

孔德进¹,孔祥斌²,张景秀¹,高 阳¹

(临沂市中心医院儿科¹,耳鼻喉科²,山东 临沂 276400)

摘要:目的 分析影响降脂药物靶点表达或功能的遗传变异是否与儿童自身免疫性疾病风险相关。方法 使用 HMGCR(编码他汀类药物的靶点)、PCSK9(编码 PCSK9 抑制剂的靶点)和 APOB(编码米泊美生的靶点)降脂药物的蛋白靶点编码基因的变异体进行孟德尔随机化分析。使用药物靶点孟德尔随机化(MR)分析靶向抑制剂对不同自身免疫性疾病的影响。结果 抑制 HMGCR 靶点的表达对儿童 1 型糖尿病保护作用[IVW 法: $OR(95\%CI)=0.5996(0.3714\sim0.8277)$, $P=1.11\times10^{-5}$;加权中位数法: $OR(95\%CI)=0.6555(0.3725\sim0.9385)$, $P=0.0034$]。抑制 APOB 靶点对幼年特发性关节炎 [IVW 法: $OR(95\%CI)=0.3053(-0.3960\sim1.0066)$, $P=9.130\times10^{-4}$;加权中位数法: $OR(95\%CI)=0.3599(-0.5955\sim1.3152)$, $P=0.0036$]和早发型重症肌无力[IVW 法: $OR(95\%CI)=0.2361(-0.4439\sim0.9162)$, $P=3.182\times10^{-5}$;加权中位数法: $OR(95\%CI)=0.3192(-0.5376\sim1.1760)$, $P=0.0090$]有保护作用。APOB 抑制剂对儿童甲状腺炎在 IVW 法有保护作用[$OR(95\%CI)=0.3849(-0.5495\sim1.3193)$, $P=0.0452$],加权中位法无统计学意义[$OR(95\%CI)=0.3821(-0.6843\sim1.4485)$, $P=0.0770$]。抑制 PCSK9、HMGCR 和 APOB 靶点与川崎病、乳糜泻和银屑病风险均无显著相关性。结论 降脂药可能通过靶点对儿童 1 型糖尿病、幼年特发性关节炎、早发型重症肌无力及儿童甲状腺炎有保护作用,但临床应用仍需谨慎。

关键词:降血脂药;自身免疫疾病;3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶;前蛋白转化酶枯草溶菌素 9;载脂蛋白 B 类

中图分类号:R593.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2025.03.017

文章编号:1006-1959(2025)03-0091-06

Drug-targeted Mendelian Randomization Study on the Causal Relationship Between Lipid-lowering Drugs and Autoimmune Diseases in Children

KONG Dejin¹, KONG Xiangbin², ZHANG Jingxiu¹, GAO Yang¹

(Department of Pediatric¹, Department of Otolaryngology², Linyi Central Hospital, Linyi 276400, Shandong, China)

Abstract: Objective To analyze whether genetic variations affecting the expression or function of lipid-lowering drug targets are associated with the risk of autoimmune diseases in children. **Methods** Mendelian randomization analysis was performed using HMGCR (encoding the target of statins), PCSK9 (encoding the target of PCSK9 inhibitors), and APOB (encoding the target of mipometasone). Mendelian randomization (MR) was used to analyze the effects of targeted inhibitors on different autoimmune diseases. **Results** Inhibition of HMGCR target expression had a protective effect on type 1 diabetes mellitus in children [IVW method: $OR(95\%CI)=0.5996(0.3714\sim0.8277)$, $P=1.11\times10^{-5}$; weighted median method: $OR(95\%CI)=0.6555(0.3725\sim0.9385)$, $P=0.0034$]. Inhibition of APOB targets had a protective effect on adolescent idiopathic arthritis [IVW method: $OR(95\%CI)=0.3053(-0.3960\sim1.0066)$, $P=9.130\times10^{-4}$; weighted median method: $OR(95\%CI)=0.3599(-0.5955\sim1.3152)$, $P=0.0036$]and early-onset myasthenia gravis [IVW method: $OR(95\%CI)=0.2361(-0.4439\sim0.9162)$, $P=3.182\times10^{-5}$; weighted median method: $OR(95\%CI)=0.3192(-0.5376\sim1.1760)$, $P=0.0090$]. APOB inhibitor had a protective effect on children's thyroiditis in IVW method [$OR(95\%CI)=0.3849(-0.5495\sim1.3193)$, $P=0.0452$], and there was no statistical significance in weighted median method [$OR(95\%CI)=0.3821(-0.6843\sim1.4485)$, $P=0.0770$]. Inhibition of PCSK9, HMGCR, and APOB targets was not significantly associated with the risk of Kawasaki disease, celiac disease, and psoriasis. **Conclusion** Lipid-lowering drugs may have protective effects on children with type 1 diabetes mellitus, adolescent idiopathic arthritis, early-onset myasthenia gravis and thyroiditis in children through targets, but clinical application still needs to be cautious.

Key words: Lipid-lowering drugs; Autoimmune diseases; 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase; Proprotein convertase subtilisin/kexin 9; Apolipoprotein B

自身免疫性疾病(autoimmune disease, AD)是以免疫紊乱为特征的多种疾病,免疫紊乱可导致 B 细胞和 T 细胞对宿主正常成分的异常反应,其涉及任何器官系统,影响任何年龄的人群^[1],在儿童也较为

常见^[2]。目前自身免疫性疾病以免疫调节和免疫抑制的治疗为主,常常需要长期使用糖皮质激素^[3],但副作用严重且症状改善甚微,停药易复发^[4],尤其对于儿童自身免疫性疾病患儿,长期使用糖皮质激素

作者简介:孔德进(1987.4-),女,山东临沂人,硕士,主治医师,主要从事儿科疾病的诊疗及儿童肾脏免疫系统疾病研究

通讯作者:高阳(1990.10-),女,山东菏泽人,硕士,主治医师,主要从事儿科常见病、危重病诊治研究

可引起内分泌失调、影响生长发育^[5]。因此,探索自身免疫性疾病的发病机制并寻找新的药物治疗靶点是目前新热点^[6,7],很多自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮^[8]、1 型糖尿病^[9]、类风湿性关节炎^[10]、银屑病^[11]等均存在脂代谢异常。目前常见的降脂药有前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)抑制剂^[12,13]、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)抑制剂^[14]和载脂蛋白 B(APOB)抑制剂^[15]等。两样本孟德尔随机化^[16](TSMR)是在观察性研究中进行因果推断的一种重要方法,其基于公开的大样本全基因组关联性分析(GWAS)数据库,利用与暴露因素相关的单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量(IV)来推断暴露与结局之间的因果关联,可克服混杂因素和反向因果关联的影响^[17]。药物靶向孟德尔随机化是通过模拟药物作用靶点的遗传变异为工具变量,阐明这些药物对自身免疫病潜在影响的因果推断^[18]。本研究通过药物靶向孟德尔随机化方法验证儿童自身免疫性疾病是否受编码降脂药物(这些药物目前已被批准推荐用于治疗冠心病)靶点基因变异的影响。

1 材料与方法

1.1 PCSK9、HMGCR 和 APOB 的工具变量选择 低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein, LDL-C)的 GWAS 汇总数据 ID:ieu-a-300,包含 173 082 名欧洲人。首先获取靶向位点 PCSK9、HMGCR 和 APOB 降低 LDL-C 的工具变量,验证 PCSK9 抑制

剂、HMGCR 抑制剂(他汀类)和 APOB 抑制剂的治疗作用。工具变量选择位于 PCSK9、HMGCR 或 APOB 基因座±100kb 范围内与 LDL-C 水平相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。为了避免连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD),设置了 LD 的阈值($r^2 < 0.3$)。最后,获取 PCSK9 的 13 个显著 SNP、HMGCR 的 8 个显著 SNP 和 APOB 的 20 个显著 SNP。

1.2 结果来源 使用 12 种疾病作为药物靶点 MR 分析的结果,其中冠心病(coronary heart disease, CHD)作为阳性验证的数据集。数据集均来自欧洲人群。CHD 数据集来自 GWAS 汇总统计,包括 60 801 例病例和 123 504 例对照。此外,收集了以 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)、川崎病(Kawasaki disease, KD)、干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)、过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP)、幼年特发性关节炎(Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA)、乳糜泻(celiac disease, CD)、肾上腺皮质功能不全(primary adrenocortical insufficiency, PACI)、银屑病(psoriasis, PSA)、早发型重症肌无力(early-onset myasthenia Gravis, EOMG)、自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)和自身免疫性甲状腺炎(autoimmune thyroiditis, AT)作为主要结局的 GWAS 数据集,见表 1。

表 1 药物靶向孟德尔随机化纳入 GWAS 数据集的基本信息

疾病	GWAS ID	人种	样本例数	病例组人数	对照组人数	PMID	年份
冠心病	ieu-a-7	欧洲	184 305	60 801	123 504	26343387	2015
1 型糖尿病	ebi-a-GCST90014023	欧洲	520 580	18 942	501 638	34012112	2021
川崎病	ebi-a-GCST90014243	欧洲	6190	119	6071	33692975	2021
干燥综合征	finn-b-M13_SJOGREN	欧洲	214 435	1290	213 145	NA	2021
过敏性紫癜	finn-b-D3_ALLERGPURPURA	欧洲	216 569	470	216 099	NA	2021
幼年特发性关节炎	ebi-a-GCST90018873	欧洲	409 217	216	409 001	34594039	2021
乳糜泻	ieu-a-1058	欧洲	24 269	12 041	12 228	22057235	2011
肾上腺皮质功能不全	finn-b-E4_ADDISON	欧洲	211 526	403	211 123	NA	2021
银屑病	ebi-a-GCST90019016	欧洲	44 161	15 967	28 194	34927100	2021
早发型重症肌无力	ebi-a-GCST90093465	欧洲	3313	595	2718	35074870	2022
自身免疫性肝炎	ebi-a-GCST90018785	欧洲	485 234	821	484 413	34594039	2021
自身免疫性甲状腺炎	finn-b-E4_THYROIDITAUTOIM	欧洲	187 928	244	187 684	NA	2021

1.3 数据分析 用 CHD 的 GWAS 数据验证工具变量的有效性。将暴露相关的药物靶向工具变量与结局数据集进行协调,然后使用 MR Egger、加权中位数、逆方差加权(IVW)、简单模式、加权模式和 MR-

Presso 进行分析,其中 IVW 方法是最主要的方法。采用 MR Egger 法和 IVW 法进行异质性检验。采用 Cochrane's Q 值评估遗传工具和 $P > 0.05$ 表示无明显异质性;Pleiotropy > 0.05 提示无水平多效性。采用

MR Egger 回归方程评估遗传工具的水平多效性, $P>0.05$ 表示无水平多效性。通过 MR-PRESSO、“留一法”进行敏感性分析。使用 MR-PRESSO 和 TwoSampleMR 软件包在 R 版本 4.2.2 上进行了数据分析。

2 结果

2.1 PCSK9、HMGCR、APOB 抑制剂与儿童自身免疫性疾病之间的因果关系 IVW、加权中位数方法的结果表明, PCSK9 抑制剂、HMGCR 抑制剂和 APOB 抑制剂可显著降低冠心病的发病风险 ($P<0.05$), 这与降脂药的临床应用一致。遗传预测抑制 HMGCR 靶点对 T1DM 有明显保护作用, 在 IVW 法和加权中位数法中均有明显的统计学意义 ($P<0.05$)。抑制

APOB 靶点对幼年特发性关节炎、早发型重症肌无力有保护作用, 其在 IVW 法和加权中位数法均有统计学意义 ($P<0.05$)。抑制 APOB 靶点对儿童甲状腺炎在 IVW 法有保护作用 ($P<0.05$), 在加权中位数法无统计学意义 ($P>0.05$), 其对儿童甲状腺炎保护作用可能较幼年特发性关节炎、早发型重症肌无力弱。此外, 遗传预测抑制 PCSK9 靶点可显著增加 T1DM、过敏性紫癜和自身免疫性肝炎风险, 抑制 HMGCR 靶点可增加干燥综合征、肾上腺皮质功能减退风险, 抑制 APOB 靶点增加干燥综合征风险 ($P<0.05$)。然而, 抑制 PCSK9 靶点、HMGCR 靶点和 APOB 靶点与川崎病、乳糜泻和银屑病发病风险均无显著相关性 ($P>0.05$) (图 1)。

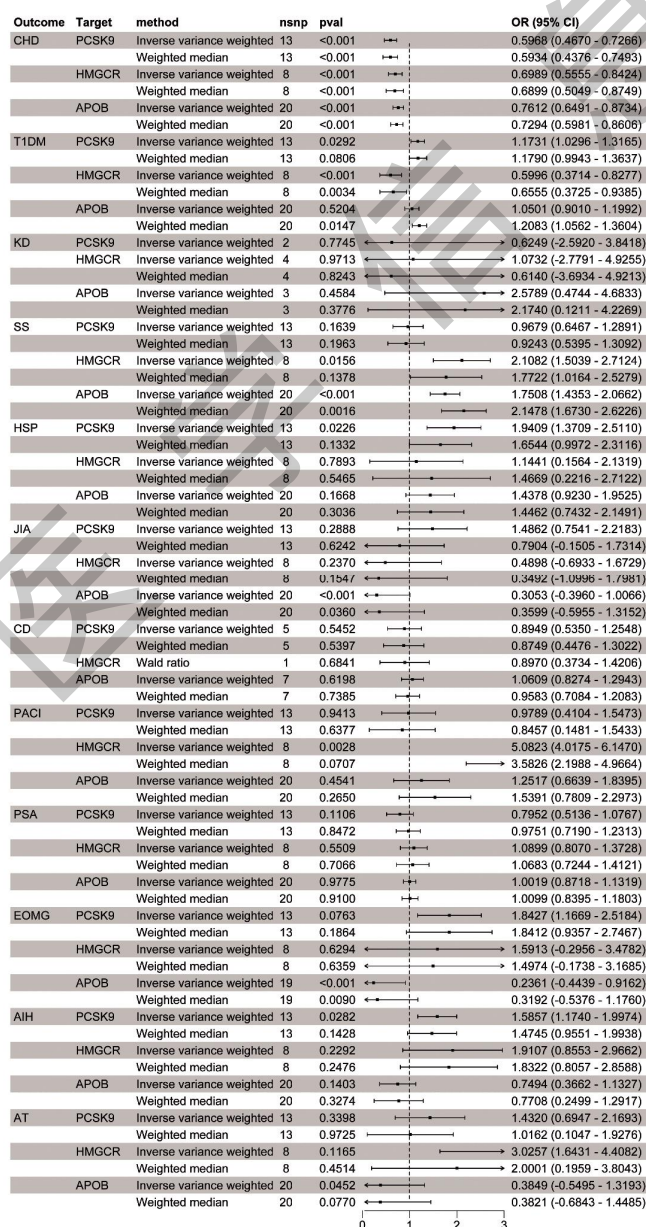


图 1 PCSK9、HMGCR 和 APOB 抑制剂在 CHD 和自身免疫性疾病的作用

2.2 敏感性分析 采用 Cochrane's Q 和 MR Egger 回归方程评估异质性水平和水平多效性。敏感性分析结果显示,所有结局均不存在异质性和水平多效性

($P>0.05$),见表 2~表 4。“留一法”结果也显示,去除 CHD 和自身免疫性疾病的任何一个 SNP 后,结果不会有显著差异。

表 2 PCSK9 对冠心病和自身免疫性疾病的敏感性分析

自身免疫性疾病	异质性		水平多效性 MR Egger(P)
	Cochran's Q (P)	MR-PRESSO(P)	
冠心病	17.039(0.148)	0.172	-0.002(0.768)
1 型糖尿病	14.018(0.299)	0.305	-0.019(0.430)
干燥综合征	6.484(0.889)	0.891	-0.023(0.292)
过敏性紫癜	14.249(0.285)	0.366	-0.021(0.603)
幼年特发性关节炎	9.902(0.624)	0.528	-0.078(0.123)
乳糜泻	1.556(0.817)	0.811	0.027(0.625)
肾上腺皮质功能不全	2.807(0.997)	0.994	-0.022(0.567)
银屑病	23.961(0.128)	0.244	0.036(0.054)
早发型重症肌无力	5.119(0.953)	0.955	0.000(0.993)
自身免疫性肝炎	8.614(0.735)	0.717	-0.041(0.151)
自身免疫性甲状腺炎	4.594(0.970)	0.945	-0.057(0.272)

表 3 HMGCR 对冠心病和自身免疫性疾病的敏感性分析

自身免疫性疾病	异质性		水平多效性 MR Egger(P)
	Cochran's Q (P)	MR-PRESSO(P)	
冠心病	4.818(0.682)	0.682	-0.029(0.247)
1 型糖尿病	4.119(0.766)	0.772	0.034(0.393)
川崎病	3.259(0.353)	0.457	-0.579(0.467)
干燥综合征	6.828(0.447)	0.537	-0.105(0.339)
过敏性紫癜	4.222(0.754)	0.787	0.085(0.624)
幼年特发性关节炎	4.306(0.744)	0.767	-0.070(0.736)
肾上腺皮质功能不全	3.716(0.812)	0.810	-0.159(0.406)
银屑病	0.908(0.996)	0.997	-0.004(0.922)
早发型重症肌无力	18.910(0.847)	0.180	-0.353(0.274)
自身免疫性肝炎	14.986(0.361)	0.062	-0.242(0.182)
自身免疫性甲状腺炎	5.669(0.579)	0.619	-0.164(0.506)

表 4 APOB 对冠心病和自身免疫性疾病的敏感性分析

自身免疫性疾病	异质性		水平多效性 MR Egger(P)
	Cochran's Q (P)	MR-PRESSO(P)	
冠心病	23.188(0.183)	0.094	-0.038(0.108)
1 型糖尿病	34.914(0.143)	0.730	0.021(0.276)
川崎病	0.886(0.642)	-	0.248(0.583)
干燥综合征	13.619(0.805)	0.717	-0.072(0.093)
过敏性紫癜	15.209(0.709)	0.730	-0.032(0.638)
幼年特发性关节炎	7.803(0.989)	0.987	-0.034(0.701)
乳糜泻	10.239(0.115)	0.174	-0.071(0.081)
肾上腺皮质功能不全	21.266(0.322)	0.386	0.064(0.412)
银屑病	7.152(0.993)	0.990	0.007(0.648)
早发型重症肌无力	21.398(0.259)	0.275	-0.089(0.265)
自身免疫性肝炎	16.915(0.595)	0.633	-0.010(0.837)
自身免疫性甲状腺炎	32.104(0.304)	0.498	-0.059(0.633)

3 讨论

随着生物信息技术的发展,遗传变异的测量精度不断提高,使孟德尔随机化在目前的医学研究中得到广泛应用^[19]。本研究通过孟德尔随机化的方法评估药物靶点介导的脂质水平(包括 PCSK9、HMGCR 和 APOB)与儿童自身免疫性疾病(糖尿病、川崎病、干燥综合征、过敏性紫癜、幼年型特发性关节炎、乳糜泻、原发性肾上腺皮质功能减退症、银屑病、早发型重症肌无力、自身免疫性肝炎、自身免疫性甲状腺炎)之间的因果关联。

脂质代谢异常与自身免疫性疾病的关联越来越受到重视,大量研究结果证实,脂质及其代谢物可通过作用于 T 细胞及 B 细胞对个体的免疫功能产生影响^[20,21]。PCSK9 表达对是一种蛋白酶,主要功能是调节低密度脂蛋白受体(LDLR)的降解,从而影响胆固醇的代谢,胆固醇代谢异常已被证实与多种自身免疫性疾病的发病机制有关,例如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等^[22,23]。这些疾病的发生往往与免疫系统的过度激活有关,而胆固醇代谢的异常可能进一步加剧了这种免疫失衡^[24,25]。已有研究表明,抑制 PCSK9 对 1 型糖尿病^[25]、系统性红斑狼疮^[18]、类风湿关节炎^[26]可能有益,但本研究结果未发现抑制 PCSK9 对儿童自身免疫性疾病有保护作用。

本研究结果显示,抑制 HMGCR 靶点对 T1DM 有保护作用,HMGCR 基因的突变可以影响胆固醇的合成,进而影响免疫细胞的活性和功能,与既往研究一致^[27]。在自身免疫性疾病中,HMGCR 基因的突变可能通过影响胆固醇代谢,进而影响免疫系统的平衡,导致疾病的发生。HMGCR 也可以与免疫细胞表面的受体相互作用,从而影响免疫细胞的活化和增殖。此外,HMGCR 还可能影响炎症因子的分泌和调节,进一步影响免疫应答和自身免疫性疾病的发展。本研究结果显示,抑制 APOB 靶点对幼年特发性关节炎、早发型重症肌无力有保护作用。已有研究也表明,在基因水平上 APOB 靶点与类风湿关节炎有关^[28],APOB 靶点与自身免疫性疾病的关系主要表现在其对于胆固醇代谢和免疫系统的影响上,APOB 基因的某些变异可以增加自身免疫性疾病的风险。

一方面,APOB 基因的变异可以影响胆固醇代谢,导致血脂异常,从而影响免疫细胞的活性和功能。另一方面,APOB 还可能直接与免疫细胞相互作用,影响免疫细胞的活化和增殖。此外,APOB 还可能通过影响炎症因子的分泌和调节来影响免疫应答和自身免疫性疾病的发展。既往研究表明^[29],脂质在 T 细胞的能量代谢、膜结构和信号转导的调节中起着至关重要的作用,B 细胞也会产生自身抗体来介导免疫反应。因此,降脂药可通过改善 T 细胞、B 细胞功能影响患者免疫状态,但是其更深入的机制仍需更多的基础实验验证。

综上所述,抑制 PCSK9、HMGCR、APOB 靶点可能通过 T 细胞、B 细胞影响脂质代谢对儿童 1 型糖尿病、幼年特发性关节炎、早发型重症肌无力及儿童甲状腺炎有保护作用,但仍需更深入的机制研究,故临床应用仍需谨慎。

参考文献:

- [1]Davidson A,Diamond B.Autoimmune diseases [J].N Engl J Med,2001,345(5):340-350.
- [2]李永柏.自身免疫性疾病概念及临床特征[J].中国实用儿科杂志,2003,2(5):65-67.
- [3]Slominski RM,Tuckey RC,Manna PR,et al.Extra-adrenal glucocorticoid biosynthesis:implications for autoimmune and inflammatory disorders[J].Genes Immun,2020,21(3):150-168.
- [4]Fugger L,Jensen LT,Rosjohn J.Challenges,Progress,and Prospects of Developing Therapies to Treat Autoimmune Diseases[J].Cell,2020,181(1):63-80.
- [5]Pan L,Liu J,Liu C,et al.Childhood-onset systemic lupus erythematosus:characteristics and the prospect of glucocorticoid pulse therapy[J].Front Immunol,2023,14(6):1128754-1125764.
- [6]郝胜,黄文彦,曾华松.小分子靶向 JAK 抑制剂在儿童风湿免疫性疾病中的应用[J].中国实用儿科杂志,2021,36(11):853-857.
- [7]Kotyla PJ,Islam MA,Engelmann M.Clinical Aspects of Janus Kinase (JAK) Inhibitors in the Cardiovascular System in Patients with Rheumatoid Arthritis[J].Int J Mol Sci,2020,21(19):25-37.
- [8]Campos-López B,Meza-Meza MR,Parra-Rojas I,et al.Association of cardiometabolic risk status with clinical activity and damage in systemic lupus erythematosus patients:A cross-sectional study[J].Clin Immunol,2021,222(4):108637-108649.

- [9]Hamad ARA,Sadasivam M,Rabb H.Hybrid lipids,peptides, and lymphocytes:new era in type 1 diabetes research [J].J Clin Invest,2019,12(9):9–25.
- [10]Robinson G,Pineda –Torra I,Ciurtin C,et al.Lipid metabolism in autoimmune rheumatic disease:implications for modern and conventional therapies [J].J Clin Invest,2022,132(2): 125–132.
- [11]Wroński A,Gęgotek A,Skrzydłewska E.Protein adducts with lipid peroxidation products in patients with psoriasis [J].Redox Biol,2023,63(5):102729–102737.
- [12]Lei Q,Yang J,Li L,et al.Lipid metabolism and rheumatoid arthritis[J].Front Immunol,2023,14(5):119060–119074.
- [13]Müller–Calleja N,Hollerbach A,Royce J,et al.Lipid presentation by the protein C receptor links coagulation with autoimmunity[J].Science,2021,371(6534):1121–1136.
- [14]Wang C,Yosef N,Gaublomme J,et al.CD5L/AIM Regulates Lipid Biosynthesis and Restrains Th17 Cell Pathogenicity [J].Cell,2015,163(6):1413–1427.
- [15]Sniderman AD,Thanassoulis G,Glavinovic T,et al.Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease:A Narrative Review[J].JAMA Cardiol,2019,4(12):1287–1295.
- [16]Li Z,Tian M,Jia H,et al.Genetic variation in targets of lipid–lowering drugs and amyotrophic lateral sclerosis risk:a Mendelian randomization study[J].Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener,2023,3(5):1–10.
- [17]Lou C,Meng Z,Shi YY,et al.Genetic association of lipids and lipid–lowering drugs with sepsis:aMendelian randomization and mediation analysis [J].Front Cardiovasc Med,2023,10 (8): 1217922–1217933.
- [18]Xie W,Li J,Du H,et al.Causal relationship between PCSK9 inhibitor and autoimmune diseases:a drug target Mendelian randomization study[J].Arthritis Res Ther,2023,25(1):148–160.
- [19]Williams DM, Finan C, Schmidt AF,et al.Lipid lowering and Alzheimer disease risk:A mendelian randomization study[J].Ann Neurol,2020,87(1):30–39.
- [20]Maseda D,Ricciotti E,Crofford LJ.Prostaglandin regulation of T cell biology[J].Pharmacol Res,2019,149(10):104456–104468.
- [21]Lim SA,Su W,Chapman NM,et al.Lipid metabolism in T cell signaling and function[J].Nat Chem Biol, 2022,18(5):470–481.
- [22]Arbore G,West EE,Spolski R,et al.T helper 1 immunity requires complement–driven NLRP3 inflammasome activity in CD4⁺ T cells[J].Science,2016,352(6292):1210–1236.
- [23]Ryu H,Kim J,Kim D,et al.Cellular and Molecular Links between Autoimmunity and Lipid Metabolism[J].Mol Cells,2019,42 (11):747–754.
- [24]Ji X,Wu L,Marion T,et al.Lipid metabolism in regulation of B cell development and autoimmunity [J].Cytokine Growth Factor Rev,2023,73(5):40–51.
- [25]Zhang J,Xiao Y,Hu J,et al.Lipid metabolism in type 1 diabetes mellitus:Pathogenetic and therapeutic implications[J].Front Immunol,2022,13:999108–999122.
- [26]Lei Q,Yang J,Li L,et al.Lipid metabolism and rheumatoid arthritis[J].Front Immunol,2023,14:1190607–1190621.
- [27]Jo Y,DeBose –Boyd RA.Post –Translational Regulation of HMG CoA Reductase[J].Cold Spring Harb Perspect Biol,2022,14 (12):a041253.
- [28]闫雯,张小珍,齐晓明,等.RTKN2、LDLR、APOB和APOC1基因多态性与类风湿性关节炎的相关性[J].中国免疫学杂志,2018,34(11):1697–1701.
- [29]Berthelot JM,Jamin C,Amrouche K,et al.Regulatory B cells play a key role in immune system balance [J].Joint Bone Spine, 2013,80(1):18–22.

收稿日期:2023–11–08;修回日期:2024–01–30

编辑/肖婷婷