

肾移植受者代谢标志物与血脂水平的相关性研究

徐媛 侯霜 陈乾 牛玉林 李海洋

【摘要】 目的 分析肾移植受者血脂代谢、高脂血症、他克莫司药物代谢中共表达的基因及其与血脂水平的相关性。方法 从比较毒理基因组学数据库(CTD)中筛选出共表达的基因。收集25例肾移植受者的一般资料,检测ATP结合盒亚家族A成员1(ABCA1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)、糖基磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白1(GPIHBP1)的表达情况。对肾移植受者进行跟踪随访,收集术后1、3、6、12个月空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、总蛋白、白蛋白、球蛋白、胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、他克莫司血药浓度,并分析受者高脂血症的发生情况。分析ABCA1、GPIHBP1、PPAR- γ 与临床指标的相关性,及其与相关指标对肾移植术后高脂血症的诊断效能。结果 共筛选出3个共表基因ABCA1、PPAR- γ 、GPIHBP1。ABCA1与术后6个月胆固醇、术后3个月他克莫司血药浓度成正相关,与术后3个月空腹血糖呈负相关(均为 $P<0.05$);GPIHBP1与术前胆固醇、术前甘油三酯呈负相关,与术后3个月他克莫司血药浓度呈正相关(均为 $P<0.05$)。PPAR- γ 与术前球蛋白、术前低密度脂蛋白呈负相关(均为 $P<0.05$)。ABCA1、GPIHBP1、PPAR- γ 联合术前球蛋白及术后1、6个月血糖水平诊断肾移植术后高甘油三酯血症的效果较好(AUC=0.900)。ABCA1、GPIHBP1、PPAR- γ 联合术后1、6个月他克莫司血药浓度及术后6个月血糖水平诊断肾移植术后高胆固醇血症的效果较好(AUC=0.931)。结论 ABCA1、GPIHBP1、PPAR- γ 与肾移植术后血脂、他克莫司血药浓度等指标存在不同程度的相关关系,但用于预测肾移植术后高脂血症尚无确切依据。提升机体免疫力、规范的血糖管理可能是控制高脂血症的有益因素。

【关键词】 肾移植;高脂血症;胆固醇;甘油三酯;他克莫司;ATP结合盒亚家族A成员1(ABCA1);过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ);糖基磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白1(GPIHBP1)

【中图分类号】 R617, R589.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2024)04-0012-08

Correlation between metabolic markers and blood lipid levels in kidney transplant recipients Xu Yuan*, Hou Shuang, Chen Qian, Niu Yulin, Li Haiyang. *Department of Organ Transplantation, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Corresponding authors: Xu Yuan, Email: xuyuan@gmc.edu.cn

Li Haiyang, Email: lihaiyang@gmc.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To analyze the co-expressed genes in blood lipid metabolism, hyperlipidemia and tacrolimus metabolism and their correlation with blood lipid levels in kidney transplant recipients. **Methods** Co-expressed genes were screened from Comparative Toxicogenomic Database (CTD). Baseline data of 25 kidney transplant recipients were collected. The expression levels of ATP binding cassette subfamily A member 1(ABCA1), peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR- γ) and glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024014

基金项目: 贵州省基础研究计划(自然科学类)项目(黔科合基础-ZK[2023]376); 贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzkwj2023-164)

作者单位: 550004 贵阳, 贵州医科大学附属医院器官移植科(徐媛、侯霜、陈乾、牛玉林); 贵州省器官移植中心(李海洋)

通信作者: 徐媛(ORCID 0000-0001-9027-6286), 硕士, 副主任医师, 研究方向为器官移植, Email: xuyuan@gmc.edu.cn; 李海洋(ORCID 0000-0003-0015-5750), 博士, 主任医师, 研究方向肝胆外科、器官移植, Email: lihaiyang@gmc.edu.cn

(GPIHBP1) were measured. All recipients were followed up. The concentrations of fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, triglyceride, total protein, albumin, globulin, cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein and tacrolimus blood concentration were collected at postoperative 1, 3, 6 and 12 months, and the incidence of hyperlipidemia in the recipients was analyzed. The correlation between ABCA1, GPIHBP1, PPAR- γ and clinical indexes was assessed. The diagnostic efficiency of related indexes for hyperlipidemia after kidney transplantation was evaluated.

Results Three co-expressed genes including ABCA1, PPAR- γ and GPIHBP1 were screened. ABCA1 was positively correlated with cholesterol level at postoperative 6 months and tacrolimus blood concentration at postoperative 3 months, whereas negatively correlated with fasting blood glucose level at postoperative 3 months (all $P < 0.05$). GPIHBP1 was negatively correlated with preoperative cholesterol and triglyceride levels, whereas positively correlated with tacrolimus blood concentration at postoperative 3 months (all $P < 0.05$). PPAR- γ was negatively correlated with preoperative globulin and low-density lipoprotein levels (both $P < 0.05$). ABCA1, GPIHBP1 and PPAR- γ combined with preoperative globulin and blood glucose level at postoperative 1 and 6 months after operation yielded high diagnostic efficiency for hypertriglyceridemia after kidney transplantation (AUC=0.900). ABCA1, GPIHBP1 and PPAR- γ combined with tacrolimus blood concentrations at postoperative 1 and 6 months and blood glucose level at postoperative 6 months had high diagnostic efficiency for hypercholesterolemia after kidney transplantation (AUC=0.931). **Conclusions** ABCA1, GPIHBP1 and PPAR- γ are correlated with blood lipid level and tacrolimus blood concentration after kidney transplantation to different degrees. No definite evidence has been supported for predicting hyperlipidemia after kidney transplantation. Immunity improvement and rational blood glucose management may be beneficial factors for hyperlipidemia control.

【 Key words 】 Kidney transplantation; Hyperlipidemia; Cholesterol; Triglyceride; Tacrolimus; ATP binding cassette subfamily A member 1 (ABCA1); Peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR- γ); Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1 (GPIHBP1)

肾移植受者高脂血症的发生率较高, 27%~71%的器官移植受者会出现血脂异常^[1]。高甘油三酯血症是引起动脉粥样硬化、心血管疾病发生的原因之一^[2-4]。随着心脏、肝脏、肾脏等各种实体器官移植工作的开展, 人们发现移植后新发代谢综合征作为常见的并发症, 与心血管疾病发生率增加显著相关^[5]。有研究报道, 心血管疾病是心脏移植和肾移植受者死亡的第一大原因^[6], 肝移植受者的第二大死因^[7]。基因多态性是实体器官移植患者代谢综合征发生的危险因素^[8], 也有研究观察到使用他克莫司等免疫抑制药与高脂血症、移植后糖尿病的发生存在关联^[9-13]。一项来自 *Nature Medicine* 的研究已经证实多基因风险评分与移植后 2 型糖尿病的风险增加密切相关^[14], 但是肾移植受者发生高脂血症是否受到某些基因的功能调控尚未取得可靠进展。本研究拟探究肾移植受者是否存在受他克莫司药物代谢影响引起高脂血症的关键基因, 以期提供新的高脂血症的潜在治疗靶点。

1 资料与方法

1.1 数据获取与筛选

比较毒理基因组学数据库 (Comparative

Toxicogenomic Database, CTD) 是一个强大的、公开的研究资源, 是用于描述化学物质、基因和人类疾病之间关系的科学数据^[15]。本研究通过从 CTD 数据库中分别寻找血脂代谢、他克莫司相关基因和高脂血症相关的基因。

以 $P < 0.05$ 和 $|\log_{2}FC| > 1$ 作为差异表达基因 (differentially expressed gene, DEG) 的筛选标准, 分别筛选出 3 组差异表达基因, 最终并利用韦恩图取交集, 获得同时在 3 个代谢相关基因组中共表达的基因。

1.2 研究对象

本研究为队列研究。选择 2017 年 1 月至 2021 年 5 月贵州医科大学附属医院收治的肾移植受者为研究对象。根据纳入和排除标准, 最终纳入肾移植受者 25 例, 其中男 19 例, 女 6 例; 年龄 (40 \pm 9) 岁; 体质量指数 (body mass index, BMI) (22 \pm 3) kg/m²。

纳入标准: (1) 年龄 18~70 周岁, 首次肾移植; (2) 围手术期恢复良好, 有完整随访资料; (3) 既往无高脂血症病史; (4) 进行了 ATP 结合盒亚家族 A 成员 1 (ATP binding cassette subfamily A member 1, ABCA1)、糖基磷脂酰肌醇锚定高密度

脂蛋白结合蛋白 1 (glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1, GPIHBP1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR- γ) 3 个目标基因蛋白表达检测。排除标准: (1) 既往诊断高脂血症或有家族性混合型高脂血症家族史; (2) 既往明确诊断高脂血症病史; (3) 二次肾移植。本研究已通过贵州医科大学附属医院医学伦理委员会审核并批准 (批号:2024015K)。

1.3 免疫抑制方案

所有受者采用兔源性抗胸腺细胞球蛋白 (rabbit antithymocyte globulin, rATG)+甲泼尼龙诱导方案。基础免疫抑制方案为他克莫司+吗替麦考酚酯+甲泼尼龙, 术后根据受者他克莫司和吗替麦考酚酯血药浓度个体化调节药物剂量。

1.4 研究内容与方法

收集受者一般资料, 包括性别、年龄、BMI、透析方式及时间、原发病、是否合并高血压病或糖尿病、吸烟史、饮酒史、术前血脂水平等。

肾移植受者静脉血, 检测血清 ABCA1、GPIHBP1、PPAR- γ 蛋白表达情况。对肾移植受者进行跟踪随访, 在随访过程中, 收集术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月、12 个月空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、总蛋白、白蛋白、球蛋白、胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、他克莫司血药浓度。记录受者是否发生高脂血症, 甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L 或胆固醇 ≥ 5.2 mmol/L 诊断高脂血症^[6], 在甘油三酯 ≥ 2.3 mmol/L 或胆固醇 ≥ 6.2 mmol/L 时给予调脂药物干预, 如阿托伐他汀等口服。随访时间截至 2023 年 11 月 30 日, 主要观察终点为生存结局 (是否死亡)、移植物结局 (是否失功)、高脂血症结局 (是否新发高脂血症)。分析 ABCA1、GPIHBP1、PPAR- γ 与临床指标的相关性, 及其与相关指标对肾移植术后高脂血症的诊断效能。

1.5 统计学方法

采用统计软件包 R 和 EmpowerStats 进行建模。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 其后的两两比较采用 LSD- t 检验; 不符合正态分布的计量资料以中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以率表示, 组间比较用 Fisher 精确检验。分别使

用单因素分析、Cox 回归、Spearman 相关性分析处理收集数据。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 值来确定对高甘油三酯血症和高胆固醇血症的预测价值, 构建高脂血症的预测模型并评估。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 共表达基因的筛选

CTD 数据库中血脂代谢基因 814 个、他克莫司相关基因 467 个、高脂血症相关的基因 62 个。同时在 3 个代谢相关基因组中共表达的基因有 3 个 (图 1), 分别为 ABCA1、PPAR- γ 、GPIHBP1。

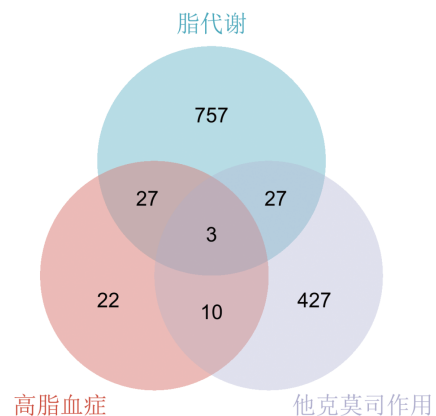


图 1 DEG 的筛选

Figure 1 Screening of DEG

2.2 ABCA1、GPIHBP1、PPAR- γ 与临床指标的相关性分析

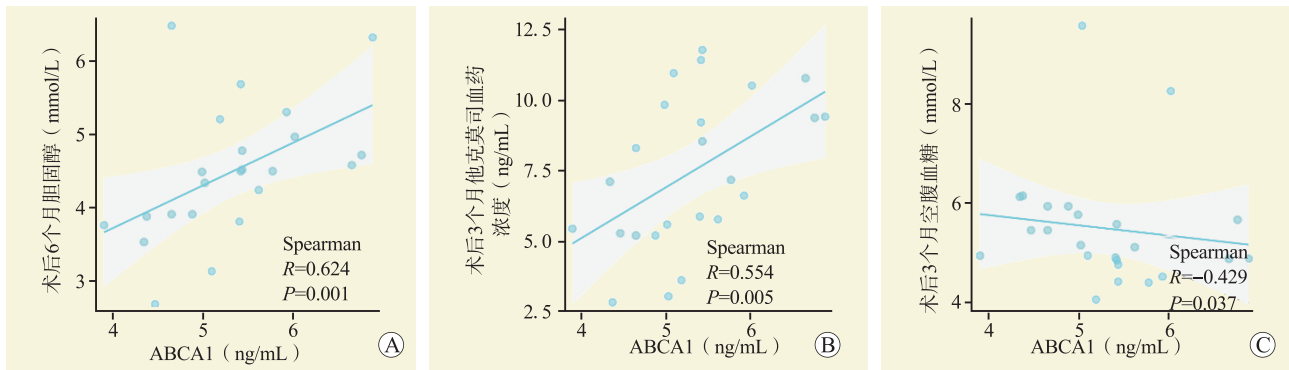
2.2.1 ABCA1 与各临床指标的相关性分析

ABCA1 与术后 6 个月胆固醇呈正相关 ($R=0.624$, $P=0.001$); 与术后 3 个月他克莫司血药浓度呈正相关 ($R=0.554$, $P=0.005$); 与术后 3 个月空腹血糖呈负相关 ($R=-0.429$, $P=0.037$, 图 2); 与其余临床指标无相关性 (均为 $P > 0.05$)。

2.2.2 GPIHBP1 与各临床指标的相关性分析

GPIHBP1 与术前胆固醇呈负相关 ($R=-0.558$, $P=0.011$); 与术前甘油三酯呈负相关 ($R=-0.446$, $P=0.049$); 与术后 3 个月他克莫司血药浓度呈正相关 ($R=0.565$, $P=0.004$, 图 3); 与其余临床指标无相关性 (均为 $P > 0.05$)。

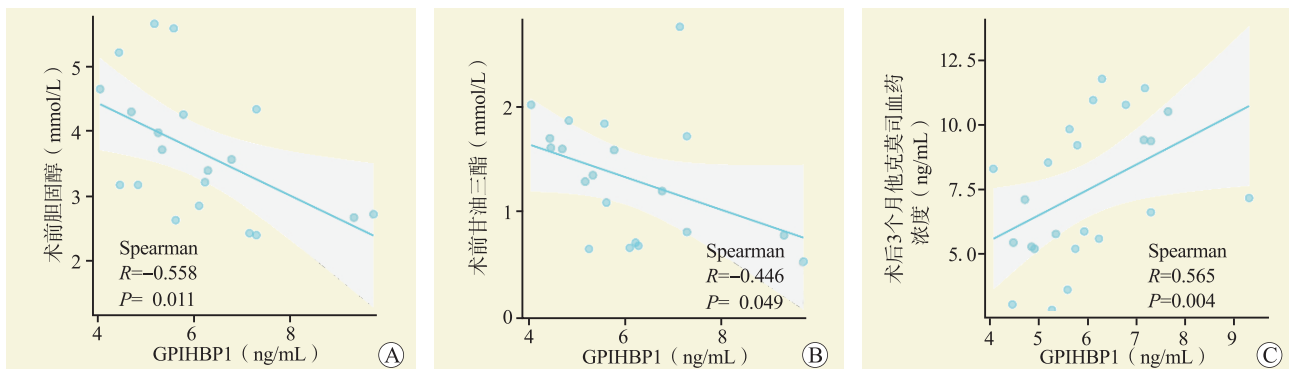
2.2.3 PPAR- γ 与各临床指标的相关性分析 PPAR- γ 与术前球蛋白呈负相关 ($R=-0.431$, $P=0.031$); 与



注：A 图为 ABCA1 与术后 6 个月胆固醇的相关性分析；B 图为 ABCA1 与术后 3 个月他克莫司血药浓度的相关性分析；C 图为 ABCA1 与术后 3 个月空腹血糖的相关性分析。

图 2 ABCA1 与临床指标之间的相关性分析

Figure 2 Correlation analysis between ABCA1 and clinical indexes

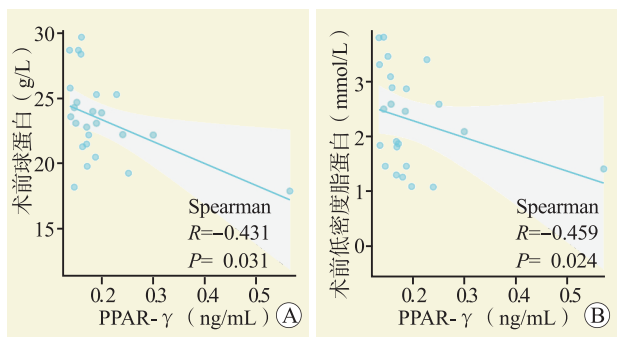


注：A 图为 GPIHBP1 与术前胆固醇的相关性分析；B 图为 GPIHBP1 与术前甘油三酯的相关性分析；C 图为 GPIHBP1 与术后 3 个月他克莫司血药浓度的相关性分析。

图 3 GPIHBP1 与临床指标之间的相关性分析

Figure 3 Correlation analysis between GPIHBP1 and clinical indexes

术前低密度脂蛋白呈负相关 ($R=-0.459$, $P=0.024$, 图 4)。与其余临床指标无相关性 (均为 $P>0.05$)。



注：A 图为 PPAR- γ 与术前球蛋白的相关性分析；B 图为 PPAR- γ 与术前低密度脂蛋白的相关性分析。

图 4 PPAR- γ 与临床指标的相关性分析

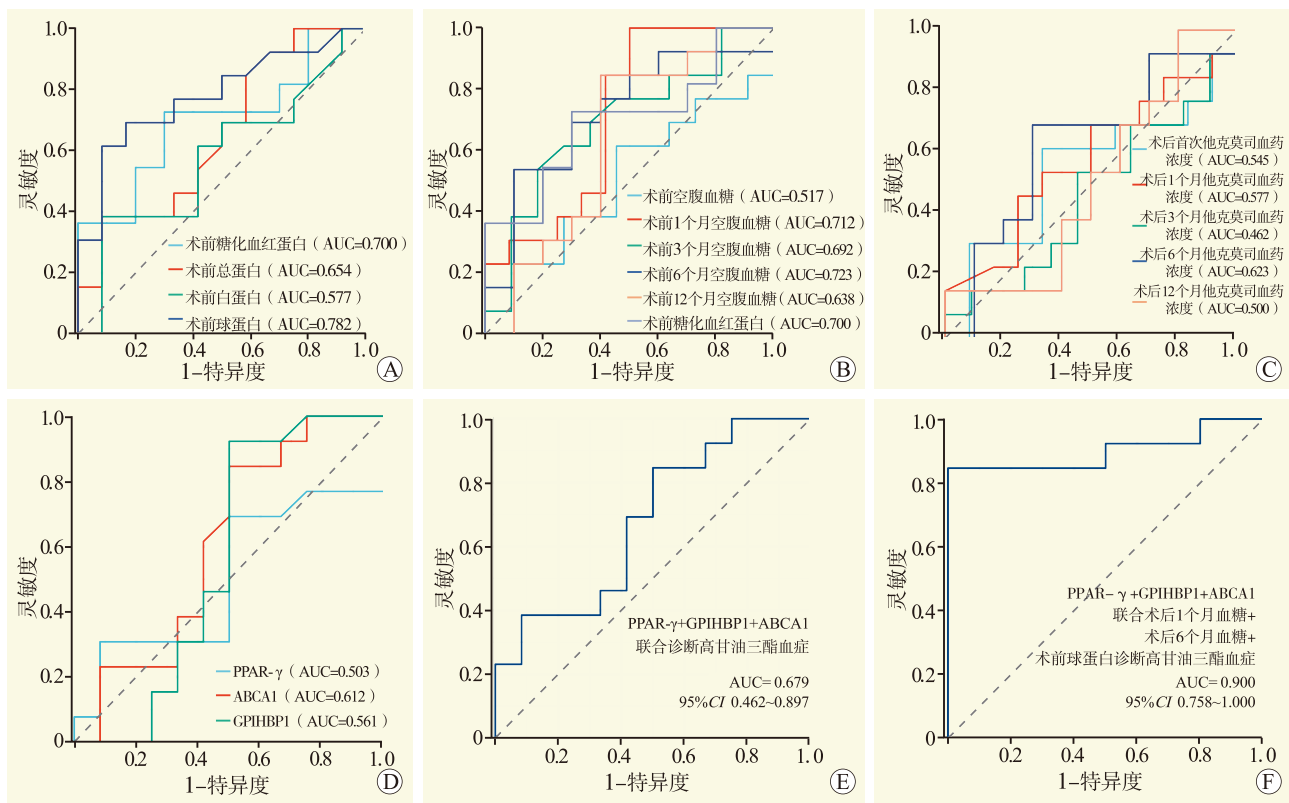
Figure 4 Correlation analysis between PPAR- γ and clinical indexes

2.3 ABCA1、GPIHBP1、PPAR- γ 及其他相关指标对肾移植术后高脂血症的诊断效能

ROC 曲线分析结果显示，单独采用 ABCA1、GPIHBP1、PPAR- γ 对肾移植受者远期是否发生高脂血症的诊断效果并不理想，而联合 AUC>0.7 的实验室指标的诊断效果较好。ABCA1、GPIHBP1、PPAR- γ 联合术前球蛋白及术后 1、6 个月血糖水平诊断肾移植术后高甘油三酯血症的效果较好 (AUC=0.900, 图 5)。ABCA1、GPIHBP1、PPAR- γ 联合术后 1、6 个月他克莫司血药浓度及术后 6 个月血糖水平诊断肾移植术后高胆固醇血症的效果较好 (AUC=0.931, 图 6)。

3 讨论

ABCA1 基因是一种蛋白质编码基因，其相关途径包括血浆脂蛋白组装、重塑、清除和胆固醇代谢。



注: A 图为术前白蛋白、球蛋白、总蛋白、糖化血红蛋白诊断肾移植术后高甘油三酯血症的 ROC 曲线; B 图为术前糖化血红蛋白、空腹血糖, 术后 1、3、6、12 个月空腹血糖诊断肾移植术后高甘油三酯血症的 ROC 曲线; C 图为术后首次, 术后 1、3、6、12 个月他克莫司血药浓度诊断肾移植术后高甘油三酯血症的 ROC 曲线; D 图为 ABCA1、GPIIIBP1、PPAR- γ 诊断肾移植术后高甘油三酯血症的 ROC 曲线; E 图为 ABCA1、GPIIIBP1、PPAR- γ 联合诊断肾移植术后高甘油三酯血症的 ROC 曲线; F 图为 ABCA1、GPIIIBP1、PPAR- γ 联合术后 1、6 个月空腹血糖及术前球蛋白诊断肾移植术后高甘油三酯血症的 ROC 曲线。

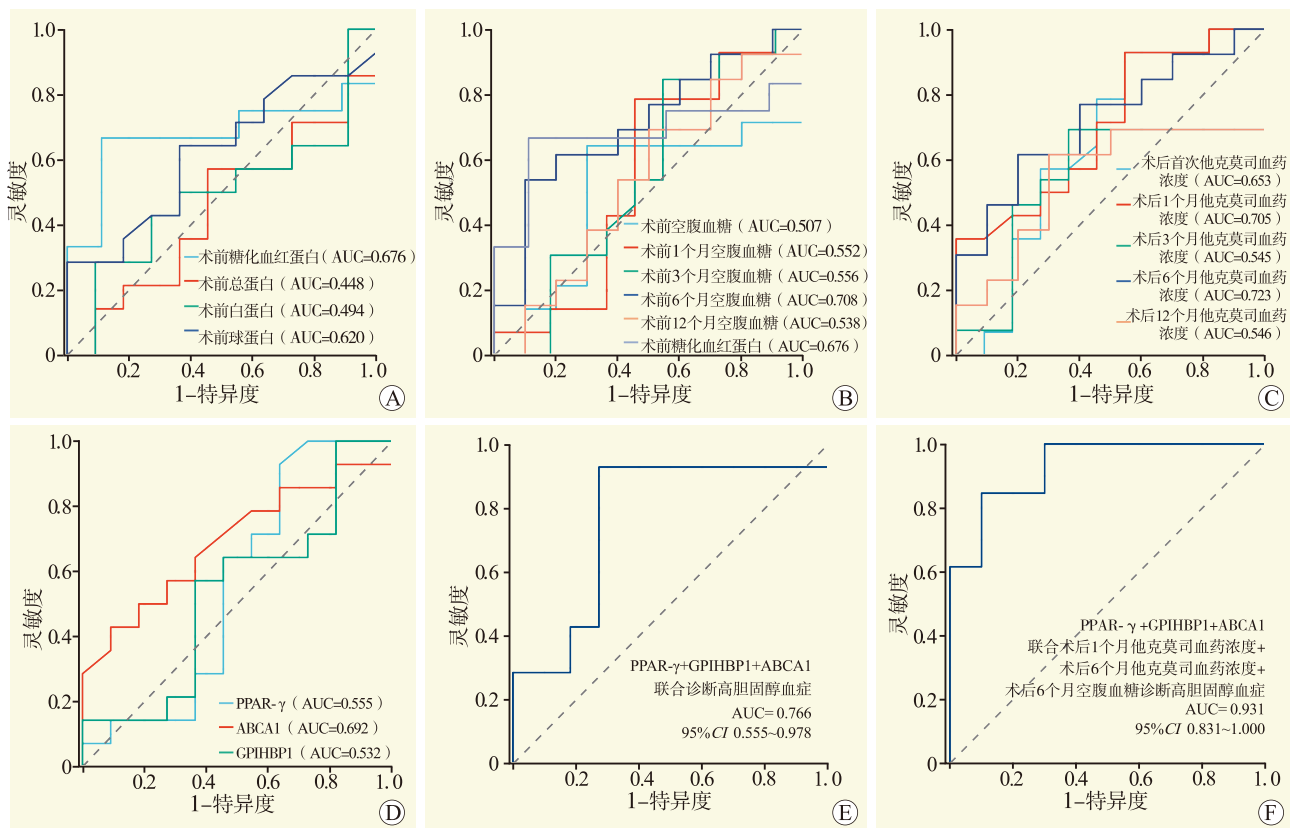
图 5 各指标对肾移植术后高甘油三酯血症的诊断效能

Figure 5 Diagnostic efficacy of indicators for hypertriglyceridemia after kidney transplantation

ABCA1 和 ABCG1 在巨噬细胞的胆固醇外流起到了关键作用, 从而促进抗动脉粥样硬化^[17-18]。近期的多项研究表明 ABCA1 基因多态性和 2 型糖尿病的发病率密切相关^[19-20]。一项荟萃分析表明, 与 CC 或 CT 基因型相比, ABCA1 69C>T 基因型的 2 型糖尿病风险降低^[21]; 而另一项荟萃分析也报道了 ABCA1 基因多态性与血浆脂质浓度的相关性^[22]。与本研究中 ABCA1 蛋白水平与术后 6 个月胆固醇、术后 3 个月他克莫司血药浓度呈正相关, 与术后 3 个月空腹血糖呈负相关相符。目前的基础研究尚缺乏 ABCA1 基因受到调控的上下游机制描述, 根据前期研究与本研究结果, 推测胆固醇对 ABCA1 存在某种正向反馈机制, 血浆中胆固醇含量较高, 可能刺激 ABCA1 基因表达, 发挥其对体内过多胆固醇的作用。另外还有研究表明, 术前及术后短期内使用大剂量甲泼尼龙作为

免疫诱导方案可能与高胆固醇血症的发生率较高有关^[23]。大量从事移植患者管理的医师都关注到了移植术后患者血脂水平不同程度的升高, 并试图寻找高脂血症的预测指标, 但目前仍未取得结论^[24-30]。

GPIIIBP1 基因编码一种毛细血管内皮细胞蛋白, 可促进富含甘油三酯的脂蛋白的脂解加工, 这种蛋白质在将脂蛋白脂肪酶从内皮下间隙转运到毛细血管腔中起主要作用。GPIIIBP1 表达水平升高与 2 型糖尿病的微血管并发症有关, 可能有助于预测其进展^[31]。即使对重度高甘油三酯血症患者的分子遗传学检测和 GPIIIBP1 自身抗体水平的测量, 也难以明确高甘油三酯血症根本原因^[32]。目前已有研究报道了 GPIIIBP1 在 Ly6 结构域发生点突变可能导致严重的重高甘油三酯血症^[33]。一项关于调脂药物依折麦布的研究中, 依折麦布能够显著降低血清低密度脂蛋白水



注：A 图为术前白蛋白、球蛋白、总蛋白、糖化血红蛋白诊断肾移植术后高胆固醇血症的 ROC 曲线；B 图为术前糖化血红蛋白、空腹血糖，术后 1、3、6、12 个月空腹血糖诊断肾移植术后高胆固醇血症的 ROC 曲线；C 图为术后首次，术后 1、3、6、12 个月他克莫司血药浓度诊断肾移植术后高胆固醇血症的 ROC 曲线；D 图为 ABCA1、GPIHBP1、PPAR- γ 诊断肾移植术后高胆固醇血症的 ROC 曲线；E 图为 ABCA1、GPIHBP1、PPAR- γ 联合诊断肾移植术后高胆固醇血症的 ROC 曲线；F 图为 ABCA1、GPIHBP1、PPAR- γ 联合术后 1、6 个月他克莫司血药浓度及术后 6 个月空腹血糖水平诊断肾移植术后高胆固醇血症的 ROC 曲线。

图 6 各指标对肾移植术后高胆固醇血症的诊断效能

Figure 6 Diagnostic efficacy of indicators for hypercholesterolemia after kidney transplantation

平，降低血脂异常患者的 GPIHBP 表达水平，但是不能降低甘油三酯或高密度脂蛋白^[34]。本研究中 GPIHBP1 蛋白水平与术后 3 个月他克莫司血药浓度呈正相关，与术前甘油三酯呈负相关。GPIHBP1 在高脂血症中的作用虽然基本明确，但是未找到证据说明 GPIHBP1 在他克莫司药物代谢过程中是否发挥了作用，目前也未检索到他克莫司代谢过程中与 GPIHBP1 的有关内容。

PPAR- γ 是脂肪细胞分化的调节因子，与肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化和癌症等多种疾病的病理学有关。一项心肌缺血-再灌注损伤大鼠模型研究中，他克莫司显著激活了 PPAR- γ 和蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 的磷酸化，缓解心律失常和心功能损伤，抑制心肌细胞氧化应激和凋亡^[35]。另一项研究报告 PPAR- γ 激活剂罗格列酮可能通过 PPAR- γ 在他克

莫司诱导的移植后糖尿病的发病机制中发挥重要作用^[36]。FK506 结合蛋白-51 (FK506-binding protein 51F, FKBP51) 是一种他克莫司的分子伴侣，最近被证明是 PPAR- γ 的正调节因子，PPAR- γ 和 FKBP51 存在信号级联^[37-38]。这也许为未来我们深入研究他克莫司在脂质代谢中的作用提供了一个方向。

综上所述，本研究发现同时作用于他克莫司代谢和血脂代谢的 3 个基因 ABCA1、GPIHBP1 和 PPAR- γ ，并发现术前球蛋白、糖化血红蛋白及术后空腹血糖和他克莫司血药浓度预测肾移植术后高脂血症具有较高的价值。表明提升机体免疫力、规范血糖管理和他克莫司血药浓度控制可能是控制高脂血症的有益因素。但本研究样本量有限，且有关上述 3 个代谢相关基因的作用机制尚未完全明确，还需进一步研究。

参考文献:

- [1] LIBERZON A, BIRGER C, THORVALDSDÓTTIR H, et al. The Molecular Signatures Database (MSigDB) hallmark gene set collection[J]. *Cell Syst*, 2015, 1(6): 417-425. DOI: 10.1016/j.cels.2015.12.004.
- [2] 高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识工作组. 高甘油三酯血症临床管理多学科专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(6): 621-633. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.06.003.
The Task Force for Multidisciplinary Expert Consensus on the Clinical Management of Hypertriglyceridemia. Multidisciplinary expert consensus on the clinical management of hypertriglyceridemia[J]. *Chin Circ J*, 2023, 38(6): 621-633. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.06.003.
- [3] 王小惠, 白新秀, 朱姗姗, 等. 副干酪乳杆菌抑制动脉粥样硬化进展的作用及其机制[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2022, 43(1): 51-60. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0107.
WANG XH, BAI XX, ZHU SS, et al. Effects and mechanisms of lactobacillus paracasei on the prevention of atherosclerosis[J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2022, 43(1): 51-60. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0107.
- [4] AGGARWAL R, YE H RW, JOYNT MADDOX KE, et al. Cardiovascular risk factor prevalence, treatment, and control in US adults aged 20 to 44 years, 2009 to March 2020[J]. *JAMA*, 2023, 329(11): 899-909. DOI: 10.1001/jama.2023.2307.
- [5] YU G. Gene ontology semantic similarity analysis using GOSemSim[J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2117: 207-215. DOI: 10.1007/978-1-0716-0301-7_11.
- [6] CHEN L, PENG Y, JI C, et al. Network pharmacology-based analysis of the role of tacrolimus in liver transplantation[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(3): 1569-1575. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.12.050.
- [7] RITCHIE ME, PHIPSON B, WU D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7): e47. DOI: 10.1093/nar/gkv007.
- [8] AGHASIZADEH M, ZARE-FEYZABADI R, KAZEMI T, et al. A haplotype of the ANGPTL3 gene is associated with CVD risk, diabetes mellitus, hypertension, obesity, metabolic syndrome, and dyslipidemia[J]. *Gene*, 2021, 782: 145525. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145525.
- [9] 文宁, 梁瑜祯. 实体器官移植的免疫抑制治疗与移植后糖尿病发生风险的关系[J]. *中华糖尿病杂志*, 2023, 15(9): 895-900. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20230616-00258.
WEN N, LIANG YZ. Immunosuppressive therapy in solid organ transplantation and post-transplantation diabetes mellitus[J]. *Chin J Diabetes*, 2023, 15(9): 895-900. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20230616-00258.
- [10] LI Z, XIANG J, MEI S, et al. The effect of PINK1/Parkin pathway on glucose homeostasis imbalance induced by tacrolimus in mouse livers[J]. *Heliyon*, 2023, 9(4): e15536. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15536.
- [11] 沈国平, 程梁, 蒋振伟, 等. 他克莫司血药浓度及相关基因多态性对肾移植后糖尿病发生的影响[J]. *医药导报*, 2022, 41(10): 1503-1508. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2022.10.021.
SHEN GP, CHENG L, JIANG ZW, et al. Effects of tacrolimus blood drug concentration and related gene polymorphisms on the development of diabetes after renal transplantation[J]. *Herald Med*, 2022, 41(10): 1503-1508. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2022.10.021.
- [12] 徐媛, 杨波, 陈成鑫, 等. 肾移植受者新发高甘油三酯血症的危险因素: 单中心分析[J]. *器官移植*, 2023, 14(5): 691-699. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023055.
XU Y, YANG B, CHEN CX, et al. Risk factors of new-onset hypertriglyceridemia in kidney transplant recipients: a single-center analysis[J]. *Organ Transplant*, 2023, 14(5): 691-699. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023055.
- [13] 刘晓红, 李玲, 齐振华, 等. 实体器官移植术后代谢综合征及其危险因素[J]. *中华器官移植杂志*, 2019, 40(5): 313-316. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.05.014.
LIU XH, LI L, QI ZH, et al. Metabolic syndrome and its risk factors after solid organ transplantation[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2019, 40(5): 313-316. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.05.014.
- [14] SHAKED A, LOZA BL, VAN LOON E, et al. Donor and recipient polygenic risk scores influence the risk of post-transplant diabetes[J]. *Nat Med*, 2022, 28(5): 999-1005. DOI: 10.1038/s41591-022-01758-7.
- [15] TUMAYHI M, BANJI D, KHARDALI I, et al. Amphetamine-related fatalities and altered brain chemicals: a preliminary investigation using the Comparative Toxicogenomic Database[J]. *Molecules*, 2023, 28(12): 4787. DOI: 10.3390/molecules28124787.
- [16] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023年)[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(3): 237-271. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.03.001.
Joint Committee on the Chinese Guidelines for Lipid Management. Chinese guidelines for lipid management (2023)[J]. *Chin Circ J*, 2023, 38(3): 237-271. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.03.001.
- [17] SANTOVITO D, MARCANTONIO P, MASTROIACOVO D, et al. High dose rosuvastatin increases ABCA1 transporter in human atherosclerotic plaques in a cholesterol-independent fashion[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 299: 249-253. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.07.094.
- [18] 郑洁琼, 王华文, 张立, 等. 健脾祛痰方通过调节 PPAR γ /LXR α /ABCA1 通路干预血脂异常的效应机制[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(4): 191-195,36. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.04.039.
ZHENG JQ, WANG HW, ZHANG L, et al. Mechanism of Jianpi Qutan recipe on dyslipidemia through PPAR γ /LXR α /ABCA1 pathway[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2023, 41(4): 191-195,36. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.04.039.

- [19] HASAN MM, HOSEN MB, RAHMAN MM, et al. Association of ATP binding cassette transporter 1 (ABCA 1) gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Bangladeshi population[J]. *Gene*, 2019, 688: 151-154. DOI: 10.1016/j.gene.2018.12.003.
- [20] JACOBO-ALBAVERA L, DOMÍNGUEZ-PÉREZ M, MEDINA-LEYTE DJ, et al. The role of the ATP-binding cassette A1 (ABCA1) in human disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1593. DOI: 10.3390/ijms22041593.
- [21] YOON HY, LEE MH, SONG Y, et al. ABCA1 69C>T polymorphism and the risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and updated meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 639524. DOI: 10.3389/fendo.2021.639524.
- [22] SHIM SY, YOON HY, YEE J, et al. Association between ABCA1 gene polymorphisms and plasma lipid concentration: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(9): 883. DOI: 10.3390/jpm11090883.
- [23] D'ELIA JA, WEINRAUCH LA. Hyperglycemia and hyperlipidemia with kidney or liver transplantation: a review[J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12(9): 1185. DOI: 10.3390/biology12091185.
- [24] GOKTEPE B, CELTIK A, KIVRATMA G, et al. Is serum magnesium level associated with serum lipid levels in kidney transplant recipients?[J]. *Transplant Proc*, 2023, 55(5): 1147-1151. DOI: 10.1016/j.transproceed.2023.01.041.
- [25] COLLADANT M, CHABANNES M, CREPIN T, et al. Triglyceride-glucose index and cardiovascular events in kidney transplant recipients[J]. *Kidney Int Rep*, 2023, 8(11): 2307-2314. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.08.021.
- [26] ŞIRIN ME, YILMAZ M, POLAT ME, et al. Is there any association between triglyceride-glucose index and graft function in kidney transplant recipients?[J]. *Transplant Proc*, 2023, 55(2): 346-349. DOI: 10.1016/j.transproceed.2023.01.016.
- [27] SHI HB, ZHAO YY, LI Y, et al. Values of donor serum lipids and calcium in predicting graft function after kidney transplantation: a retrospective study[J]. *Curr Med Sci*, 2023, 43(3): 514-519. DOI: 10.1007/s11596-023-2729-2.
- [28] HASSOUNEH R, FLYNN S, SHEN S, et al. Impact of liver transplantation on adipose tissue compartments and its association with metabolic sequela[J]. *Transplantation*, 2024, 108(1): 235-241. DOI: 10.1097/TP.00000000000004704.
- [29] KARABULUT D, KARABULUT U, KALYONCUOĞLU M, et al. Predictive value of triglyceride/glucose index for cardiac outcomes in non-diabetic renal transplant recipients[J]. *Acta Cardiol*, 2024, 79(3):319-326. DOI: 10.1080/00015385.2023.2257983.
- [30] NAZOIRI C, LIABEUF S, BRAZIER F, et al. Statin therapy and the incidence of atherosclerotic cardiovascular events after kidney transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024,39(5):818-829. DOI: 10.1093/ndt/gfad217.
- [31] KUROOKA N, EGUCHI J, WADA J. Role of glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1 in hypertriglyceridemia and diabetes[J]. *J Diabetes Investig*, 2023, 14(10): 1148-1156. DOI: 10.1111/jdi.14056.
- [32] STRØM TB, TVEITA AA, BOGSRUD MP, et al. Molecular genetic testing and measurement of levels of GPIHBP1 autoantibodies in patients with severe hypertriglyceridemia: the importance of identifying the underlying cause of hypertriglyceridemia[J]. *J Clin Lipidol*, 2024,18(1):e80-e89. DOI: 10.1016/j.jacl.2023.11.002.
- [33] PLENGPANICH W, YOUNG SG, KHOVIDHUNKIT W, et al. Multimerization of glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1 (GPIHBP1) and familial chylomicronemia from a serine-to-cysteine substitution in GPIHBP1 Ly6 domain[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(28): 19491-19499. DOI: 10.1074/jbc.M114.558528.
- [34] IDEISHI A, SUEMATSU Y, TASHIRO K, et al. Changes in serum levels of angiopoietin-like protein-8 and glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1 after ezetimibe therapy in patients with dyslipidemia[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510: 675-680. DOI: 10.1016/j.cca.2020.08.030.
- [35] LI X, BILALI A, QIAO R, et al. Association of the PPAR γ /PI3K/Akt pathway with the cardioprotective effects of tacrolimus in myocardial ischemic/reperfusion injury[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 6759-6767. DOI: 10.3892/mmr.2018.8649.
- [36] ZHANG L, HE Y, WU C, et al. Altered expression of glucose metabolism associated genes in a tacrolimus-induced post-transplantation diabetes mellitus in rat model[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(4): 1495-1504. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4313.
- [37] STECHSCHULTE LA, QIU B, WARRIER M, et al. FKBP51 null mice are resistant to diet-induced obesity and the PPAR γ agonist rosiglitazone[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(10): 3888-3900. DOI: 10.1210/en.2015-1996.
- [38] BARGE S, DEKA B, KASHYAP B, et al. Astragalin mediates the pharmacological effects of *Lysimachia candida* Lindl on adipogenesis via downregulating PPAR γ and FKBP51 signaling cascade[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(12): 6990-7003. DOI: 10.1002/ptr.7320.

(收稿日期: 2024-02-10)

(本文编辑: 方引超 吴秋玲)