

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.18.011

## 血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平与肥胖和 2 型糖尿病的相关性研究

魏 玮<sup>1</sup>, 杨 华<sup>2</sup>, 杨晓东<sup>2</sup>, 饶丽华<sup>2</sup>, 刘云涛<sup>3</sup>

1. 武汉大学基础医学院, 湖北武汉 430071; 三峡大学附属仁和医院; 2. 检验科; 3. 内分泌科, 湖北宜昌 443001

**摘要:**目的 探讨血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)水平与肥胖和 2 型糖尿病(T2DM)的相关性。**方法** 选取 100 例健康体检者,根据体质量指数(BMI)分为 A 组( $n=50$ ,  $BMI<24\text{ kg/m}^2$ )和 B 组( $n=50$ ,  $BMI\geq 24\text{ kg/m}^2$ );选取 100 例新诊断的 T2DM 患者,根据 BMI 分为 C 组( $n=50$ ,  $BMI<24\text{ kg/m}^2$ )和 D 组( $n=50$ ,  $BMI\geq 24\text{ kg/m}^2$ )。比较各组 PCSK9、空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹胰岛素(Fins)水平。**结果** B 组 BMI、TG、PCSK9 水平高于 A 组, HDL-C 水平低于 A 组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。C 组 FBG、HbA1c、PCSK9 高于 A 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。C 组 FBG、HbA1c、PCSK9 均高于 B 组, BMI 低于 B 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。D 组 FBG、HbA1c、HDL-C、Fins、PCSK9 与 A 组比较, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); D 组 FBG、HbA1c、Fins、PCSK9 均高于 B 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); D 组 BMI、TC、TG、LDL-C、Fins、HOMA-IR、PCSK9 高于 C 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。T2DM 患者 PCSK9 与 BMI、FBG、TC、TG、LDL-C、Fins、HOMA-IR、HDL-C 有一定相关性( $r=0.469, 0.279, 0.314, 0.363, 0.347, 0.251, -0.338, P<0.05$ )。多元回归分析显示, BMI、HOMA-IR 是 PCSK9 的独立影响因素( $P=0.002, 0.011$ )。**结论** T2DM 患者 PCSK9 与 BMI、HOMA-IR 关系密切, 可能参与了肥胖及 T2DM 的发生、发展。

**关键词:**前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 2 型糖尿病; 肥胖

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)18-2627-03

**Association between serum PCSK9 level, obesity and type 2 diabetic mellitus**WEI Wei<sup>1</sup>, YANG Hua<sup>2</sup>, YANG Xiaodong<sup>2</sup>, RAO Lihua<sup>2</sup>, LIU Yuntao<sup>3</sup>

1. School of Basic Medical Sciences, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China;  
2. Department of Clinical Laboratory; 3. Department of Endocrinology, Renhe Hospital  
Affiliated of Three Gorges University, Yichang, Hubei 443001, China

**Abstract: Objective** To investigate the association between serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) level, obesity and type 2 diabetic mellitus (T2DM). **Methods** According to BMI, 100 cases of healthy persons with normal glucose tolerance were divided into normal weight group (group A,  $n=50$ ,  $BMI<24\text{ kg/m}^2$ ) and obesity group (group B,  $n=50$ ,  $BMI\geq 24\text{ kg/m}^2$ ). A total of 100 case of newly diagnosed T2DM patients were divided into normal weight group (group C,  $n=50$ ,  $BMI<24\text{ kg/m}^2$ ) and obesity group (group D,  $n=50$ ,  $BMI\geq 24\text{ kg/m}^2$ ). PCSK9, fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and Fins were compared between the groups. **Results** The levels of PCSK9, TG and BMI of group B were higher than that of group A, and HDL-C was lower than that of group A, differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). FBG, HbA1c and PCSK9 of group C were significantly higher than that of group A ( $P<0.05$ ). FBG, HbA1c and PCSK9 of group C were significantly higher than that of group B ( $P<0.05$ ). BMI of group C was significantly lower than that of group B ( $P<0.05$ ). FBG, HbA1c, Fins and PCSK9 of group D were higher than that of group B, BMI, TC, TG, LDL-C, Fins, HOMA-IR and PCSK9 of group D were higher than that of group C, differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Serum PCSK9 was correlated with BMI, FBG, TC, TG, LDL-C, Fins, HOMA-IR and HDL-C ( $r=0.469, 0.279, 0.314, 0.363, 0.347, 0.251, -0.338, P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that BMI and HOMA-IR were independent influencing factors for PCSK9 ( $P=0.002, 0.011$ ). **Conclusion** Serum PCSK9 is closely related to BMI and HOMA-IR in T2DM patients. PCSK9 may play an important role in the pathogenesis and development of T2DM and obesity.

**Key words:** proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; type 2 diabetes mellitus; obesity

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9) 主要与肝脏表面的低密度脂蛋白受体结合后促进低密度脂蛋白受体降解, 使血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 水平升高而导致动脉粥样硬化的发生<sup>[1]</sup>。目前的研究已证实, PCSK9 与脂质代谢、异常胆固醇血症、2 型糖尿病(T2DM)、动脉粥样硬化及心血管事件等有密切关系<sup>[2-3]</sup>。本研究通过分析 PCSK9 与糖、脂代谢相关指标的关系, 旨在探讨 PCSK9 在肥胖及 T2DM 发病中的作用及临床意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2016 年 1—12 月在三峡大学附属仁和医院内分泌科就诊的新诊断 T2DM 患者 100 例作为研究对象, 其中男 48 例、女 52 例, 患者均符合 WHO 1999 年制定的 T2DM 诊断标准。根据体质质量指数(BMI) 分为体质质量正常组(C 组, BMI < 24 kg/m<sup>2</sup>) 50 例和超重肥胖组(D 组, BMI ≥ 24 kg/m<sup>2</sup>) 50 例。另选自同期体检健康者 100 例, 其中男 51 例, 女 49 例; 根据上述肥胖诊断标准, 分为 A 组(BMI < 24 kg/m<sup>2</sup>) 50 例和 B 组(BMI ≥ 24 kg/m<sup>2</sup>) 50 例。A 组中男 24 例、女 26 例, 平均年龄(56.34 ± 3.51) 岁; B 组中男 27 例、女 23 例, 平均年龄(56.41 ± 3.42) 岁; C 组中男 23 例、女 27 例, 平均年龄(57.86 ± 4.63) 岁; D 组中男 25 例、女 25 例, 平均年龄(58.35 ± 5.11) 岁。各组年龄、性别构成等一般资料比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。排除高血压、冠心病、1 型糖尿病、特殊类型糖尿病、脂代谢异常相关疾病、服用他汀类药物等其他影响血脂水平者。所有研究对象签知情同意书, 本研究经三峡大学附属仁和医院伦理委员会审查并批准。

**1.2 方法** 所有受试者空腹 10 h 以上, 清晨采集肘

静脉无抗凝血 5 mL, 立即将标本送检验科, 标本放置 1 h 后, 3 800 r/min 离心 5 min 取上清液, 置于 -70 °C 保存, 用于测定 PCSK9。测量身高、体质量、腰围、臀围, 计算 BMI、腰臀比(WHR)。采用酶联免疫吸附法测定 PCSK9, 试剂盒购自武汉艾美捷科技有限公司, 批内变异系数(CV) < 10%, 批间 CV < 10%。空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C、空腹胰岛素(Fins) 采用雅培 C8000 全自动生化分析仪测定, HbA1c 采用日本爱科来 HA8160 全自动糖化血红蛋白分析仪及配套试剂检测。采用稳态模型评估法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),  $HOMA-IR = FBG \times Fins / 22.5$ 。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用方差分析, 两组间比较采用 LSD-*t* 检验; 相关性采用 Pearson 相关分析和多元线性逐步回归分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 各组临床指标检测结果比较** B 组 BMI、TG、PCSK9 水平均高于 A 组, HDL-C 水平低于 A 组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。C 组 FBG、HbA1c、PCSK9 均高于 A 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。C 组 FBG、HbA1c、PCSK9 均高于 B 组, BMI 低于 B 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。D 组 FBG、HbA1c、HDL-C、Fins、PCSK9 与 A 组比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); D 组 FBG、HbA1c、Fins、PCSK9 均高于 B 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); D 组 BMI、TC、TG、LDL-C、Fins、HOMA-IR、PCSK9 均高于 C 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组临床指标检测结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	WHR	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
A 组	50	21.81 ± 1.65	0.82 ± 0.06	4.56 ± 0.35	5.1 ± 0.3	4.52 ± 0.81	1.35 ± 0.82
B 组	50	27.45 ± 1.86*	0.85 ± 0.09	4.71 ± 0.48	5.3 ± 0.4	4.62 ± 0.85	2.41 ± 1.58*
C 组	50	20.37 ± 0.87#	0.86 ± 0.11	9.26 ± 1.38*#	7.9 ± 1.5*#	4.73 ± 0.68	1.72 ± 0.24
D 组	50	27.30 ± 1.49▲	0.88 ± 0.13	9.57 ± 1.66*#	8.5 ± 1.5*#	5.11 ± 0.89▲	2.74 ± 0.65▲

  

组别	<i>n</i>	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	Fins(mU/L)	HOMA-IR	PCSK9(pg/mL)
A 组	50	1.31 ± 0.24	2.81 ± 0.52	5.24 ± 1.51	2.21 ± 1.12	25.76 ± 13.11
B 组	50	1.16 ± 0.31*	2.84 ± 0.57	5.32 ± 1.67	2.31 ± 1.21	41.64 ± 11.93*
C 组	50	1.16 ± 0.24	2.49 ± 0.51	6.29 ± 1.53	2.62 ± 0.82	60.19 ± 17.98*#
D 组	50	1.27 ± 0.34*	3.06 ± 0.74▲	10.94 ± 2.91*#▲	4.63 ± 1.43*#▲	91.82 ± 24.37*#▲

注: 与 A 组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 B 组比较, #  $P < 0.05$ ; 与 C 组比较, ▲  $P < 0.05$

**2.2 PCSK9 与临床指标的相关性** Pearson 相关分析显示, PCSK9 与 BMI、FBG、TC、TG、LDL-C、Fins、

HOMA-IR 呈正相关( $r = 0.469, 0.279, 0.314, 0.363, 0.347, 0.251, P < 0.05$ ), 与 HDL-C 负相关

( $r = -0.338, P < 0.05$ )。

**2.3 多元线性逐步回归分析血清 PCSK9 水平的影响因素** 以血清 PCSK9 水平为因变量,以 BMI、FBG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Fins、HOMA-IR 为自变量,行多元逐步回归分析,结果显示,BMI、HOMA-IR 是 PCSK9 的独立影响因素( $P = 0.002, 0.011$ )。

### 3 讨论

PCSK9 主要定位于染色体 Lp34-32 上,是一种新的分泌型丝氨酸蛋白酶,属于前蛋白转化酶家族,是由 692 个氨基酸组成的前体蛋白。主要在肝脏和肠道表达,不仅能影响血浆胆固醇的水平,调节神经细胞的凋亡,还与炎症反应有一定的相关性<sup>[4]</sup>。有报道显示,在 18 岁以上成人或老年人群中,无论是糖尿病患者还是在非糖尿病患者,其 PCSK9 水平都与 BMI 呈正相关<sup>[5]</sup>。本研究发现,单纯性超重肥胖者血清 PCSK9 水平高于体质量正常者,而 T2DM 患者血清 PCSK9 又高于非糖尿病患者,且 T2DM 患者中超重肥胖者血清 PCSK9 高于体质量正常者,提示血清 PCSK9 水平与 BMI 有关。另外,本研究发现,血清 PCSK9 水平与 BMI 呈正相关( $P < 0.05$ ),这与孙妍等<sup>[6]</sup>学者研究的结果一致。而 BAASS 等<sup>[7]</sup>对 BMI 正常的青少年大样本人群进行研究,利用单因素回归分析未发现 PCSK9 与 BMI 相关,在多因素回归分析中校正了年龄、血糖等因素后却发现 PCSK9 与 BMI 呈负相关,这可能是选取的人种和样本数量的不同,导致结果存在差异。目前对于血清 PCSK9 水平与 BMI 之间的关系机制尚未阐明,但最近的研究表明,PCSK9 可下调脂肪组织极低密度脂蛋白受体的表达,可能与之有关<sup>[8]</sup>。

本研究发现,T2DM 患者血清 PCSK9 水平与 TC、TG、LDL-C 呈正相关,其原因可能是 T2DM 患者体内高水平的 PCSK9 可通过介导降解低密度脂蛋白,间接影响脂质代谢。动物实验研究发现,敲除 PCSK9 基因的小鼠表现为血糖升高,糖耐量异常,胰岛素分泌减少<sup>[9]</sup>。本研究相关性分析表明,血清 PCSK9 水平与 FBG、Fins、HOMA-IR 呈正相关,多元逐步回归结果显示,BMI、HOMA-IR 是影响血清 PCSK9 水平的独立影响因素,提示血清 PCSK9 的升高与肥胖和胰岛素抵抗有关,但确切机制有待进一步研究。相关研究表明,T2DM 是一种炎症性疾病,很多炎症因子参与 T2DM 的发生发展,在冠心病中发现 PCSK9 与炎症标志物超敏 C 反应蛋白、中性粒细胞和白细胞介素-10 呈正相关,推测血清 PCSK9 在 T2DM 患者中的高水平表达可能与炎症有关<sup>[10-11]</sup>。

综上所述,T2DM 患者 PCSK9 与 BMI、HOMA-

IR 关系密切,可能参与了肥胖及 T2DM 的发生、发展,但目前仅有的研究无法确定 PCSK9 与肥胖及 T2DM 的发生、发展的因果关系,且存在样本量小等诸多不足,其在 T2DM 中的作用机制还有待进一步的研究。

### 参考文献

- [1] CAMERON J, HOLLA O L, RANHEIM T, et al. Effect of mutations in the PCSK9 gene on the cell surface LDL receptors[J]. Hum Mol Genet, 2006, 15(9): 1551-1558.
- [2] CARIOU B, LANGHI C, LE BRAS M, et al. Plasma PCSK9 concentrations during an oral fat load and after short term high-fat, high-fat high-protein and high-fructose diets[J]. Nutr Metab (Lond), 2013, 10(1): 10-14.
- [3] 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.
- [4] 李凤梅, 刘忠民. 人前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 基因的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2014, 32(3): 219-221.
- [5] CARIOU B, LE BRAS M, LANGHI C, et al. Association between plasma PCSK9 and gamma-glutamyl transferase levels in diabetic patients[J]. Atherosclerosis, 2010, 211(2): 700-702.
- [6] 孙妍, 梁辉, 王坤林, 等. 肥胖患者糖脂代谢特点及与前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 关系的研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2012, 32(5): 677-681.
- [7] 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.
- [8] ROUBTSOVA A, MUNKONDA M N, AWAN Z, et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin9 (PCSK9) regulates VLDLR protein and triglyceride accumulation in visceral adipose tissue[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(4): 785-791.
- [9] 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.
- [10] LI S, GUO Y L, XU R X, et al. Association of plasma PCSK9 levels with white blood cell count and its subsets in patients with stable coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2014, 234(2): 441-445.
- [11] 王梅, 郭彦青, 陈萌萌, 等. 冠心病患者体内前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平与炎症因子的相关性分析[J]. 心血管病杂志, 2017, 36(6): 433-435.