

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.002685

狼疮早发急性心肌梗死患者 PCSK9 水平与临床指标的关联性分析

王翠玲¹, 骆婷婷², 方承隆³

(1. 泉州医学高等专科学校检验预防学院, 泉州 362000;
福建医科大学附属第二医院 2. 超声心动图室; 3. 风湿免疫科, 泉州 362000)

[摘要]目的: 检测育龄女性系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)并急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者治疗前后血清 PCSK9 水平, 并分析其与临床指标的相关性。方法: 纳入 30 例育龄女性 SLE 合并 AMI 患者(SLE 心梗组), 30 名年龄匹配、未合并 AMI 的女性 SLE 患者(SLE 非心梗组), 30 例年龄匹配的女性健康对照者, 比较 3 组间心血管危险因素及 PCSK9 水平及 SLE 心梗组患者治疗前后 PCSK9、血脂、炎症指标水平变化, 对该组患者治疗前 PCSK9 水平与疾病各参数进行相关性分析。结果: 3 组在血脂指标方面未见明显差异性; 但 SLE 心梗组患者 PCSK9 水平、抗磷脂抗体阳性比例及炎症指标明显高于 SLE 非心梗组, 且经治疗好转后, PCSK9 水平、炎症指标水平而非血脂水平明显下降。此外, 抗磷脂抗体阳性或合并抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)的 SLE 心梗组患者血清 PCSK9 水平分别明显高于阴性或未合并 APS 者。单因素及多因素回归分析提示, SLE 心梗组患者 PCSK9 水平与疾病活动度、血脂参数无明显相关性, 但与 C 反应蛋白水平及合并 APS 相关。结论: 育龄女性 SLE 并 AMI 患者血清 PCSK9 水平明显增高, 与病情转归、炎症指标及合并 APS 有关, 且与血脂水平无关。

[关键词]系统性红斑狼疮; 急性心肌梗死; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; C 反应蛋白; 抗磷脂综合征

[中图分类号]R593.24

[文献标志码]A

[收稿日期]2020-05-28

Correlation of serum PCSK9 concentrations with clinical indexes in premature acute myocardial infarction patients with systemic lupus erythematosus

Wang Cuiling¹, Luo Tingting², Fang Chenglong³

(1. School of Laboratory and Preventive Medicine, Quanzhou Medical College; 2. Department of

Echocardiography; 3. Department of Rheumatology, Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University)

[Abstract]**Objective:** To investigate serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) concentrations in childbearing-aged female patients with systemic lupus erythematosus (SLE) combined with acute myocardial infarction (AMI), and to analyze the correlation between PCSK9 levels and clinical indexes. **Methods:** Thirty childbearing-aged female patients with SLE combined with AMI (SLE-AMI group), thirty age-matched female SLE patients without AMI (SLE-non-AMI group), and thirty female healthy individuals (control group) were included in our research. Cardiovascular disease (CVD) risk factors and serum PCSK9 levels were compared among three groups. Changes of PCSK9 concentrations, lipids profile and inflammatory indexes before and after therapies were compared in SLE-AMI group. Univariate correlational analysis of serum PCSK9 levels before treatment and disease parameters in SLE-AMI patients was conducted. **Results:** No difference of lipids profile was found among the three groups. Patients in SLE-AMI group had significantly higher PCSK9 levels, proportion of antiphospholipid antibody positivity and inflammatory markers than patients in SLE-non-AMI group. And serum PCSK9 levels declined vitally after therapies. In addition, higher PCSK9 levels were observed in SLE-AMI patients who had positive result of antiphospholipid antibody or antiphospholipid syndrome (APS) than those patients with negative results or without APS, respectively. Univariate and multivariate regression analysis suggested that serum levels of PCSK9 in SLE-AMI patients were correlated with C-reactive protein level and coexisted APS, without significant correlation with disease activity and lipids profile. **Conclusion:** Significant elevation of PCSK9 concentrations can be observed in childbearing-aged female

作者介绍: 王翠玲, Email: 491607897@qq.com,

研究方向: 预防医学。

通信作者: 方承隆, Email: fangel900523@126.com。

基金项目: 福建省自然科学基金资助项目(编号: 2019J01473)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201104.1714.012.html>

(2020-11-06)

patients with SLE combined with AMI. Moreover, PCSK9 levels are associated with clinical outcomes, inflammatory markers, and combination of APS, but not lipid profile.

[Key words]systemic lupus erythematosus; acute myocardial infarction; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; C-reactive protein; antiphospholipid syndrome

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多器官、多系统的慢性、系统性自身免疫病^[1]。SLE 患者存在早发动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)倾向,发生急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)等严重心血管事件风险明显增高。心血管并发症已成为患者远期死亡的一大主要原因。文献报道的 SLE 合并 AMI 患者年龄最小仅 5 岁^[2-3],因此,传统心血管危险因素不能完全解释这一现象,提示尚有诸多 SLE 相关危险因素,如抗磷脂抗体等参与发病。

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)是一种主要由肝脏合成、存在于血清中的蛋白酶,可通过减少细胞表面低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)受体密度抑制 LDL 降解,提高外周血 LDL 水平。前期研究发现,PCSK9 可通过调节脂质代谢及炎症反应提高个体心血管病患病风险。大型临床试验业已证实 PCSK9 抑制剂可使高危心血管病患者的主要终点事件风险明显降低^[4]。本课题组前期研究发现,SLE 患者血清 PCSK9 水平明显高于健康对照组,且以合并颈动脉内中膜增厚为主。此外,PCSK9 水平与炎症反应物 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)而非血脂参数具有相关性,提示 PCSK9 与 SLE 患者致 AS 性炎症有关^[5],但尚不明确其与 AS 致命性并发症如 AMI 的关系。

本研究通过比较传统心血管危险因素较少的育龄女性 SLE 并 AMI 患者与非 AMI 的女性 SLE 患者、健康对照个体血清 PCSK9 水平、血脂指标及炎症反应物水平,分析 SLE 并 AMI 患者治疗前后 PCSK9 水平变化情况,并对治疗前 PCSK9 水平与疾病各参数进行相关性分析,以探讨 PCSK9 水平与育龄女性 SLE 患者并发 AMI 的可能关系。

1 材料和方法

1.1 材料

本研究纳入 2012 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日在福建医科大学附属第二医院风湿免疫科、心血管内科、重症监护病房、肾内科住院治疗的 30 例育龄女性 SLE 合并 AMI 患者(SLE 心梗组)及 30 例育龄未合并 AMI 的女性 SLE 患者(SLE 非心梗组),上述人员均符合系统性红斑狼疮国际临床协作组(Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC)SLE 分类诊断标准^[6];纳入的合并 AMI 患者符合

年中华医学会心血管病学分会制定的《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》中 ST 段抬高型心肌梗死的定义及 2012 年中华医学会心血管病学分会制定的《非 ST 段抬高急性冠脉综合征诊断和治疗指南》中关于非 ST 段抬高型心肌梗死的定义^[7-8],其中位年龄为 37 岁。纳入患者如具有狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体或抗 β2GPI 抗体中 1 项或多项阳性者为抗磷脂抗体阳性。抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)患者的诊断采用 2006 年悉尼国际抗磷脂综合征会议修订的分类标准。排除标准(因下述情况可能影响血清 PCSK9 水平):①肾小球滤过率<60 mL/(min·1.73m²);②现症感染;③肿瘤或肿瘤史;④肥胖;⑤高尿酸血症;⑥糖尿病;⑦吸烟;⑧发病前应用他汀类药物^[9]。30 例健康对照组标本来自本院同期育龄女性健康体检者或志愿者,健康对照组年龄与疾病组相匹配,且经常规筛查抗核抗体证实为阴性后方才纳入,排除标准同 SLE 患者。

人 PCSK9 定量试剂盒购自 R&D Systems 公司;−80℃低温冰箱购自 SANYO 公司;全自动生化分析仪购自 Beckman Coulter 公司。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集和血清学相关指标的检测 收集患者临床资料,符合入选标准的人员于空腹状态下采血:促凝生化管采血 10 mL,室温下静置 30 min,以 3 000 r/min 离心 5 min,抽取血清,分装至干燥、无菌的 EP 管内,置于−80℃保存,避免反复冻融。SLE 心梗组患者于治疗好转出院当天空腹下再次采血并分离血清。分别应用免疫透射比浊法、魏氏法检测 SLE 患者 CRP、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR);应用全自动生化分析仪检测各组人员总胆固醇(total cholesterol, TCHO)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, ApoA1)、载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C);采用 SLE 疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)评估 SLE 患者疾病活动度:0~4 分为基本不活动,5~9 分为轻度活动,10~14 分为中度活动,≥15 分为重度活动。

1.2.2 ELISA 检测血清 PCSK9 水平 采用 ELISA 检测血清中的 PCSK9 水平,应用 R&D Systems 公司的 Human PCSK9 Quantikine ELISA Kit 并严格按照说明书操作步骤进行。

1.3 统计学处理

采用 Graph-Pad Prism 5.0 软件。符合正态分布的实验结果用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组之间均数比较在数据呈正态分布且方差齐时采用 t 检验,3 组间比较应用 One-way ANOVA 方差分析;单因素相关性分析采用 Pearson 相关分析;非正态分布时采用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组比较采用 Mann-Whitney U 非参数检验,3 组间比较应用 Kruskal-Wallis H 检验,单因素相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 3 组临床特征比较

与 SLE 非心梗组、健康对照组相比, SLE 心梗组患者在年龄、TCHO、LDL-C、ApoA1、ApoB、TG、HDL-C、体质指数 (body mass index, BMI) 等传统心血管危险因素指标水平相当, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 纳入的 SLE 心梗组 SLEDAI 评分与 SLE 非心梗组相比差异无统计学意义 ($P>0.05$); 但 SLE 心梗组抗磷脂抗体阳性比例、炎症指标 ESR、CRP 水平均明显高于 SLE 非心梗组, 差异有统计学意义 (表 1)。

表 1 各组个体基线临床资料比较

| 指标 | SLE 心梗组 ($n=30$) | SLE 非心梗组 ($n=30$) | 健康对照组 ($n=30$) |
|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| 年龄/岁 | 37.00 (31.00, 40.00) | 32.50 (27.75, 41.25) | 32.50 (28.25, 39.50) |
| CRP/(mg·L ⁻¹) | 26.50 (20.58, 31.48) ^a | 14.40 (10.56, 27.79) | NA |
| SLEDAI | 12.00 (11.50, 16.00) | 11.00 (8.00, 16.25) | NA |
| TCHO/(mmol·L ⁻¹) | 4.61 (4.03, 5.76) | 4.16 (3.73, 5.18) | 4.45 (3.91, 5.77) |
| LDL-C/(mmol·L ⁻¹) | 2.35 (1.77, 3.48) | 2.26 (1.59, 2.76) | 2.54 (1.88, 3.59) |
| ApoA1/(g·L ⁻¹) | 1.62 (1.29, 2.26) | 1.41 (1.13, 1.76) | 1.57 (1.30, 1.92) |
| ApoB/(g·L ⁻¹) | 0.77 (0.61, 1.00) | 0.73 (0.63, 0.93) | 0.81 (0.69, 0.92) |
| TG/(mmol·L ⁻¹) | 1.25 (0.72, 1.62) | 1.15 (0.79, 1.79) | 1.36 (0.98, 1.47) |
| HDL-C/(mmol·L ⁻¹) | 1.64 (1.37, 1.98) | 1.45 (1.09, 1.87) | 1.46 (1.21, 2.06) |
| BMI/(kg·m ⁻²) | 21.00 (20.00, 22.00) | 20.00 (20.00, 21.25) | 20.00 (19.00, 21.00) |
| 抗磷脂抗体阳性/% | 18 (60.0) ^b | 10 (33.3) | NA |
| 合并抗磷脂综合征/% | 11 (36.7) ^c | 4 (13.3) | NA |
| ESR | 47.00 (35.00, 68.75) ^d | 30.00 (14.75, 41.50) | NA |

注:a: 与 SLE 非心梗组相比, $P=0.001$; b: 与 SLE 非心梗组相比, $P=0.001$; c: 与 SLE 非心梗组相比, $P=0.037$; d: 与 SLE 非心梗组相比, $P=0.035$

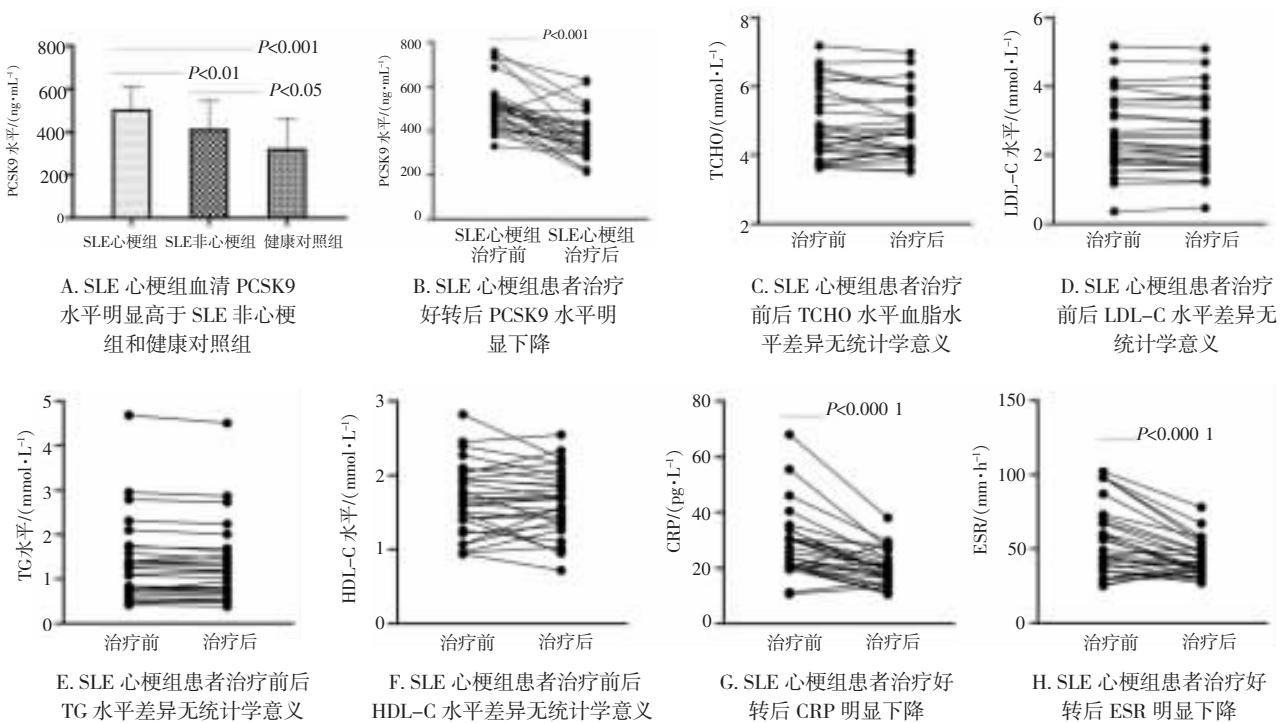


图 1 各组 PCSK9 水平及 SLE 心梗组患者治疗前后 PCSK9、血脂及炎症指标变化情况

2.2 各组 PCSK9 水平比较及 SLE 心梗组治疗前后 PCSK9、血脂水平、炎症指标变化

SLE 心梗组、SLE 非心梗组和健康对照组血清 PCSK9 水平分别为 490.0(436.1, 537.8) ng/mL、418.9(320.8, 513.7) ng/mL、319.4(199.9, 437.6) ng/mL。SLE 心梗组患者血清 PCSK9 水平明显高于 SLE 非心梗组及健康对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.008, 0.000$)。治疗好转后, SLE 心梗组患者血清 PCSK9 水平、ESR、CRP 明显下降, 差异有统计学意义 ($P=0.000$) (图 1), 而血脂水平 (TCHO、LDL-C、TG、HDL-C 水平) 变化无统计学意义 ($P=0.251, 0.105, 0.326, 0.409$)。

2.3 抗磷脂抗体阳性及阴性、合并与未合并 APS 的 SLE 心梗组患者 PCSK9 水平比较

抗磷脂抗体阳性的 SLE 心梗组患者血清 PCSK9 水平分别为 529.9(482.3, 598.2) ng/mL、445.6(389.0, 479.4) ng/mL, 差异有统计学意义($P=0.001$)(图 2)。合并与未合并 APS 的 SLE 心梗组患者血清 PCSK9 水平分别为 537.1(487.0, 731.5) ng/mL、478.5(411.8, 512.8) ng/mL, 差异有统计学意义 ($P=0.007$) (图 3)。

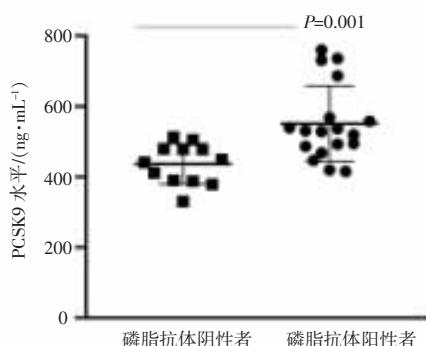


图 2 抗磷脂抗体阳性和阴性的 SLE 心梗组患者
PCSK9 水平比较

2.4 SLE 心梗组患者治疗前 PCSK9 水平与临床指标的相关性分析

单因素相关性分析显示,SLE 心梗组患者治疗前血清 PCSK9 水平与血脂参数(包括 TC、LDL-C、TG、HDL-C)、疾病活动指数(SLEDAI)无明显相关性(r_s 值依次分别为 0.039、0.082、-0.136、0.014、0.236; P 值依次分别为 0.839、0.667、0.475、0.943、0.210),而与 CRP、ESR 水平呈正相关($r_s=0.640$, $P=0.000$; $r_s=0.435$, $P=0.016$)(图 4)。多因素分析显示,合并 APS、

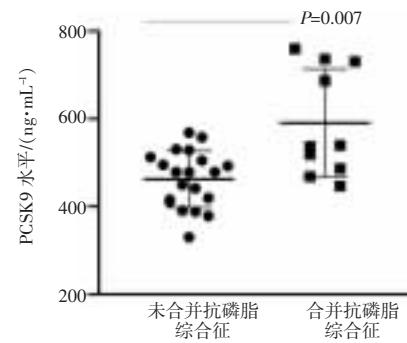


图 3 合并与未合并抗磷脂综合征的 SLE 心梗组患者
PCSK9 水平比较

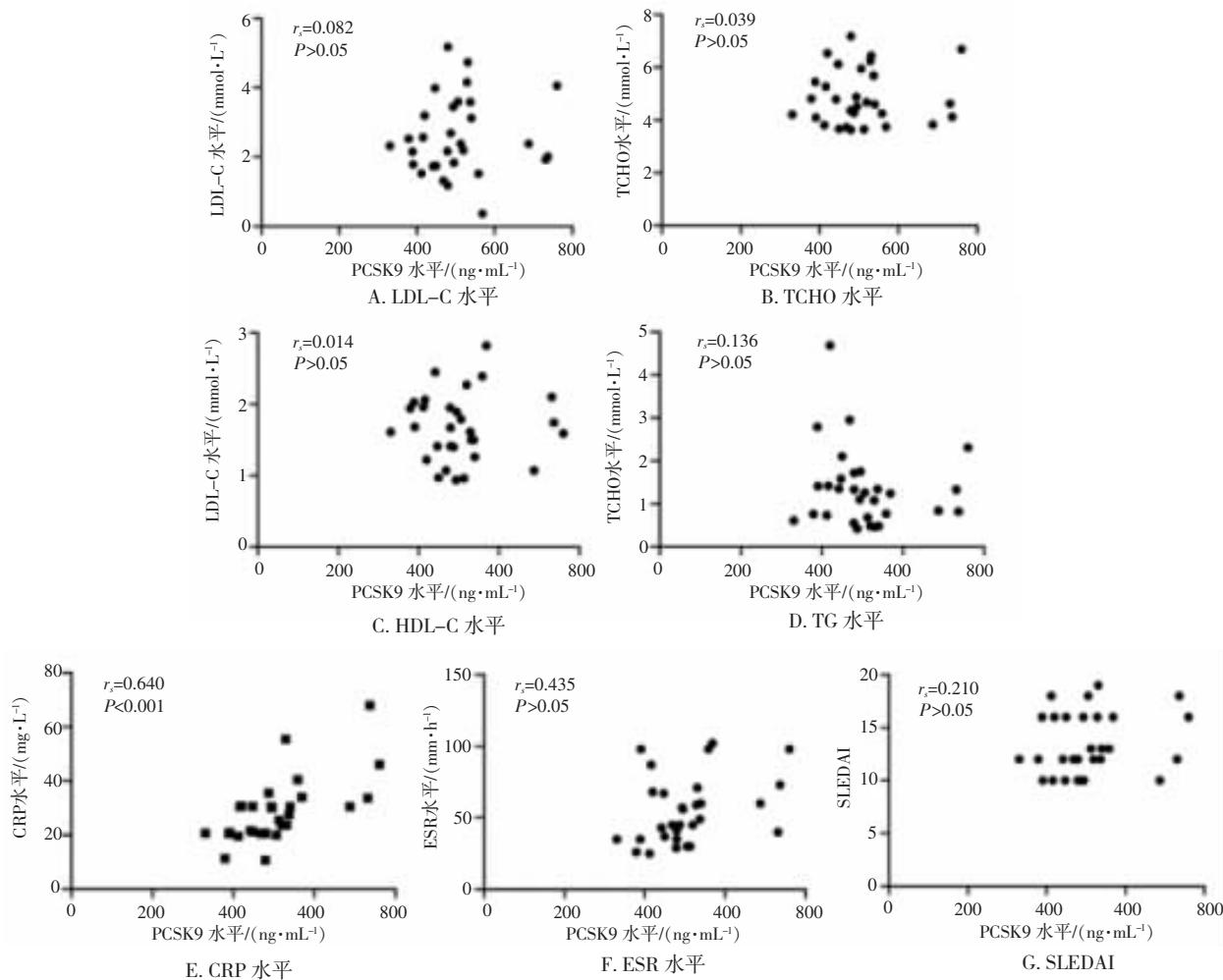


图 4 SLE 心梗组患者治疗前 PCSK9 水平与临床指标的单因素相关性分析

CRP 对 SLE 心梗组患者治疗前 PCSK9 水平的影响有统计学意义 ($P=0.009, 0.007$) (表 2)。

表 2 SLE 心梗组患者治疗前 PCSK9 水平与临床指标的多因素回归分析

| 因变量 | 非标准化系数 | | 标准化系数 | | <i>P</i> |
|-------|----------|---------|---------|----------|----------|
| | <i>B</i> | 标准误 | β | <i>t</i> | |
| PCSK9 | 常量 | 344.324 | 39.247 | 8.773 | 0.000 |
| | ESR | 0.165 | 0.703 | 0.036 | 0.235 |
| | CRP | 4.317 | 1.465 | 0.489 | 2.947 |
| | APS | 87.951 | 30.976 | 0.398 | 2.839 |

3 讨 论

本研究选择心血管病事件发生概率相对低的育龄女性作为研究对象,SLE 心梗组患者与 SLE 非心梗组、健康对照组个体相比,其传统心血管危险因素方面未见明显差异;而 SLE 心梗组患者抗磷脂抗体阳性比例及炎症反应物水平明显高于 SLE 非心梗组患者,说明在纳入的该部分心梗患者中,SLE 相关危险因素在 AMI 发病中处于优势。

课题组前期研究发现,PCSK9 可能在 SLE 合并 AS 的发病机制中发挥作用。本研究进一步指出女性 SLE 并 AMI 患者 PCSK9 水平明显高于非心梗 SLE 患者,且在治疗好转后明显下降,提示 PCSK9 在 SLE 患者并 AS 的这一急重心血管事件发病中可能发挥作用。Dalgic Y 等^[10]的研究结论也支持了这一假说:血浆高 PCSK9 水平为非 ST 段抬高型 AMI 患者心血管不良事件的危险因素。Laugsand LE 等^[11]则提出相反观点:PCSK9 水平并不能提供心血管风险评估的有效信息。这一对看似矛盾的结论可能与后者纳入男性患者居多有关。Zhang Z 等^[12]的研究结果提示,在女性 AMI 患者中出现 PCSK9 增高的比例明显高于男性,这一现象也在 Gao Y 等^[13]的研究中得以验证。考虑 SLE 患者多为女性,因此研究 PCSK9 在 SLE 合并 AMI 患者中的价值更有意义。

为进一步研究导致女性 SLE 并 AMI 患者 PCSK9 水平变化的可能因素,本研究对 PCSK9 水平及疾病相关参数进行了相关性分析,提示 PCSK9 水平与血脂水平无明显相关性,而与炎症指标相关,这与

本课题组先前的结果一致。本研究中,SLE 心梗组患者治疗前后 PCSK9 水平下降同时伴有炎症指标而非血脂水平的明显改变也验证了这一结论。诸多研究也已证实 PCSK9 可通过血脂非依赖方式影响炎症反应:脓毒血症、创伤等系统性炎症性疾病患者 PCSK9 表达水平明显增高,且与不良预后相关^[14-15]。2016 年,Gencer B 等^[16]在 1 项纳入瑞士国内 2 020 名急性冠脉综合征患者的研究中观察到,PCSK9 水平增高且与 CRP 水平呈正相关。Tang ZH 等^[17]发现 PCSK9 基因沉默可通过血脂非依赖的方式抑制动脉粥样硬化小鼠模型血管炎症。因此,PCSK9 与炎症反应间具有正反馈效应,而过度、持续存在的炎症反应可能通过多重机制导致心肌重构加重,心功能恶化。主要机制包括:①心肌局部蛋白酶活化;②上调促心肌细胞凋亡、抑制心肌收缩力的炎症因子表达;③促进细胞外基质沉积导致心脏舒张功能紊乱;④活化心肌纤维母细胞,促进心肌纤维化^[18]。综上所述,目前 PCSK9 虽非公认的炎症反应物,且不具有疾病特异性,但其与炎症反应密切关联,且有多项研究证实 PCSK9 在参与 AS 发病的重要细胞如单核-巨噬细胞、平滑肌、内皮细胞中均有表达,可直接参与致 AS 炎症反应中,与经典的炎症指标 ESR 及 CRP 相比更具组织特异性。

血栓形成是 AMI 发病的重要环节。Wang H 等^[19]发现,PCSK9 缺陷对于小鼠血栓发生具有保护作用,此效应可能与减少血栓部位白细胞趋化及中性粒细胞胞外网状陷阱有关。此外,PCSK9 可促进血小板活化、分泌并降低抗血小板药物治疗反应,并与血浆组织因子水平呈正相关;因此,抑制 PCSK9 被认为具有潜在的抗血栓作用^[20]。既往证据显示抗磷脂抗体阳性是 SLE 患者发生血栓事件的重要危险因素。本研究中,SLE 心梗组患者抗磷脂抗体阳性率明显高于非心梗患者。此外,抗磷脂抗体阳性或合并 APS 的 SLE 心梗组患者 PCSK9 水平亦分别明显高于抗体阴性或未合并 APS 者,多因素分析显示合并 APS 对 PCSK9 水平的影响具有统计学意义,提示 PCSK9 可能与 SLE 患者抗磷脂抗体产生或抗磷脂抗体阳性者血栓事件发生有关,具体机制尚需

进一步探讨。

综上所述,本研究显示在育龄女性 SLE 合并 AMI 患者中,PCSK9 水平明显增高,经治疗后明显下降。PCSK9 水平主要与炎症反应物水平及合并 APS 而非致 AS 脂质水平相关,提示 PCSK9 水平与育龄女性 SLE 患者发生 AMI 相关,但仍需大样本的临床研究及基础研究进一步明确其具体机制。

参 考 文 献

- [1] Lisnevskaya L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus[J]. Lancet, 2014, 384(9957):1878–1888.
- [2] Sanjadi M, Rezvani S, Sichanie Z, Totonchi H, et al. Atherosclerosis and autoimmunity: a growing relationship[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(5):908–921.
- [3] Ishikawa S, Segar WE, Gilbert EF, et al. Myocardial infarct in a child with systemic lupus erythematosus[J]. Am J Dis Child, 1978, 132(7):696–699.
- [4] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 376(18):1713–1722.
- [5] 方承隆,骆婷婷,陈小青,等. 47 例系统性红斑狼疮患者血清 PCSK9 水平检测分析及意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(6): 541–545.
- [6] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(8):2677–2686.
- [7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(8):675–690.
- [8] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高急性冠脉综合征诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(5):353–367.
- [9] Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Guerrero-Romero F, et al. Effect of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) concentrations: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(11):1042–1055.
- [10] Daligic Y, Abaci O, Kocas C, et al. The relationship between protein convertase subtilisin kexin type-9 levels and extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation myocardial infarction[J]. Coron Artery Dis, 2020, 31(1):81–86.
- [11] Laugsand LE, svold BO, Vatten LJ, et al. Circulating PCSK9 and risk of myocardial infarction: the HUNT study in Norway[J]. JACC Basic Transl Sci, 2016, 1(7):568–575.
- [12] Zhang Z, Wei TF, Zhao B, et al. Sex differences associated with circulating PCSK9 in patients presenting with acute myocardial infarction [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):3113.
- [13] Gao Y, Qiu Y, Wu JH, et al. Acute-phase plasma PCSK9 levels and recurrent cardiovascular events in a Chinese acute myocardial infarction cohort[J]. Cardiology, 2018, 141(2):88–97.
- [14] Le Bras M, Roquilly A, Deckert V, et al. Plasma PCSK9 is a late biomarker of severity in patients with severe trauma injury[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(4):E732–E736.
- [15] Boyd JH, Fjell CD, Russell JA, et al. Increased plasma PCSK9 levels are associated with reduced endotoxin clearance and the development of acute organ failures during Sepsis[J]. J Innate Immun, 2016, 8(2):211–220.
- [16] Gencer B, Montecucco F, Nanchen D, et al. Prognostic value of PCSK9 levels in patients with acute coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2016, 37(6):546–553.
- [17] Tang ZH, Peng J, Ren Z, et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF- κ B pathway[J]. Atherosclerosis, 2017, 262:113–122.
- [18] Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities[J]. Pharmacol Ther, 2018, 186:73–87.
- [19] Wang H, Wang Q, Wang JT, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) deficiency is protective against venous thrombosis in mice[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):14360.
- [20] Paciullo F, Momi S, Gresele P. PCSK9 in haemostasis and thrombosis: possible pleiotropic effects of PCSK9 inhibitors in cardiovascular prevention[J]. Thromb Haemost, 2019, 119(3):359–367.

(责任编辑:唐秋姗)