

# PCSK9 水平与颈动脉内膜中层厚度的关系分析\*

刘欣<sup>1</sup> 牛慧敏<sup>1</sup> 于明月<sup>1</sup> 张明明<sup>2</sup> 高丽<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨血清中前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9(PCSK9)水平与颈动脉内膜中层厚度(IMT)的关系及其在动脉粥样硬化事件进展中的影响。方法:选取 327 例无症状受试者,依据 PCSK9 水平分为正常组(210 例)和动脉粥样硬化组(117 例),颈动脉 IMT 通过高分辨率 B 型颈动脉超声检测,血清中 PCSK9 水平通过免疫测定法测量。结果:在单因素分析中,总体受试者及动脉粥样硬化组的 IMT 与 PCSK9(总体: $r=0.203, P=0.001$ ;动脉粥样硬化组: $r=0.415, P<0.001$ )、年龄(总体: $r=0.160, P=0.012$ ;动脉粥样硬化组: $r=0.299, P=0.018$ )具有相关性。在多因素回归分析中,包括性别、高血压、吸烟状况、肥胖、是否服用胆固醇药物和血清 PCSK9,血清 PCSK9 浓度仍然是平均颈动脉 IMT 的显著且独立预测因子( $P<0.001$ )。结论:亚临床颈动脉粥样硬化的风险增加可能由血清中 PCSK9 的水平状态增高所导致,与常规危险因素无关。但抑制血清中 PCSK9 水平是否可以改善心血管事件结果,仍需在大型临床试验中证实。

**[关键词]** 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9;颈动脉内膜中层厚度;心血管事件

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.06.011

**[中图分类号]** R543 **[文献标志码]** A

## Analysis of relationship between PCSK9 level and carotid IMT

LIU Xin<sup>1</sup> NIU Huimin<sup>1</sup> YU Mingyue<sup>1</sup> ZHANG Mingming<sup>2</sup> GAO Li<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Ultrasound, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, 050051, China; <sup>2</sup>Clinical Laboratory, Hebei General Hospital)

Corresponding author: GAO Li, E-mail: nhm7865@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the relationship between the level of Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) and carotid intima-medial wall thickness (IMT) and the role of PCSK9 in the development of atherosclerosis. **Method:** A total of 327 asymptomatic subjects were selected and divided into the normal group (210 cases) and atherosclerosis group (117 cases) based on the PCSK9 level. Carotid IMT was detected by high-resolution B-type carotid ultrasound, and serum PCSK9 was measured by immunoassay. **Result:** In univariate analysis, the correlation of IMT with PCSK9 (overall:  $r=0.203, P=0.001$ ; the atherosclerosis group:  $r=0.415, P<0.001$ ) and age (overall:  $r=0.160, P=0.012$ ; atherosclerosis group:  $r=0.299, P=0.018$ ) was statistically significant in the overall subject and the atherosclerosis group. In multivariate regression analysis, including gender, hypertension, smoking status, obesity, whether to take cholesterol-lowering drugs and serum PCSK9, serum PCSK9 concentration was still a significant and independent predictor of mean carotid IMT ( $P<0.001$ ). **Conclusion:** The increased risk of subclinical carotid atherosclerosis may be caused by serum levels of PCSK9, independent of conventional risk factors. However, whether PCSK9 inhibition can improve cardiovascular outcomes remains to be confirmed in large clinical trials.

**Key words** PCSK9; carotid intima-medial wall thickness; cardiovascular disease

动脉粥样硬化是一种慢性、脂质驱动的动脉壁炎症性疾病,涉及复杂的多因素过程,例如内皮功能障碍、低密度脂蛋白(LDL)的流入和修饰、白细胞募集、泡沫细胞形成和斑块发展<sup>[1-4]</sup>。动脉粥样硬化是心血管事件的主要因素,患有亚临床动脉粥样硬化的个体在未来患心血管疾病(CVD)的风险增加<sup>[5]</sup>。尽管血浆脂质和炎症因子在动脉粥样硬化的发展中起着重要作用,但他们并未完全解释 CVD 的风险变化。因此,鉴定与亚临床动脉粥样硬化相关的新血浆标志物在临床实践中具有重要

的应用价值。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9(PCSK9)是肝脏产生的分泌性蛋白酶,可在人体血浆中检测到,近来有人提出其在动脉粥样硬化的发展中发挥作用<sup>[6]</sup>。PCSK9 是 LDL 受体及代谢的关键调节因子<sup>[7]</sup>。PCSK9 基因突变主要有功能获得型和功能缺失型,前者通过介导肝脏低密度脂蛋白受体(LDLR)的降解、减少 LDLR 的数量、降低肝脏对 LDLR 的清除,引起伴随高风险冠状动脉疾病的家族性高胆固醇血症(FH);后者会导致低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的低水平,并对冠状动脉疾病起到保护作用。有研究表明,颈动脉内膜中层厚度(IMT)是预测亚临床动脉粥样硬化冠心病事件的指标,与常规的心血管危险因素相关<sup>[8]</sup>。Fe-

\* 基金项目:河北省卫健委重点研究课题(No:20190307)

<sup>1</sup>河北省人民医院超声科(石家庄,050051)

<sup>2</sup>河北省人民医院检验科

通信作者:高丽, E-mail: nhm7865@163.com

rence 等<sup>[9]</sup>的一项大规模群体研究表明,PCSK9 的遗传变异与颈动脉 IMT 的变化相关。本研究以 327 例无症状受试者为样本,研究其血清中 PCSK9 水平状态与 IMT 之间的相关性及其在动脉粥样硬化事件进展中的影响。现报告如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

随机性选择 2016 年 3 月—2018 年 5 月在河北省人民医院进行健康体检的人员 327 例,其中男 169 例,女 158 例,依据 PCSK9 水平高低分为正常组(210 例)与动脉粥样硬化组(117 例)。排除进行过颈动脉手术的受试者。通过问卷调查确定受试者资格:吸烟史、高血压、高血脂、糖尿病、心绞痛、心肌梗死、卒中或一级亲属中早发性心肌梗死(MI)或卒中家族病史。记录拟人测量值和 2 个静息血压的较低值及 BMI。所有受试者在本研究前获得并签署知情同意书。本研究经河北省人民医院伦理道德委员会审核通过。

### 1.2 生化分析

所有受试者均由受过专业培训的护士静脉采集空腹血样 5 ml 于含 EDTA 抗凝管中,混匀后置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冻存。利用自动生化分析仪(Hitachi)酶法测定总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油和葡萄糖水平。Friededed 方法计算 LDL-C。双位点免疫酶测定法(Tosoh A1A-600)测量胰岛素。速率比浊法(Beckman-Coulter Inc.)测定脂蛋白[Lp(a)]浓度。HOMA 公式估算胰岛素抵抗:空腹胰岛素(mU/L) $\times$ 空腹血浆葡萄糖(mmol/L)/22.5。免疫测定法(R&D Systems)测量血清 PCSK9 和血浆白细胞介素-6(IL-6)。微粒浊度测定法(Hitachi)测量血清中超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平。Coulter 计数器测量单核细胞和白细胞计数。所有方法的批次间差异系数 $<5\%$ 。

### 1.3 颈动脉超声

双侧颈动脉 B 超检查是由 2 位训练有素的超声检查人员通过 PHILIPS IU22 超声诊断仪使用 3-9MHz 线阵换能器进行。IMT 定义为在 1 cm 节段长度上测量的来自颈动脉血管腔内膜边缘和外模边缘回波之间的距离。检查远端颈总动脉、颈动脉球以及颈内动脉和颈外动脉,以确定是否存在局灶性斑块。斑块被定义为颈动脉 IMT 增厚超过 1.0 mm 的区域。在没有任何离散斑块的位置处分析 3 个从右到左远端颈动脉的舒张末期图像,得到平均 IMT。随机扫描的重复测量显示 3 个 IMT 之间无显著变化。图像采集和分析的差异系数:超声检查员 1 为 5.1%、超声检查员 2 为 3.7%、检查员间为 5.6%。重复测量的平均颈动脉 IMT(SD)差异在观察者内为 $(0.02 \pm 0.02)$  mm,观察者间为 $(0.04 \pm 0.03)$  mm。

## 1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例(%)表示。计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用卡方检验(必要时辅以精确概率法直接计算 *P* 值),采用 Pearson 相关分析各检测指标的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象的临床及生化特征

正常组和动脉粥样硬化组年龄、性别、收缩压、吸烟和肥胖比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。82 例[正常组 45 例(21.43%),动脉粥样硬化组 37 例(31.62%), $P < 0.05$ ]受试者正在服用降胆固醇(他汀类)药物。与正常组比较,动脉粥样硬化组平均颈动脉 IMT 明显更高( $P < 0.001$ ),且患颈动脉斑块的概率增高( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 平均颈动脉 IMT 与临床指标的相关性分析

在单因素分析中,总体受试者及动脉粥样硬化组的 IMT 与年龄(总体: $r = 0.160, P = 0.012$ ;动脉粥样硬化组: $r = 0.299, P = 0.018$ )、PCSK9(总体: $r = 0.203, P = 0.001$ ;动脉粥样硬化组: $r = 0.415, P < 0.001$ )具有相关性,IMT 与其余指标无相关性。见表 2。

### 2.3 平均颈动脉 IMT 的多因素回归分析

在包含性别、高血压、吸烟状况、肥胖和血清 PCSK9 的多因素回归分析模型中(模型 1):性别、高血压、吸烟、肥胖和血清 PCSK9 水平是平均颈动脉 IMT 的显著预测指标( $P < 0.05$ );在模型 1 的基础上,纳入是否服用胆固醇药物进行多元线性回归分析,血清 PCSK9 浓度也仍然是平均颈动脉 IMT 的显著且独立预测因子(模型 2);但是,当回归模型(模型 3)中添加年龄因子后,血清 PCSK9 水平不再是平均颈动脉 IMT 的独立预测因子。见表 3。

## 3 讨论

本研究发现,血清中 PCSK9 水平是无症状个体颈动脉 IMT 的重要预测因子。人们普遍认为,PCSK9 在动脉粥样硬化形成中起关键作用,主要是通过介导肝 LDLR 的降解,损害 LDL 的分解代谢,引起高胆固醇血症<sup>[7]</sup>。Ferri 等<sup>[10]</sup>报道了血浆 PCSK9 浓度与 LDL 的分解代谢呈负相关,并对富含三酰甘油的脂蛋白分解代谢具有调节作用<sup>[11]</sup>。本研究结果显示血清中 PCSK9 水平是颈动脉 IMT 的重要预测因子,与血浆 LDL-C、三酰甘油浓度及其他传统 CV 危险因素无关。这表明了 PCSK9 对该群体中亚临床动脉粥样硬化的累加贡献。虽然本研究中血浆三酰甘油和脂蛋白(a)都不是颈动脉 IMT 的独立预测因子,但所有这些动脉粥样硬化脂质和脂蛋白的累积效应最有可能影响颈动脉粥样硬化的进展。

表 1 正常组与动脉粥样硬化组一般资料比较结果  
Table 1 Comparison of general data between normal group and atherosclerotic group 例(%),  $\bar{x} \pm s$

因素	正常组(210 例)	动脉粥样硬化组(117 例)	$t/\chi^2$	P 值
年龄/岁	52.13±10.21	56.29±9.23	-3.653	<0.001
男	104(49.52)	72(61.54)	4.364	0.037
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	23.16±4.02	23.51±4.27	-0.738	0.461
收缩压/mmHg	111.32±30.51	119.87±30.12	-2.440	0.015
舒张压/mmHg	70.58±21.04	73.64±19.82	-1.287	0.199
吸烟	98(43.33)	64(54.70)	3.894	0.048
肥胖	40(19.05)	39(33.33)	23.513	<0.001
葡萄糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.91±1.24	5.01±1.01	-0.745	0.457
胰岛素/(μU·ml <sup>-1</sup> )	15.36±5.67	15.51±5.59	-0.230	0.818
高血压	60(28.57)	38(32.47)	0.547	0.460
糖尿病	11(5.24)	6(5.13)	0.002	0.966
三酰甘油/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.04±0.81	1.12±0.79	-0.864	0.388
总胆固醇/(mmol·L <sup>-1</sup> )	3.59±1.56	3.61±1.49	-0.113	0.910
HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	3.72±1.40	3.81±1.38	-0.560	0.576
LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.53±0.61	2.61±0.70	-1.078	0.282
脂蛋白-a/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.62±0.91	2.65±0.98	-0.278	0.781
IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )	0.41±0.10	0.43±0.14	-1.496	0.136
hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	3.17±1.63	3.24±1.59	-0.376	0.708
白细胞计数/(×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	5.90±1.31	6.01±1.28	-0.734	0.464
斑块存在	54(25.71)	45(38.46)	5.784	0.016
是否服用降胆固醇药物	45(21.43)	37(31.62)	-1.157	0.041
吸烟史	98(46.67)	72(61.54)	6.658	0.010
IMT/mm	0.85±0.03	0.98±0.05	-29.380	<0.001
PCSK/(mg·dl <sup>-1</sup> )	247.15±10.06	283.03±10.15	-30.817	<0.001

表 2 平均颈动脉 IMT 与临床及生化指标相关性分析  
Table 2 Correlation analysis of mean carotid IMT with clinical and biochemical indexes

指标	总体(327 例)		动脉粥样硬化组(117 例)		正常组(210 例)	
	r	P 值	r	P 值	r	P 值
年龄	0.16	0.012	0.299	0.018	0.094	0.232
BMI	-0.08	0.209	-0.138	0.212	-0.03	0.702
收缩压	0.059	0.362	0.119	0.283	0.022	0.782
舒张压	0.098	0.124	0.101	0.362	0.091	0.244
葡萄糖	0.023	0.716	-0.026	0.817	0.015	0.845
胰岛素	0.05	0.431	0.112	0.31	0.007	0.924
三酰甘油	0.079	0.216	-0.041	0.714	0.147	0.087
总胆固醇	0.077	0.726	-0.067	0.547	0.143	0.067
HDL-C	0.049	0.435	-0.06	0.585	0.096	0.221
LDL-C	0.05	0.433	0.128	0.245	0.013	0.865
脂蛋白-a	0.049	0.437	0.129	0.242	-0.008	0.914
IL-6	0.005	0.344	0.085	0.444	-0.027	0.231
hs-CRP	0.006	0.925	0.144	0.191	-0.079	0.31
白细胞计数	0.109	0.086	0.1	0.365	0.11	0.161
PCSK	0.203	0.001	0.415	<0.001	0.066	0.399

与 Huijgen 等<sup>[12]</sup>的研究相反,本研究结果显示 PCSK9 与颈动脉 IMT 之间的显著相关性因年龄而减弱。与前者研究相比,本研究志愿者年龄较大 [(51±12)岁:(41±8)岁]。年龄增长可能改变

PCSK9 对颈动脉 IMT 的影响,从而降低本研究参与者中 PCSK9 浓度与颈动脉 IMT 之间的关联强度,但这仍需进一步的研究证明。

本研究还有一定局限性:①本研究采用的是

表 3 IMT 相关因素多元线性回归分析结果  
Table 3 Multiple linear regression analysis results of IMT related factors

预测变量	非标准化系数		t	P 值	B 的 95.0%CI	
	B	标准误差			下限	上限
模型 1 *						
性别(女/男)	0.195	0.017	11.471	<0.001	0.162	0.228
高血压(无/有)	0.173	0.019	9.105	<0.001	0.136	0.210
PCSK9	0.162	0.062	2.613	0.009	0.040	0.284
吸烟(无/有)	0.089	0.038	2.342	0.020	0.015	0.163
肥胖(否/是)	0.145	0.051	2.843	0.005	0.045	0.245
调整后 R <sup>2</sup> = 11%, P < 0.001						
模型 2 *						
性别	0.165	0.017	9.706	<0.001	0.132	0.198
高血压(有/无)	0.174	0.018	9.667	<0.001	0.139	0.209
PCSK9	0.122	0.057	2.140	0.033	0.010	0.234
吸烟(无/有)	0.097	0.038	2.553	0.011	0.023	0.171
肥胖(否/是)	0.105	0.051	2.059	0.040	0.005	0.205
是否服用降胆固醇药物(否/是)	-0.182	0.009	-20.222	<0.001	-0.200	-0.164
调整后 R <sup>2</sup> = 13%, P < 0.001						
模型 3 *						
性别(女/男)	0.163	0.557	0.293	0.770	-0.929	1.255
高血压	0.157	0.319	0.492	0.623	-0.468	0.782
PCSK9	0.131	0.089	1.472	0.142	-0.043	0.305
吸烟(无/有)	0.112	0.074	1.514	0.131	-0.033	0.257
肥胖(否/是)	0.145	0.151	0.960	0.338	-0.151	0.441
是否服用降胆固醇药物(否/是)	-0.162	0.064	-2.531	0.012	-0.287	-0.037
年龄	0.269	0.102	2.637	0.009	0.069	0.469
调整后 R <sup>2</sup> = 15%, P < 0.001						

动脉粥样硬化的替代估计值,但颈动脉 IMT 是未来心血管事件的预测因子,实验设计的横截面性质无法得出因果推论。②众所周知,使用降胆固醇药物(他汀类)可影响 PCSK9 水平<sup>[13]</sup>,但本研究中将这些服用了降胆固醇药的受试者从统计分析中排除后未改变主要结果。③本研究未区分完整和截短形式的 PCSK9(例如弗林蛋白酶切割的 PCSK9),因此,具体的量化方法可能有助于阐明它们对动脉粥样硬化的作用。

总之,在这项横断面研究中,PCSK9 的血清水平与亚临床颈动脉粥样硬化独立相关,与传统危险因素和其他炎症标志物无关。在长期临床终点试验中,PCSK9 抑制是否能改善临床结果仍有待证明。

参考文献

[1] 廖玉华,程翔. 非 HDL-C 与动脉粥样硬化性心血管疾病[J]. 临床心血管病杂志,2014,30(9):743-745.  
 [2] Gisterá A, Ketelhuth DFJ. Lipid-driven immunometabolic responses in atherosclerosis[J]. Curr Opin Lipidol, 2018, 29(5):375-380.  
 [3] 梁春. 强化降脂和抗炎“双达标”防治动脉粥样硬化性心血管疾病:虚拟还是现实? [J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(9):775-776.

[4] Bäck M, Yurdagul A Jr, Tabas I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(7):389-406.  
 [5] Laitinen TT, Pakkala K, Magnussen C G, et al. Lifetime measures of ideal cardiovascular health and their association with subclinical atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study[J]. Int J Cardiol, 2015, 185:186-191.  
 [6] Tang ZH, Peng J, Ren Z, et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF-κB pathway [J]. Atherosclerosis, 2017, 262:113-122.  
 [7] Cainzos-Achirica M, Martin SS, Cornell JE, et al. PCSK9 inhibitors: a new era in lipid-lowering treatment? [J]. Ann Intern Med. 2015, 163(1):64-65.  
 [8] Amato M, Veglia F, de Faire U, et al. Carotid plaque thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification [J]. Atherosclerosis, 2017, 263:412-419.  
 [9] Ference B A, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes[J]. N Eng J Med, 2016, 375(22):2144-2153.

## 不同剂量的替格瑞洛治疗不稳定型 心绞痛的疗效和安全性比较\*

王栋<sup>1</sup> 崔晓冉<sup>1</sup> 李沛侯<sup>1</sup> 贾敏<sup>1</sup> 白龙<sup>1</sup> 杨晓红<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:探讨不同剂量的替格瑞洛治疗不稳定型心绞痛(UAP)的疗效和安全性。方法:选取2017年1月—2018年12月在我院接受治疗的UAP患者176例,根据随机数字表法将176例UAP患者分为常规剂量组和低剂量组,每组各88例。2组患者均服用阿司匹林肠溶片,常规剂量组在此基础上联用替格瑞洛片,首次口服负荷剂量180 mg,随后口服90 mg/次,2次/d,低剂量组在此基础上联用替格瑞洛片,首次口服负荷剂量120 mg,随后口服60 mg/次,2次/d。比较2组患者的总有效率、血清炎症因子[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)]、花生四烯酸(AA)抑制率、二磷酸腺苷(ADP)抑制率、腺苷二磷酸诱导的血小板-纤维蛋白凝块强度(MAADP)、血小板反应指数(PRI)、不良心血管事件、出血事件以及不良反应。结果:2组患者的总有效率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );2组患者血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平治疗前与治疗后同时间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与治疗前比较,治疗后2组患者血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平均明显降低( $P<0.05$ );2组患者的AA抑制率、ADP抑制率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),低剂量组的MAADP、PRI高于常规剂量组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );2组未发生不良心血管事件和严重出血、中度出血,常规剂量组出现3例轻度出血,包括牙龈出血2例,皮下出血点1例,低剂量组牙龈出血1例。2组患者的不良心血管事件、出血事件、总不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:60 mg剂量的替格瑞洛治疗UAP与90 mg剂量的替格瑞洛短期疗效和安全性相当。

**【关键词】** 替格瑞洛;不稳定型心绞痛;剂量;疗效;安全性

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.06.012

【中图分类号】 R541.4 【文献标志码】 A

### Comparison of the efficacy and safety of different doses of ticagrelor in the treatment of unstable angina pectoris

WANG Dong CUI Xiaoran LI Ruibin JIA Min BAI Long YANG Xiaohong

(Department of Cardiology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050000, China)

Corresponding author: YANG Xiaohong, E-mail: wd19801206@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the efficacy and safety of different doses of ticagrelor in the treatment of unstable angina pectoris (UAP). **Method:** One hundred and seventy-six patients with UAP who were treated in our hospital from January 2017 to December 2018 were selected. The patients were divided into the conventional dose group and the low dose group according to the method of random number table, 88 cases in each group. All patients were taken aspirin enteric coated tablets. The patients in conventional dose group were treated with ticagrelor tablets at the first dose of 180 mg, followed by 90 mg/time, twice a day. Those in the low-dose group were treated with ticagrelor tablets at the first oral load dose was 120 mg, followed by 60 mg/time, twice a day. The total effec-

\* 基金项目:河北省2019年度医学科学研究课题计划(No:20190556)

<sup>1</sup> 河北医科大学第二医院心内六科(石家庄,050000)

通信作者:杨晓红, E-mail: wd19801206@163.com

[10] Ferri N, Ruscica M. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and metabolic syndrome: insights on insulin resistance, inflammation, and atherogenic dyslipidemia[J]. *Endocrine*, 2016, 54(3): 588-601.

[11] Chan DC, Wong AT, Pang J, et al. Inter-relationships between proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, apolipoprotein C-III and plasma apolipoprotein B-48 transport in obese subjects: a stable isotope study in the postprandial state[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128

(6): 379-385.

[12] Huijgen R, Fouchier SW, Denoun M, et al. Plasma levels of PCSK9 and phenotypic variability in familial hypercholesterolemia[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(5): 979-983.

[13] 廖玉华, 魏晶晶. 他汀和 PCSK9 抑制剂调节 LDL-C 合成与清除代谢的临床荟萃分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(6): 537-540.

(收稿日期:2019-06-05; 修回日期:2019-12-26)