

本文引文格式:罗泳林,叶洁梅,韦雪芹,等.脂质代谢与淋巴瘤因果关联的遗传学证据:大颗粒低密度脂蛋白的保护作用[J].右江民族医学院学报,2026,48(1):42-48.

【论著与临床报道】

脂质代谢与淋巴瘤因果关联的遗传学证据: 大颗粒低密度脂蛋白的保护作用

罗泳林¹,叶洁梅^{2,3},韦雪芹³,冀火金¹,叶茵欣¹,覃炜玲¹,李军¹,张欣平¹

1. 广西梧州市红十字会医院医学检验科,广西 梧州 543002;
2. 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室/广西区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室,广西 南宁 530021;
3. 广西梧州市红十字会医院综合实验室,广西 梧州 543002)

摘要:目的 本研究通过双样本孟德尔随机化方法,评估大颗粒低密度脂蛋白总脂质(TL-LDL)与弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)风险的因果关系,并验证其抗炎/抗氧化机制。方法 利用欧洲人群全基因组关联研究(GWAS)数据(26个SNPs, $F > 10$),结合梧州市红十字会医院73例初治DLBCL患者临床数据,以LDL-C/ApoB(K_1)和HDL-C/TG(K_2)为TL-LDL表型代理指标,分析其与C反应蛋白(CRP)、超氧化物歧化酶(SOD)、乳酸脱氢酶(LDH)及国际预后指数(IPI)的关联。结果 TL-LDL升高显著降低DLBCL风险($IVW: OR = 0.4907, 95\% CI: 0.3369 \sim 0.7148, P = 0.0002$);质量控制证实结果稳健。临床分析显示: K_1 与CRP负相关($r = -0.41, P < 0.01$)、与SOD正相关($r = 0.33, P < 0.01$); K_2 与SOD正相关($r = 0.32, P < 0.01$)。SOD升高与高危IPI风险降低独立相关($OR = 0.975, P = 0.005$),而CRP、LDH升高与高危IPI风险升高相关($OR = 1.014, 1.002; P < 0.05$)。结论 TL-LDL对DLBCL具因果保护作用,其机制可能通过抗炎、抗氧化通路实现。

关键词:孟德尔随机化;脂蛋白类,LDL;淋巴瘤,大B细胞弥漫性;脂质代谢;因果关系

中图分类号:R733.4 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2026)01-0042-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.01.008

Genetic evidence for the causal association between lipid metabolism and lymphoma: the protective role of large low-density lipoprotein particles

LUO Yonglin¹, YE Jiemei^{2,3}, WEI Xueqin³, JI Huojin¹,
YE Yinxin¹, QIN Weiling¹, LI Jun¹, ZHANG Xinping¹

1. Department of Clinical Laboratory, Wuzhou Red Cross Hospital, Wuzhou 543002, Guangxi, China;
2. Key Laboratory for Early Prevention and Treatment of Regional High-incidence Tumors, Ministry of Education/Guangxi Key Laboratory for Early Prevention and Treatment of Regional High-incidence Tumors, Nanning 530021, Guangxi, China;
3. Comprehensive Laboratory, Wuzhou Red Cross Hospital, Wuzhou 543002, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** This study aimed to evaluate the causal relationship between total lipids in large

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z-D20241600);梧州市卫生健康委员会科研课题资助项目(WZWS-H2023016);广西自然科学基金资助项目(2023GXNSFAA026139)

第一作者:罗泳林,副主任医师,研究方向:肿瘤免疫,E-mail:heredity@163.com

通讯作者:叶洁梅,博士,主治医师,研究方向:肿瘤临床与基础研究,E-mail:296161171@qq.com

low-density lipoprotein particles (TL-LDL) and the risk of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) using a two-sample Mendelian randomization approach, and to verify its anti-inflammatory/antioxidant mechanisms.

Methods Utilizing GWAS data from a European population (26 SNPs, $F > 10$) combined with clinical data from 73 newly diagnosed DLBCL patients at Wuzhou Red Cross Hospital, LDL-C/ApoB (K_1) and HDL-C/TG (K_2) were used as phenotypic proxies for TL-LDL. The associations between these proxies and C-reactive protein (CRP), superoxide dismutase (SOD), lactate dehydrogenase (LDH), and the International Prognostic Index (IPI) were analyzed. **Results** Elevated TL-LDL significantly reduced the risk of DLBCL (IVW: $OR = 0.4907$, 95% $CI : 0.3369 - 0.7148$, $P = 0.0002$); quality control confirmed the robustness of the results. Clinical analysis revealed that K_1 was negatively correlated with CRP ($r = -0.41$, $P < 0.01$) and positively correlated with SOD ($r = 0.33$, $P < 0.01$); K_2 was positively correlated with SOD ($r = 0.32$, $P < 0.01$). Elevated SOD was independently associated with a reduced risk of high-risk IPI ($OR = 0.975$, $P = 0.005$), while elevated CRP and LDH were associated with an increased risk of high-risk IPI ($OR = 1.014$, 1.002 ; $P < 0.05$).

Conclusion TL-LDL has a causal protective effect against DLBCL, likely mediated through anti-inflammatory and antioxidant pathways; clinical data support its biological plausibility.

Key words: Mendelian randomization; lipoproteins, LDL; lymphoma, diffuse, large B-cell; lipid metabolism; causality

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large b-cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤中最常见的亚型^[1-2]。尽管近年来治疗策略取得了显著进展, DLBCL 的发病机制仍未完全阐明,部分患者的预后仍然不佳^[3-5]。脂质代谢在多种癌症的发生与发展中扮演了重要角色^[6-8]。然而,目前关于大颗粒低密度脂蛋白总脂质(total lipids in large LDL, TL-LDL)与 DLBCL 风险之间关系的研究相对有限,且观察性研究难以避免混杂因素的影响,无法提供因果关系的直接证据。孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)是一种利用遗传工具变量(single nucleotide polymorphism, SNP)来评估暴露与结局之间因果关系的统计方法。由于遗传变异在分配时具有随机性,不易受到传统观察性研究中的混杂因素和反向因果关系的影响,MR 方法为复杂暴露因子(如脂质水平)与疾病(如 DLBCL)的因果推断提供了强有力的工具^[9]。本研究旨在通过双样本孟德尔随机化(Two-sample Mendelian Randomization, TSMR)方法,评估 TL-LDL 与 DLBCL 风险之间的遗传因果关系。这不仅为 DLBCL 的病因学研究提供新的遗传学证据,也为未来探索脂质代谢相关的预防和治疗策略提供重要线索。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究采用 TSMR 方法,评估 TL-LDL 与 DLBCL 之间的遗传因果关系。TSMR 利用来自不同独立样本的全基因组关联研究(Genome-Wide Association Study, GWAS)数据,评估暴露与结局之间的因果关系,有效避免单样本 MR 方法可能产生的偏倚。

1.2 数据来源 暴露数据为 TL-LDL (ID: met-c-

883), GWAS 数据来源于 KETTUNEN J 等^[10]发表的一项 Meta 分析,该研究共纳入 24 925 名欧洲人,包含 11 820 652 个 SNP。结局数据为 DLBCL (ID: finn-b-C3_DLBCL), GWAS 数据来源于芬兰基因联盟,共纳入 218 792 名欧洲人,包含 16 380 466 个 SNP。

1.3 工具变量筛选 在 MR 分析中,工具变量(instrumental variables, IVs)的选择需要满足以下 3 个假设:相关性假设,工具变量与暴露显著相关($P < 5 \times 10^{-8}$, $F > 10$);独立性假设,工具变量独立于暴露与结局之间的混杂因素;排除性假设,工具变量仅通过暴露变量影响结局,而非通过其他路径。计算 TL-LDL 每个 SNP 的 F 值, $F > 10$ 定义为强工具变量将被纳入分析, $F < 10$ 定义为弱工具变量将被剔除,以确保工具变量与 TL-LDL 强相关^[11]。

1.4 MR 分析 本研究采用 5 种方法来评估因果关联的稳健性:逆方差加权法(Inverse Variance Weighted, IVW)、MR-Egger 回归、加权中位数法(Weighted Median)、简单模式法(Simple Mode)和加权模式法(Weighted Mode)。

1.5 质量控制 异质性检验通过 Cochrane's Q 检验评估工具变量间效应的不一致性^[12]。水平多效性检验使用 MR-Egger 回归、MR-PRESSO 分析,评估工具变量的多效性^[13]。敏感性分析通过 Leave-One-Out (LOO)方法逐一移除工具变量,重新计算因果效应,检验结果的稳健性^[14]。所有统计分析均在 R 语言(4.3.3 版本)中完成,使用 TwoSampleMR 和 MR-PRESSO 包进行因果估计和检验,显著性水平设置为 $P < 0.05$ 。

1.6 临床数据验证 本研究纳入梧州市红十字会医

院 2020 年 9 月至 2025 年 4 月确诊的 73 例初治 DLBCL 患者,男 36 例(49.32%),女 37 例(50.68%),年龄(55.67±14.29)岁,国际预后指数(IPI)3~5 分 24 例(32.88%)。纳入标准:病理确诊、治疗前完成血脂及炎症/氧化指标检测;排除标准:合并其他恶性肿瘤、严重肝肾功能不全、近 3 个月使用调脂或免疫调节药物。定义两个 TL-LDL 的代理指标: $K_1 = LDL-C/ApoB$,该比值升高反映单位 LDL 颗粒携带更多胆固醇,物理上对应大而疏松的 LDL 颗粒; $K_2 = HDL-C/TG$,该比值升高反映胰岛素敏感状态,在代谢表型研究与 TL-LDL 表型高度共现(见下文; K_1 与超氧化物歧化酶(SOD)正相关、与 C 反应蛋白(CRP)负相关; K_2 与 SOD 正相关)^[15-16]。主要分析:①机制关联: K_1/K_2 与 CRP、SOD 的 Pearson 相关;②预后关联:乳酸脱氢酶(LDH)、SOD、CRP 与高危 IPI(3~5 分)的二元 Logistic 回归($P < 0.05$ 为显著)。所有临床数据分析使用 R 语言(4.5.1 版本)完成。

2 结果

2.1 工具变量数据特征 在 GWAS 数据中选出 26

个与 TL-LDL 显著相关的 SNP($P < 5 \times 10^{-8}$),并计算了 F 值以验证工具变量的强度。筛选后的 F 值范围为 32.0884~568.8739,所有 F 均 > 10 ,避免了弱工具变量偏倚,满足相关性假设。经过连锁不平衡(LD)筛选($r^2 < 0.001, kb = 10\ 000$)和排除与混杂因素相关的 SNP 后,最终保留了这 26 个工具变量用于后续的 TSMR。

2.2 TSMR 使用 5 种方法评估 TL-LDL(暴露)与 DLBCL(结局)之间的因果关系。IVW 显示 TL-LDL 与 DLBCL 风险显著负相关($OR = 0.4907, 95\% CI : 0.3369 \sim 0.7148, P = 0.0002$)。加权中位数法也支持类似的因果关系($OR = 0.4659, 95\% CI : 0.2683 \sim 0.8091, P = 0.0067$)。MR-Egger 回归显示效应方向一致,结果表明负相关性($OR = 0.4288, 95\% CI : 0.2344 \sim 0.7846, P = 0.0112$)。简单模式法未达到统计学显著性($OR = 0.7682, 95\% CI : 0.3264 \sim 1.8079, P = 0.5514$)。加权模式法呈显著性统计学差异($OR = 0.5184, 95\% CI : 0.2950 \sim 0.9110, P = 0.0311$)。见表 1、图 1、图 2。

表 1 5 种 MR 方法估算 TL-LDL 对 DLBCL 发病风险的因果效应

暴露	结局	方法	nSNP	b	OR	95% CI	P
TL-LDL	DLBCL	MR Egger	26	-0.8467	0.4288	0.2344~0.7846	0.0112
		Weighted median		-0.7638	0.4659	0.2683~0.8091	0.0067
		IVW		-0.7118	0.4907	0.3369~0.7148	0.0002
		Simple mode		-0.2637	0.7682	0.3264~1.8079	0.5514
		Weighted mode		-0.6570	0.5184	0.2950~0.9110	0.0311

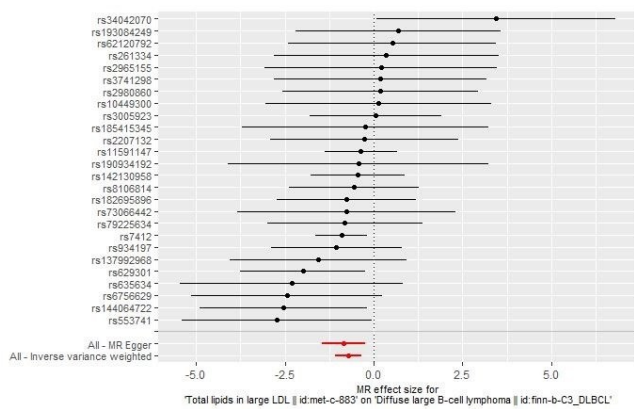


图 1 单核苷酸多态性及总体孟德尔随机化效应森林图

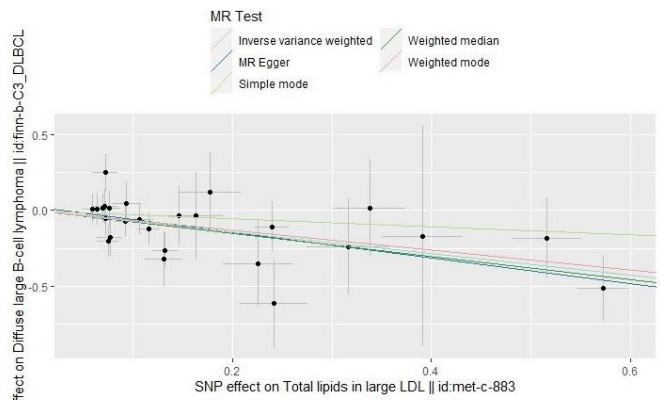


图 2 单核苷酸多态性对暴露(TL-LDL 总脂质)与结局(DLBCL)效应的散点图

2.3 质量控制 实施一系列统计方法来确保结果的稳健性和可靠性。首先,通过异质性检验,包括 IVW 检验($Q = 20.7066, P = 0.7089$)和 MR-Egger 回归($Q = 20.3938, P = 0.6742$);这些检验结果表明数据之间不存在显著的异质性。此外,漏斗图的对称分布(见图

3)进一步支持了这一结论。其次,为了评估多效性的影响,采用 MR-Egger intercept 方法($egger intercept = 0.0244, P = 0.5812$),结果表明不存在显著的水平多效性。此外,MR-PRESSO 分析也未检测到显著异常值,支持了因果关系估计的稳健性。最后,通过

Leave-One-Out(LOO)敏感性分析方法逐一排除每个 SNP 后重新计算因果效应,结果表明无 SNP 对总体效

应估计产生显著影响,分析结果稳健(见图 4)。

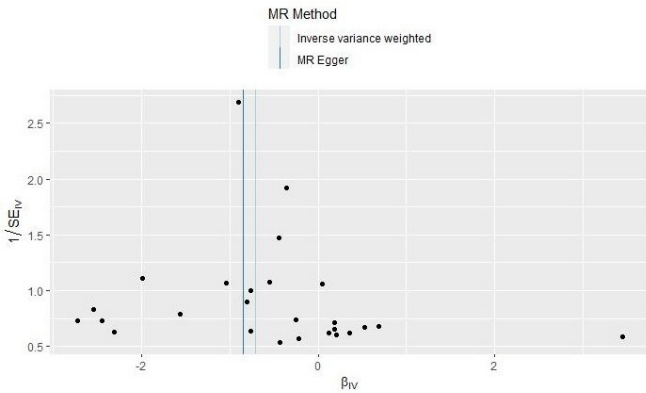


图 3 评估定向多效性的漏斗图

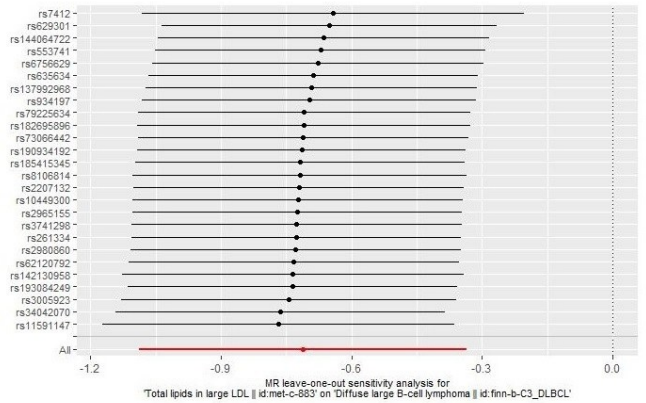


图 4 留一法敏感性分析图

2.4 临床数据验证结果 共纳入 73 例初治 DLBCL 患者, K_1 、 K_2 与主要机制指标和预后指标的关联, 图 5、图 6 及表 2 所示; K_1 与 CRP 呈显著负相关 ($r = -0.41, P < 0.01$), 与 SOD 呈显著正相关 ($r = 0.33, P < 0.01$); K_2 与 SOD 亦呈正相关 ($r = 0.32, P < 0.01$); 单因素 Logistic 回归显示, SOD 每升高 1 U/mL, 患者属于高危 IPI 组的风险降低 2.5% ($OR = 0.975, 95\% CI : 0.958 \sim 0.993, P = 0.005$); CRP 每

升高 1 mg/L, 高危 IPI 风险增加 1.4% ($OR = 1.014, 95\% CI : 1.001 \sim 1.027, P = 0.034$); LDH 每升高 1 IU/L, 高危 IPI 风险亦显著增加 0.2% ($OR = 1.002, 95\% CI : 1.000 \sim 1.003, P = 0.045$)。尽管 K_1 与 K_2 本身未与 IPI 评分等级达统计学显著关联 ($P > 0.05$), 但其与 SOD/CRP 的强关联, 结合 SOD/CRP 与 IPI 的独立关联, 共同构建了“TL-LDL-抗炎/抗氧化-降低疾病负荷”的间接证据链。

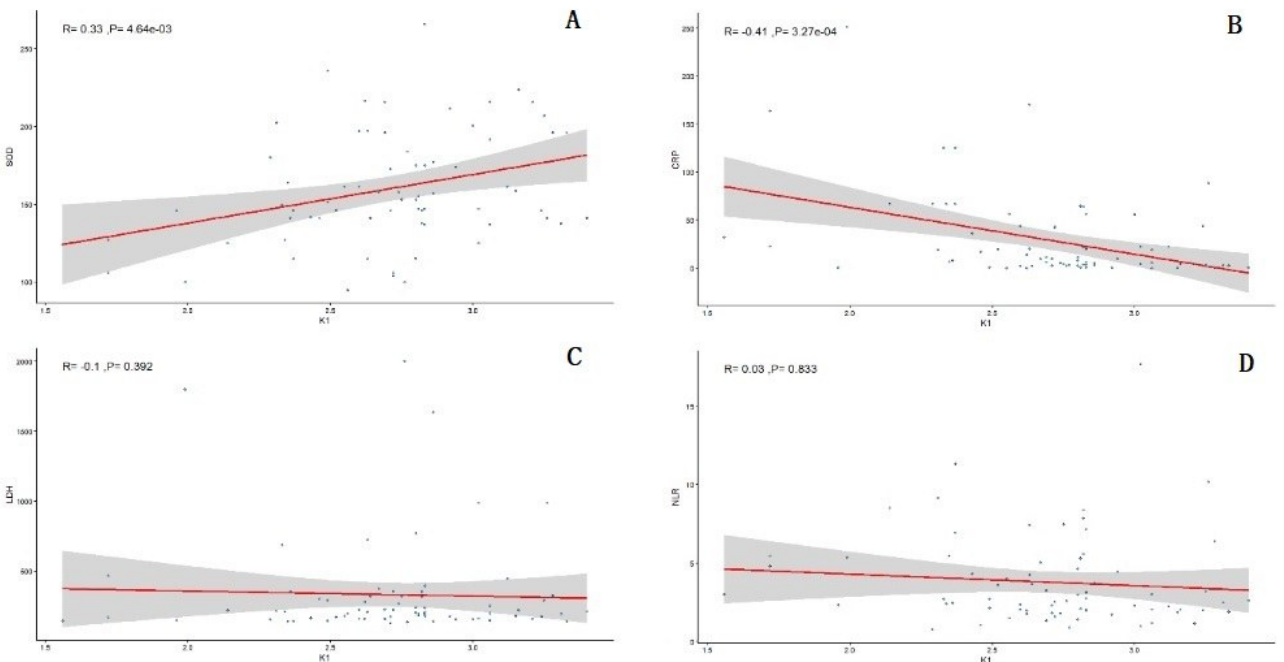


图 5 73 例初治 DLBCL 患者中 LDL-C/ApoB 比值(K_1)与 SOD、CRP、LDH 及 NLR 的相关性

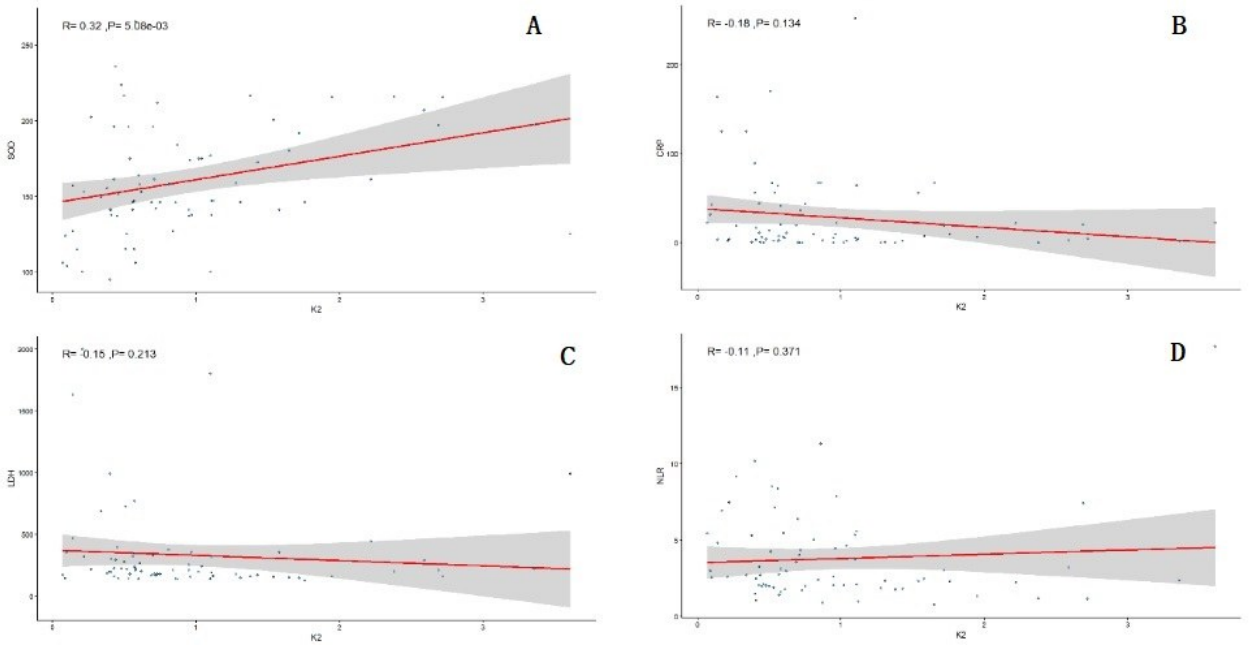


图 6 73 例初治 DLBCL 患者中 HDL-C/TG 比值(K_2)与 SOD、CRP、LDH 及 NLR 的相关性

表 2 初治 DLBCL 患者临床指标对 IPI 状态的单因素 Logistic 回归分析

变量	OR	95% CI	P
K_1	1.358	0.362~5.093	0.650
K_2	0.876	0.447~1.173	0.698
LDH	1.002	1.000~1.003	0.045
SOD	0.975	0.958~0.993	0.005
CRP	1.014	1.001~1.027	0.034
NLR	1.158	0.971~1.381	0.102

注: IPI 状态按评分二分类, 0~2 分为低危(赋值 0), 3~5 分为高危(赋值 1); LDH 作为连续变量纳入分析(单位: IU/L)。

3 讨论

本研究采用 TSMR 方法发现, TL-LDL 的增加与 DLBCL 风险的降低呈负相关, 表明这一脂质组分可能对这种恶性肿瘤的发生发展具有潜在的保护作用。提供了遗传学证据验证 TL-LDL 水平与 DLBCL 风险之间可能存在因果关系, 增进了对脂质代谢与淋巴瘤发生之间潜在生物学机制的认识。越来越多的研究表明脂质代谢与癌症风险之间存在相关性。然而, TL-LDL 在淋巴瘤发生发展中的作用尚未充分探索。ZHANG Z H 等^[17]的一项研究表明, 血清中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度与肝癌风险呈负相关。相比之下, 血清中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平与肝癌风险之间未发现显著相关性。在淋巴瘤的背景下, 脂质的作用一直被忽视。本研究提示 TL-LDL 这一特定脂质组分对 DLBCL 可能具有保护作用。TL-LDL 与 DLBCL 风险之间的负相关可能通过几种复杂的生物学机制介

导。理解这些途径对于阐明脂质代谢, 特别是 LDL 颗粒中的脂质代谢如何影响淋巴瘤发生发展至关重要。TL-LDL 在调节免疫细胞功能方面至关重要。LDL 颗粒通过其脂质参与免疫信号和炎症反应, 这两个因素在癌症发病机制中至关重要。TL-LDL 水平的升高可能调节免疫系统的反应, 通过影响树突状细胞、巨噬细胞和 B 细胞等抗原呈递细胞(APCs)的功能实现免疫调节。LDL 中的脂质可以影响免疫细胞的分化和激活, 无论是促进还是抑制炎症细胞因子的释放^[18]。一些研究表明, LDL 水平的升高增强免疫系统识别和清除恶性细胞的能力, 从而防止癌症的发展^[19]。氧化 LDL 是炎症和氧化应激的已知贡献者^[20]。LDL 颗粒中的氧化脂质可以直接损伤内皮细胞, 促进促炎细胞因子的形成并改变免疫细胞功能。然而, TL-LDL 水平的升高可能减少这些颗粒的氧化修饰, 阻止它们的促炎效应。此外, 与较小较密的 LDL 颗粒相比, 大 LDL 颗粒更稳定、不易氧化, 这表明它们可能会降低身体的炎症环境^[21]。氧化应激和炎症的减少会降低允许淋巴瘤发展的遗传突变和免疫逃逸的可能性。

本研究临床数据在 DLBCL 患者中观察到, 反映大颗粒 LDL 表型的 K_1 (LDL-C/ApoB) 与系统性炎症标志物 CRP 呈显著负相关, 同时与内源性抗氧化酶 SOD 呈正相关。这一发现为 MR 结果中提出的“抗炎、抗氧化应激”机制提供了临床参考意义。既往研究表明^[15-16], 大颗粒 LDL 颗粒结构疏松、胆固醇酯含量高, 不易被氧化修饰, 因而较之小而密 LDL 具有更低的促炎潜能; 而 SOD 作为清除超氧阴离子的关键酶, 其水平升高可减轻氧化损伤、稳定 NF- κ B 等信号通

路,抑制肿瘤微环境中的慢性炎症驱动。本研究发现,SOD 水平升高与高危 IPI 风险降低独立相关,而 CRP 升高则与之正相关,提示这一“脂质-炎症-氧化-疾病负荷”轴在 DLBCL 中可能具有临床可测量的连续性。而 LDH 作为 DLBCL 指南推荐的核心预后指标,其水平升高亦与高危 IPI 显著相关($OR = 1.002$, $95\% CI : 1.000 \sim 1.003$, $P = 0.045$),进一步验证了本队列中 IPI 分层具有一定临床合理性,并为 SOD/CRP 的中介效应提供了外部效度支持。尽管受限于样本量, K_1/K_2 未直接与 IPI 显著关联,但上述中介路径的证据链在一定程度上支持 MR 验证生物学合理性。

本研究具有几个优势:首先,MR 的使用减少了在观察性研究中固有的常见偏倚,如逆向因果关系和混杂因素的同时验证因果关系。利用与 TL-LDL 相关的遗传变异可以绕过经常困扰传统流行病学的混杂因素^[9];其次,本研究使用的大规模 GWAS 数据集提高了统计效能,增强了估计的精确性^[22-24]。基于它们与暴露的关联,严格选择工具变量,进一步增强了结果的有效性。而包括水平多效性和异质性测试在内的敏感性分析,确认了 TL-LDL 与 DLBCL 之间观察到的关联的稳健性和可靠性。

尽管有这些优势,仍然存在几个方面的局限性:首先,GWAS 数据中的研究人群主要是欧洲后裔,这可能限制了本发现推广到其他种族的普遍性。未来仍需东亚人群特异性 GWAS 数据进一步验证;其次,虽然在 MR 分析中使用成熟可靠的统计学方法(例如,MR-intercept 和 MR-PRESSO)考察了多效性,但仍可能存在未测量的混杂因素或偏倚,这些因素可能影响结果。饮食习性、生活方式选择和环境暴露等因素可能与脂质代谢和淋巴瘤发生风险都有关联,没有直接纳入分析,它们的影响不能完全排除;最后,本研究依赖于与 TL-LDL 相关的遗传变异,而这些遗传变异的可用性可能会影响因果估计的精确性。尽管所使用的遗传工具与暴露因素密切相关,但进一步完善针对脂质亚型的遗传工具,可能会提高未来 MR 研究的分辨率。

参考文献:

- [1] CHAPUY B, STEWART C, DUNFORD A J, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 679-690.
- [2] LENZ G. Novel therapeutic targets in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *EJC Suppl*, 2013, 11(2): 262-263.
- [3] KOUMPIS E, PAPOUDOU-BAI A, PAPATHANASIOU K, et al. Unraveling the immune microenvironment in diffuse large B-cell lymphoma: prognostic and potential therapeutic implications[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(7): 7048-7064.
- [4] TAVAKKOLI M, BARTA S K. 2024 Update: advances in the risk stratification and management of large B-cell lymphoma[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(11): 1791-1805.
- [5] HILTON L K, SCOTT D W, MORIN R D. Biological heterogeneity in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Semin Hematol*, 2023, 60(5): 267-276.
- [6] FU Y, ZOU T T, SHEN X T, et al. Lipid metabolism in cancer progression and therapeutic strategies[J]. *MedComm*, 2021, 2(1): 27-59.
- [7] CHEN Y, ZHOU Y, REN R, et al. Harnessing lipid metabolism modulation for improved immunotherapy outcomes in lung adenocarcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(7): e008811.
- [8] BROADFIELD L A, PANE A A, TALEBI A, et al. Lipid metabolism in cancer: new perspectives and emerging mechanisms[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(10): 1363-1393.
- [9] SANDERSON E, GLYMOUR M M, HOLMES M V, et al. Mendelian randomization[J]. *Nat Rev Meth Primers*, 2022, 2: 6.
- [10] KETTUNEN J, DEMIRKAN A, WÜRTZ P, et al. Genome-wide study for circulating metabolites identifies 62 loci and reveals novel systemic effects of LPA[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11122.
- [11] RICHMOND R C, DAVEY SMITH G. Mendelian randomization: concepts and scope[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(1): a040501.
- [12] SHU M J, LI J R, ZHU Y C, et al. Migraine and ischemic stroke: a mendelian randomization study[J]. *Neurol Ther*, 2022, 11(1): 237-246.
- [13] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389.
- [14] ZHANG J. Mendelian randomization study implies causal linkage between telomere length and juvenile idiopathic arthritis in a European population[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 977-986.
- [15] XIAO L, ZHANG K R, WANG F, et al. The LDL-C/ApoB ratio predicts cardiovascular and all-cause mortality in the general population[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 104.
- [16] AYDIN F, MURAT B, MURAT S, et al. TG/HDL-C ratio as a superior diagnostic biomarker for coronary plaque burden in first-time acute coronary syndrome[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2025, 15(17): 2222.
- [17] ZHANG Z H, XU S C, SONG M X, et al. Association between blood lipid levels and the risk of liver cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Causes Control*, 2024, 35(6): 943-953.
- [18] GARCIA C, ANDERSEN C J, BLESSO C N. The role of

- lipids in the regulation of immune responses[J]. *Nutrients*, 2023, 15(18): 3899.
- [19] HALIMI H, FARJADIAN S. Cholesterol: an important actor on the cancer immune scene[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1057546.
- [20] DENG C F, ZHU N, ZHAO T J, et al. Involvement of LDL and ox-LDL in cancer development and its therapeutic potential[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 803473.
- [21] KATTOOR A J, GOEL A, MEHTA J L. LOX-1: regulation, signaling and its role in atherosclerosis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(7): 218.
- [22] WANG Y, LI Y, HAO M, et al. Robust reference powered association test of genome-wide association studies[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 319.
- [23] SLIM L, CHATELAIN C, AZENCOTT C A. Nonlinear post-selection inference for genome-wide association studies[J]. *Pac Symp Biocomput*, 2022, 27: 349-360.
- [24] CHANG T P, WEI J L, LIANG M, et al. A fast and powerful empirical Bayes method for genome-wide association studies[J]. *Animals*, 2019, 9(6): 305.

收稿日期: 2025-10-14; 修回日期: 2025-12-23

(本文编辑 钟琳)

(上接第 28 页)

- [29] TAKAESU Y, UTSUMI T, OKAJIMA I, et al. Psycho-social intervention for discontinuing benzodiazepine hypnotics in patients with chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2019, 48: 101214.
- [30] HAQUE A, POLCYN R, MATZELLE D, et al. New insights into the role of neuron-specific enolase in neuroinflammation, neurodegeneration, and neuroprotection[J]. *Brain Sci*, 2018, 8(2): 33.
- [31] SURESH K, SHANKAR V, CD D. Impact of REM sleep deprivation and sleep recovery on circulatory neuroinflammatory markers[J]. *Sleep Sci*, 2021, 14(1): 64-68.
- [32] 张雅旋, 郭瑞娟, 张寅, 等. 外周血 S100 钙结合蛋白、Hcy 及神经元特异性烯醇化酶水平与创伤性颅脑损伤患者颅内血肿吸收情况及认知功能的相关性分析[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2022, 42(10): 1421-1425.
- [33] WANG H R, GU Y Q, KHALID R, et al. Herbal medicines for insomnia through regulating 5-hydroxytryptamine receptors: a systematic review[J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21(7): 483-498.
- [33] 朱婉怡, 黄金玉, 梁杏杏, 等. 基于脑肠轴理论探讨针刺治疗帕金森病认知障碍的机制[J]. *中医药信息*, 2023, 40(12): 42-46.
- [34] 陈燕, 许晓丽, 陈亚萍, 等. 半夏秫米汤对失眠大鼠下丘脑 5-HT 介导的 cAMP/CREB/BDNF 通路的影响[J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(10): 10-14.
- [35] 胡裕洁, 杨国帅, 王淑玲, 等. 睡眠障碍相关认知障碍机制研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(24): 4793-4798.

收稿日期: 2025-09-24; 修回日期: 2025-11-27

(本文编辑 覃黎黎)