

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.17.022

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230529.1455.010\(2023-05-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230529.1455.010(2023-05-29))

ABCA1 在系统性红斑狼疮合并心血管疾病发病机制中的研究进展*

寇艳婷^{1,2}, 张旋³综述, 原江水^{2△}审校

(1. 大连医科大学, 辽宁大连 116044; 2. 青岛市市立医院检验科, 山东青岛 266071;

3. 山东省青岛卫生学校, 山东青岛 266000)

[摘要] 系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫性疾病,其致死率以双峰模式为特征,早期峰值为狼疮活动,后期峰值主要为SLE相关的心血管疾病。SLE患者并发动脉粥样硬化、缺血性卒中和心肌梗死等疾病与患者的血脂异常、全身炎症及免疫因素有密切联系。ATP结合盒转运蛋白A1(ABCA1)是一种以ATP为能源的整合膜蛋白,其功能是促进细胞内胆固醇和磷脂外流。ABCA1介导的胆固醇和磷脂外流,与SLE相关的心血管疾病密切相关,其表达水平在SLE患者加速发生的动脉粥样硬化中起重要作用,为SLE相关的心血管疾病带来了新的研究方向。该文主要对ABCA1介导的脂质外流及其在SLE相关的心血管疾病发病机制中的作用做一综述。

[关键词] ATP结合盒转运蛋白A1;胆固醇逆向转运;系统性红斑狼疮;心血管疾病;综述

[中图分类号] R758 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)17-2676-06

Advances in ABCA1 in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus complicated with cardiovascular disease*

KOU Yanting^{1,2}, ZHANG Xuan³, YUAN Jiangshui^{2△}

(1. Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China; 2. Department of Clinical

Laboratory, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong 266071, China; 3. Qingdao

Health School, Qingdao, Shandong 266000, China)

[Abstract] Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by a bimodal pattern of mortality, with an early peak in lupus activity and a later peak in SLE-related cardiovascular disease (SLE-CVD). Diseases such as atherosclerosis, ischemic stroke and myocardial infarction in SLE patients are closely related to dyslipidemia, systemic inflammation and immune factors. ATP binding cassette transporter protein A1 (ABCA1) is an ATP-derived integral membrane protein whose function is to promote the outflow of cholesterol and phospholipids from cells. The outflow of cholesterol and phospholipids mediated by ABCA1 is closely related to SLE-related cardiovascular diseases, and its expression level plays an important role in accelerating atherosclerosis in SLE patients, which brings a new research direction for SLE-CVD. This article mainly reviews the lipid outflow mediated by ABCA1 and its role in the pathogenesis of SLE-CVD.

[Key words] ATP binding cassette transporter A1; reverse transport of cholesterol; systemic lupus erythematosus; cardiovascular diseases; review

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多脏器的自身免疫性炎症性结缔组织病,常累及肾脏、心血管系统和脑等多个组织器官,其中血脂异常、炎症反应和免疫因素直接或间接促进动脉粥样硬化的发生、发展,加速发生的SLE相关的心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是SLE患

者的主要死亡原因之一^[1-2]。ATP结合盒转运蛋白A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)介导的胆固醇外流是胆固醇外流的主要途径之一,通过介导胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)过程参与CVD的发病过程。近年来,研究发现ABCA1介导的胆固醇外流途径在SLE患者

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(31800680)。 作者简介:寇艳婷(1993-),在读硕士研究生,主要从事自身免疫方向的研究。 △ 通信作者, E-mail: yjs19790104@163.com。

加速发生的 CVD 中起重要作用,与其发生、发展具有密不可分的关系。

1 ABCA1 结构和功能

ABC 转运蛋白家族是一种完整的细胞膜蛋白,由一条包含 2 261 个残基的多肽链组成,该多肽链构成 ABC 转运蛋白的 4 个核心结构域,即两个跨膜结构域和两个核苷酸结合结构域。ABCA1 是 ABC 转运蛋白家族中的一员,含有一定数量的二硫键并具有两个糖基化修饰的细胞外结构域,这些结构域,调节蛋白与蛋白之间的相互作用^[3]。它将不同化学成分的底物透过细胞膜磷脂双层转运耦合到 ATP,以 ATP 作为能源在膜上运输各种分子,通过驱动细胞中新生的高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)颗粒的产生来增加血浆 HDL-胆固醇水平,且在 HDL 生成过程中去除细胞内胆固醇^[4]。ABCA1 在人体广泛分布,在组织水平多分布于心脏、动脉、骨骼肌、小肠、结肠、脂肪、肾、肝、肺、脾、胃、胰腺、皮肤、脑和前列腺组织等处,在细胞水平多分布于 T 细胞、B 细胞及巨噬细胞等处^[5-6]。

ABCA1 主要功能是介导细胞内胆固醇和磷脂外流并参与吞噬凋亡细胞的过程,在 HDL 颗粒形成和胆固醇外流的过程中,ABCA1 结合至细胞表面的载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, ApoA-I),形成 HDL 前体颗粒,进而生成新生的 HDL 颗粒,增强胆固醇从外周转运至肝脏进行代谢的过程^[3,7-8]。通过促进胆固醇的单向外流,启动 RCT 过程。ABCA1 通过与 Apo 受体相互作用,调节 HDL 颗粒的形成^[9],当细胞内胆固醇增加时,ABCA1 可调整细胞膜上的脂质分布,形成富含胆固醇和磷脂的区域,这些细胞膜上的脂质区域弯曲形成有利于 ApoA-I 结合的脂质表面。当 ApoA-I 与 ABCA1 结合后可激活信号分子 Janus 激酶 2(Janus kinase 2, JAK2),引起 JAK2 迅速磷酸化, ApoA-I 与 ABCA1 的紧密结合更有利于 ApoA-I 与突出的脂质膜的相互作用,加速胆固醇和磷脂外流。

ABCA1 基因的纯合子功能突变可导致丹吉尔病(Tangier disease, TD),该病特征是血液中 HDL 严重缺乏,导致胆固醇在全身组织中堆积,引起 CVD^[10]。ABCA1 基因杂合子突变导致家族性低脂蛋白血症,导致患者的 HDL 明显降低,而 TD 患者则表现为 HDL 严重缺失。ABCA1 介导的胆固醇和磷脂外流过程是 HDL 颗粒生成的限速步骤。

2 ABCA1 功能的调节因素

2.1 信号转导通路对 ABCA1 功能的调节

ApoA-I 与 ABCA1 的相互作用在数分钟内刺激 JAK2 磷酸化,引起 JAK2 自动磷酸化,进一步增加 ApoA-I 与 ABCA1 的相互作用,加速胆固醇和磷脂的流出。激活的 JAK2 有两方面作用:(1)增强 AB-

CA1 与 ApoA-I 结合活性;(2)介导巨噬细胞中信号转导和转录激活因子 3(activator of transcription 3, STAT3)的磷酸化。磷酸化的 STAT3 迁移到细胞核,抑制炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和 IL-1 β 的表达。ApoA-I 与 ABCA1 的相互作用可诱导 Ca^{2+} 内流。导致胞内 Ca^{2+} 水平升高,引起钙调蛋白激活,激活钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)。CaN 引起 JAK2 磷酸化,增加 ABCA1 的活性。ApoA-I 与 ABCA1 结合激活 Rho 家族 G 蛋白 Cdc42。活化的 Cdc42 激活 PAK-1,导致肌动蛋白聚合,并通过肌动蛋白磷酸化将含有胆固醇和磷脂的囊泡转运到 ABCA1。ApoA-I 与耦联的 ABCA1-Gas 结合后释放 Gas,激活腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)。这种激活增加了胞内 cAMP 浓度,引起蛋白激酶 A(adenylate cyclase A, PKA)介导的 ABCA1 磷酸化,加速导致 ApoA-I 脂化。

2.2 ABCA1 受 ANXA1、LXRs 和 PPAR γ 等多种因素的调节

有研究表明,ABCA1 除了与 ApoA-I 结合介导胆固醇外流外,还增加膜联蛋白 A1 (annexin A1, ANXA1)的表达,ANXA1 是膜联蛋白家族中的一员,也是一种抗磷脂酶蛋白,具有 Ca^{2+} 和磷脂结合位点。ABCA1 可将 ANXA1 从细胞质转运至细胞膜,促进 ANXA1 进入细胞外液,具有抗炎活性并参与凋亡细胞的清除^[11]。ANXA1 还可作用于磷脂酶 A2 抑制蛋白或增加过氧化物酶体增植物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR γ)的表达来促进 ABCA1 表达,增强胆固醇的外流^[12-14]。ABCA1、PPAR γ 和 ANXA1 之间相互调节形成反馈,参与胆固醇的外流过程。

ABCA1 具有保护巨噬细胞活性的作用,也在 HDL 保护巨噬细胞免受氧化导致的细胞死亡中起介导作用。肝 X 受体(liver X receptors, LXRs)可从基因层面调控 ABCA1 的表达,诱导 ABCA1 表达上调, LXRs 和 ABCA1 在促进巨噬细胞吞噬和保持巨噬细胞吞噬活力方面具有协同功能^[15]。在清除吞噬凋亡细胞过程中,ABCA1 还有明确的磷脂酰丝氨酸转位酶(phosphatidylserine, PtdSer)活性,使 ApoA-I 与细胞表面 PtdSer 结合,形成 HDL 颗粒,起到预防 CVD 的作用。有研究发现,ABCA1 基因敲除小鼠的原代成纤维细胞和巨噬细胞中,PtdSer 的外向转位受到抑制。与野生型小鼠比较,这些细胞的吞噬能力降低了 50%,在胚胎发育期间表现出凋亡细胞积聚,发展出与 TD 相似的慢性炎症特征,包括过早的动脉粥样硬化和脾肿大^[16]。

缺氧和全身炎症反应会对 ABCA1 表达水平产生影响。缺氧可使细胞内 ABCA1 水平下降,导致胆固

醇外流异常^[17]。莫显刚^[18]的研究证实,缺氧可加速诱导 ABCA1 降解,影响胆固醇外流过程。在动脉粥样硬化斑块中,疾病本身由于管腔狭窄及炎症反应等因素,加重斑块内缺氧,同时缺氧诱导的 ABCA1 降解影响细胞内胆固醇外流,加速泡沫细胞形成,促进动脉粥样硬化斑块的发生、发展。

SLE 患者血清中存在抗 ApoA-I 抗体,且抗 ApoA-I 抗体、抗 HDL 抗体(IgG)与斑块易损性增加和斑块破裂风险增加相关^[19],自身抗体与脂质代谢相关的酶结合形成免疫复合物,导致患者血清中 VLDL 水平升高和 HDL 水平降低^[20],加速 CVD 的发生、发展。

3 ABCA1 在 SLE 相关的 CVD 中的作用

3.1 ABCA1 与 CVD 的相关性

胆固醇代谢障碍是 CVD 发生、发展的重要因素,ABCA1 有调节细胞脂质稳态的作用,与 RCT 的关系密切。小鼠实验发现,应用辛夷脂素上调 ApoE 缺乏小鼠的巨噬细胞中 ABCA1 的表达,与对照组比较,可减少动脉粥样硬化斑块面积^[21]。有研究发现,钾电压门控通道 KQT 样亚家族成员 1(potassium voltage-gated channel KQT-like subfamily, member 1, KC-NQ1)通过与 miR-452-3p 竞争性结合,抑制 ABCA1 表达和胆固醇外流,促进巨噬细胞内脂质积累过程并加速动脉粥样硬化的发生、发展^[22]。

许多流行病学研究已经证实,HDL 水平与 CVD 发病风险之间存在负相关。HDL 具有抗动脉粥样硬化的特性,如抗炎、抗氧化、抗血栓形成和抗凋亡作用,其保护作用能将肝外组织细胞中多余的胆固醇输送至肝脏,最终转化为胆汁酸,通过胆管排出体外,这一过程被称为 RCT^[23]。RCT 主要通过以下途径进行:(1)水溶性扩散途径;(2)ABCA1 和 ATP 结合盒 G1(ABCG1)介导的胆固醇外流途径;(3)清道夫受体 BI(scavenger receptor class B type I,SR-B I)介导的胆固醇外流途径。其中 ApoA-I 是 RCT 过程的关键蛋白,能够使 HDL 颗粒增大并稳定 HDL 的结构^[24]。ABCA1 与 ApoA-I 结合形成的复合物在胆固醇外流和抗炎活动中起关键作用,介导胆固醇和磷脂与 Apo 的运输过程,把游离胆固醇向 ApoA-I 流出,这也是血浆 HDL 的主要来源^[25-26]。ABCA1 与 ApoA-I 的结合可增强巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬作用,且起到抗炎作用^[27],在 RCT 过程中 ApoA-I 在 HDL 与 ABCA1 受体的相互作用中有重要作用^[28]。

小鼠实验结果显示,ABCA1 缺乏的小鼠表现为发育迟缓性淋巴结肿大和狼疮性肾炎,这种表型在敲除 ABCA1 小鼠的巨噬细胞中得到重现,标记敲除 ABCA1 基因小鼠的巨噬细胞,腹腔注射于野生小鼠,检测结果为运输回肝脏的甘油三酯减少 50%^[29]。

TD 患者与 ABCA1 基因敲除小鼠相似,在患者肝细胞中可以观察到严重的脂质堆积。

细胞内胆固醇水平决定了细胞内氧化甾醇的水平,后者可调节低密度脂蛋白氧化和促进细胞凋亡。动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞和活化的 T 淋巴细胞释放促炎因子包括干扰素(interferon, IFN)、TNF 和 IL,这些因子可降低 ABCA1 基因表达 mRNA 和蛋白质,促进动脉粥样硬化形成。ABCA1 在生成新生 HDL 颗粒过程中起关键作用,对 ABCA1 的研究可作为防治 SLE 相关 CVD 发生的新突破点。

3.2 SLE 中加速发生的 CVD

已有研究发现,全身炎症与动脉粥样硬化之间存在联系,狼疮、风湿性疾病和类风湿性关节炎均可导致 CVD,其中动脉病变最为常见^[30]。SLE 作为一种典型的全身性自身免疫性疾病,特点是先天免疫反应和获得性免疫反应持续激活,因自身抗体过度合成,引起免疫复合物在全身多个部位沉积,使全身多个组织器官受损,其中以心血管系统受累最为明显,最终可引起多器官功能衰竭。有研究认为,引起 SLE 患者死亡的主要原因是感染、狼疮性肾炎和 CVD,其致死率呈双峰模式,早期峰值是狼疮活动,而后期峰值主要是 SLE 相关的 CVD^[31]。研究显示,CVD 是 SLE 患者最重要的死亡原因之一,在 SLE 病程期间的任何时候都可能发生 CVD,与普通人群比较,SLE 患者呈现出更高的 CVD 致死率,其中缺血性卒中和心肌梗死的发生率是健康人群的 3 倍^[32-33]。SLE 主要影响年轻女性,SLE 患者晚期常并发 CVD,严重影响患者生活质量^[34]。HOOPER 等^[10]研究发现,SLE 患者与对照组比较,CVD 的发病风险高 2.66 倍。应用超声多普勒血管检查和断层扫描等不同成像技术研究,发现 SLE 患者亚临床动脉粥样硬化的患病率较高,32% 的患者颈动脉发现动脉粥样硬化斑块,提示早期颈动脉粥样硬化在预测 SLE 患者并发 CVD 中发挥着重要作用^[35-36]。一项荟萃分析发现,SLE 患者中发生卒中、心肌梗死、CVD 和高血压的风险增加^[37]。另一方面,SLE 的疾病影响因素与基因组表达相互作用,促进 SLE 患者的炎症反应并抑制 SLE 患者的抗炎反应,如 DNA 甲基化和组蛋白修饰的表观遗传机制,SLE 患者体内负责启动和延伸促炎反应的基因受到影响^[38]。

3.3 ABCA1 介导的胆固醇外流途径与 SLE 相关的 CVD 的相关性

RONDA 等^[39]采用放射性同位素标记 SLE 患者和对照组的血清胆固醇,沉淀血清中的 ApoB 脂蛋白,获得富含 ApoA 脂蛋白的血清,血清 ApoA 脂蛋白用于评估血清中总的 HDL 水平,反映细胞内胆固醇流出能力。结果显示,SLE 患者中 ABCA1 介导的胆固醇外流较对照组减少,胆固醇流出通道受损。

SLE 中 ABCG1 和 ABCA1 通路介导的胆固醇外流同时受损可能对泡沫细胞的形成、巨噬细胞和内皮细胞的炎症激活有重要影响。SLE 患者血清胆固醇流出能力的损伤为 SLE 患者动脉粥样硬化风险的增加提供了新的机制。一项关于 SLE 和类风湿关节炎患者高密度脂蛋白胆固醇外排能力差异的研究发现,与类风湿关节炎患者比较,SLE 患者的血浆 HDL 和 ApoB 水平较高,且 SLE 患者的胆固醇外流率下降。类风湿关节炎患者的促动脉粥样硬化血脂模式更强,然而 SLE 患者的胆固醇外流可能比类风湿关节炎患者的损伤更大,这种变化独立于传统的心血管危险因素、他汀类药物的使用、疾病相关数据及与疾病相关的血脂谱其他变化^[40]。

一项性别对 SLE 和类风湿性关节炎易感性影响的研究发现,在男性 SLE 患者中,启动子中含有雄激素受体元件的 ABCA1 表达上调,且抗 ABCA1 自身抗体存在于 SLE 患者中,并与狼疮动脉粥样硬化的发病机制有关^[41]。SLE 患者中,抗 ABCA1 自身抗体与 ABCA1 结合,减少巨噬细胞胆固醇外流,增加细胞内胆固醇含量,影响 ABCA1 的功能,加速 SLE 相关 CVD 的进程。一项研究分析 ABCA1 蛋白表达水平在 SLE 患者动脉粥样硬化形成中的影响,在体外培养人单核细胞株 THP-1 细胞,通过 PMA 刺激使细胞膜高表达 ABCA1,提取 ABCA1 蛋白进行定量和鉴定,检测患者和对照组血清中抗 ABCA1 抗体阳性情况。研究发现,SLE 患者 ABCA1 抗体阳性率明显高于对照组,SLE 伴动脉粥样硬化组 ABCA1 抗体阳性率高于 SLE 不伴动脉粥样硬化组,且抗 ABCA1 抗体可抑制 SLE 患者细胞内的胆固醇外流,加速动脉粥样硬化的发生、发展。ABCA1 表达水平对 SLE 患者并发 CVD 的发生起到重要作用^[42]。

4 小结与展望

ABCA1 在 SLE 患者并发 CVD 中发挥重要作用,通过介导细胞内胆固醇外流和增强吞噬凋亡细胞作用,对动脉粥样硬化斑块的发生、发展有重要影响。动脉粥样斑块中,巨噬细胞源性泡沫细胞促进斑块进展,其与某些促炎因子(如 C 反应蛋白和 IL)均与动脉粥样硬化斑块的形成直接相关。SLE 患者本身的活性全身性炎症如血管炎和免疫复合物沉积直接介导血管壁损伤,前者进一步加重细胞缺氧,使细胞内 ABCA1 水平下降,后者是动脉粥样硬化斑块形成的基础。SLE 患者血清中存在抗 ApoA-I 抗体和抗 HDL 抗体,导致血清中 ApoA-I 和 HDL 水平下降,LDL 水平升高,增加动脉粥样斑块形成和破裂的风险。这些因素相互影响,在 SLE 患者动脉粥样硬化斑块的发生和发展中有重要作用。ABCA1 与以上因素的相互作用机制还需进一步研究和探讨,这为 ABCA1 在 SLE 早期并发动脉粥样硬化的临床诊断和治

疗方面提供新的方向。

参考文献

- [1] GAO N, KONG M, LI X, et al. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: a mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 908831.
- [2] OLIVEIRA C B, KAPLAN M J. Cardiovascular disease risk and pathogenesis in systemic lupus erythematosus[J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(3): 309-324.
- [3] 李佳珊, 关秀茹. ABCA1: 调控胆固醇逆向转运与炎症激活之间关系的研究新进展[J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(7): 649-652.
- [4] CHOI H Y, CHOI S, IATAN I, et al. Biomedical advances in ABCA1 transporter: from bench to bedside[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 561.
- [5] FRAMBACH S, 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.
- [6] WANG J, XIAO Q, WANG L, et al. Role of ABCA1 in cardiovascular disease[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(6): 1010.
- [7] PHILLIPS M C. Is ABCA1 a lipid transfer protein? [J]. *Lipid Res*, 2018, 59(5): 749-763.
- [8] 周黎, 李俊宜, 何平平, 等. 高密度脂蛋白结构、代谢和功能研究新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(10): 911-916.
- [9] BABASHAMSI M M, KOUKHALOO S Z, HALALKHOR S, et al. ABCA1 and metabolic syndrome; a review of the ABCA1 role in HDL-VLDL production, insulin-glucose homeostasis, inflammation and obesity [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2): 1529-1534.
- [10] HOOPER A J, HEGELE R A, BURNETT J R. Tangier disease: update for 2020 [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2020, 31(2): 80-81.
- [11] XIAO Z, SHEN J, ZHANG L, et al. Therapeutic targeting of noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma: recent progress and future prospects [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 3395-3402.
- [12] ROCHA G H O, LOIOLA R A, PANTALEAO L D N, et al. Control of expression and activity of peroxisome proliferated activated re-

- ceptor gamma by Annexin A1 on microglia during efferocytosis[J]. *Cell Biochem Funct*, 2019, 37(7):560-568.
- [13] CHEN W, LI L, WANG J, et al. The ABCA1-efferocytosis axis: a new strategy to protect against atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 518:1-8.
- [14] SHEN X, ZHANG S, GUO Z, et al. The crosstalk of ABCA1 and ANXA1: a potential mechanism for protection against atherosclerosis [J]. *Mol Med*, 2020, 26(1):84.
- [15] SAVLA S R, PRABHAVALKAR K S, BHATT L K. Liver X receptor: a potential target in the treatment of atherosclerosis [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2022, 26(7):645-658.
- [16] WESTERTERP M, GAUTIER E L, GANDA. Cholesterol accumulation in dendritic cells links the inflammasome to acquired immunity [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(6):1294-1304.
- [17] PETERS F, EBNER L J A, ATAC D, et al. Regulation of ABCA1 by AMD-associated genetic variants and hypoxia in iPSC-RPE [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6):3194.
- [18] 莫显刚. 缺氧对细胞膜 ABCA1 降解的影响及其机制研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(3):13-17.
- [19] 朱星星, 原江水, 宋卫青. 由 SR-B I 介导的胆固醇外流途径与系统性红斑狼疮患者动脉粥样硬化的相关性研究进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(21):2657-2662.
- [20] LOPEZ P, RODRIGUEZ-CARRIO J, MARTINEZ-ZAPICO A, et al. Serum levels of anti-PON1 and anti-HDL antibodies as potential biomarkers of premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(11):2194-2206.
- [21] WANG G, GAO J H, HE L H. Fargesin alleviates atherosclerosis by promoting reverse cholesterol transport and reducing inflammatory response [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(5):158633.
- [22] YU X H, DENG W Y, CHEN J J. LncRNA *kcqnl1* promotes lipid accumulation and accelerates atherosclerosis via functioning as a ceRNA through the miR-452-3p/HDAC3/ABCA1 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12):1043.
- [23] LUO J, YANG H, SONG B L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4):225-245.
- [24] CEDO L, METSO J, SANTOS D, et al. LDL receptor regulates the reverse transport of macrophage-derived unesterified cholesterol via concerted action of the HDL-LDL axis: insight from mouse models [J]. *Circ Res*, 2020, 127(6):778-792.
- [25] KUANG H J, ZHAO G J, CHEN W J, et al. Hsp27 promotes ABCA1 expression and cholesterol efflux through the PI3K/PKCzeta/Sp1 pathway in THP-1 macrophages [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 810:57-62.
- [26] PRICE N L, ROTLLAN N, ZHANG X, et al. Specific disruption of *Abca1* targeting largely mimics the effects of miR-33 knockout on macrophage cholesterol efflux and atherosclerotic plaque development [J]. *Circ Res*, 2019, 124(6):874-880.
- [27] CHEN W, LI L, WANG J, et al. The ABCA1-efferocytosis axis: a new strategy to protect against atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 518:1-8.
- [28] GKOLFINOPOULOU C, SOUKOU F, DAFNIS I, et al. Structure-function analysis of naturally occurring apolipoprotein A-I L144R, A164S and L178P mutants provides insight on their role on HDL levels and cardiovascular risk [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(4):1523-1544.
- [29] WESTERTERP M, GAUTIER E L, GANDA A, et al. Cholesterol accumulation in dendritic cells links the inflammasome to acquired immunity [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(6):1294-1304.
- [30] HATRI A, GUERMAZ R, LAROCHE J P, et al. Takayasu's arteritis and atherosclerosis [J]. *Med Vasc*, 2019, 44(5):311-317.
- [31] DRENKARD C, LIM S S. Update on lupus epidemiology: advancing health disparities research through the study of minority populations [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(6):689-696.
- [32] PESQUEDA-CENDEJAS K, RIVERA-ESCOITO M, MEZA-MEZA M R, et al. Nutritional approaches to modulate cardiovascular disease risk in systemic lupus erythematosus: a literature review [J]. *Nutrients*, 2023, 15(4):1036.
- [33] 詹皓婷, 李永哲. 系统性红斑狼疮生物标志物临

床应用进展[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(9):942-943.

- [34] NARVAEZ J. Systemic lupus erythematosus 2020[J]. *Med Clin*, 2020, 155(11):494-501.
- [35] LIU Y, KAPLAN M J. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(5):441-448.
- [36] 刘春秋, 陈洁, 柳红, 等. 伴与不伴肾炎的系统性红斑狼疮患者血管内皮功能研究[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(8):1336-1339.
- [37] BELLO N, MEYERS K J, WORKMAN J, et al. Cardiovascular events and risk in patients with systemic lupus erythematosus: systematic literature review and meta-analysis[J]. *Lupus*, 2023, 32(3):325-341.
- [38] COIT P, DOZMOROV M G, MERRILL J T, et al. Epigenetic reprogramming in naive CD4⁺ T cells favoring t cell activation and non-Th1 effector T cell immune response as an early event in lupus flares[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(9):2200-2209.
- [39] RONDA N, FAVARI E, BORCHI 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.

- [40] QUEVEDO-ABELEDI J C, SANCHEZ-PEREZ H, TEJERA-SEGURA B, et al. Differences in capacity of high-density lipoprotein cholesterol efflux between patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res*, 2021, 73(11):1590-1596.
- [41] RAMEZANKHANI R, MINAEI N, HADDADI M, et al. The impact of sex on susceptibility to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a bioinformatics point of view [J]. *Cell Signal*, 2021, 88:110171.
- [42] 张晓娜. ABCA1 表达水平在 SLE 患者动脉粥样硬化形成中的作用[D]. 郑州: 郑州大学, 2016: 6-16.

(收稿日期: 2022-12-04 修回日期: 2023-04-11)
(编辑: 张芃捷)

(上接第 2675 页)

2019, 12:1756284819852231.

- [20] LAMB C A, KENNEDY N A, RAINE T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. *Gut*, 2019, 68(Suppl. 3):1-106.
- [21] TRUTA B, LEEDS I L, CANNER J K, et al. Early discontinuation of infliximab in pregnant women with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(7):1110-1117.
- [22] CHAPARRO M, DONDAY M G, ABAD-SANTOS F, et al. The safety of drugs for inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding: the DUMBO registry study protocol of GETECCU [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2021, 14:17562848211018097.
- [23] TERJUNG B, SCHMELZ R, EHEHALT R, et al. Safety of vedolizumab in the treatment of pregnant women with inflammatory bowel disease: a targeted literature review [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2020, 13:1756284820952592.

- [24] PICARDO S, SEOW C H. A pharmacological approach to managing inflammatory bowel disease during conception, pregnancy and breastfeeding: biologic and oral small molecule therapy[J]. *Drugs*, 2019, 79(10):1053-1063.
- [25] GISBERT J P, CHAPARRO M. Safety of New Biologics (Vedolizumab and Ustekinumab) and Small Molecules (Tofacitinib) during pregnancy: a review [J]. *Drugs*, 2020, 80(11):1085-1100.
- [26] CHENG K, FAYE A S. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(12):1231-1241.
- [27] HANSEN A T, ERICHSEN R, HORVÁTH-PUHÓ E, et al. Inflammatory bowel disease and venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(4):702-708.

(收稿日期: 2023-01-18 修回日期: 2023-05-22)
(编辑: 唐 璞)