上的特殊结构, 一些神经元细胞膜上具有特化的内陷型脂筏结构称为细胞窖。脂筏/细胞窖结构是多种细胞信号转导通路中生长因子、激素受体的富集区域, 因此, 其完整性的维持对于生存信号通路的活化十分重要。我们先前的研究证明, 胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)定位于神经细胞的细胞窖中, 通过使用胆固醇亲和剂甲基β环糊精(methyl-β-cyclodextrin, CD)破坏细胞窖结构发现, 胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的

抗细胞凋亡作用被明显抑制。这可能是由于破坏了 IGF-1R 在细胞膜的定位, 使其下游 Akt-Bad 级联信号通路受阻, 最终导致细胞凋亡^[10]。还有一些研究显示, 膜胆固醇对于表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的迁移和运动具有重要作用, 为 EGFR 提供了一个有利的动态环境, 通过与脂筏的结合可以促进 EGFR 与其配体快速产生相互作用^[11-12]。另一方面, 血浆中过高的胆固醇浓度可促进胰岛 β 细胞中胆固醇浓度升高, 影响胰岛 β 细胞释放胰岛素, 同时, 增加细胞内活性氧生成引起氧化应激, 激活磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号直接诱导胰岛 β 细胞凋亡^[13-14]。此外, 有研究显示, 细胞内胆固醇的含量与细胞自噬也具有一定联系^[15-16]。最近的研究表明, 胆固醇对于一些 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)行使正常功能具有重要作用。已知一些 GPCRs, 如趋化因子受体 4(chemokine receptor 4, CXCR4)在发挥功能时必须形成二聚体结构, 而胆固醇分子能够选择性地将两个 CXCR4 分子“胶合”在一起形成功能性结构以发挥感知和转导外部信号的作用。CXCR4 分子周围如果没有足够的胆固醇, 两个分子仍然能够结合在一起, 但形成的畸形结构可能无法感知外部信号^[17]。

2 胆固醇的来源和体内运输

人体内胆固醇的来源主要包括内源性生物合成和外源性的饮食摄入, 其中外源性吸收占 50% 左右。胆固醇在动物体内广泛存在, 特别是神经组织及大脑中(约占总量 1/4), 在肾、脾、肝、皮肤和胆汁中含量也较高^[18]。人体除了脑组织外, 对胆固醇的吸收主要来源于食物的摄入、胆汁中胆固醇的重吸收及脱落的小肠上皮细胞。由于胆固醇的疏水性使其难以通过肠腔和小肠绒毛之间的静水层, 需要胆汁酸协助使胆固醇到达小肠吸收细胞表面。随后, 小肠吸收细胞的细胞膜上 NPC1L1 蛋白与细胞膜上脂筏结构蛋白构成富含胆固醇的微结构域共同介导胆固醇的吸收。进入细胞中的胆固醇大部分被小肠和肝脏细胞特异性蛋白乙酰辅酶 A 乙酰基转移酶 2(acetyl-coenzyme A acetyltransferase 2, ACAT2)催化为胆固醇酯, 进而被加工成乳糜微粒进入淋巴循环。而在血液中, 胆固醇主要以 LDL-胆固醇(LDL-C)的形式进行运输, 通过与组织细胞膜上 LDLR 特异性结合, 由经典信号序列(NPxF)介导的内吞途径将胆固

醇转运至细胞内, 与溶酶体融合, 同时 LDLR 返回细胞膜上^[18]。

LDL-C 经溶酶体内各种水解酶消化为氨基酸、脂肪酸和游离胆固醇。随后, 溶酶体内可溶性蛋白质 NPC2 结合胆固醇并将胆固醇以手对手的形式传递给溶酶体膜蛋白 NPC1, 从而实现了胆固醇向溶酶体膜上的转运^[19]。到达溶酶体膜上的胆固醇由溶酶体膜蛋白 Syt-7 与过氧化物酶体膜上 PI(4,5)P2 磷脂介导形成稳定的溶酶体-过氧化物酶体膜接触(lysosome-peroxisome membrane contacts, LPMC)运送至过氧化物酶体表面^[20]。在细胞质中, 胆固醇主要以囊泡介导和非囊泡介导的形式被运送到其他部位的膜上, 其中细胞质膜是胆固醇含量最高的地方, 内质网上合成的胆固醇在窖蛋白-1(caveolin-1)参与的情况下经高尔基体被运送至细胞质膜, 同时, 质膜上的胆固醇还可被酯化返回内质网储存于脂滴中^[21]。在细胞内, 胆固醇就是这样以被动运输的形式被准确运输至各细胞器从而保证了细胞正常行使功能。

3 与胆固醇代谢异常相关的疾病

由于在组织及个体水平胆固醇发挥重要作用, 因此要求其细胞内含量维持在稳定的水平, 因而必须受到精密的调控。但由于遗传或环境、饮食等因素的影响, 细胞胆固醇的水平仍然经常出现异常, 因而导致多种疾病。一方面, 由于胆固醇组成结构的特点使其无法在细胞内分解, 因而胆固醇过多可能导致其在细胞内或者在血管壁堆积引起脂肪肝或者动脉粥样硬化等疾病; 另一方面, 胆固醇过少则可能导致神经元死亡及影响 A β 代谢而可能引起阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)等疾病。明确胆固醇在各种胆固醇代谢相关疾病中的病理作用, 对这些疾病的预防和治疗具有重要意义(表 1)。

3.1 胆固醇过多引起的疾病及其治疗策略

3.1.1 动脉粥样硬化及相关心血管疾病 胆固醇在血液中主要以 LDL-C 形式进行运输, 过多的 LDL 脂蛋白颗粒在血管壁沉积需要巨噬细胞吞噬而清除。这一过程由巨噬细胞表面清道夫受体介导, 进入巨噬细胞内的胆固醇再由高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)转运返回至肝脏, 以便巨噬细胞继续吸收血管中过多的 LDL。当 LDL 水平很高, 超过 HDL 转运能力时, 血管中的巨噬细胞就会由于大量摄取脂质而形成泡沫细胞。大量的泡沫细胞死

表1 胆固醇代谢异常相关疾病

Table 1 Cholesterol abnormalities-related diseases

疾病名称 Disease	发病机制 Pathogenesis	胆固醇代谢异常途径 Abnormal pathway of cholesterol metabolism	症状表现 Symptoms	主要疗法 Therapy
Atherosclerosis	Arterial plaque aggregation	LDL in the blood are too high	Myocardial infarction, stroke, coronary heart disease	Reasonable diet, lipid-lowering drugs or surgical treatment
Nonalcoholic fatty liver	Abnormal deposition of fat in liver cells	Imbalance of cholesterol metabolism in the liver	Dyslipidemia, hypertension	Reasonable diet, lipid-lowering drugs, anti-liver fibrosis drugs
Huntington's disease (HD)	IT15 mutation	Abnormal cholesterol metabolism in the brain	Irregular muscle twitch, slow, depression	No drugs available
Alzheimer's disease (AD)	Beta-amyloid deposition	Lower cholesterol levels in brain	Memory disorders and comprehensive dementia	Nootropic, indeloxazine etc.
Desmosterolosis	DHCR24 mutation	Cholesterol synthesis inhibits and increased levels of precursors	Congenital malformations	No treatment
Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS)	DHCR7 mutation	Cholesterol synthesis inhibits and increased levels of precursors	Developmental malformations, abnormal behavior etc.	Cholesterol supplementation, simvastatin therapy, antioxidant supplementation
Depression	Genetic, environmental, psychological and many other factors	Low cholesterol levels in the body	Depression, slow thinking etc.	Monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants
Niemann Pick type C (NPC)	NPC1 or NPC2 mutation	Intracellular cholesterol transport abnormalities	Splenomegaly, ataxia	Zavesca
X-ALD	ABCD1 mutation	Intracellular cholesterol transport abnormalities	Mental disorders, adrenal dysfunction	Adrenal corticosteroid replacement therapy, lovastatin

亡在动脉内皮积累形成不均匀分布的斑块, 导致动脉粥样硬化。一些斑块的体积巨大影响了血液流动及氧气运输, 引起心肌梗死或脑卒中等, 具有极高的致死率和致残率。

目前, 对于防治动脉粥样硬化的研究层出不穷, 涉及到许多方面。有研究表明, 血管内皮细胞中存在一条信号通路可以响应存在于动脉弯曲位置的斑块所导致的血液流动障碍, 从而影响斑块的积累^[22]。该研究发现, 血管内皮细胞内存在两种关键蛋白 YAP(Yes-associated protein)和 TAZ(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif), 负责感应血液流动的机械力, 从而决定促进或抑制斑块形成。虽然采用他汀类药物降低血液中胆固醇被认为是治疗动脉粥样硬化及心血管疾病的的首选治疗方法, 但是这些药物的作用是否为通过调节 YAP 和 TAZ 活性来阻止斑块形成还是未知^[22]。亦有许多针对 HDL 的研究以防治动脉粥样硬化等疾病。HDL 是由具有不同密度、形状和大小的几个亚类组成的高度异

质脂蛋白家族。血浆中大部分的 HDL 是以非极性脂质(甘油三酯和胆固醇酯)为核心, 由单层极性脂质(磷脂及未酯化的胆固醇)和载脂蛋白所包围构成的球状结构, 只有少部分 HDL 是非球状结构^[23]。根据 HDL 中载脂蛋白的种类可将其分为两种: 仅含有载脂蛋白 A-1(apoA-I, LpA-I)的颗粒和含有 apoA-I 和载脂蛋白 A-2(LpA-II)的颗粒。而 HDL 携带的大多数蛋白质并不是载脂蛋白。最近的蛋白质组学分析显示, HDL 中含有 48 种以上的蛋白质, 其中包括卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT)、血浆脂质转移蛋白、磷脂转移蛋白和对氧磷酶乙酰水解酶等, 与 HDL 结合后参与 HDL 在血浆中的循环过程^[23-25]。HDL 的最重要作用是促进胆固醇由细胞内流出, 特别是动脉血管壁的巨噬细胞, 它将巨噬细胞内的胆固醇运送至肝脏后经胆汁随粪便排出, 从而阻止了动脉中胆固醇的聚集、动脉粥样硬化的形成及急性心血管疾病的发生, 该途径被称为反向胆固醇运输(RCT)^[24]。其限速步骤在于细胞中的游离胆

固醇流出时通过细胞及细胞外受体与不同种HDL结合的过程,该过程可以通过几种途径实现:(1)根据胆固醇梯度方向进行的水扩散;(2)适用于主要成分为apoA-I的HDL颗粒的以ATP结合盒转运蛋白A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)介导的胆固醇向细胞外转运^[26];(3)适用于所有HDL亚类(包括成熟 α -HDL颗粒和盘状前- β -HDL)的以ATP结合盒转运蛋白G1(ATP binding cassette transporter G1, ABCG1)为受体介导的胆固醇外流^[27];(4)适用于成熟 α -HDL颗粒的SR-BI途径^[28]。随后,LCAT将HDL中积聚的胆固醇在血浆中酯化形成胆固醇酯后移到HDL核心使HDL逐渐增大成熟。长期以来,LCAT通过保持非酯化胆固醇从细胞到HDL颗粒的梯度被认为是高效RCT的必备条件。但最近的数据表明,即使不存在功能性的LCAT, RCT也可能实现^[29]。HDL不仅通过其在RCT中的主要作用来抵抗动脉粥样硬化,同时, HDL具有维持内皮细胞稳态和完整性、抗炎、抗血栓形成、细胞保护、血管舒张、抗感染活性和增强胰岛素分泌等功能^[30-31]。因此,有研究表明, HDL的正常代谢对于防治动脉粥样硬化具有十分重要的意义,它可能独立于血浆中HDL-胆固醇(HDL-C)水平发挥作用。HDL-C之前一直被认为与冠心病的发生率具有强烈的负相关,但现有的研究表明,在临床中使用能够增加HDL-C水平的药物并没有产生预期的效果。这可能由于血浆中HDL-C并不能反映非常复杂的HDL系统,包括HDL颗粒、受体、转运蛋白及酶等,预示HDL代谢可作为一种预防和治疗冠心病的新方法^[32]。同时,也有研究强调了ATP结合盒、转运蛋白ABCA1和ABCG1在减少巨噬细胞泡沫细胞形成、炎症和动脉粥样硬化中的重要性^[33]。

3.1.2 非酒精性脂肪肝及肝细胞癌 肝脏在保证人体内胆固醇的代谢平衡的过程中起核心作用。有研究显示,非酒精性脂肪肝的严重程度与血液中LDL-C水平有关,肝脏中胆固醇代谢失调可加重非酒精性脂肪肝及心血管疾病的风险^[34]。同时,非酒精性脂肪肝可通过尚未清楚的机制增加胆结石疾病的风险。最近的一项新的研究发现则更显示了胆固醇代谢与肝脏疾病之间的关联。宋保亮等^[35]使用白桦酯醇抑制胆固醇从头合成的SREBP途径发现,包括白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素-1 β 在内的肿瘤促进因子基因表达被显著抑制,此结果表明,抑制胆固醇合成的SREBP途径可成为治

疗肝细胞癌的新策略。

3.1.3 抗肿瘤反应 恶性肿瘤是目前全世界最主要的致死疾病之一,传统的肿瘤治疗方法已不能完全满足人们的需要,近年来肿瘤免疫治疗成为越来越常用的肿瘤治疗方法。有研究者发现,胆固醇代谢与抗肿瘤反应具有密切联系,抑制CD8⁺T细胞中乙酰辅酶A乙酰基转移酶1(acetyl-coenzyme A acetyltransferase 1, ACAT1)可以提高细胞膜胆固醇水平并增强抗肿瘤效果^[36]。作为细胞质膜的重要组成部分,胆固醇对于T细胞表面的受体聚集以及免疫突触形成十分重要,该研究使用ACAT1小分子抑制剂阿伐麦布(avasimibe)治疗黑色素瘤小鼠模型表现出明显的抗肿瘤效应,结合PD-1抗体显示出了更好的治疗效果,提示胆固醇代谢过程中关键酯化酶ACAT1可作为癌症免疫治疗的药物靶点。

3.1.4 亨廷顿舞蹈症 亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)是一种常染色体显性遗传的神经退行性疾病,主要病因是患者体内的亨廷顿(Huntington)基因(*IT15 gene*)突变导致其编码的亨廷顿蛋白中异常聚集谷氨酰胺,出现易黏连、聚集的蛋白质变性现象。首先影响的是大脑中纹状体神经元,使其变性死亡,进而导致运动功能不受控制,全身肌肉僵硬表现为舞蹈样摆动,疾病后期出现痴呆等认知功能退化现象。之前的研究证明,亨廷顿舞蹈症患者的的大脑中出现一定的胆固醇积累。最近的研究则显示,脑中胆固醇代谢与亨廷顿舞蹈症有关。实验发现,在小鼠大脑中增加胆固醇24S-羟化酶的表达后出现神经元萎缩下降,亨廷顿蛋白聚集体数量降低现象,通过旋转和扣紧行为测试出现小鼠运动状况改善的情况,提示恢复亨廷顿舞蹈症患者大脑纹状体的胆固醇正常代谢有希望成为治疗该疾病的新方法^[37]。

3.2 胆固醇过少而引起的疾病及其治疗策略

3.2.1 阿尔兹海默症 阿尔兹海默症(AD)是一种常见的神经退行性疾病,又被称作“老年性痴呆”^[38]。其主要特征是大脑中大量神经炎症斑块沉积,这些斑块主要由纤维状淀粉样蛋白 β (A β)组成,外周被富含磷酸化tau蛋白的轴突和活化的星形胶质细胞及小胶质细胞所包围。该疾病除了一少部分是由于遗传性的淀粉样蛋白前体蛋白基因突变所致外,多数散发病例的病因仍不清楚。近年来,越来越多的研究显示,胆固醇与大脑的神经退行性损伤及病变关系密切。例如,临床观察结果显示,心血管疾病

患者在使用胆固醇合成抑制剂(他汀类药物)进行降胆固醇治疗后出现一些低风险的AD发生^[39-40]。众所周知, 胆固醇参与神经元细胞膜的形成, 脑中胆固醇水平减少会抑制突触形成, 树突延伸及神经生长、修复和重塑等^[41]。另一方面, 因胆固醇过少导致脂筏/细胞窖结构不完整近而引起的神经营养因子配体和受体结合受阻, 可直接影响神经细胞的存活。脑中胆固醇过少可使神经元膜功能衰退, 影响神经细胞存活相关信号通路及神经元的正常生理功能。在AD患者中, 胆固醇的代谢异常可能导致其大脑中 β 淀粉样蛋白沉积等一系列的病变^[42-44]。在胆固醇的合成过程中, 3 β -脱氢胆固醇- Δ 24还原酶(3- β -hydroxycholesterol Δ 24 reductase, DHCR24)引起了人们的关注, 它催化链甾醇到胆固醇的合成^[45]。有研究指出, DHCR24基因过表达可通过提高胆固醇浓度增加神经细胞抵抗 β -淀粉样蛋白毒性的能力, 并降低淀粉样蛋白前体蛋白APP的产生, 从而发挥其神经保护作用^[46]。在后续的研究中发现, DHCR24还可能是雌激素及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)神经保护效应的一个调节子并且高糖环境可以降低其表达, 暗示IGF-1信号通路的破坏可能是因葡萄糖毒性产生糖尿病神经疾患的机制之一^[47]。另一方面, 来自于临床和动物实验的证据表明, AD样病变患者脑部显示出胰岛素抵抗现象, 因此, 对于“阿尔兹海默症是3型糖尿病”的假说引起了越来越多的重视。我们先前的研究将小鼠纤维母细胞中负责编码DHCR24的基因敲除后发现, 胆固醇水平的降低破坏了细胞膜表面的细胞窖结构并损伤了Insulin-PKB(protein kinase B)-Bad(bcl-xl/bcl-2 associated death promoter)通路, 使细胞更容易凋亡^[48]。在接下来的研究中, 我们构建出两个在神经细胞中特异性过表达DHCR24的重组腺病毒。凋亡检测实验证明, 成功转染DHCR24重组腺病毒的神经细胞具有抗神经细胞凋亡的作用, 并通过清除自由基发挥抵抗氧化应激反应的作用, 再次证明DHCR24具有确切的神经保护作用, 可作为未来治疗如阿尔兹海默症等神经退行性疾病的潜在靶点^[49]。此外, DHCR24被发现可以与肿瘤抑制蛋白p53相互作用, 通过结合到p53特定氨基酸残基结构域上取代p53上E3辅酶Q连接酶Mdm2(murine double minute 2)促进p53的积累, 提示其潜在肿瘤抑制基因的作用^[47]。除了脑组织, DHCR24 mRNA在多种人类组织如肝脏、肾上腺、前列腺中均存在高

表达, 提示其生理功能的多样性。

3.2.2 链甾醇血症 链甾醇血症(desmosterolosis, OMIM 602398)是一种人类常染色体隐性遗传病, 该疾病通过DHCR24突变使胆固醇合成受到抑制及胆固醇前体链甾醇水平增加。胆固醇作为Hh信号通路中与Hh蛋白质及其受体Smo内源性结合的小分子物质, 在该信号通路中的作用不能被其他固醇类所替代, 因此, 胆固醇的缺乏造成Hh信号通路受阻, 引起严重先天发育不良^[50]。链甾醇血症的临床具体表现为胎儿宫内发育迟缓、肝脾大、脑积水、小颌畸形、前额突出、鼻孔前倾、关节挛缩和生殖器畸形等发育不全症状。

3.2.3 史-伦-奥三氏综合征 史-伦-奥三氏综合征(Smith-Lemli-Opitz syndrome, SLOS)是一种常见的由于先天胆固醇合成障碍而引起的常染色体隐性遗传病。该病由于编码3 β -脱氢胆固醇- Δ 7还原酶(3 β -hydroxysterol- Δ 7 reductase, DHCR7)基因突变所导致的酶缺陷引起^[51]。在胆固醇合成过程中, DHCR7催化7-脱氢胆固醇(7-dehydrocholesterol, 7DHC)到胆固醇的合成, 因此, 它的功能丧失导致胆固醇水平降低及7-脱氢胆固醇的异常积累, 临床表现为发育畸形, 如小朝天鼻、上睑下垂、四肢发育异常、智力发育迟缓及一些行为异常如易怒、喂养困难等。绝大多数SLOS患儿具有自闭症特征, 重症SLOS患者常有脑发育畸形、心脏、肺脏或消化道异常等器官功能衰竭^[52]。SLOS病理机制方面的研究尚不十分清楚, 但鉴于胆固醇广泛的生理功能, 目前对于该病分子机制有以下两方面说法。一方面, 由于胆固醇合成受阻而导致的体内胆固醇及其衍生物缺乏, 特别是在脑中(脑中胆固醇主要依赖自身合成), 因此, 影响神经系统、面部、四肢发育及行为异常。另一方面来自于7DHC的毒性作用, 7DHC会影响细胞内胆固醇运输, 并且它是脂质过氧化反应中最活跃的脂质, 可导致全身氧化应激, 因此被认为是造成SLOS患者光敏感性增加的原因^[53]。7DHC过氧化产生的衍生物对于神经胶质细胞也具有一定毒性, 可加速其分化导致神经系统异常^[53-54]。

3.2.4 抑郁症 20世纪90年代初, 一些研究表明, 人体中胆固醇水平较低与自杀之间存在一定联系^[55-56]。基于胆固醇的神经生物学效应[如低胆固醇引起的血清素(serotonin)功能下降等, 可能会导致个体易于攻击, 冲动和使用暴力], 这个结论得到了一定的认

同^[57-58]。许多研究也发现, 具有情感障碍的患者体内显示胆固醇水平较低。因此, 越来越多研究者猜想, 胆固醇与情感障碍之间是否存在一定关系。有研究表明, 心血管疾病和自杀是导致情感障碍患者死亡的主要原因^[59]。一方面, 高胆固醇在血管中堆积可引起冠心病等心血管疾病; 另一方面, 病例对照研究却显示低胆固醇水平可增加自杀风险, 特别是使用暴力自杀^[60-61]。看似这两种引起情感障碍患者死亡的主要原因是由相反的胆固醇水平所引起, 但后续研究显示, 引起情感障碍病人的心血管疾病原因通常是高甘油三酯而非高胆固醇, 由此进一步肯定了低水平胆固醇与情绪障碍之间的关系。另有许多发现推测, 低胆固醇与抑郁症状具有一定的状态依赖效应。究竟是低水平胆固醇引起了抑郁, 还是由于抑郁引起营养不良而导致低胆固醇水平, 其因果关系尚不清楚^[57]。

3.3 胆固醇在细胞内运输异常引起的疾病

3.3.1 C型尼曼匹克病 C型尼曼匹克病(Niemann Pick type C, NPC)是目前为止研究胆固醇在细胞内运输异常而引起的最常见疾病之一。已知的胆固醇在细胞内从溶酶体转运至其他细胞器的大多数机制都是由研究NPC疾病而得来^[20]。NPC是一种由于NPC1或NPC2基因突变所致的神经退行性疾病, 丧失功能的NPC1或NPC2蛋白质使得溶酶体中的游离胆固醇无法被转运至其他细胞器而造成胆固醇在溶酶体腔中的积累, 细胞内脂质水平的失衡影响到细胞膜结构异常, 导致自噬溶酶体形成受阻, 细胞膜完整性被破坏及线粒体功能障碍等, 最终影响细胞的自我清理能力、钙稳态失衡和一系列的氧化应激反应造成细胞损伤或是神经元的死亡^[62]。临床表现主要包括内脏、神经、精神三个方面, 如脾脏肿大、共济失调、精神分裂症样症状及认知功能减退等症状。NPC目前尚无有效的治疗方法, 美格鲁特是唯一在欧洲等一些国家批准用于治疗该疾病的特效药, 可稳定改善NPC患者的神经系统症状^[63-65]。

3.3.2 肾上腺脑白质营养不良 肾上腺脑白质营养不良(x-adrenoleukodystrophy, X-ALD)是一种X染色体连锁疾病, 由编码过氧化物酶体膜转运蛋白——ATP结合盒转运蛋白D1(ATP binding cassette transporter D1, ABCD1)的基因突变所致。以往对该疾病的分子机制研究尚未明确, 一种理论认为, 该疾病是由于过氧化物酶体脂肪酸 β 氧化功能紊乱所致。胆固醇由

溶酶体向过氧化物酶体转运机制的发现为该疾病的分子机制提供了一个新的解释, 即细胞内胆固醇通过溶酶体-过氧化物酶体膜接触(lysosome-peroxisome membrane contacts, LPMC)实现从溶酶体到过氧化物酶体的转运, ABCD1被破坏影响到LPMC的形成进而导致胆固醇运输受阻, 造成胆固醇积累现象, 特别表现在中枢神经系统及肾上腺中。该机制的发现可能为X-ALD这种疾病提供一个治疗的新方向^[20]。

4 结语与展望

胆固醇在细胞内具有重要的多种多样的生理作用, 是细胞生命活动不可缺少的重要组分, 因而其细胞内含量需得到严格而精密的调控。然而, 胆固醇的自身合成障碍(如胆固醇合成酶基因缺陷)、运输异常(如细胞内转运异常和血液内输运异常)以及吸收或者排泄异常等代谢途径的异常, 都会对细胞胆固醇的含量产生影响, 从而产生各种胆固醇代谢异常相关疾病。研究和明确胆固醇在这些疾病中的病理作用, 对这些相关疾病的防治具有重要而积极的意义。随着科学研究不断发展, 相关的理论有时也会出现变化。例如, 虽然之前人们认为, 饮食上过多摄入胆固醇会增加血脂浓度, 从而增加动脉粥样硬化症的风险, 然而, 越来越多的证据表明, 限制胆固醇的饮食摄入并不能显著影响血液胆固醇水平(只是轻微影响, 但不显著, 这也是《美国膳食指南》取消胆固醇摄入限制的原因^[66-67])。《美国膳食指南》虽然取消了每天300毫克胆固醇摄入的限制, 但是并不代表建立健康饮食模式时胆固醇不再重要, 而是明确指出“在保持饮食健康的前提下, 胆固醇吃得越少越好”。食源性胆固醇之所以不会显著影响血脂含量, 可能是由于影响胆固醇浓度的主要原因是其内源性合成而非食源性摄入所致。尽管可能不需要限定每天摄入胆固醇的数量, 仍然有明确的证据证明, 过量的饱和脂肪酸和近年来更为应用的反式脂肪酸的摄入, 仍然是导致血脂升高的重要诱导因素, 尽管其影响机制尚未明确^[68-69]。其他与胆固醇代谢异常相关的疾病的发病机制, 也有可能根据相关理论和临床科学研究的进步而有所更新, 因此需要及时总结相关成果。

总之, 无论是何种胆固醇代谢异常相关疾病, 治疗的主要目标无疑都是恢复胆固醇的细胞正常水平, 维持其平衡才是健康机体的正确需要。

参考文献 (References)

- 1 Lange Y, Ye J, Rigney M, Steck TL. Regulation of endoplasmic reticulum cholesterol by plasma membrane cholesterol. *J Lipid Res* 1999; 40(12): 2264-70.
- 2 Liscum L, Munn NJ. Intracellular cholesterol transport. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1438(1): 19-37.
- 3 Ishibashi S, Schwarz M, Frykman PK, Herz J, Russell DW. Disruption of cholesterol 7 α -hydroxylase gene in mice. I. Postnatal lethality reversed by bile acid and vitamin supplementation. *J Biol Chem* 1996; 271(30): 18017-23.
- 4 柳童斐, 宋保亮. 胆固醇合成途径的负反馈调控机制. *中国细胞生物学报* (Liu Tongfei, Song Baoliang. Mechanisms of Negative Feedback Regulation of Cholesterol Biosynthesis. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2013; 35(4): 401-9.
- 5 Pucadyil TJ, Chattopadhyay A. Role of cholesterol in the function and organization of G-protein coupled receptors. *Prog Lipid Res* 2006; 45(4): 295-333.
- 6 Lum L, Beachy PA. The Hedgehog response network: sensors, switches, and routers. *Science* 2004; 304(5678): 1755-9.
- 7 Ingham PW, McMahon AP. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles. *Genes Dev* 2001; 15(23): 3059-87.
- 8 Huang P, Nedelcu D, Watanabe M, Jao C, Kim Y, Liu J, Salic A. Cellular cholesterol directly activates smoothened in Hedgehog signaling. *Cell* 2016; 166(5): 1176-87.
- 9 Xiao X, Tang JJ, Peng C, Wang Y, Fu L, Qiu ZP, *et al.* Cholesterol modification of smoothened is required for hedgehog signaling. *Mol Cell* 2017; 66(1): 154-62.
- 10 芦秀丽, 曹向宇, 刘剑利, 侯芳芳, 刘振青, 高 兵. 神经细胞中胰岛素样生长因子1受体在胞膜窖的定位. *细胞生物学杂志* (Lu Xiuli, Cao Xiangyu, Liu Jianli, Hou Fangfang, Liu Zhenqing, Gao Bing. Localization of insulin-like growth factor I receptor in caveolae of neuronal cells. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2009; 31(2): 236-42.
- 11 Orr G, Hu D, Ozcelik S, Opresko LK, Wiley HS, Colson SD. Cholesterol dictates the freedom of EGF receptors and HER2 in the plane of the membrane. *Biophys J* 2005; 89(2): 1362-73.
- 12 Lin CY, Huang JY, Lo LW. Exploring *in vivo* cholesterol-mediated interactions between activated EGF receptors in plasma membrane with single-molecule optical tracking. *BMC Biophys* 2015; 9(1): 1-11.
- 13 Lu X, Liu J, Hou F, Liu Z, Cao X, Seo H, *et al.* Cholesterol induces pancreatic β cell apoptosis through oxidative stress pathway. *Cell Stress Chaperones* 2011; 16(5): 539-48.
- 14 吴加华. 胆固醇对胰岛 β -细胞的损害及GLP-1类似物的保护作用(硕士论文). 浙江大学(Protective effect of GLP-1 analogue on the damage of cholesterol in pancreatic β -cell. Zhejiang University), 2013.
- 15 De MP, Payré B, Boubekour N, Bertrand-Michel J, Tercé F, Silvente-Poirot S, *et al.* Ligands of the antiestrogen-binding site induce active cell death and autophagy in human breast cancer cells through the modulation of cholesterol metabolism. *Cell Death Differ* 2009; 16(10): 1372-84.
- 16 Cheng J, Ohsaki Y, Tauchi-Sato K, Fujita A, Fujimoto T. Cholesterol depletion induces autophagy. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351(1): 246-52.
- 17 Pluhackova K, Gahbauer S, Kranz F, Wassenaar TA, Böckmann RA. Dynamic cholesterol-conditioned dimerization of the G protein coupled chemokine receptor type 4. *PLoS Comput Biol* 2016; 12(11): e1005169.
- 18 王丽娟, 宋保亮. 小肠胆固醇吸收的研究进展. *生命的化学* (Wang Lijuan, Song Baoliang. The research perspective of intestinal cholesterol absorption. *Chemistry of Life*) 2014; 34(3): 318-28.
- 19 Kwon HJ, Abimosleh L, Wang ML, Deisenhofer J, Goldstein JL, Brown MS, *et al.* Structure of n-terminal domain of NPC1 reveals distinct subdomains for binding and transfer of cholesterol. *Cell* 2010; 137(7): 1213-24.
- 20 Chu BB, Liao YC, Qi W, Xie C, Du X, Wang J, *et al.* Cholesterol transport through lysosome-peroxisome membrane contacts. *Cell* 2015; 161(2): 291-306.
- 21 黄 勋. 细胞内胆固醇运输. *生命的化学* (Huang Xun. Intra-cellular cholesterol trafficking. *Chemistry of Life*) 2014; 34(3): 346-53.
- 22 Mehta V, Tzima E. Cardiovascular disease: A turbulent path to plaque formation. *Nature* 2016; 540(7634): 531-2.
- 23 Heinecke JW. The HDL proteome: a marker and perhaps mediator of coronary artery disease. *J Lipid Res* 2009; 50 Suppl: S167-71.
- 24 Calabresi L, Gomaschi M, Franceschini G. High-density lipoprotein quantity or quality for cardiovascular prevention. *Curr Pharm Des* 2010; 16(13): 1494-503.
- 25 Tall AR, Jiang XC, Luo Y, Silver D. 1999 George Lyman Duff memorial lecture: lipid transfer proteins, HDL metabolism, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(5): 1185-8.
- 26 Jessup W, Gelissen IC, Gaus K, Kritharides L. Roles of ATP binding cassette transporters A1 and G1, scavenger receptor BI and membrane lipid domains in cholesterol export from macrophages. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17(3): 247-57.
- 27 Favari E, Calabresi L, Adorni MP, Jessup W, Simonelli S, Franceschini G, *et al.* Small discoidal pre-beta1 HDL particles are efficient acceptors of cell cholesterol via ABCA1 and ABCG1. *Biochemistry* 2009; 48(46): 11067-74.
- 28 Ji Y, Wang N, Ramakrishnan R, Sehayek E, Huszar D, Breslow JL, *et al.* Hepatic scavenger receptor BI promotes rapid clearance of high density lipoprotein free cholesterol and its transport into bile. *J Biol Chem* 1999; 274(274): 33398-402.
- 29 Tanigawa H, Billheimer JT, Tohyama J, Fuki IV, Ng DS, Rothblat GH, *et al.* Lecithin: cholesterol acyltransferase expression has minimal effects on macrophage reverse cholesterol transport *in vivo*. *Circulation* 2009; 120(2): 160-9.
- 30 Calabresi L, Gomaschi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(10): 1724-31.
- 31 Kontush A. HDL-mediated mechanisms of protection in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2014; 103(3): 341-9.
- 32 Ossoli A, Pavanello C, Calabresi L. High-density lipoprotein, lecithin: cholesterol acyltransferase, and atherosclerosis. *Endocrinol Metab* 2016; 31(2): 223-9.
- 33 Tall AR, Yvan-Charvet L, Terasaka N, Pagler T, Wang N. HD, ABC transporters, and cholesterol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis. *Cell Metab* 2008; 7(5): 365-75.
- 34 Min HK, Kapoor A, Fuchs M, Mirshahi F, Zhou H, Maher J. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab* 2012; 15(5): 665-74.
- 35 Li N, Zhou ZS, Shen Y, Xu J, Miao HH, Xiong Y, *et al.* Inhibition of the SREBP pathway suppresses hepatocellular carcinoma by repressing inflammation in mice. *Hepatology* 2017; 65(6): 1936-47.
- 36 Yang W, Bai Y, Xiong Y, Zhang J, Chen S, Zheng X, *et al.*

- Potentiating the antitumour response of CD8⁺ T cells by modulating cholesterol metabolism. *Nature* 2016; 531(7596): 651-5.
- 37 Boussicault L, Alves S, Lamazière A, Planques A, Heck N, Moumné L. CYP46A1, the rate-limiting enzyme for cholesterol degradation, is neuroprotective in Huntington's disease. *Brain* 2016; 139(3): 953-70.
 - 38 Moreira PI, Zhu X, Liu Q, Honda K, Siedlak SL, Harris PL, *et al.* Compensatory responses induced by oxidative stress in Alzheimer disease. *Biol Res* 2006; 39(1): 7-13.
 - 39 Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Cellesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57(10): 1439-43.
 - 40 Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356(9242): 1627-31.
 - 41 Yanagisawa K. Cholesterol and pathological processes in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2002; 70(3): 361-6.
 - 42 Dietschy JM, Turley SD. Cholesterol metabolism in the brain. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(2): 105-12.
 - 43 Scalco MZ, van Reekum R. Prevention of Alzheimer disease. Encouraging evidence. *Can Fam Physician* 2006; 52: 200-7.
 - 44 Cecchi C, Rosati F, Pensalfini A, Formigli L, Nosi D, Liguri G, *et al.* Seladin-1/DHCR24 protects neuroblastoma cells against Abeta toxicity by increasing membrane cholesterol content. *J Cell Mol Med* 2008; 12(5B): 1990-2002.
 - 45 Waterham HR, Koster J, Romeijn GJ, Hennekam RC, Vreken P, Andersson HC, *et al.* Mutations in the 3beta-hydroxysterol Delta24-reductase gene cause desmosterolosis, an autosomal recessive disorder of cholesterol biosynthesis. *Am J Hum Genet* 2001; 69(4): 685-94.
 - 46 Di Stasi D, Vallacchi V, Campi V, Ranzani T, Daniotti M, Chiodini E, *et al.* DHCR24 gene expression is upregulated in melanoma metastases and associated to resistance to oxidative stress-induced apoptosis. *Cancer* 2005; 115: 224-30.
 - 47 侯芳芳, 刘振青, 刘剑利, 曹向宇, 高兵, 芦秀丽. 24-脱氢胆固醇还原酶DHCR24的研究进展. *中国细胞生物学学报* [Hou Fangfang, Liu Zhenqing, Gao Bing, Lu Xiuli. Progress in study on 3β-hydroxysteroid-Δ24 reductase (DHCR24). *Chinese Journal of Cell Biology*] 2010; 32(6): 942-50.
 - 48 Lu X, Kambe F, Cao X, Yoshida T, Ohmori S, Murakami K, *et al.* DHCR24-knockout embryonic fibroblasts are susceptible to serum withdrawal-induced apoptosis because of dysfunction of caveolae and insulin-Akt-Bad signaling. *Endocrinology* 2006; 147(6): 3123-32.
 - 49 Lu X, Jia D, Zhao C, Wang W, Liu T, Chen S, *et al.* Recombinant adenovirus-mediated overexpression of 3β-hydroxysteroid-Δ24 reductase. *Neural Regen Res* 2014; 9(5): 504-12.
 - 50 Huang P, Nedelcu D, Watanabe M, Jao C, Kim Y, Liu J, *et al.* Cellular cholesterol directly activates smoothened in hedgehog signaling. *Cell* 2016; 166(5): 1176.
 - 51 宋力, 孟英韬. Smith-Lemli-Opitz综合征研究进展. *中华儿科杂志* (Song Li, Meng Yingtao. Research progress of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Chinese Journal of Pediatrics*) 2009; 47(11): 842-5.
 - 52 李曼. 遗传性胆固醇合成缺陷性疾病的病理生理研究——史-伦-奥三氏综合征(博士论文). 山东大学(Pathophysiological study of hereditary cholesterol synthesis defective diseases—Smith-Lemli-Opitz syndrome, SLOS. Shangdong University), 2008.
 - 53 Valencia A, Rajadurai AA, Kochevar I. 7-dehydrocholesterol enhances ultraviolet A-induced oxidative stress in keratinocytes: roles of NADPH oxidase, mitochondria, and lipid rafts. *Free Radic Biol Med* 2006; 41(11): 1704-18.
 - 54 Korade Z, Xu L, Mirnics K, Porter NA. Lipid biomarkers of oxidative stress in a genetic mouse model of smith-lemli-opitz syndrome. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36(1): 113-22.
 - 55 Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, *et al.* Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Arch Intern Med* 1992; 152(7): 1490-500.
 - 56 Fiedorowicz JG, Coryell WH. Cholesterol and suicide attempts: a prospective study of depressed inpatients. *Psychiatry Res* 2007; 152(1): 11-20.
 - 57 Fiedorowicz JG, Haynes WG. Cholesterol, mood, and vascular health: Untangling the relationship: Does low cholesterol predispose to depression and suicide, or vice versa? *Curr Psychiatr* 2010; 9(7): 17-A.
 - 58 Golomb BA. Cholesterol and violence: is there a connection? *Ann Intern Med* 1998; 128(6): 478-87.
 - 59 Ösby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(9): 844-50.
 - 60 Lester D. Serum cholesterol levels and suicide: a meta-analysis. *Suicide Life Threat Behavior* 2002; 32(3): 333-46.
 - 61 Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller DD, Haynes WG. Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2008; 20(3): 131-7.
 - 62 任守臣, 高宝勤. 尼曼匹克病C型诊疗新进展. *中国当代儿科杂志* (Ren Shouchen, Gao Baoqin. Research advances in diagnosis and therapy of Niemann-Pick disease type C. *Chin J Contemp Pediatr*) 2015; 17(5): 533-8.
 - 63 Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, *et al.* Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease Type C. *J Child Neurol* 2010; 25(3): 300-5.
 - 64 Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, *et al.* Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease Type C: long-term data from a clinical trial. *Mol Gen Metab* 2010; 99(4): 351-7.
 - 65 Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol* 2007; 6(9): 765-72.
 - 66 Ginsberg HN, Karmally W, Siddiqui M, Holleran S, Tall AR, Rumsey SC, *et al.* A dose-response study of the effects of dietary cholesterol on fasting and postprandial lipid and lipoprotein metabolism in healthy young men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(4): 576-86.
 - 67 Baumgartner S, Kelly ER, van der Made S, Berendschot TT, Husche C, Lütjohann D, *et al.* The influence of consuming an egg or an egg-yolk buttermilk drink for 12 wk on serum lipids, inflammation, and liver function markers in human volunteers. *Nutrition* 2013; 29(10): 1237-44.
 - 68 Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey SG. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6(6): CD011737.
 - 69 Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans-fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1601-13.