

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.06.003

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221025.0934.004.html\(2022-10-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221025.0934.004.html(2022-10-25))

## SLE 患者 SR-B I 受体胆固醇外流功能的变化及作用机制\*

朱星星<sup>1</sup>,寇艳婷<sup>2</sup>,原江水<sup>3</sup>,宋卫青<sup>3△</sup>

(1. 青岛大学青岛医学院, 山东青岛 266073; 2. 大连医科大学研究生院, 辽宁大连 116044; 3. 山东省青岛市市立医院检验科 266071)

**[摘要]** **目的** 探讨清道夫受体 B 类 I 型(SR-B I)介导的胆固醇外流途径在系统性红斑狼疮(SLE)患者中的变化及临床意义。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2021 年 10 月在青岛市市立医院就诊的门诊或住院 60 例 SLE 患者作为 SLE 组,选取同期性别、年龄相匹配的 51 例健康体检者为对照组。回顾性收集两组临床资料,构建 SR-B I 慢病毒 RNA 干扰重组载体,选取测序正确的质粒进行病毒包装后,用慢病毒感染 CHO 细胞抑制 SR-B I 表达;以去除载脂蛋白(Apo)B 的主要含高密度脂蛋白(HDL)的血浆为胆固醇接受体诱导 CHO 细胞胆固醇外流,计算胆固醇外流率,分析 SLE 患者 SR-B I 受体介导的胆固醇外流途径发生的变化。**结果** 与对照组比较,SLE 组预测动脉粥样硬化及发生心血管风险的相关指标——非高密度脂蛋白胆固醇(Non HDL-C)、动脉粥样硬化指数(AI)、血浆动脉粥样指数(AIP)及脂蛋白结合指数(LCI)明显升高( $P < 0.05$ );与 SLE 未合并心血管疾病患者比较,SLE 合并心血管疾病患者甘油三酯(TG)、AI 及 LCI 明显升高( $P < 0.05$ );与 CHO 细胞比较,各组 SR-B I 抑制表达的 CHO(CHO/SR-B I)细胞胆固醇外流率明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组比较,SLE 组 CHO、CHO/SR-B I 细胞胆固醇外流率明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。SLE 合并与未合并心血管疾病患者 CHO、CHO/SR-B I 细胞胆固醇外流率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** SR-B I 介导的胆固醇外流途径在 SLE 患者中发生明显变化,这可能与 SLE 患者中心血管合并症高发具有相关性。

**[关键词]** 系统性红斑狼疮;胆固醇外流;动脉粥样硬化;清道夫受体 B 类 I 型;高密度脂蛋白

**[中图分类号]** R593.24

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2023)06-0814-06

## Changes and mechanism of SR-B I receptor cholesterol efflux function in SLE patients\*

ZHU Xingxing<sup>1</sup>, KOU Yanting<sup>2</sup>, YUAN Jiangshui<sup>3</sup>, SONG Weiqing<sup>3△</sup>

(1. Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266073, China; 2. Graduate School of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China; 3. Department of Laboratory, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong 266071, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the changes and clinical significance of cholesterol efflux pathway mediated by scavenger receptor class B type I (SR-B I) in patients with systemic lupus erythematosus. **Methods** A total of 60 patients diagnosed with SLE who were hospitalized or out-patient in Qingdao Municipal Hospital from January 2017 to October 2021 selected as the SLE group, 51 healthy people matched for gender and age were selected as the control group. Clinical data were collected retrospectively. The recombinant vector of SR-B I lentiviral RNA interference was constructed, and the correctly sequenced plasmids was selected for virus packaging, the expression of SR-B I was inhibited by infecting CHO cells with lentivirus. Cholesterol efflux of CHO cells was induced by removing Apolipoprotein (Apo B)-containing high-density lipoprotein (HDL) plasma as cholesterol recipients. Cholesterol efflux rate was calculated to analyze the changes of SR-B I receptor-mediated cholesterol efflux pathway in SLE patients. **Results** Compared with the control

\* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(31800618)。 作者简介:朱星星(1995-),在读硕士研究生,主要从事分子免疫学研究。

△ 通信作者, E-mail: songweiqing68@163.com。

group, non-high density lipoprotein cholesterol (Non-HDL-C), atherosclerotic index (AI), plasma atherosclerotic index (AIP), and lipoprotein binding index (LCI) in the SLE group were significantly higher ( $P < 0.05$ ). Compared with the SLE group without cardiovascular disease, triglycerides (TG), AI and LCI in the SLE group with cardiovascular disease were significantly higher ( $P < 0.05$ ). Compared with CHO cells, the cholesterol efflux rate of CHO cells inhibited expression by SR-B I (CHO/SR-B I cells) was significantly increased in each group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the cholesterol efflux rate of CHO and CHO/SR-B I cells in the SLE group was significantly increased, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the cholesterol efflux rate of CHO and CHO/SR-B I cells between the SLE group with or without cardiovascular disease ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion** The SR-B I-mediated cholesterol efflux pathway has obvious changes in SLE patients. It may be correlated with the high incidence of cardiovascular comorbidities in SLE patients.

**[Key words]** systemic lupus erythematosus; cholesterol efflux; atherosclerosis; scavenger receptor class B type I; high density lipoprotein

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多系统损害的慢性自身免疫性炎症性结缔组织病,目前全球常见的死因包括感染和心血管疾病<sup>[1]</sup>。SLE 可加速动脉粥样硬化的发展,与心血管事件(包括冠心病、脑血管和外周动脉疾病)的风险增加有关<sup>[2]</sup>。通过对 SLE 患者发生心血管疾病的危险因素进行干预,抑制动脉粥样硬化的形成,促进细胞内胆固醇外流,可改善患者生活质量并提高当前治疗水平。胆固醇逆向转运主要有 4 种途径:(1)水扩散途径,发挥胆固醇外流作用甚微;(2)三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette A1, ABCA1)途径介导胆固醇和磷脂流出至贫脂的高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL);(3)三磷酸腺苷结合盒转运体 G1(ATP-binding cassette G1, ABCG1)是一个半转运体,需要与其同源或异源的二聚体相互作用,介导胆固醇外流至新生的 HDL<sup>[3]</sup>; (4)清道夫受体 B 类 I 型(scavenger receptor class B type I, SR-B I)与 HDL 结合之后,胆固醇的流动是双向的,胆固醇的流动方向取决于 HDL 及细胞表面的胆固醇浓度,同时 SR-B I 可与成熟的 HDL 结合,选择性摄取 HDL 的核心——胆固醇酯,在介导胆固醇逆向转运和类固醇激素的合成中发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。SR-B I 介导的胆固醇逆向转运与细胞内外胆固醇的浓度、脂蛋白和载脂蛋白水平及组成等密切相关<sup>[5]</sup>。SR-B I 贯穿胆固醇逆向转运的始终,但目前 SR-B I 介导胆固醇外流在 SLE 患者中变化尚不明确。本研究通过检测健康人群和 SLE 患者 SR-B I 介导的胆固醇外流能力的变化,探讨 SR-B I 介导的胆固醇外流途径在 SLE 患者中变化及临床意义,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

#### 1.1.1 病例资料

选取 2017 年 1 月至 2021 年 10 月在青岛市市立医院就诊的门诊或住院的 60 例 SLE 患者作为 SLE

组。纳入标准:符合 2019 年欧洲抗风湿病联盟(European league against rheumatism, EULAR)<sup>[6]</sup>或美国风湿病协会(American college of rheumatology, ACR)1997 年<sup>[7]</sup>推荐的 SLE 诊断标准。排除标准:感染、肿瘤或其他自身免疫性疾病。SLE 组中男 11 例,女 49 例,年龄 16~83 岁,平均(35±16)岁;合并心血管疾病的患者有 32 例,未合并心血管疾病 28 例。选取同期性别、年龄无差异的 51 例健康体检者作为对照组,其中男 22 例,女 29 例,年龄 23~67 岁,平均(36±13)岁。本研究通过青岛市市立医院伦理委员会批准和研究对象知情同意。

#### 1.1.2 仪器与试剂

细胞培养瓶(美国 FALCON 公司),磷酸盐缓冲液(江苏凯基生物技术有限公司),Pourmycin(中国 Solarbio 公司),细胞培养板(美国 Corning Incorporated 公司),胎牛血清(以色列 BI 公司),TRIzol(美国 Invitrogen 公司),0.1% DEPC Water(江苏凯基生物技术有限公司),cDNA 第一链合成试剂盒(日本 TaKaRa 公司),One Step TB Green™ PrimeScript™ 逆转录 PCR(reverse transcription PCR, RT-PCR)Kit II (SYBR Green, 日本 TaKaRa 公司),胆固醇外流分析试剂盒(英国 Abcam 公司),CHO 细胞(江苏凯基生物技术有限公司),F12K 培养基(美国 Gibco 公司),SR-B I 基因慢病毒 RNA 干扰表达载体构建及病毒包装、滴度测定由江苏凯基生物技术有限公司提供。

## 1.2 方法

### 1.2.1 血浆标本处理及去除载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)B 血浆的制备

采集受试者静脉血,乙二胺四乙酸二钾(EDTA dipotassium salt, EDTA-K<sub>2</sub>)抗凝,4 ℃、3 000 r/min 离心 10 min 后取上清液,保存于-80 ℃冰箱内,检测前 30 min 将标本从冰箱中取出。

去除 Apo B 血浆的制备:应用含负电荷的聚乙二醇与 Apo B 的络氨酸正电荷结合使其沉淀,去除血浆

中的 Apo B,其上清液主要含有 HDL。具体方法:100  $\mu\text{L}$  血浆中加入 40  $\mu\text{L}$  20% 的聚乙二醇(以 200 mmol/L, pH = 7.4 的甘氨酸缓冲液配制),室温静置 20 min,含有 Apo B 的颗粒被沉淀,4  $^{\circ}\text{C}$ 、1 000 r/min 离心 30 min,取上清液,其中主要含有 HDL,将收集的血浆标本制备成去除 Apo B 的血浆后用于胆固醇外流实验。

### 1.2.2 血脂测定

采集静脉血,使用贝克曼 AU5821 检测血浆甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C),非 HDL-C(non high density lipoprotein cholesterol, Non HDL-C) = TC - HDL-C<sup>[8]</sup>,动脉粥样硬化指数(atherogenic index, AI) = (TC - HDL-C)/HDL-C<sup>[9]</sup>,血浆致动脉粥样硬化指数(atherogenic index of plasma, AIP) =  $\log(\text{TG}/\text{HDL-C} \times 100)$ , AIP > 0.21 表示具有发生动脉粥样硬化的高风险<sup>[10]</sup>,脂蛋白结合指数(lipoprotein combine index, LCI) =  $\text{TC} \times \text{TG} \times \text{LDL-C}/\text{HDL-C}$ <sup>[11]</sup>。

### 1.2.3 SR-BI-shRNA 慢病毒载体构建及转染

根据 GenBank 数据库中人 SR-BI 基因的序列,设计并合成 SR-BI shRNA 的靶序列(正向:5'-GAT CGC GTC CAG AAC TTC AGC AAG ACT CGA GTA TTG CTG AAG TTA TGG CGC TTT TTT-3';反向:5'-AAT TAA AAA AGC GTC CAG AAC TTC AGC AAG ACT CGA GTA TTG CTG AAG TTC TGG ACG C-3')。RT-PCR 扩增产物和 FV055 载体 BamHI 和 EcoRI 双酶切后连接,转化 TOP10 大肠杆菌感受态细胞, Amp + 平板培养,挑取重组阳性单克隆菌落,进行 RT-PCR 鉴定和测序分析证实构建

成功。将构建的阳性质粒和辅助质粒共转染 HEK2973T 细胞,观察含标签荧光(GFP/RFP)细胞的数量判定转染效率,计算病毒滴度,收集上清液保存备用。将浓度为  $1 \times 10^4$  个/mL 的 CHO 细胞悬液按照每孔 800  $\mu\text{L}$  细胞悬液和 200  $\mu\text{L}$  ENI.S 加入 6 孔细胞培养板中,细胞贴壁生长后开始转染,用 ENI.S 培养基将病毒稀释至终浓度为  $1 \times 10^8$  TU/mL,每孔加入 20  $\mu\text{L}$  病毒工作液和 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的 Polybrene 混匀,将培养板置于 37  $^{\circ}\text{C}$  的含 5%  $\text{CO}_2$  培养箱中继续培养 24 h 后,更换培养基,继续培养 48 h,形成 SR-BI 抑制表达的 CHO 细胞(CHO/SR-BI),用于后续实验。

### 1.2.4 胆固醇外流率测定<sup>[12]</sup>

将 50  $\mu\text{L}$  的标记试剂和 50  $\mu\text{L}$  的平衡缓冲液混匀后,每细胞培养孔加入 100  $\mu\text{L}$  孵育 16 h,去除上清液,用 200  $\mu\text{L}$  培养基清洗细胞后,加入化合物孵育 2 h,加入 2.8% 去除 Apo B 的患者血清孵育 4 h,收集上清液,细胞加入裂解液,裂解 30 min 后,检测上清液和裂解液的荧光强度。胆固醇外流率 =  $\frac{\text{上清液荧光强度}}{\text{上清液} + \text{裂解液荧光强度}} \times 100\%$ 。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS24.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(Q1, Q3)$  表示,比较采用秩和检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 不同患者脂代谢指标比较

SLE 组 Non HDL-C、AI、AIP、LCI 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。SLE 合并系统性红斑狼疮患者 TG、AI、LCI 水平高于 SLE 未合并心血管疾病患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1、2。

表 1 SLE 组和对照组脂代谢指标比较

项目	SLE 组( $n=60$ )	对照组( $n=51$ )	$\chi^2/Z/t$	$P$
性别[ $n(\%)$ ]			6.975	0.008
男	11(18.33)	22(43.14)		
女	49(81.67)	29(56.86)		
年龄[ $M(Q1, Q3)$ , 岁]	41.5(31.0, 54.3)	40.0(32.5, 54.0)	0.290	0.772
TG[ $M(Q1, Q3)$ , mmol/L]	1.14(0.87, 1.53)	1.03(0.78, 1.32)	-1.802	0.072
TC[ $M(Q1, Q3)$ , mmol/L]	4.70(3.76, 5.51)	4.44(4.03, 4.90)	-1.556	0.120
HDL-C[ $M(Q1, Q3)$ , mmol/L]	1.18(0.88, 1.45)	1.30(1.18, 1.42)	1.462	0.144
LDL-C[ $M(Q1, Q3)$ , mmol/L]	2.76(2.20, 3.23)	2.49(2.22, 2.83)	-2.026	0.082
Non HDL-C[ $M(Q1, Q3)$ , mmol/L]	3.50(2.85, 4.31)	3.02(2.64, 3.54)	-2.665	0.008
AI[ $M(Q1, Q3)$ ]	2.90(2.42, 3.90)	2.25(1.99, 2.74)	-3.966	<0.001
AIP( $\bar{x} \pm s$ )	1.89 $\pm$ 0.19	2.01 $\pm$ 0.28	2.777	0.001
LCI[ $M(Q1, Q3)$ ]	11.96(8.50, 19.35)	8.10(5.51, 12.78)	-3.228	0.001

表 2 SLE 合并与未合并心血管疾病患者脂代谢指标比较

项目	SLE 合并心血管疾病 (n=32)	SLE 未合并心血管疾病 (n=28)	Z/t	P
性别[n(%)]			0.179	0.672
男	7(21.88)	4(14.29)		
女	25(78.12)	24(85.71)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	49.84 ± 16.49	37.46 ± 13.66	3.179	0.002
TG[M(Q1,Q3), mmol/L]	1.19(1.00, 1.93)	0.92(0.81, 1.28)	-2.282	0.022
TC( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	4.71 ± 1.13	4.76 ± 1.29	-0.137	0.891
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.13 ± 0.36	1.29 ± 0.42	-1.572	0.122
LDL-C[M(Q1,Q3), mmol/L]	3.02(2.15, 3.24)	2.68(2.27, 3.19)	-0.482	0.630
Non HDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	3.59 ± 1.03	3.47 ± 1.00	0.446	0.658
AI[M(Q1,Q3)]	3.28(2.59, 4.18)	2.74(2.38, 3.18)	-2.000	0.045
AIP( $\bar{x} \pm s$ )	2.01 ± 0.28	1.09 ± 0.25	-2.549	0.110
LCI[M(Q1,Q3)]	14.68(10.28, 28.38)	10.86(8.00, 13.72)	-2.223	0.026

### 2.2 不同患者胆固醇外流率比较

与 CHO 细胞比较, 各组 CHO/SR-B I 细胞胆固醇外流率明显升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较, SLE 组 CHO、CHO/SR-B I 细胞胆固醇外流率明显升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。SLE 合并与未合并心血管疾病患者 CHO、CHO/SR-B I 细胞胆固醇外流率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

表 3 不同患者胆固醇外流率比较( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	n	CHO 细胞	CHO/ SR-B I 细胞
对照组	51	18.47 ± 1.95	32.27 ± 1.05 <sup>a</sup>
SLE 组	60	30.24 ± 2.97 <sup>b</sup>	39.05 ± 1.83 <sup>ab</sup>
SLE 合并心血管疾病	32	27.75 ± 1.63	38.01 ± 1.78 <sup>a</sup>
SLE 未合并心血管疾病	28	32.73 ± 0.89	40.10 ± 1.05 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与同组 CHO 细胞比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

### 3 讨 论

早期动脉粥样硬化是 SLE 的一个特征。但目前仍未完全了解 SLE 中加速动脉粥样硬化形成的分子机制, 越来越多的研究证据表明 SLE 全身炎症负荷扰乱了体内的胆固醇稳态, 增加动脉壁细胞内胆固醇的积累; SLE 患者的炎症状态与血脂异常的关系复杂, 涉及脂蛋白、胆固醇转运体、清道夫受体<sup>[13]</sup>, 持续的炎症状态和细胞内胆固醇的积累可能增加狼疮患者的心血管疾病风险<sup>[14]</sup>。

SR-B I 作为 HDL 受体<sup>[5]</sup>, 其主要生理功能是选择性摄取胆固醇酯及介导胆固醇在 HDL 和细胞之间双向流动, 胆固醇的流动方向取决于 HDL 及细胞表面的胆固醇浓度。SR-B I 介导胆固醇逆向转运的始末环节: 游离胆固醇具有细胞毒性, 细胞通过胆固醇

逆向转运将游离胆固醇排出细胞, 由细胞间液中新生 HDL 接受并形成  $\beta$ -HDL,  $\beta$ -HDL 进入血液在卵磷脂胆固醇酯酰转移酶的作用下, HDL 表面的游离胆固醇酯化成胆固醇酯并迁至 HDL 的核心, 随着胆固醇酯逐渐累积, HDL 形状发生改变形成  $\alpha$ -HDL,  $\alpha$ -HDL 表面的 Apo C、E 转移至乳糜微粒及极低密度脂蛋白上, 形成 HDL2。随着血液循环, HDL2 与肝细胞表面的 SR-B I 结合, 选择性摄取 HDL 中的胆固醇酯, 在肝脏的作用下代谢为胆汁酸, 或与类固醇激素合成组织上 SR-B I 结合, 合成类固醇激素<sup>[4]</sup>。研究发现巨噬细胞荷脂相对较少时, SR-B I 主要介导胆固醇酯的选择性摄取, 当细胞荷脂相对较多时, SR-B I 主要介导胆固醇外流<sup>[15]</sup>。另有研究发现, 在 LDLR 基因敲除鼠中, 巨噬细胞 SR-B I 的表达在动脉粥样硬化早期加速了粥样斑块的形成, 随着斑块的进展, 后期却减缓了斑块的发展<sup>[16]</sup>。EL-HADIDI 等<sup>[17]</sup>发现 SLE 患者血清抗 Apo A1 和抗 HDL 明显高于对照组, Apo A1 是 HDL 与游离胆固醇结合的激活位点, 在 SLE 炎症刺激下, HDL 会转变为促炎 HDL (pro-inflammatory HDL, pro-HDL), pro-HDL 与 HDL 相比, 其蛋白质组分发生改变, 血清淀粉样蛋白 A 升高, Apo A1 和 PON 降低<sup>[18]</sup>, 这可能与 SLE 患者胆固醇外流能力下降相关。大量研究证实, SLE 患者 ABCA1 和 ABCG1 介导胆固醇外流能力受到不同程度的破坏, 且胆固醇外流能力下降与 SLE 患者亚临床动脉粥样硬化的增加具有相关性<sup>[19-20]</sup>, 但关于 SR-B I 途径胆固醇外流的变化目前研究较少。

本研究选用 SR-B I 高表达的 CHO 细胞作为模型, 定位于 CHO 细胞上 SR-B I 具有选择性摄取胆固醇酯和胆固醇双向流动的功能, 基于去除 Apo B 血清胆固醇外流能力的研究, 主要反映高密度脂蛋白的活



性,结果显示在 SLE 组中,SR-B I 介导的胆固醇外流率明显增加,可能与 SLE 患者血清中 HDL 的结构和功能发生变化等脂质代谢紊乱有关,这与在糖尿病合并脂质代谢异常的金黄地鼠模型中,其肝脏 SR-B I 在 mRNA 和蛋白水平的表达较正常对照组明显增加,可能会引起疾病中 SR-B I 介导的胆固醇外流增加的现象在理论上具有一致性<sup>[21]</sup>。尽管很多研究已经明确 HDL-C 水平与动脉粥样硬化疾病呈负相关,SR-B I 介导的胆固醇外流受损,但在多种动物和临床研究中其结果并不完全一致,目前研究发现 HDL 粒径和密度改变、组成脂蛋白的改变,在炎症急性期或正常生理条件下 HDL 的保护作用都会受到影响,甚至出现促炎和促动脉粥样硬化形成等异质性特点<sup>[22-23]</sup>,提示需要从 HDL 的质量的变化均需要进一步的研究来证实。UDEA 等<sup>[24]</sup>研究发现,过表达 SR-B I 的转染人 Apo B 的小鼠在高脂饮食后发生脂质明显高于适度升高 SR-B I 表达的小鼠,提示过表达 SR-B I 时,循环中 HDL 水平可能太低而无法维持胆固醇逆向转运过程中胆固醇转运的需要,因此,SR-B I 在机体内适当的水平才能维持胆固醇外流的平衡状态。RONDA 等<sup>[25]</sup>使用 BLT-1 抑制其 SR-B I 表达,结果显示 SLE 患者 SR-B I 介导的胆固醇外流较健康对照组呈增加的趋势,与类风湿关节炎组相比较其胆固醇外流率明显增高。本研究结果显示 SR-B I 抑制表达后,SLE 组、SLE 未合并心血管疾病患者和 SLE 合并心血管疾病患者的胆固醇外流均明显增加,与上述研究结果基本一致,在 SLE 未合并心血管疾病和 SLE 合并心血管疾病比较中,SR-B I 介导的胆固醇外流在 CHO 细胞和 CHO/SR-B I 细胞无明显差异。另外,SLE 患者与普通人群相比,具有较为明显的促进动脉粥样硬化脂质谱的特点,表现为高 TC、LDL-C、TG、Apo B 和低 HDL-C<sup>[26]</sup>。本研究还发现 SLE 患者中 Non HDL-C、AI、AIP、LCI 等预测心血管疾病的风险指标均高于健康对照组,说明 SLE 患者血脂紊乱及全身炎症状态等因素可促进动脉粥样硬化进展及增加其未来发生心血管事件的风险。调整 SLE 患者的生活方式,积极控制疾病活动可明显减少心血管事件的发生。

综上所述,SR-B I 在胆固醇代谢和抗动脉粥样硬化中起着至关重要的作用,但其调节因素复杂,随着科学家对其功能及影响因素的深入研究,SR-B I 可能成为抗动脉粥样硬化特别是心血管并发症高发的 SLE 等疾病的新靶点,其在疾病中发挥的作用及其分子机制均需要进一步的研究来证实,从而为心血管并发症高发的疾病提供良好的理论依据和实验基础。

## 参考文献

- [1] BARBER M R W, DRENKARD C, FALASIN-NU T, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(9):515-532.
- [2] KOSTOPOULOU M, NIKOLOPOULOS D, PARODIS I, et al. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: recent data on epidemiology, risk factors and prevention[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(6):549-565.
- [3] FRAMBACH S, DE HAAS R, SMEITINK J A M, et al. Brothers in arms: ABCA1- and ABCG1-mediated cholesterol efflux as promising targets in cardiovascular disease treatment[J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(1):152-190.
- [4] YU H. HDL and scavenger receptor class B type I (SRB I) [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1377:79-93.
- [5] SAMADI S, FARJAMI Z, HOSSEINI Z S, et al. Rare P376L variant in the SR-B I gene associates with HDL dysfunction and risk of cardiovascular disease [J]. *Clin Biochem*, 2019, 73:44-49.
- [6] ARINGER M, COSTENBADER K, DAIKH D, et al. 2019 European league against rheumatism/American college of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(9):1400-1412.
- [7] HOCHBERG M C. Updating the american college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 1997, 40(9):1725.
- [8] 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 290:140-205.
- [9] CIBICKOVA L, SCHOVANEK J, KARASEK D. Changes in serum lipid levels during pregnancy in women with gestational diabetes. A narrative review [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2021, 165(1):8-12.
- [10] NAM J S, KIM M K, NAM J Y, et al. Association between atherogenic index of plasma and coronary artery calcification progression in Korean adults [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1):157.
- [11] MAHDAVI-ROSHAN M, SALARI A, VAKI LPOUR A, et al. Rice bran oil could favorably

- ameliorate atherogenicity and insulin resistance indices among men with coronary artery disease: post hoc analysis of a randomized controlled trial [J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1):153.
- [12] FAVARI E, ANGELINO D, CIPOLLARI E, et al. Functional pasta consumption in healthy volunteers modulates ABCG1-mediated cholesterol efflux capacity of HDL [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(10):1768-1776.
- [13] WANG Y, YU H, HE J. Role of dyslipidemia in accelerating inflammation, autoimmunity, and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases [J]. *Discov Med*, 2020, 30(159):49-56.
- [14] MUNGUÍA-REALPOZO P, MENDOZA-PINTO C, GARCÍA-CARRASCO M, et al. The impact of antimalarial agents on traditional and non-traditional subclinical atherosclerosis biomarkers in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(9):102887.
- [15] 任坤. miR-24 靶向抑制 SR-B I 加剧 apoE 基因敲除鼠动脉粥样硬化的发生发展 [D]. 衡阳: 南华大学, 2018.
- [16] SONG G J, KIM S M, PARK K H, et al. SR-B I mediates high density lipoprotein (HDL)-induced anti-inflammatory effect in macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(1):112-118.
- [17] EL-HADIDI K, GAMAL S M, SAAD S. Interobserver agreement of standard joint count examination and disease global assessment in a cohort of Egyptian rheumatoid arthritis patients [J]. *Reumatol Clin (Engl Ed)*, 2019, 15(5):258-263.
- [18] GANJALI S, SHIRMOHAMMADI L, READ M I, et al. High-density lipoprotein functionality in systemic lupus erythematosus [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(4):769-775.
- [19] TEJERA-SEGURA B, MACÍA-DÍAZ M, MA CHADO J D, et al. HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis patients: contributing factors and relationship with subclinical atherosclerosis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):113.
- [20] SÁNCHEZ-PÉREZ H, QUEVEDO-ABELEDÓ J C, DE ARMAS-RILLO L, et al. Impaired HDL cholesterol efflux capacity in systemic lupus erythematosus patients is related to subclinical carotid atherosclerosis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(10):2847-2856.
- [21] 李玲, 徐岩, 陈连凤, 等. 阿托伐他汀对糖尿病金黄色鼠肝脏 B 类 I 型清道夫受体表达的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(8):850-854.
- [22] 徐婷, 聂宏刚, 刘友斌. 高密度脂蛋白颗粒大小及细胞胆固醇外流能力和冠心病风险关系 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3):321-323.
- [23] 王冲, 王贵松. 2 型糖尿病患者 HDL 水平、结构、功能变化及其与动脉粥样硬化性心血管疾病的关系 [J/CD]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2018, 10(2):26-32.
- [24] UEDA Y, GONG E, ROYER L, et al. Relationship between expression levels and atherogenesis in scavenger receptor class B, type I transgenics [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(27):20368-20373.
- [25] RONDA N, FAVARI E, BORGHI M O, et al. Impaired serum cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(3):609-615.
- [26] SZABÓ M Z, SZODORAY P, KISS E. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus [J]. *Immunol Res*, 2017, 65(2):543-550.