

系统性红斑狼疮伴动脉粥样硬化危险因素研究进展

崔天晓, 叶·叶尔丁其木克, 米扎尼也古丽·卡哈尔, 崔挺, 张继云*

新疆医科大学第二附属医院风湿免疫科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年6月3日; 录用日期: 2023年6月28日; 发布日期: 2023年7月5日

摘要

系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)好发于育龄女性, 是以自身免疫抗体和免疫复合物为媒介, 慢性炎症性组织损伤为主要表现的一种自身免疫性疾病。它的炎症损伤可涉及到全身各个脏器, 其中以累及心血管系统所引起的不良影响是最严重的。大量的研究资料显示SLE患者的前期死亡原因主要是疾病活动, 后期则往往发展成动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS), 从而使死亡率升高。经典的危险因素如肥胖、吸烟等可以加速AS进展, 但对非传统危险因素控制并采取全面干预措施亦能改善SLE病人的预后, 降低死亡率。因此SLE治疗中必须重视血管病变的防治。本文将重点讨论近期系统性红斑狼疮伴动脉粥样硬化(SLE-AS)危险因素的研究进展。

关键词

系统性红斑狼疮, 动脉粥样硬化, 危险因素

Advances in the Study of Risk Factors for Systemic Lupus Erythematosus with Atherosclerosis

Tianxiao Cui, Ye Yerdinqmk, Mizaniye Kaharv, Ting Cui, Jiyun Zhang*

Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jun. 3rd, 2023; accepted: Jun. 28th, 2023; published: Jul. 5th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 崔天晓, 叶·叶尔丁其木克, 米扎尼也古丽·卡哈尔, 崔挺, 张继云. 系统性红斑狼疮伴动脉粥样硬化危险因素研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 10700-10706. DOI: 10.12677/acm.2023.1371494

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) occurs in women of childbearing age and is an autoimmune disease with chronic inflammatory tissue damage mediated by autoimmune antibodies and immune complexes. Its inflammatory damage can involve all organs of the body, with the most serious adverse effects caused by the involvement of the cardiovascular system. A large number of studies have shown that the main cause of death in SLE patients is disease activity in the early stages, while the later stages tend to develop atherosclerosis (AS), which increases mortality. While classical risk factors such as obesity and smoking can accelerate the progression of AS, control of non-traditional risk factors and comprehensive interventions can also improve the prognosis of SLE patients and reduce mortality. Therefore, the prevention and treatment of vascular lesions must be emphasized in the management of SLE. In this article, we will focus on recent advances in the study of risk factors for SLE with atherosclerosis (SLE-AS).

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Atherosclerosis, Risk Factor

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

AS 是一种慢性的炎症性疾病, 它可使 SLE 患者的机体处于氧化应激状态, 使组织抗氧化功能减低、脂质发生过氧化、机体抗原性物质增加、加剧机体免疫功能紊乱、血管内膜受损[1]、细胞发生凋亡[2] [3] [4]。目前 SLE 的斑块形成与发展与 AS 相关机制学说可能存在交叉, 可控的传统危险因素诸如吸烟, 血脂异常等在促进 AS 发展的过程中起重要作用, 但近年来也有一些研究认为维生素 D、干扰素(Interferon, IFN)、白介素(Interleukin, IL)、自身抗体、肠道菌群等相关危险因素影响了 SLE 患者动脉斑块的形成。故本文就近期 SLE-AS 的相关危险因素研究进展进行综述。

2. 自身抗体与 SLE-AS 的关系

自身抗体和免疫复合物有助于 SLE 血管损伤和 AS 的发展。20%~30%的 SLE 患者存在抗 $\beta 2$ -糖蛋白 I ($\beta 2$ -GPI) [5], 并且与静脉和动脉血栓形成风险升高有关[6], 尤其是 $\beta 2$ -GPI 引起的 T 细胞反应, 广泛表达于动脉粥样硬化斑块的内皮下区域和内膜-内侧边界, T 细胞反应可以促进促炎症条件和自身抗体的分泌[7] [8]。此外, 抗 $\beta 2$ -GPI 还与氧化低密度脂蛋白(Oxidized Low Density Lipoprotein, ox-LDL)结合, 形成 oxLDL/ $\beta 2$ -GPI 复合物, 通过吞噬作用被巨噬细胞吸收, 导致泡沫细胞转化增加, 从而加强斑块形成[9]。相反, 部分免疫球蛋白 M(IgM)抗体可能在 SLE 的 CVD 中发挥保护作用, 至少部分通过促进 Treg 发挥作用[10]。且国内有研究指出抗 $\beta 2$ -GPI 与动脉硬化指数显著正相关[11]。

抗内皮细胞抗体(anti-endothelial cell antibodies, AECA)是 Osterland 等首次发现并命名的一组异质性抗体, 是中粒细胞胞浆抗体家族中成员之一, SLE 患者的 AECA 阳性率约为 56.4%, 并且以 IgG 型为主, AECA 水平与 SLEDAI 评分呈正相关[12]。AECA 可与血管内皮细胞(EC)的结构抗原和粘附 EC 的分子结合, 有研究发现 AECA 与可溶性 E 选择素和可溶性血管细胞黏附分子 1(ICAM-1)呈正相关, AECA

可能参与了 SLE 血管损伤的初始阶段,其潜在机制包括① AECA 在损伤的内皮处形成的免疫复合物通过补体或抗体依赖的细胞毒性触发炎症反应,上调 ECs 粘附分子的表达,包括 E-选择素、ICAM-1 以及细胞因子和趋化因子。② 目前认为最主要的途径是通过激活 ICAM-1 基因的转录因子 NF- κ B 激活 P 38 MAPK 信号转导通路调节 ICAM-1 基因和蛋白表达启动 ICAM-1 合成;同时内皮细胞激活后产生的细胞因子也可影响 ICAM-1 表达。此外,健康人群体内低水平的 AECA 起到保护作用[13] [14]。

SLE 自身抗体谱复杂多样,只有少数自身抗体用于 SLE-AS 的辅助诊断,这可能是由于许多自身抗体缺乏标准化的试验检测。所以识别 SLE-AS 中的致病性抗体仍然是一个巨大挑战。

3. 炎症反应

3.1. IFN 与 SLE-AS 的关系

随着基因芯片研究的深入,有团队发现 SLE 病人外周血干扰素基因呈高表达特点,干扰素具有促进其自身反应性 B 淋巴细胞向浆细胞分化等作用。按其作用分为 3 型,其中 I 型 IFN 主要与 SLE 的内皮功能障碍和冠心病进展有关[15], Pattanaik Sarit 等一项荟萃分析表明[16] SLE 病人血浆中 IL-6、IFN 含量明显高于健康人并且与疾病活动指数(SLEDAI)呈正相关。IFN 抑制平滑肌细胞/内皮细胞的增殖活性以增加斑块的不稳定性[17]。CaseyKA [18]等一项临床药物试验发现, SLE 患者胆固醇流出能力(CEC)较健康人群对照组功能明显失调,且 SLE 患者糖蛋白乙酰化(GlycA)水平高于对照组;接受 anifrolumab (一种抑制 I-IFN 活性的生物制剂)治疗后随访发现 SLE 组与治疗前相比, GlycA 显著降低, CEC 得到改善,而安慰剂组上述指标未见改善,此类研究可能更进一步支持 I-IFN 在 SLE-AS 中的关键作用。2020 年埃及学者进行的一项病例对照研究显示[19], SLE 患者血清 IFN- α 中位数明显高于健康对照组,但该研究未见到 IFN- α 与疾病活动、临床特征和抗双链 DNA 的标志物有关。一部分原因不排除与 IFN- α 水平检测难度高相关。尽管 IFN 与 AS 的相关机制目前暂无确定结论,但抑制上述途径可减轻机体炎症反应,这对于降低 SLE 个体的心血管风险是存在受益的。

3.2. 白细胞介素与 SLE-AS 的关系

IL 主要来源于激活的单核巨噬细胞,并与机体自身免疫性炎症反应密切相关。目前研究发现与 AS 有关细胞因子主要为白介素家族相关细胞因子,大致分为促进 AS 的细胞因子如 IL-6 (interleukin-6)、IL-27 (interleukin27)、IL-34 (interleukin-34)等和抑制 AS 的细胞因子如 IL-10 (interleukin-10)和 IL-37 (interleukin-37)等两大类[20] [21]。有研究得出结论认为[22] SLE 患者血清 IL-27 水平较对照组低, IL-27 因其自身抗炎促炎的双向免疫调节功能与 SLE 疾病活动度紧密联系并且与 AS 进展相关。动物模型内高脂血症环境触发树突状细胞分泌 IL-27,然后刺激 CXCR3+TFH 细胞的分化。这些细胞诱导生发中心反应和致病性 IgG2c 自身抗体的产生,从而加重动物模型的自身免疫性狼疮[23] [24]。活动期 SLE 患者 IL-6 水平明显高于非活动期 SLE 患者,并且其血清水平与疾病活动度呈正相关,易患狼疮的小鼠在各种器官中表现出明显的血管内和血管周围白细胞浸润,且主动脉和肾脏中促炎细胞因子表达增加,主动脉内膜中膜厚度增加,表明 IL-6 通过加剧促炎细胞因子表达以及血管炎症从而进一步加速 AS [25]。IL-34 水平与 SLEDAI 评分呈正相关,并在青少年狼疮患者中高度表达, IL-34 增加 ox-LDL 诱导的炎症细胞上调,通过 p38MAPK 信号通路上调 CD36 表达促进了泡沫细胞的形成。而且可进一步调控 IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子表达[26]。白介素家族中促炎细胞因子通过募集炎症细胞渗透到活化的内皮下或调节自身免疫反应,诱导单核细胞趋化蛋白和粘附分子,对于加速 AS 和斑块易损性方面发挥核心作用。近年来关于 SLE 中抑制 AS 粥样硬化的细胞因子的研究较少。IL-10 是目前公认的最主要的抗炎细胞因子之一,并且通过抑制免疫细胞活化及抑制促炎细胞因子生成来维持机体免疫平衡[27]。相关报道证实接受治疗的 SLE 患

者 IL-10 水平升高, 其水平和 SLEDAI 呈负相关[28]。但是关于 SLE 中抑制动脉硬化的 IL 相关细胞因子文献报道较少, 因其白细胞介素家族庞大, 作用机制复杂, 未来需要更多的临床及实验研究进一步揭示其作用机制。

4. 代谢紊乱

4.1. 维生素 D 与 SLE-AS 的关系

SLE 患者日照不足以及治疗过程中因药物使用, 可造成不同程度的维生素 D 缺乏。维生素 D 可以抑制 Th17 的分化, 同时促进 Treg 的分化[29]。维生素 D 含量与颈股动脉脉搏速度及内膜中膜厚度呈正相关, 且随着血清钙含量的增加, 其对动脉硬化的作用显著增强。动脉硬化发生可能与高水平维生素 D 增加成纤维细胞生长因子导致内皮细胞损伤, 进一步诱导斑块蓄积有关[30]。TabraSAA [31]等相关研究表明维生素 D 水平与 SLEDAI 评分呈负相关。维生素 D 可抑制晚期糖基化产物(AGE)的累积, 下调 AGE 受体(RAGE)的表达, 并提高可溶性 RAGE (sRAGE), 进而调控 AGE/RAGE 通路, 减少炎症反应以及抗氧化作用, 从而阻断脂质代谢紊乱[32]。骨化三醇既能下调血清 CXC 趋化因子 10 配体(CXC chemokine-ligand-10, CXCL-10)。同时可以增强血管生成细胞的血管生成能力。并能调控内皮细胞中内皮细胞一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOs)的表达, 调节血管内皮的生长, 启动血管活性物质, 促进血管生长与再生等功能[33]。在一般人群研究中发现[34]维生素 D 缺乏症与内皮功能障碍和亚临床动脉粥样硬化有关。然而, 一项对 1980 年至 2002 年间出生的大量前瞻性队列妇女的研究表明[35], 维生素 D 的摄入对 SLE 的风险没有显著影响。关于维生素 D 对于 SLE-AS 的作用机制仍有待确定, 需要进一步前瞻性研究。

4.2. 脂质代谢紊乱与 SLE-AS 的关系

一项多中心的临床队列研究显示, 新诊断的 SLE 患者经过 3 年随访, 血脂异常诊断率由 36% 增长到了 60% [36]。SLE 患者由于其疾病性质所致, 在稳定期及活动期的病程中始终受到炎症和免疫的叠加损害, 且病情活动时器官损伤风险更大, 除上述原因之外, 年龄增长、性别以及糖皮质激素的使用均可能成为血脂异常产生的原因。Zhou Bo 等[37]发现 SLE 患者在活动期中甘油三酯(Triglyceride, TG)和极低密度脂蛋白(Very Low Density Lipoprotein, VLDL)水平升高, 高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDL)水平下降, 血脂异常与 SLEDAI 评分正相关。在炎症微环境下, 炎症介质能够降低脂蛋白酶活性, HDL 抗氧化能力减低。疾病的免疫失调如抗 dsDNA 抗体与抗 HDL 抗体异常升高均有可能使细胞外胆固醇外流能力(CEC)受损[38]。蛋白亚型能够轻松穿透血管壁, 并且由于内皮下高浓度的活性氧和保护低密度脂蛋白酶水平降低, 对狼疮血浆中的氧化应激具有高度敏感性[39]。HDL 颗粒的性质和大小在 SLE 中发挥不同生理作用[40]。HDL 的抗氧化特性通常阻止 LDL 的氧化, 降低氧化低密度脂蛋白吸引单核细胞到动脉内膜下层并引发泡沫细胞形成的能力。HDL 抗氧化活性在很大程度上依赖于主要的 HDL 载脂蛋白组分 Apo-AI 和抗氧化酶对氧磷酶 1(PON1)在炎症条件下, HDL 的抗氧化作用可能被改变, 一方面是通过改变 HDL 相关蛋白基因表达, 另一方面是改变 HDL 的功能和组成[41]。这可能导致 Apo-A1 水平下降, Apo-A1 能够促进逆向胆固醇运输, 并能成为潜在的 LDL 衍生的氧化磷脂, 从而使该分子成为潜在的治疗靶点[42]。关于目前临床治疗方面, 他汀类药物能否改善 SLE 患者预后以及对 SLE 患者是否常规使用降脂药物仍存有争议, 较为肯定的是常规免疫抑制剂在抑制狼疮活动同时可以减缓动脉壁损害。

5. 肠道菌群与 SLE-AS 的关系

肠道菌群是参与人体消化吸收、影响免疫功能平衡的生态系统, 其菌群结构相对恒定, 80%~90% 为拟杆菌门和厚壁菌门。研究表明肠道菌群紊乱在 AS 及 SLE 发病环节中均起到关键影响。2014 年有研究

首次通过对肠道菌群基因组、代谢组等进行检测后发现, SLE 患者肠道菌群门水平下, 厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)比值下降[43]。同样, 2019 年 Guo 等[44]再次证实 SLE 患者肠道菌群的上述特征性改变, 而且该团队发现接受糖皮质激素治疗的患者此比值增加; 有研究对 SLE 患者粪便样本进行了 16SrRNA 基因测序显示[45]链球菌属、弯曲杆菌属、韦氏菌属等狼疮活性呈正相关。在肠道功能紊乱的情况下, 免疫细胞的异常活化和促炎细胞因子释放增多[46]。厚壁菌门中肠道罗斯拜瑞菌与 β 2-GPI 的多肽同源, 可发生免疫交叉反应, 引发抗磷脂抗体综合征[47], 此外, 一些研究还提出 SLE 患者革兰阳性厚壁菌门和革兰阴性菌拟杆菌门所占比例减少, 其 AS 产生机制可能为 toll 样受体 4 (TLR-4)的过度激活、炎症通路上调, NF- κ B 增加肠道的通透性、增加 CRP 和三甲胺 N-氧化物(TMAO)水平[48]。Circulation 近年发表的一项研究显示, 根据对人体样本以及小鼠模型实验分析, 冠心病病人中普通拟杆菌及多氏拟杆菌的丰度与对照组相比明显下降, 人体中普通拟杆菌与多氏拟杆菌或可抑制或缓解肠道微生物脂多糖所引起的炎症, 来改善动脉粥样硬化的形成[49]。目前可以确定是肠道微生物的代谢组分的改变是诱发慢性炎症的部分原因。但肠道菌群与自身免疫性疾病合并 AS 之间的关系的具体机制尚在研究之中。根据现有的循证医学证据, 调节胃肠道菌群在对 SLE 患者调整肠道内环境稳态的同时, 可能也对机体慢性炎症反应有益, 减少心血管疾病发生。肠道菌群有望在未来成为防治 AS 的新策略。

6. 结语

SLE 患者的患 AS 比普通人群患 AS 的发病率和死亡率都要高, 而斑块的形成机制不能完全由传统的风险因子所解释。而随着医疗技术的进步, 慢性炎症、内皮功能的损害以及免疫机制的研究越来越受到关注, 早期识别并对疾病活动进行控制, 可以在延缓机体慢性炎症的同时内皮功能障碍也得到一部分改善, 降低 SLE 患者死亡率。明确 SLE-AS 作用机制, 对疾病临床精准分型及个体化治疗起到至关重要的作用。

基金项目

新疆维吾尔自治区自然科学基金(2019D01C239)。

参考文献

- [1] Patiño-Trives, A.M., Pérez-Sánchez, C., Pérez-Sánchez, L., *et al.* (2021) Anti-dsDNA Antibodies Increase the Cardiovascular Risk in Systemic Lupus Erythematosus Promoting a Distinctive Immune and Vascular Activation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **41**, 2417-2430. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.315928>
- [2] Gao, N., Kong, M., Li, X., *et al.* (2022) Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 908831. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.908831>
- [3] Oliveira, C.B. and Kaplan, M.J. (2022) Cardiovascular Disease Risk and Pathogenesis in Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Immunopathology*, **44**, 309-324. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00922-y>
- [4] Frostegård, J. (2023) Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Disease. *Journal of Internal Medicine*, **293**, 48-62. <https://doi.org/10.1111/joim.13557>
- [5] Radin, M., Cecchi, I., Roccatello, D., *et al.* (2018) Prevalence and Thrombotic Risk Assessment of Anti- β 2 Glycoprotein I Domain I Antibodies: A Systematic Review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **44**, 466-474. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603936>
- [6] Fierro, J.J., Velásquez, M., Cadavid, A.P., *et al.* (2022) Effects of Anti-Beta 2-Glycoprotein I Antibodies and Its Association with Pregnancy-Related Morbidity in Antiphospholipid Syndrome. *American Journal of Reproductive Immunology*, **87**, e13509. <https://doi.org/10.1111/aji.13509>
- [7] Cinoku, I.I., Mavragani, C.P. and Moutsopoulos, H.M. (2020) Atherosclerosis: Beyond the Lipid Storage Hypothesis. The Role of Autoimmunity. *European Journal of Clinical Investigation*, **50**, e13195. <https://doi.org/10.1111/eci.13195>
- [8] Monjezi, M.R., Fouladseresht, H., Farjadian, S., *et al.* (2021) T Cell Proliferative Responses and IgG Antibodies to β 2GPI in Patients with Diabetes and Atherosclerosis. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*, **21**,

- 495-503. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200505115850>
- [9] Kuang, W., Li, Y., Liu, G., *et al.* (2022) Correlation between Serum β 2-GPI/oxLDL and the Risk of Cerebral Infarction in Patients with T2DM. *Frontiers in Surgery*, **9**, Article ID: 930701. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.930701>
- [10] Sun, J., Lundström, S.L., Zhang, B., *et al.* (2018) IgM Antibodies against Phosphorylcholine Promote Polarization of T Regulatory Cells from Patients with Atherosclerotic Plaques, Systemic Lupus Erythematosus and Healthy Donors. *Atherosclerosis*, **268**, 36-48. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.010>
- [11] 王君君, 章帆, 姜丰, 等. 动脉粥样硬化指数与血清抗心磷脂抗体及抗 β 2糖蛋白1抗体水平的相关性研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(7): 611-614.
- [12] 赵维庆, 刘爽, 付李胤且, 等. 系统性红斑狼疮患者血清 AECA 检测临床意义的再评价[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(2): 134-142.
- [13] Cieřlik, P., Semik-Grabarczyk, E., Hrycek, A., *et al.* (2022) The Impact of Anti-Endothelial Cell Antibodies (AECAs) on the Development of Blood Vessel Damage in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: The Preliminary Study. *Rheumatology International*, **42**, 791-801. <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05104-5>
- [14] 高岭, 王莉, 殷丝雨, 等. 系统性红斑狼疮患儿血清抗内皮细胞抗体检测的临床意义[J]. 现代免疫学, 2021, 41(5): 392-396.
- [15] Morand, E.F., Furie, R., Tanaka, Y., *et al.* (2020) Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 211-221. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912196>
- [16] Pattanaik, S.S., Panda, A.K., Pati, A., *et al.* (2022) Role of Interleukin-6 and Interferon- α in Systemic Lupus Erythematosus: A Case-Control Study and Meta-Analysis. *Lupus*, **31**, 1094-1103. <https://doi.org/10.1177/09612033221102575>
- [17] Lai, J.H., Hung, L.F., Huang, C.Y., *et al.* (2021) Mitochondrial Protein CMPK2 Regulates IFN Alpha-Enhanced Foam Cell Formation, Potentially Contributing to Premature Atherosclerosis in SLE. *Arthritis Research & Therapy*, **23**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02470-6>
- [18] Casey, K.A., Smith, M.A., Sinibaldi, D., *et al.* (2021) Modulation of Cardiometabolic Disease Markers by Type I Interferon Inhibition in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, **73**, 459-471. <https://doi.org/10.1002/art.41518>
- [19] Fayed, A., El Menyawi, M.M., Ghanema, M., *et al.* (2020) Measurement of Serum Interferon Alpha in Egyptian Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Evaluation of Its Effect on Disease Activity: A Case-Control Study. *Reumatismo*, **72**, 145-153. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2020.1308>
- [20] Zhang, W., Borchering, N. and Kolb, R. (2020) IL-1 Signaling in Tumor Microenvironment. In: Birbrair, A., Ed., *Tumor Microenvironment*, Springer, Berlin, 1-23. https://doi.org/10.1007/978-3-030-38315-2_1
- [21] Zhou, L. and Todorovic, V. (2021) Interleukin-36: Structure, Signaling and Function. In: Atassi, M.Z., Ed., *Protein Reviews*, Springer, Berlin, 191-210. https://doi.org/10.1007/5584_2020_488
- [22] Duarte, A.L., Dantas, A.T., de Ataíde Mariz, H., *et al.* (2013) Decreased Serum Interleukin 27 in Brazilian Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Molecular Biology Reports*, **40**, 4889-4892. <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2588-1>
- [23] Ryu, H. and Chung, Y. (2018) Dyslipidemia Promotes Germinal Center Reactions via IL-27. *BMB Reports*, **51**, 371-372. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2018.51.8.171>
- [24] Liu, Q., Fan, J., Bai, J., *et al.* (2018) IL-34 Promotes Foam Cell Formation by Enhancing CD36 Expression through p38 MAPK Pathway. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 17347. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35485-2>
- [25] Marczynski, P., Meineck, M., Xia, N., *et al.* (2021) Vascular Inflammation and Dysfunction in Lupus-Prone Mice-IL-6 as Mediator of Disease Initiation. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 2291. <https://doi.org/10.3390/ijms22052291>
- [26] El-Banna, H.S., El Khouly, R.M. and Gado, S.E. (2020) Elevated Serum Interleukin-34 Level in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus and Disease Activity. *Clinical Rheumatology*, **39**, 1627-1632. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04899-2>
- [27] Wu, Y.R., Hsing, C.H., Chiu, C.J., *et al.* (2022) Roles of IL-1 and IL-10 Family Cytokines in the Progression of Systemic Lupus Erythematosus: Friends or Foes? *IUBMB Life*, **74**, 143-156. <https://doi.org/10.1002/iub.2568>
- [28] Mohammadi, S., Ebadpour, M.R., Sedighi, S., *et al.* (2017) Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper Expression Is Associated with Response to Treatment and Immunoregulation in Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Rheumatology*, **36**, 1765-1772. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3711-9>
- [29] Yamamoto, E.A., Nguyen, J.K., Liu, J., *et al.* (2020) Low Levels of Vitamin D Promote Memory B Cells in Lupus. *Nutrients*, **12**, Article No. 291. <https://doi.org/10.3390/nu12020291>
- [30] Mellor-Pita, S., Tutor-Ureta, P., Rosado, S., *et al.* (2019) Calcium and Vitamin D Supplement Intake May Increase Arterial Stiffness in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Clinical Rheumatology*, **38**, 1177-1186.

- <https://doi.org/10.1007/s10067-018-04416-x>
- [31] Tabra, S., Abdelnabi, H.H., Darwish, N., *et al.* (2020) Juvenile Lupus and Serum Vitamin D Levels: A Cross-Sectional Study. *Lupus*, **29**, 1752-1758. <https://doi.org/10.1177/0961203320957721>
- [32] Lee, T.W., Kao, Y.H., Chen, Y.J., *et al.* (2019) Therapeutic Potential of Vitamin D in AGE/RAGE-Related Cardiovascular Diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 4103-4115. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03204-3>
- [33] Reynolds, J.A., Haque, S., Williamson, K., *et al.* (2016) Vitamin D Improves Endothelial Dysfunction and Restores Myeloid Angiogenic Cell Function via Reduced CXCL-10 Expression in Systemic Lupus Erythematosus. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 22341. <https://doi.org/10.1038/srep22341>
- [34] Oz, F., Cizgici, A.Y., Oflaz, H., *et al.* (2013) Impact of Vitamin D Insufficiency on the Epicardial Coronary Flow Velocity and Endothelial Function. *Coronary Artery Disease*, **24**, 392-397. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e328362b2c8>
- [35] Islam, M.A., Shahad SaifAlam, S.S. and PrzemyslawHassan, R. (2019) Vitamin D Status in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Autoimmunity Reviews*, **18**, Article ID: 102392. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102392>
- [36] Tselios, K., Koumaras, C., Gladman, D.D., *et al.* (2016) Dyslipidemia in Systemic Lupus Erythematosus: Just Another Comorbidity? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **45**, 604-610. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.10.010>
- [37] Zhou, B., Xia, Y. and She, J. (2020) Dysregulated Serum Lipid Profile and Its Correlation to Disease Activity in Young Female Adults Diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional Study. *Lipids in Health and Disease*, **19**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01232-8>
- [38] Ronda, N., Favari, E., Borghi, M.O., *et al.* (2014) Impaired Serum Cholesterol Efflux Capacity in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Rheumatic Diseases*, **73**, 609-615. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202914>
- [39] Olusi, S.O. and George, S. (2011) Prevalence of LDL Atherogenic Phenotype in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Vascular Health and Risk Management*, **7**, 75-80. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S17015>
- [40] Kim, S.Y., Yu, M., Morin, E.E., *et al.* (2020) High-Density Lipoprotein in Lupus: Disease Biomarkers and Potential Therapeutic Strategy. *Arthritis & Rheumatology*, **72**, 20-30. <https://doi.org/10.1002/art.41059>
- [41] Kotur-Stevuljjević, J., Vekić, J., Stefanović, A., *et al.* (2020) Paraoxonase 1 and Atherosclerosis-Related Diseases. *Biofactors*, **46**, 193-205. <https://doi.org/10.1002/biof.1549>
- [42] Cochran, B.J., Ong, K.L., Manandhar, B., *et al.* (2021) APOA1: A Protein with Multiple Therapeutic Functions. *Current Atherosclerosis Reports*, **23**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00906-7>
- [43] Hevia, A., Milani, C., Lopez, P., *et al.* (2014) Intestinal Dysbiosis Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *mBio*, **5**, e01548-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01548-14>
- [44] Guo, M., Wang, H., Xu, S., *et al.* (2020) Alteration in Gut Microbiota Is Associated with Dysregulation of Cytokines and Glucocorticoid Therapy in Systemic Lupus Erythematosus. *Gut Microbes*, **11**, 1758-1773. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1768644>
- [45] Li, Y., Wang, H.F., Li, X., *et al.* (2019) Disordered Intestinal Microbes Are Associated with the Activity of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Science (London)*, **133**, 821-838. <https://doi.org/10.1042/CS20180841>
- [46] Brown, E.M., Kenny, D.J. and Xavier, R.J. (2019) Gut Microbiota Regulation of T Cells during Inflammation and Autoimmunity. *Annual Review of Immunology*, **37**, 599-624. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041841>
- [47] Ruff, W.E., Dehner, C., Kim, W.J., *et al.* (2019) Pathogenic Autoreactive T and B Cells Cross-React with Mimotopes Expressed by a Common Human Gut Commensal to Trigger Autoimmunity. *Cell Host & Microbe*, **26**, 100-113.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.05.003>
- [48] Kasselmann, L.J., Vernice, N.A., DeLeon, J., *et al.* (2018) The Gut Microbiome and Elevated Cardiovascular Risk in Obesity and Autoimmunity. *Atherosclerosis*, **271**, 203-213. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.036>
- [49] Yoshida, N., Emoto, T., Yamashita, T., *et al.* (2018) *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. *Circulation*, **138**, 2486-2498. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714>