

本文引文格式:台维龙,黄天赋,曹宇生,等. ABCA8在结直肠癌中的生物信息学分析及验证[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(4): 594-601.

【论著与临床报道】

ABCA8在结直肠癌中的生物信息学分析及验证

台维龙¹, 黄天赋², 曹宇生¹, 梁浩源¹, 黄许森³

1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院心胸血管外科, 广西 百色 533000;
3. 右江民族医学院附属医院胃肠外科, 广西 百色 533000

摘要:目的 研究 ATP 结合盒亚家族 A 成员 8 (ABCA8) 在结直肠癌中的作用。方法 下载癌症基因组图谱数据库 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 中的结直肠癌数据, 利用 limma R 包研究 ABCA8 在 TCGA 数据集中的表达情况。随即利用结直肠癌的临床生存状态数据研究该基因是否和结直肠癌的生存预后相关。利用基因相关性分析研究 ABCA8 在结直肠癌中和其他基因之间是否具有相关性。利用 R 包 estimate 包和 CIBERSORT R 包得到结直肠癌中每个样本的肿瘤微环境打分以及运行肿瘤免疫浸润分析, 并且对 ABCA8 基因表达量高低的两个分组之间进行免疫细胞以及肿瘤微环境的表达进行分析。利用免疫检查点相关基因分析 ABCA8 和其之间的关联。采用 Western Blot 验证收集的结直肠癌患者癌、癌旁以及正常组织中的 ABCA8 的表达情况, 并且同时验证人类蛋白图谱数据库 (The Human Protein Atlas, HPA) 中 ABCA8 基因在结直肠癌以及正常肠道组织中的表达水平变化。结果 通过差异分析发现 ABCA8 在结直肠癌中低表达。通过相关性分析一共得到了多个与 ABCA8 密切相关的基因。通过肿瘤微环境评分发现依据 ABCA8 表达水平不同分成的高、低表达两组中, 基质评分, 免疫评分和肿瘤微环境评分均有差异。利用生物信息学分析还发现 ABCA8 基因和免疫细胞以及免疫检查点相关基因之间具有明显的关联。通过 Western Blot 和 HPA 数据库中发现正常肠组织中 ABCA8 的表达水平高于结直肠癌组织。结论 ABCA8 在结直肠癌和正常肠道组织中具有明显差异, 可以作为一种新的诊断生物标志物。

关键词: ATP 结合盒亚家族 A 成员 8; 结直肠癌; 生物信息学; 癌症基因组图谱数据库

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2023)04-0594-08

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.04.008

Bioinformatics analysis and validation of ABCA8 in colorectal cancer

Tai Weilong¹, Huang Tianfu², Cao Yusheng¹, Liang Haoyuan¹, Huang Xusen³

1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. Cardiothoracic Vascular Surgery, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
3. Department of Gastrointestinal Surgery, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the role of ATP-binding cassette subfamily A member 8 (ABCA8) in colorectal cancer. **Methods** In this study, colorectal cancer data from The Cancer Genome Atlas (TCGA) were downloaded, and the expression of ABCA8 in the TCGA dataset was analyzed using the limma R package. Clinical survival status data of colorectal cancer patients were examined to assess the association between ABCA8 and survival prognosis. Gene correlation analysis was used to investigate whether ABCA8 was associated with other genes in colorectal cancer. R-packet estimate kit and CIBERSORT R package were used to obtain

第一作者简介: 台维龙 (1995-), 男, 硕士, 研究方向: 胃肠道疾病的临床和基础研究, E-mail: twl20201002084@163.com

通讯作者简介: 黄许森 (1971-), 男, 本科, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 胃肠道肿瘤和创面修复, E-mail: hxsfy@163.com

tumor microenvironment scores and conduct tumor immune infiltration analysis. Moreover, the expression of immune cells and tumor microenvironment between the high and low *ABCA8* expression groups was analyzed. Immune checkpoint related genes were used to analyze *ABCA8* and its association. The expression of *ABCA8* in colorectal cancer, adjacent tissues, and normal tissues was validated using Western Blot, and the expression change in colorectal cancer and normal intestinal tissues were verified using The Human Protein Atlas (HPA) database. **Results** Differential analysis showed that *ABCA8* expression was low in colorectal cancer. Many genes closely related to *ABCA8* were obtained through correlation analysis. The high and low *ABCA8* expression groups showed differences in matrix score, immune score, and tumor microenvironment score based on the tumor microenvironment scoring. Bioinformatics analysis also found that *ABCA8* gene was significantly associated with immune cells as well as immune checkpoint related genes. Western Blot and HPA database analysis confirmed higher expression of *ABCA8* in normal intestinal tissues compared to colorectal cancer tissues. **Conclusion** *ABCA8* exhibits significant differential expression between colorectal cancer and normal intestinal tissues, suggesting its potential as a novel diagnostic biomarker.

Key words: ATP-binding cassette subfamily A member 8; colorectal cancer; bioinformatics; The Cancer Genome Atlas

结直肠癌是一种在任何年龄都可发病,源于结肠和直肠的癌症。其发病隐秘,症状早期多为大便性状改变,腹痛等,通常不会引起患者的注意^[1]。在 2000 年到 2016 年期间,男性前列腺恶性肿瘤、结肠直肠恶性肿瘤、白血病、脑恶性肿瘤、胰腺恶性肿瘤、膀胱恶性肿瘤发病率呈上升趋势;而在女性中,甲状腺恶性肿瘤、宫颈恶性肿瘤、子宫恶性肿瘤、结肠直肠恶性肿瘤、肺恶性肿瘤、乳房恶性肿瘤的发病率明显上升^[2-3]。无论男性或女性,结直肠癌的发病率和死亡率均呈升高趋势。ATP 结合盒亚家族 A 成员 8(ATP-binding cassette subfamily A member 8, *ABCA8*) 是 ABC Transporter 超级家族的成员。其中,人类有 48 个转录活性被分为 7 个亚家族,分别为 A-G 家族。*ABCA1* 和 *ABCA8* 是同源的,而且 *ABCA1* 被认为可抑制多种癌症的增殖和转移^[4-8]。然而, *ABCA8* 在肿瘤发生中的作用和作用机制尚不清楚,尤其是在结直肠癌中。

1 方法

1.1 下载 TCGA 数据库中结直肠癌的数据 通过 TCGA 数据库下载到了关于结直肠癌的 514 名结直肠癌患者和健康对照患者的样本数据。TCGA 数据库是由美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)和国家人类基因组研究所(National Human Genome Research Institute, NHGRI)合作建立的癌症研究项目,通过收集整理癌症相关的各种组学数据,提供了一个大型的、免费的癌症研究参考数据库。

1.2 *ABCA8* 在结直肠癌中的表达情况 提取了 *ABCA8* 基因在结直肠癌患者样本和健康对照样本中的表达情况,随即利用 R 包 Limma 包对 *ABCA8* 基因的表达差异进行分析,并且绘制箱线图以及样品配对

差异箱线图。

1.3 *ABCA8* 和结直肠癌之间预后相关性分析 通过 TCGA 数据库下载结直肠癌的临床数据文件,删除正常样品的数据,并且根据 *ABCA8* 基因的表达量对结直肠癌样品进行分组,分为高、低风险组。随即,将样品的生存数据和 *ABCA8* 的表达数据进行合并,通过 survival 和 surminer R 包进行分析,比较高、低表达组之间生存差异,并得到显著性分析的 *P* 值,最后绘制生存曲线。

1.4 基因相关性分析 设置相关性分析的过滤条件,相关性系数 ≥ 0.6 ,且相关性检验 $P < 0.001$ 。随即对结直肠癌的数据表达集进行分析,删除正常样品,提取 *ABCA8* 基因在肿瘤样品中的表达情况,并且提取其他基因在肿瘤样本内的表达量,随即对 *ABCA8* 基因和其他基因的表达情况进行相关性检验,并且根据过滤条件得到满足条件的基因,并且绘制相关性系数散点图,以及利用 circlizeR 包绘制相应圈图。

1.5 肿瘤免疫微环境分析 通过运行 estimateR 包,得到每个结直肠癌肿瘤样品的免疫微环境打分,并且根据 *ABCA8* 基因的表达情况得到高表达 *ABCA8* 的分组和低表达 *ABCA8* 的分组之间的肿瘤免疫微环境打分情况并绘制小提琴图。

1.6 免疫细胞浸润相关分析 CIBERSORT 是目前引用次数最多的免疫细胞浸润估计分析工具。CIBERSORT 是基于线性支持向量回归(linear support vector regression)原理对人类免疫细胞亚型的表达矩阵进行去卷积的工具。用于芯片表达矩阵和测序表达矩阵,对未知混合物和含有相近的细胞类型的表达矩阵的去卷积分析优于其他方法。本研究使用 cibersort

的官方提供的源代码,指定基准数据库文件,并利用结直肠癌的数据文件进行分析计算免疫细胞,得到免疫浸润的结果。利用 *ABCA8* 基因表达量的不同对两个分组进行差异分析,并且通过 *ABCA8* 和每个免疫细胞在肿瘤样本中的表达情况进行相关性检验,筛选符合过滤条件($P < 0.05$)的免疫细胞,绘制 *ABCA8* 基因和符合过滤条件的免疫细胞的相关性系数散点图和棒棒糖图。

1.7 免疫检查点分析 通过文献得到 79 个免疫检查点相关基因^[9],并且得到其在结直肠癌肿瘤样品中的表达情况,通过对免疫检查点相关基因和 *ABCA8* 基因在结直肠癌肿瘤样本中的表达情况进行相关性检验,设置过滤条件相关性检验 $P < 0.001$,随即利用 R 包 *corrplot* 包绘制符合过滤条件的免疫检查点基因和 *ABCA8* 基因的相关性分析的图形。

1.8 *ABCA8* 在临床患者中的表达情况 自 2022 年 5 月到 2022 年 12 月期间收集于右江民族医学院附属医院的 15 例结直肠癌患者的癌组织标本,癌旁组织标本以及正常结直肠标本。取 1.5 cm × 1.5 cm 大小的标本,将标本离体后,立即置于冻存管中,随即存储于液氮罐中转移至实验室的 -80 °C 冰箱直至进一步的使用(此次研究已经获得右江民族医学院伦理委员会的批准,编号为 2023011601)。往 1 mL 高效 RIPA 中加入 10 μL 蛋白酶抑制剂 PMSF 配制成 RIPA 裂解液(强),随即在研磨管中添加豌豆粒样样本和一颗 6 mm 磁珠,2 颗 3 mm 磁珠以及 400 μL 配置好的裂解液。冰上裂解 30 min,以 12 000 r/min,4 °C,离心 15 min,取上清置于 EP 管中,用 BCA 试剂盒测定各组样品蛋白的浓度,加入 5 × 蛋白上样缓冲液,沸水煮沸 15 min,以 30 μg 蛋白浓度进行 PAGE 凝胶电泳,常规湿法转膜后,5%脱脂奶粉封闭 2 h,分别用 1 : 10000 的鼠抗单克隆抗体 GAPDH、1 : 5000 的鼠抗单克隆抗体 *ABCA8* 的一抗 4 °C 摇床孵育过夜, TBST 洗涤 3 次,每次 10 min, IgG-HRP 标记的鼠抗兔二抗 4 °C 摇床孵育 2 h, TBST 洗涤 3 次,每次 10 min,后增强化学发光(ECL)显影。利用 ImageJ 软件进行灰度值分析,用 *ABCA8* 蛋白条带与 GAPDH 灰度值的比值计算各自的相对表达量。利用单因素方差分析进行癌组织,癌旁组织以及正常肠道组织三者之间的两两比较分析。

1.9 *ABCA8* 在 HPA 数据库中的表达情况 利用 HPA 数据库检索 *ABCA8* 在正常结直肠组织和结直肠癌组织中的表达。HPA 数据库通过整合各种组织学技术,包括基于抗体的成像和转录组学,允许在线访

问细胞组织和器官中的人类蛋白质图谱。

2 结果

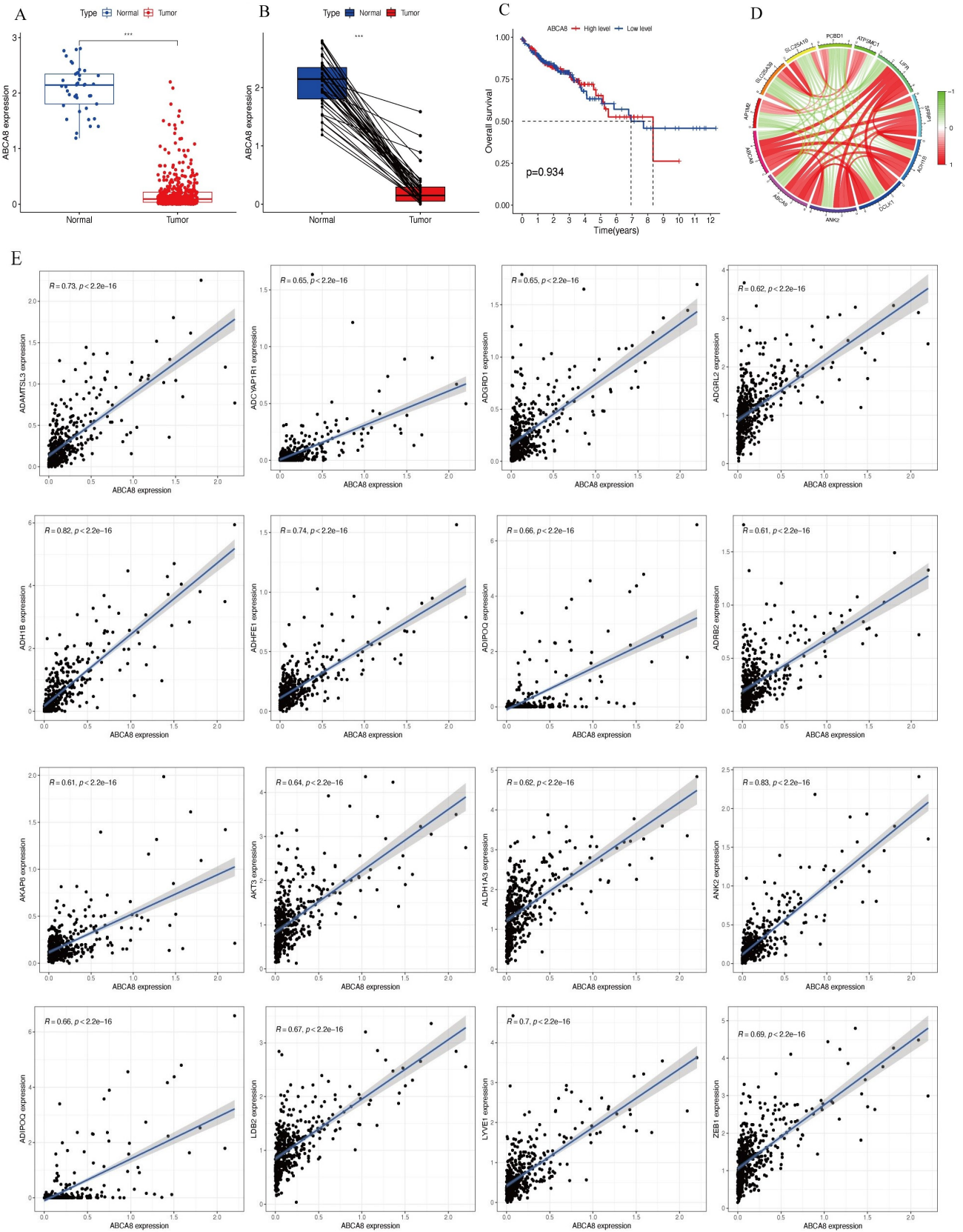
2.1 *ABCA8* 基因在 TCGA 中的表达情况 通过对结直肠癌 TCGA 数据库中的数据进行分析发现 *ABCA8* 基因在正常肠道组织中的表达情况明显高于结直肠癌肿瘤(见图 1A),且在配对差异分析箱线图中发现两者的数据差异明显(见图 1B),且样本数据分布规则。

2.2 *ABCA8* 基因和结直肠癌的生存预后分析 通过生存分析发现, *ABCA8* 高表达组和 *ABCA8* 低表达组中的生存预后差异无统计学意义(见图 1C),说明 *ABCA8* 基因并不参与结直肠癌的预后。通过基因相关性分析发现在结直肠癌中 *ABCA8* 基因和多种基因之间存在着明显的关联(见图 1D、图 1E)。通过此分析认为结直肠癌发生时, *ABCA8* 基因和多个基因之间存在明显的正相关作用,说明当 *ABCA8* 基因发生改变时,其相关的基因也会发生相应的变化。

2.3 肿瘤微环境分析和免疫细胞浸润结果 利用 R 包 *estimateb* 包分析,发现根据 *ABCA8* 基因表达不同而分成的高低表达组中,基质打分(Stromal Score)/免疫打分(Immune Score)以及肿瘤微环境打分(ESTIMATE Score)均有差异(见图 2A),且 $P < 0.001$ 。通过 *cibersort* 算法得到 *ABCA8* 基因和免疫细胞之间的免疫浸润结果,发现在 *ABCA8* 基因高表达组中(见图 2B),幼稚 B 细胞/M2 型巨噬细胞等的含量要高于 *ABCA8* 基因低表达组;但是, *ABCA8* 基因低表达组中的 CD8 T 细胞/激活的 CD4 记忆 T 细胞的含量要高于 *ABCA8* 基因高表达的组。且通过相关性分析发现 *ABCA8* 基因和记忆 B 细胞/静息 NK 细胞等呈负相关,和幼稚 B 细胞/M2 巨噬细胞等呈正相关,且 $P < 0.05$ (见图 2C、图 2D)。

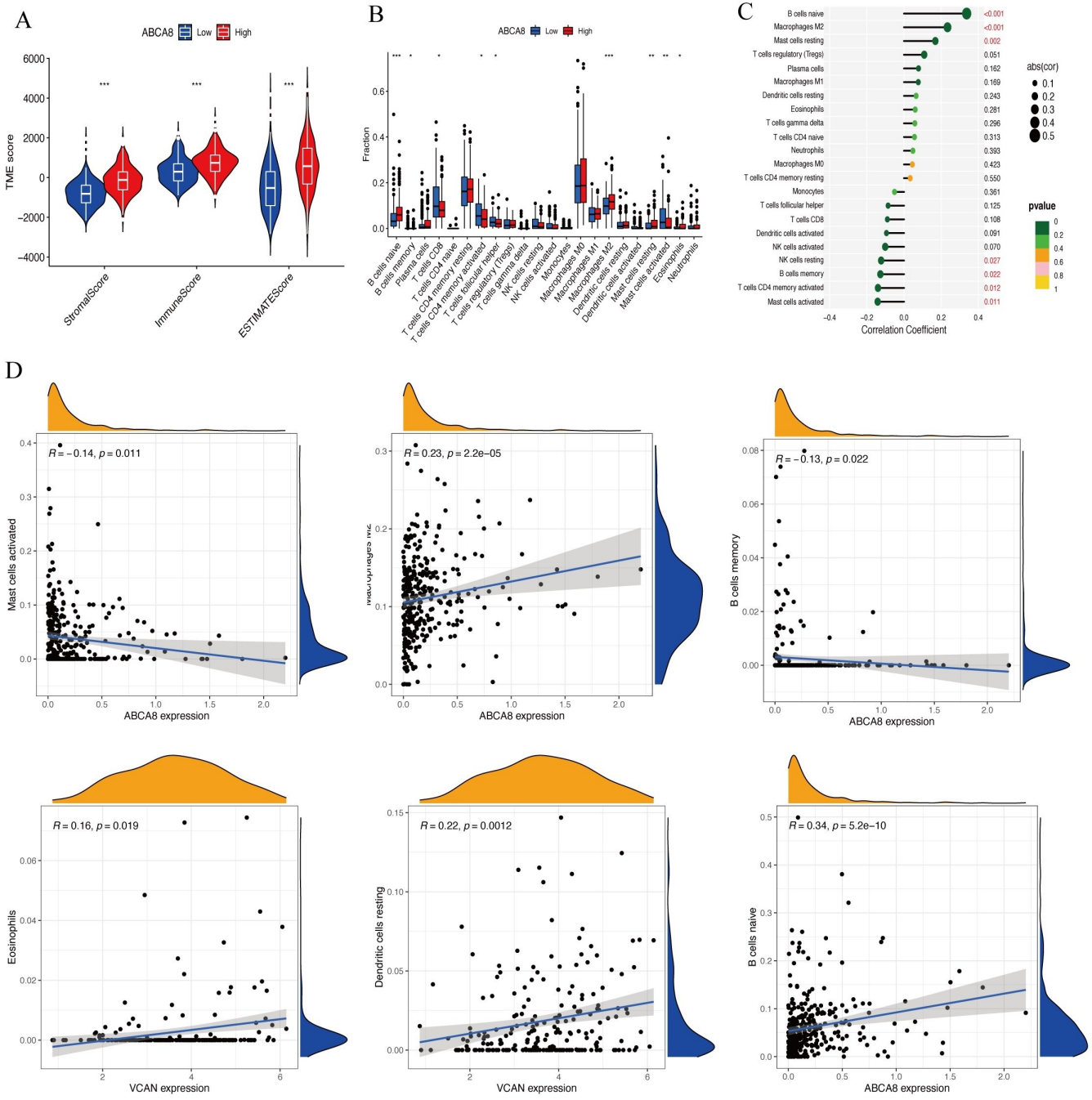
2.4 免疫检查点相关分析 通过对免疫检查点相关基因以及 *ABCA8* 基因之间使用皮尔逊相关分析的方法进行循环比较,发现 *ABCA8* 基因和 41 个免疫检查点相关基因之间存在一定的关联,并且通过相关性热图进行展示(见图 3A、图 3B)。

2.5 Western Blot 和 HPA 的结果 通过蛋白印迹实验发现在结直肠癌组织中 *ABCA8* 的表达水平低于癌旁组织($P < 0.05$),且低于正常组织($P < 0.001$),见图 4A。通过 HPA 数据库发现 *ABCA8* 基因在结直肠癌组织中表达情况要明显低于正常结直肠组织(见图 4B),其中在肠道组织中的黏膜淋巴细胞,成纤维细胞以及细胞质中 *ABCA8* 高表达,而在肿瘤组织中 *ABCA8* 的表达水平较低。



注:A、B. TCGA 数据库中 ABCA8 的表达差异;C. ABCA8 和结直肠癌的预后并无相关性;D、E. ABCA8 在 TCGA 数据库样本中和其他基因之间的相关性分析。

图 1 结直肠癌中 ABCA8 的差异表达及共表达基因的鉴定



注：A、B. ABCA8 表达量高低分组之间的 TME 评分以及免疫细胞含量差异分析；

C、D. ABCA8 在 TCGA 数据库样本中和免疫细胞之间的相关性分析。

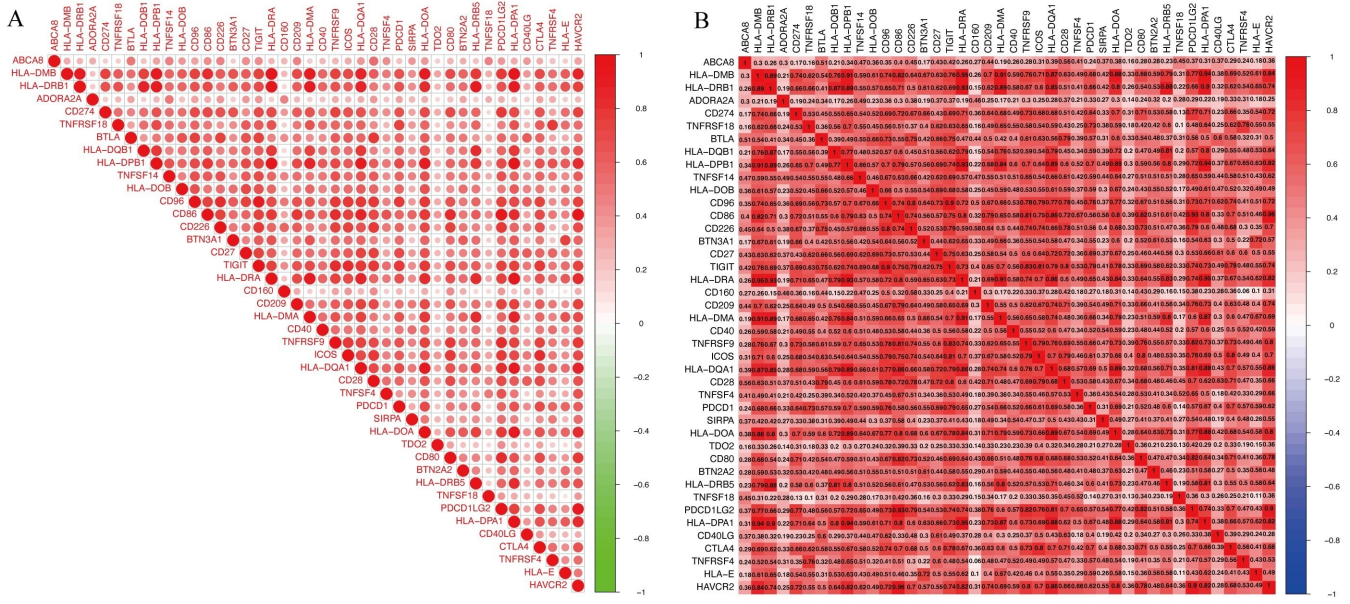
图 2 根据 ABCA8 表达高低进行分组的 TME 评分以及免疫细胞相关分析

3 讨论

2020 年,全球结直肠癌期的死亡人数为 935 173 例,而中国的结直肠癌死亡人数为 286 162 例,占比 30.60%^[10]。同时,在中国的结直肠癌的发病率也较高,仅次于食管癌和胃癌在消化道肿瘤的发病率^[11]。由于结直肠癌早期由于症状不明显,通常为腹痛、大便性状的改变等^[12],而这些往往并没有引起患者的重视,从而当患者确诊时,结直肠癌已经处于中晚期,而

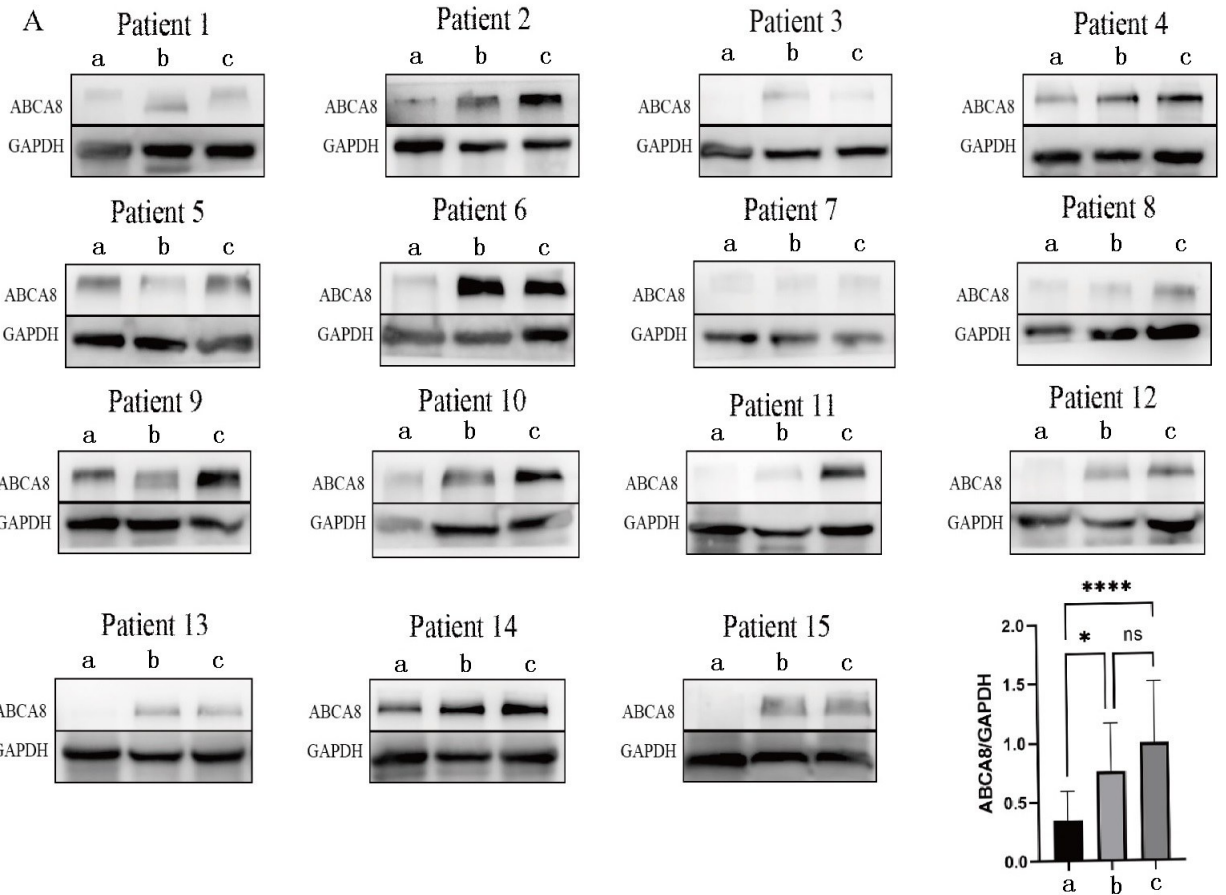
此时结直肠癌往往已经出现了转移。据统计,在中国 2012 年到 2015 年这四年期间确诊的结直肠癌患者的 5 年生存率仅为 56.9%^[13]。

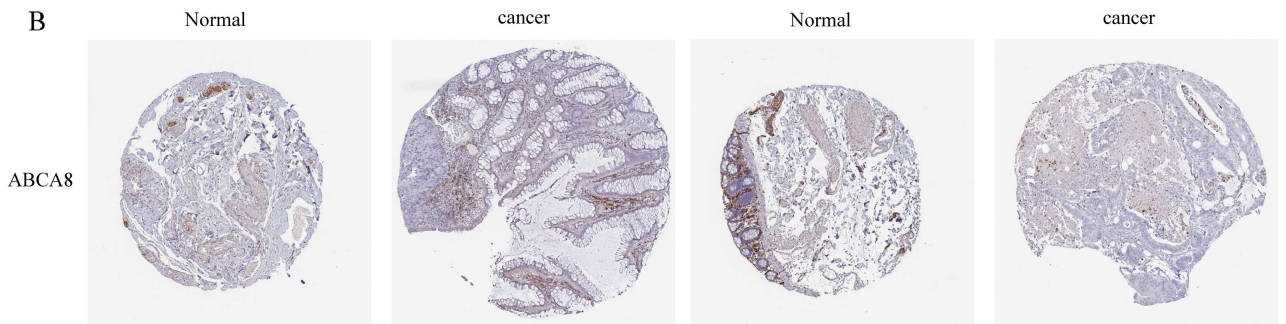
通过对 TCGA 数据库的结直肠癌数据集中的 ABCA8 基因的分析,得到一系列具有价值的结果。ABCA8 基因在健康样品和结直肠癌样品中存在显著的差异。此结果符合第一部分中利用 GEO 数据库中结直肠癌的样本分析的结果,ABCA8 基因确实是在



注：A、B. ABCA8 在 TCGA 数据库样本中和免疫检查点相关基因的相关性分析。

图 3 ABCA8 和免疫检查点相关基因之间的相关性分析





注: A. 15 例临床患者 ABCA8 的表达情况(a: 癌组织, b: 癌旁组织, c: 正常肠组织)。

其中 * $P < 0.05$; **** $P < 0.001$; ns 为差异无统计学意义;

B. HPA 数据库中, ABCA8 在结直肠癌组织以及正常结直肠中的表达情况。

图 4 利用 Western Blot 以及 HPA 数据库验证 ABCA8 基因的表达情况

肿瘤样本中低表达,而在正常样本中高表达。已有文献表明^[14],和 ABCA8 基因同源的 ABCA3 基因, ABCA1 基因, ABCA2 基因和多种癌症之间具有相关性。且当它们的表达被抑制时,皆会导致肿瘤的进展,这也间接说明 ABCA8 应该在肿瘤的发生发展中具有类似的作用。已有证据表明^[6], ABCA1 基因过表达后抑制结直肠癌肿瘤的增殖,而 ABCA1 基因沉默后促进结直肠癌细胞增殖,说明其在结直肠癌中是一种抑癌基因。从细胞分泌胆固醇的机制来看,ATP 结合盒(ABC)A1 具有不可忽视的重要作用。ABCA1 位于细胞膜上,能够介导细胞内胆固醇等脂质的流出,从而启动胆固醇逆向转运降低细胞内胆固醇水平,若 ABCA1 表达的减少则会导致胆固醇和胆汁酸生成增多,二者进入大肠腔内后,以厌氧菌为主的大肠菌群可将其转变氧化胆汁酸等代谢产物,在体内转化为致癌物质,如脱氧胆酸和石胆酸等,从而对大肠隐窝上皮细胞产生细胞毒作用,并造成不可修复的 DNA 损伤^[7,15-16]。

据相关文献报道^[17],在正常乳腺上皮细胞内发现 ABCA3 和 ABCA1 的强烈表达,而在乳腺癌中低表达,且长期高胆固醇水平与患乳腺癌的风险增加有关。通过免疫检查点相关性分析发现 ABCA8 和 CD28 基因密切相关,具有正向调控关系。而有关文献表明 CD28 基因具有抗肿瘤的功能^[18],故认为 ABCA8 的表达上调增加 CD28 的抗肿瘤作用,从而抑制肿瘤的发生。

在其他癌症中,ABCA8 也和癌症的进展呈现一定的相关性。有相关文献表明^[19],ABCA8 基因在肝癌组织和细胞株中表达下调,其中 ABCA8 基因的表达与肝癌的进展及预后呈负相关。并且通过 ABCA8 是 miR-374B-5P 的直接靶点,抑制 ERK/ZEB1 信号通路。首次阐明了 ABCA8 在肝癌肿瘤中的作用,ABCA8 有望成为一个新的治疗靶点。

目前,ABCA8 和结直肠癌相关研究较少,与其同

源的蛋白已经被证实和肿瘤的发生发展具有密切关联^[7,8,15-17],ABCA8 是这个亚家族中一个鲜为人知的成员,最初是从人脑库中克隆出来的^[20]。为了阐明 ABCA8 在结直肠癌中的作用,本研究利用 TCGA 数据库中的结直肠癌数据集以及 Western Blot 实验进行验证,从而发现 ABCA8 在正常肠道组织中表达明显高于结直肠癌组织中的表达,并且在 HPA 数据库中癌组织中的表达低于正常肠道组织,这也间接证明了生物信息学分析的结果,说明 ABCA8 的表达水平下调可能参与结直肠癌的发生。

综上所述,此研究通过生物信息学筛选结直肠癌关键基因并且通过临床病理组织的验证,发现 ABCA8 在结直肠癌组织中的表达水平明显低于正常肠道组织,故认为 ABCA8 可以作为一种新的诊断结直肠癌发生的生物标志物之一。

参考文献:

- [1] RASMUSSEN S, LARSEN P V, SONDERGAARD J, et al. Specific and non-specific symptoms of colorectal cancer and contact to general practice[J]. *Fam Pract*, 2015, 32(4):387-394.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [3] YUAN Z J, WENG S S, YE C Y, et al. CSCO guidelines for colorectal cancer version 2022: Updates and discussions[J]. *Chin J Cancer Res*, 2022, 34(2):67-70.
- [4] CHOU J L, HUANG R L, SHAY J, et al. Hypermethylation of the TGF- β target, ABCA1 is associated with poor prognosis in ovarian cancer patients[J]. *Clin Epigenetics*, 2015, 7(1):1.
- [5] PARK J H, MYUNG J K, LEE S J, et al. ABCA1-mediated EMT promotes papillary thyroid cancer malignancy through the ERK/Fra-1/ZEB1 pathway[J]. *Cells*, 2023,

- 12(2):274.
- [6] WANG W Q, LOKMAN N A, NOYE T M, et al. ABCA1 is associated with the development of acquired chemotherapy resistance and predicts poor ovarian cancer outcome [J]. *Cancer Drug Resist*, 2021, 4(2): 485-502.
- [7] WU K, ZOU L W, LEI X Y, et al. Roles of ABCA1 in cancer [J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(4): 349.
- [8] LEE B H, TAYLOR M G, ROBINET P, et al. Dysregulation of cholesterol homeostasis in human prostate cancer through loss of ABCA1 [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(3): 1211-1218.
- [9] HU F F, LIU C J, LIU L L, et al. Expression profile of immune checkpoint genes and their roles in predicting immunotherapy response [J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(3): bbaa176.
- [10] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791.
- [11] ZHOU J C, ZHENG R S, ZHANG S W, et al. Colorectal cancer burden and trends: comparison between China and major burden countries in the world [J]. *Chin J Cancer Res*, 2021, 33(1): 1-10.
- [12] JAHANAFROOZ Z, MOSAFER J, AKBARI M, et al. Colon cancer therapy by focusing on colon cancer stem cells and their tumor microenvironment [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4153-4166.
- [13] ZENG H, CHEN W Q, ZHENG R S, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. *The Lancet Global Health*, 2018, 6(5): e555-e567.
- [14] MACK J T, BELJANSKI V, TEW K D, et al. The ATP-binding cassette transporter ABCA2 as a mediator of intracellular trafficking [J]. *Biomed Pharmacother*, 2006, 60(9): 587-592.
- [15] AGUIRRE-PORTOLÉS C, FELIU J, REGLERO G, et al. ABCA1 overexpression worsens colorectal cancer prognosis by facilitating tumour growth and caveolin-1-dependent invasiveness, and these effects can be ameliorated using the BET inhibitor apabetalone [J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(10): 1735-1752.
- [16] OVERBECK T R, ARNEMANN J, WALDMANN-BEUSHAUSEN R, et al. ABCA3 phenotype in non-small cell lung cancer indicates poor outcome [J]. *Oncology*, 2017, 93(4): 270-278.
- [17] SCHIMANSKI S, WILD P J, TREECK O, et al. Expression of the lipid transporters ABCA3 and ABCA1 is diminished in human breast cancer tissue [J]. *Horm Metab Res*, 2010, 42(2): 102-109.
- [18] SKOKOS D, WAITE J C, HABER L, et al. A class of costimulatory CD28-bispecific antibodies that enhance the antitumor activity of CD3-bispecific antibodies [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(525): eaaw7888.
- [19] CUI Y F, LIANG S H, ZHANG S G, et al. ABCA8 is regulated by miR-374b-5p and inhibits proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma through the ERK/ZEB1 pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 90.
- [20] ANNILO T, CHEN Z Q, SHULENIN S, et al. Evolutionary analysis of a cluster of ATP-binding cassette (ABC) genes [J]. *Mamm Genome*, 2003, 14(1): 7-20.
- 收稿日期: 2023-03-09; 修回日期: 2023-03-28
- (上接第 582 页)
- [23] YUMNAMCHA T, DEVI T S, SINGH L P. Auranofin mediates mitochondrial dysregulation and inflammatory cell death in human retinal pigment epithelial cells: implications of retinal neurodegenerative diseases [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1065.
- [24] JIANG Y F, CHEN L, CHAO Z J, et al. Ferroptosis related genes in ischemic and idiopathic cardiomyopathy: screening for potential pharmacological targets [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 817819.
- [25] TANIGUCHI H, SHIBA T, MAENO T, et al. Evaluation of carotid atherosclerosis, peripheral arterial disease, and chronic kidney disease in patients with exudative age-related macular degeneration without coronary artery disease or stroke [J]. *Ophthalmologica*, 2015, 233(3-4): 128-33.
- [26] MARTOS-FOLGADO I, DEL MONTE-MONGE A, LORENZO C, et al. MDA-LDL vaccination induces atheroprotective germinal-center-derived antibody responses [J]. *Cell Rep*, 2022, 41(2): 111468.
- [27] ZENG S X, ZHANG T, CHEN Y Y, et al. Inhibiting the activation of MAPK (ERK1/2) in stressed Müller cells prevents photoreceptor degeneration [J]. *Theranostics*, 2022, 12(15): 6705-6722.
- 收稿日期: 2023-03-01; 修回日期: 2023-03-24