

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001699

2型糖尿病患者血清前蛋白转化酶枯草溶菌素-9水平的变化及其相关性研究

张兴渝, 杨 娟, 梁 丹, 王小菊, 张红敏, 邓 娟, 唐 颖, 刘 勋, 周唯妮, 乐 曦

(两江新区第一人民医院内分泌科, 重庆 401121)

【摘要】目的:探讨 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)中血清前蛋白转化酶枯草溶菌素-9(plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)水平变化及其与体质指数(body mass index, BMI)、腰臀比(waist hip ratio, WHR)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平等的关系。**方法:**采用酶联免疫法测定了 T2DM 54 例和正常对照者 58 例空腹血清 PCSK9 水平,并分析了血清 PCSK9 水平与 BMI、腰围、臀围、WHR、FBG、HbA1c 水平等的关系。**结果:**①T2DM 患者空腹血清 PCSK9 水平明显高于正常对照组[(260.53 ± 141.70) ng/mL vs. (123.74 ± 73.50) ng/mL, $P=0.000$]。②相关性研究显示,总人群血清 PCSK9 水平与 BMI、腰围、臀围、WHR、FBG、HbA1c 呈正相关($r=0.403, r=0.305, r=0.217, r=0.257, r=0.397, r=0.426, P<0.05$);女性血清 PCSK9 水平与 BMI、腰围、臀围、WHR、FBG、HbA1c 呈正相关($r=0.509, r=0.328, r=0.244, r=0.275, r=0.472, r=0.394, P<0.05$);男性血清 PCSK9 水平与腰围、FBG、HbA1c 呈正相关($r=0.346, r=0.335, r=0.515, P<0.05$)。③多元逐步回归分析表明总人群中 BMI、HbA1c 是血清 PCSK9 水平的独立相关因素;腰围、HbA1c 是男性独立相关因素;BMI、FBG 是女性独立相关因素。**结论:**血清 PCSK9 水平与糖代谢状态有关,可能在 T2DM 的发生发展中具有一定的作用。

【关键词】前蛋白转化酶枯草溶菌素-9; 2 型糖尿病; 糖代谢; 肥胖**【中图分类号】**R587.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2017-11-14

Changes of plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels in type 2 diabetes mellitus

Zhang Xingyu, Yang Mei, Liang Dan, Wang Xiaojie, Zhang Hongmin, Deng Juan,

Tang Ying, Liu Xun, Zhou Weini, Yue Xi

(Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Liangjiang New District)

【Abstract】Objective: To investigate the changes of serum plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) levels in type 2 diabetes mellitus (T2DM) and to explore its relationship with body mass index (BMI), waist hip ratio (WHR), fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c) as well as other factors. **Methods:** Fasting serum PCSK9 levels in T2DM ($n=54$) and normal controls ($n=58$) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Relationship between serum PCSK9 levels, and BMI, waist circumference, hip circumference, WHR, FBG, HbA1c were also analyzed. **Results:** (1) Fasting serum PCSK9 levels in T2DM patients were significantly higher than those in the normal control group [(260.53 ± 141.70) ng/mL vs. (123.74 ± 73.50) ng/mL, $P=0.000$]. (2) Correlation studies showed that serum PCSK9 levels were positively correlated with BMI, waist circumference, hip circumference, WHR, FBG and HbA1c in the whole study population ($r=0.403, r=0.305, r=0.217, r=0.257, r=0.397, r=0.426, P<0.05$), serum PCSK9 levels were positively correlated with BMI, waist circumference, hip circumference, WHR, FBG and HbA1c in the female group ($r=0.509, r=0.328, r=0.244, r=0.275, r=0.472, r=0.394, P<0.05$) and positively correlated with waist circumference, FBG and HbA1c in male group ($r=0.346, r=0.335, r=0.515, P<0.05$). (3) Multivariate stepwise regression analysis showed that BMI and HbA1c were independent related factors influencing serum PCSK9 levels in the whole study population. Waist circumference and HbA1c were independent related factors in male group, BMI and FBG were independent related factors in female group. **Conclusion:** Serum

作者介绍: 张兴渝, Email: 453449422@qq.com,

研究方向: 内分泌学。

通信作者: 杨 娟, Email: 3148882@qq.com。

基金项目: 重庆市卫生计生委医学科研计划资助项目(编号: 2015MSXM 213)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180517.1151.004.html>

(2018-05-19)

PCSK9 levels are associated with glucose metabolism, and they may contribute, in part, to the pathogenesis of T2DM.

【Key words】proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; type 2 diabetes mellitus; glucose metabolism; obesity

血清前蛋白转化酶枯草溶菌素-9(plasma pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)是前蛋白转化酶家族的第 9 个成员,主要表达于肝脏、肾脏以及小肠,并且作为一个分泌性蛋白存在于血液中^[1]。已有研究表明,PCSK9 通过抑制低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDL-R)的释放与返回细胞膜,从而减少肝细胞表面的 LDL-R 数量,降低肝脏对 LDL 清除的数量,使血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL cholesterol, LDL-C)水平升高^[2-3]。除了参与脂代谢,也有研究表明,PCSK9 在糖代谢、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、超重中均有重要作用^[4-7],可能参与了糖尿病、肥胖的发生发展,但其确切的机制并不十分清楚。基于以上原因,本研究拟探讨血清 PCSK9 在正常人和 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中的水平,以及 PCSK9 与血糖、血脂、体质指数(body mass index, BMI)、腰臀比(waist hip ratio, WHR)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)等因素的关系,以探寻血清 PCSK9 是否与 T2DM 的发病有关,为糖代谢异常、肥胖的患者开启一个新的治疗靶点。

1 对象和方法

1.1 对象选择

正常糖耐量(normal glucose tolerance, NGT)组:共 58 例(男 18 例,女 40 例),均为我院门诊健康体检者或志愿者,且经口服糖耐量试验证实为正常糖耐量。T2DM 组:共 54 例(男 24 例,女 30 例),为初发 T2DM 患者(初发 T2DM 定义患者为未接受过任何降糖药物治疗),符合 1999 年 WHO 关于糖尿病的诊断、分型标准。所有病例均排除可能影响糖代谢及脂代谢的其他内分泌疾病(如甲亢、肢端肥大等);明确诊断的其他类型糖尿病;发生糖尿病的急性并发症者;高血压、原发性肾脏疾病、肝脏疾病、血液系统疾病及恶性肿瘤等;妊娠;有胰腺炎及胰腺手术病史者;有感染表现者;半年内服用过调脂药者。

1.2 方法

测量患者的身高、体质量、腰围、臀围、血压;计算 BMI、WHR;询问有无合并症及用药情况。血清 PCSK9 测定采用双抗夹心 ELISA 方法,相关抗体由美国礼来公司研究室提供。具体步骤如下:①用缓冲液稀释 anti-PCSK9-B9 抗体,加入酶标板的反应孔中 4℃过夜;②弃去孔内液体,TBST 液洗板后加入封闭液,室温下反应 1 h;③用含 1%牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)的分析液依次倍比稀释 PCSK9 标准品,并用配制好的分析液处理血样本,洗板后依次加入酶标板各反应孔中,室温下孵育 1.5 h;④弃去孔内液体,洗板后用含 0.1%BSA 的分析液稀释 HRP 标记的抗体(anti-PCSK9 A4 抗体),加入各反应孔中,室温下反应 1 h;⑤于各

反应孔中加入 TMB 底物溶液(Pierce)进行显色反应,室温下避光 10~30 min;⑥终止时依次每孔加入 100 μL 终止液,轻轻混匀 30 s;⑦反应终止后酶标仪(CliniBio 128)检测各孔的吸光度(absorbance, A)值;⑧根据标准品的 A 值绘制标准曲线,然后计算出血样本的 PCSK9 值。血清胰岛素测定采用化学发光法, HbA1c 测定采用离子交换高效液相色谱分析法。

1.3 标本收集

所有受试者禁食 8~12 h,第 2 天清晨采集隔夜空腹静脉血,分为 2 份。一份用于立即测定血糖、血脂、血清胰岛素、HbA1c 等,另一份置于促凝管中,4℃保存直至离心(2 000 r/min, 15 min),分离血清并分装保存于-80℃冰箱,用于 PCSK9 水平测定。

1.4 统计学分析

所有统计用 SPSS 13.0 软件完成。各项数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验。各指标的关系判定采用直线相关分析及多元线性逐步回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组人群临床和实验室指标比较

各组臀围、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)等差异均无统计学意义($P>0.05$)。T2DM 组患者年龄、BMI、腰围、WHR、FPG、HbA1c、FINS、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)等水平均高于 NGT 组($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组人群一般临床和实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	T2DM 组 (<i>n</i> =54 例)	NGT 组 (<i>n</i> =58 例)	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	54 ± 11	49 ± 12	2.487	0.014
BMI(kg/m ²)	25.1 ± 3.0	23.1 ± 2.9	3.523	0.001
腰围(cm)	86.4 ± 8.3	80.6 ± 10.5	3.224	0.002
臀围(cm)	94.3 ± 5.8	93.8 ± 6.8	0.373	0.710
WHR	0.92 ± 0.06	0.86 ± 0.08	4.575	0.000
SBP(mmHg)	126 ± 15	121 ± 19	1.672	0.097
PBP(mmHg)	80 ± 10	77 ± 13	1.699	0.092
空腹血糖(mmol/L)	11.8 ± 4.1	5.3 ± 0.4	11.856	0.000
糖化血红蛋白(%)	10.6 ± 3.5	5.3 ± 1.1	10.701	0.000
FINS(mU/L)	22.8 ± 29.7	9.2 ± 5.3	3.337	0.001
TC(mmol/L)	2.2 ± 1.6	1.4 ± 0.9	3.143	0.002
LDL-C(mmol/L)	1.2 ± 0.3	1.4 ± 0.3	-3.280	0.002

2.2 血清 PCSK9 水平比较

T2DM 组患者血清 PCSK9 浓度为(260.53 ± 141.70) ng/mL,较 NTG 组[(123.74 ± 73.50) ng/mL]明显升高($t=6.477, P=0.000$)。

2.3 相关性分析

线性相关分析表明:总人群中,血清 PCSK9 水平与 BMI、腰围、臀围、WHR、FBG、HbA1c 呈正相关($r=0.403, P=0.000$;

$r=0.305, P=0.001; r=0.217, P=0.021; r=0.257, P=0.006; r=0.397, P=0.000; r=0.426, P=0.000$); 女性人群血清 PCSK9 水平亦与 BMI、腰围、臀围、WHR、FBG、HbA1c 呈正相关 ($r=0.509, P=0.000; r=0.328, P=0.005; r=0.244, P=0.042; r=0.275, P=0.021; r=0.472, P=0.000; r=0.394, P=0.001$); 男性人群中血清 PCSK9 水平与腰围、FBG、HbA1c 呈正相关 ($r=0.346, P=0.025; r=0.335, P=0.030; r=0.515, P=0.001$), 见表 2。

表 2 血清 PCSK9 与其他检测指标的相关性分析

存在人群	相关性	腰围	空腹血糖	糖化血红蛋白	BMI	臀围	WHR
总人群	<i>r</i> 值	0.305	0.397	0.426	0.403	0.217	0.257
	<i>P</i> 值	0.001	0.000	0.000	0.000	0.021	0.006
女性	<i>r</i> 值	0.328	0.472	0.394	0.509	0.244	0.275
	<i>P</i> 值	0.005	0.000	0.001	0.000	0.042	0.021
男性	<i>r</i> 值	0.346	0.335	0.515			
	<i>P</i> 值	0.025	0.030	0.001			

以 PCSK9 浓度为因变量, 年龄、BMI、腰围、臀围、WHR、SBP、DBP、FBG、HbA1c、FINS、TC、TG、HDL-C、LDL-C 等为自变量进行多元逐步回归分析, 总人群中, BMI、HbA1c 进入回归方程: $Y = -317.3 + 13.6X_{\text{HbA1c}} + 16.6X_{\text{BMI}}$, 男性人群中, HbA1c、腰围进入回归方程: $Y = -390.2 + 15.8X_{\text{HbA1c}} + 5.0X_{\text{腰围}}$, 女性人群中, BMI、FBG 进入回归方程: $Y = -387.1 + 20.8X_{\text{BMI}} + 11.9X_{\text{FBG}}$ (表 3)。

3 讨论

PCSK9 由 692 个氨基酸残基组成, 血液中的 PCSK9 主要由肝脏分泌。正常人血液循环中的 PCSK9 浓度波动较大, 有研究报道其血清浓度水平中位数为 11~2 988 ng/mL, 并且与 LDL-C 浓度轻度正相关^[8-11]。血清 PCSK9 水平还与甘油三酯、apoB 水平相关, PCSK9 与血脂代谢的关系十分密切^[12-13]。除了脂代谢以外, 胰岛素与 PCSK9 也有相关性。Costet 等^[7]报道的研究中, 大鼠高胰岛素钳夹试验中观察

到胰岛素介导的肝细胞 PCSK9 表达上调, 但胰岛素在转录后水平刺激 PCSK9 分泌的机制仍不清楚。此外, Miao 等^[14]发现血中胰岛素水平降低, 呈现高血糖状态, PCSK9 表达也明显降低。而 Kappelle 等^[15]的研究却发现, 在轻度高胰岛素水平的正葡萄糖钳夹试验的人群中, 血清 PCSK9 水平却没有变化, 说明 PCSK9 与外源性胰岛素的关系仍不明确。另有研究报道, 野生型小鼠中 PCSK9 与葡萄糖激酶表达呈负相关, PCSK9 下调可上调葡萄糖激酶, 并降低血糖^[5], 故推测 PCSK9 可能部分通过其对葡萄糖激酶的作用从而对糖代谢产生影响。但是相关报道仍有争议, Mbikay^[16]、Langhi^[17]等研究报道在 PCSK9 缺乏的小鼠中并没有发现有关糖代谢方面的任何变化。而引起这些研究结果相互矛盾的原因目前还不清楚, 可能与这些小鼠不同的基因背景有关。因此, 人体中血清 PCSK9 水平与糖代谢的关系仍是一个亟待研究和解决的问题。

为了进一步探讨 PCSK9 在糖尿病发生发展中的可能机制, 本研究测定了 T2DM 和糖耐量正常人群的空腹血清 PCSK9 水平, 并分析了血清 PCSK9 与其他代谢和生化指标的关系。结果表明: T2DM 患者血清 PCSK9 水平明显高于对照组, 这与国内外研究^[1, 18-20]发现 T2DM 患者血清 PCSK9 水平高于正常对照组的结果一致。在相关性研究中, 总人群血清 PCSK9 水平均与 BMI、腰围、臀围、WHR、FBG、HbA1c 呈正相关; 多元逐步回归分析表明 BMI、HbA1c 分别是总人群中血清 PCSK9 水平的独立相关因素, 这说明 PCSK9 可能与肥胖、糖代谢紊乱有关, 这与国外的相关报道类似^[4, 21-23]。而本次研究首次通过性别来进一步进行相关性研究发现, 女性人群中, 血清 PCSK9 水平均与 BMI、腰围、臀围、WHR、FBG、HbA1c 呈正相关; 男性人群中血清 PCSK9 水平与腰围、FBG、HbA1c 呈正相关。多元逐步回归分析, 发现 HbA1c、

表 3 血清 PCSK9 与其他检测指标的多元逐步回归分析

组别		未标准化系数		标准化系数	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	OR95%CI
		系数 β	系数标准误	系数 β			
总人群	常数	-317.267	96.204		-3.298	0.001	-508.283~-126.252
	BMI	16.635	3.888	0.386	4.481	0.000	8.915~24.355
	糖化血红蛋白	13.554	3.025	0.369	4.279	0.000	7.548~19.559
男性人群	常数	-390.205	201.270		-1.939	0.061	-798.805~-18.394
	糖化血红蛋白	15.825	4.060	0.533	3.898	0.000	7.582~20.068
	腰围	4.985	2.222	0.307	2.243	0.031	0.474~9.496
女性人群	常数	-387.11	111.872		-3.46	0.001	-611.217~-163.002
	BMI	20.839	4.841	0.462	4.304	0.000	11.141~30.537
	空腹血糖	11.597	3.823	0.326	3.033	0.004	3.938~19.256

注: 因变量 PCSK9 浓度均数的 95% 可信区间为 165.229~214.163 ng/mL

腰围分别是男性人群中血清 PCSK9 水平的独立相关因素,而 BMI、FBG 分别是女性人群中血清 PCSK9 水平的独立相关因素。造成不同性别影响因素不同的原因可能与男女自身激素水平不同有关,另外男女性别的不同生活习惯、承受的体力劳动、家庭生活负担、精神压力、饮食睡眠等综合因素,均可能影响肥胖、糖脂代谢。在本次研究中,影响血清 PCSK9 因素与 TC、TG、FINS、LDL 无关,多元逐步线性回归分析结果可能存在误差,估计与纳入样本量过少及正常人群测定数值不完整有关,并且今后将在扩大样本量的同时尽可能测定完整数据以明确不同糖耐量人群 PCSK9 与糖脂代谢指标的相关性,并可以进一步研究 PCSK9 在更大样本量的肥胖人群中的循环水平及相关影响因素。

总之,本研究结果初步揭示 PCSK9 可能是新的与肥胖和糖尿病有关的细胞因子,并与机体糖代谢的改变及肥胖的调控具有重要关系。但目前的研究报道有限且并不一致,尚需进一步研究。本文将为深入探讨 PCSK9 在糖尿病、肥胖的发生机制及治疗中提供重要的参考。

参 考 文 献

- [1] Roubtsova A, Munkonda MN, Awan Z, et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) regulates VLDLR protein and triglyceride accumulation in visceral adipose tissue[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(4): 785–791.
- [2] Constantinides A, Kappelle PJ, Lambert G, et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 is inversely correlated with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9[J]. *Arch Med Res*, 2012, 43(1): 11–14.
- [3] Zhang DW, Lagace TA, Garuti R, et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(25): 18602–18612.
- [4] Tóth Š, Fedačko J, Pekárová T, et al. Elevated circulating PCSK9 concentrations predict subclinical atherosclerotic changes in low risk obese and non-obese patients[J]. *Cardiol Ther*, 2017, 6(2): 281–289.
- [5] Wang Y, Ye J, Li J, et al. Polydatin ameliorates lipid and glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus by downregulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15: 19.
- [6] Miao J, Manthana PV, Haas ME, et al. Role of insulin in the regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(7): 1589–1596.
- [7] Costet P, Cariou B, Lambert G, et al. Hepatic PCSK9 expression is regulated by nutritional status via insulin and sterol regulatory element-binding protein 1c[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(10): 6211–6218.
- [8] Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, et al. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(7): 2537–2543.
- [9] Welder G, Zineh I, Pacanowski MA, et al. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(9): 2714–2721.
- [10] Bea AM, Perez-Calaforra S, Marco-Benedi V, et al. Effect of intensive LDL cholesterol lowering with PCSK9 monoclonal antibodies on tendon xanthoma regression in familial hypercholesterolemia[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263: 92–96.
- [11] Hopewell JC, Malik R, Valdés-Márquez E, et al. Differential effects of PCSK9 variants on risk of coronary disease and ischaemic stroke[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(5): 354–359.
- [12] Baass A, Dubuc G, Tremblay M, et al. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents[J]. *Clin Chem*, 2009, 55(9): 1637–1645.
- [13] Dubuc G, Tremblay M, Paré G, et al. A new method for measurement of total plasma PCSK9: clinical applications[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(1): 140–149.
- [14] Niesen M, Bedi M, Lopez D. Diabetes alters LDL receptor and PCSK9 expression in rat liver[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 470(2): 111–115.
- [15] Kappelle PJ, Lambert G, Dahlback B, et al. Relationship of plasma apolipoprotein M with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 levels in non-diabetic subjects[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 214(2): 492–494.
- [16] Mbikay M, Sirois F, Mayne J, et al. PCSK9-deficient mice exhibit impaired glucose tolerance and pancreatic islet abnormalities[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(4): 701–706.
- [17] Langhi C, Le May C, Gmyr V, et al. PCSK9 is expressed in pancreatic delta-cells and does not alter insulin secretion[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390(4): 1288–1293.
- [18] Yang SH, Li S, Zhang Y, et al. Positive correlation of plasma PCSK9 levels with HbA1c in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(2): 193–199.
- [19] Müller-Wieland D, Leiter LA, Cariou B, et al. Design and rationale of the ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA trial: lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia at high cardiovascular risk[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 70.
- [20] Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(S2): 1–87.
- [21] Koren MJ, Scott R, Kim JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study[J]. *Lancet*, 2012, 380(9858): 1995–2006.
- [22] Milonis H, Liamis G, Elisaf M. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitors: next generation in lipid-lowering therapy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(2): 287–298.
- [23] Cariou B, Le May C, Costet P. Clinical aspects of PCSK9[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(2): 258–265.

(责任编辑:张辉洁)