

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.24.001

血清 PCSK9 在 2 型糖尿病患者中的作用机制及临床意义^{*}

郭娟英¹, 刘传芳¹, 肖 丽¹, 杜 媛¹, 方 菲², 郑明侠², 尚粉青^{2△}

1. 西安建筑科技大学校医院内分泌科, 陕西西安 710000; 2. 陕西省西安市第一医院/西北大学附属第一医院心血管内科, 陕西西安 710002

摘 要:目的 探讨 2 型糖尿病患者血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)水平检测的临床意义以及 PCSK9 的作用机制。方法 选取体检者中的 2 型糖尿病患者 74 例作为糖尿病组;同时选取与其年龄性别相匹配的体检健康者 76 例作为对照组。检测纳入研究者血清 PCSK9 水平及临床相关指标:空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、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)、同型半胱氨酸(Hcy)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。分析血清 PCSK9 水平与 LDL-C、hs-CRP 的相关性。以不同水平葡萄糖(高水平:30 mmol/L;低水平:5 mmol/L)孵育 HepG2 细胞,实时荧光定量 PCR(qPCR)及 Western Blot 检测固醇调节元件结合蛋白 2(SREBP2)及 PCSK9 的表达。采用 Betulin 和 SREBP2 siRNA 抑制 SREBP2,检测 SREBP2 抑制对 PCSK9 表达水平的影响。结果 糖尿病组血清 PCSK9 水平高于对照组($P<0.05$),糖尿病组 TC、TG、LDL-C、FPG、HbA1c、hs-CRP 均高于对照组($P<0.05$)。糖尿病患者血清 PCSK9 水平与 LDL-C、hs-CRP 水平呈正相关($r=0.593, 0.424, P<0.05$)。高水平葡萄糖孵育的 HepG2 细胞, SREBP2 及 PCSK9 表达水平高于低水平葡萄糖孵育的细胞($P<0.05$);SREBP2 受到抑制后, PCSK9 的表达水平降低($P<0.05$)。结论 糖尿病患者血清 PCSK9 水平升高,高水平血糖可能通过诱导转录因子 SREBP2 的表达来提高 PCSK9 的表达水平。

关键词:2 型糖尿病; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 血糖; 固醇调节元件结合蛋白 2; HepG2 细胞

中图法分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)24-3505-05

The mechanism and clinical significance of serum PCSK9 in patients with type 2 diabetes^{*}

GUO Juanying¹, LIU Chuanfang¹, XIAO Li¹, DU Yuan¹,

FANG Fei², ZHENG Mingxia², SHANG Fenqing^{2△}

1. Department of Endocrinology, Hospital of Xi'an University of Architecture and Technology, Xi'an, Shaanxi, 710000, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Xi'an No. 1 Hospital / the First Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an, Shaanxi, 710002, China

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of the detection of serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) level in patients with type 2 diabetes and the mechanism of PCSK9. **Methods** Seventy-four patients with type 2 diabetes who had undergone physical examination were enrolled as the diabetes group; at the same time, 76 healthy individuals whose age and gender composition matched those of the diabetes group were enrolled as the control group. The serum PCSK9 levels and related clinical indicators: fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), homocysteine (Hcy), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) of the people enrolled in the study were detected; the correlation between the serum PCSK9 level and LDL-C and hs-CRP was analyzed. HepG2 cells were incubated with different concentrations of glucose (high concentration: 30 mmol/L, low concentration: 5 mmol/L), and the expression of SREBP2 and PCSK9 was detected by real-time fluorescent quantitative PCR

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81800397);陕西省西安市科技计划项目[2019114613YX001SF036(2)]。

作者简介:郭娟英,女,副主任医师,主要从事临床内分泌疾病的相关研究。△ 通信作者, E-mail: shangfenqing@163.com。

本文引用格式:郭娟英,刘传芳,肖丽,等.血清 PCSK9 在 2 型糖尿病患者中的作用机制及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(24):

(qPCR) and Western blot. Betulin and SREBP2 siRNA were used to inhibit SREBP2, and the effect of SREBP2 inhibition on the expression level of PCSK9 was detected. **Results** The serum PCSK9 level in the diabetic group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The TC, TG, LDL-C, FPG, HbA1c, and hs-CRP in the diabetic group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Serum PCSK9 levels in diabetic patients were positively correlated with LDL-C and hs-CRP levels($r=0.593, 0.424, P<0.05$). The expression levels of SREBP2 and PCSK9 in HepG2 cells incubated with high concentration glucose were higher than those in cells incubated with low concentration glucose ($P<0.05$); after SREBP2 was inhibited, the expression level of PCSK9 decreased ($P<0.05$). **Conclusion** The level of serum PCSK9 in diabetic patients is elevated, and high blood glucose may increase the expression level of PCSK9 by inducing the expression of transcription factor SREBP2.

Key words: type 2 diabetes; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; blood glucose; sterol-regulatory element binding protein 2; HepG2 cell

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)是一种细胞内转化酶或脱羧酶。近年来国内外研究表明血清 PCSK9 与动脉粥样硬化显著相关^[1]。一项大型临床研究提示,PCSK9 抑制剂可有效降低血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,降低心血管事件发生风险,对于超高危患者有更显著的获益^[2]。而 2 型糖尿病一直是心血管疾病发生、发展的超高危险因素,该病患者冠状动脉血管弥漫性病变多见,小血管病变多见,支架内再狭窄亦多见^[3]。因此本研究着重探讨 2 型糖尿病患者血清 PCSK9 水平升高的作用机制及意义,为今后进一步有效防治心血管疾病提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1—10 月西安建筑科技大学校医院体检者中的 2 型糖尿病患者 74 例作为糖尿病组,同时选取与其年龄、性别相匹配的体检健康者 76 例作为对照组。2 型糖尿病诊断标准参考《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[4]。排除标准:确诊冠心病、高脂血症者,恶性肿瘤、严重感染、严重的心肝肾功能损害、甲状腺功能疾病,近期服用他汀类及类固醇激素药物者。两组对象一般情况比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过西安建筑科技大学校医院伦理委员会审核批准。

1.2 仪器与试剂 血清 PCSK9 检测使用的酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒购自 Elabscience 公司。主要仪器包括实时荧光定量 PCR(qPCR)仪及梯度 PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司)、Western blot 电泳仪、电泳槽、自动洗片机(柯达公司)。主要试剂:葡萄糖粉购自西安市第一医院药剂科;Betulin 购自 Sigma 公司。固醇调节元件结合蛋白 2(SREBP2)、PCSK9、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)等 qPCR 引物由擎科生物有限公司合成,引物序列见

表 1。siRNA-SREBP2 由生工生物公司合成。SREBP2 抗体、PCSK9 抗体均购自 Cell Signaling 公司, β -actin 抗体购自 Santa Cruz 公司。蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂购自罗氏公司;ECL 发光液购自 Vazyme 公司和 Millipore 公司;Trizol 试剂购自 Invitrogen 公司;HiScriptTM qPCR SuperMix 反转录试剂盒购自 Vazyme 公司;PCR DNA 聚合酶购自 Vazyme 公司,其他试剂为国产分析纯试剂。

表 1 PCR 引物序列	
基因名称	序列(5'-3')
SREBP2	正向:5'-ATGATGCGAGGCTGAGTTG-3'
	反向:5'-AGAGGCGTTTTGCTCCTTC-3'
PCSK9	正向:5'-ACGATGCCTGCCTCTACTCC-3'
	反向:5'-GCCTGTGATGTCCCACTCTGT-3'
GAPDH	正向:5'-CGGAGTCAACGGATTGGTCGTAT-3'
	反向:5'-AGCCTTCTCCATGGTGGTGAAGAC-3'

1.3 方法

1.3.1 人肝癌细胞株 HepG2 的培养及处理 HepG2 细胞株由西安交通大学医学部心血管研究中心赠予。使用 DMEM 培养基培养,置于 37℃、5% CO₂ 中培养,胰蛋白酶消化传代。以不同水平葡萄糖(高水平:30 mmol/L;低水平:5 mmol/L)孵育 HepG2 细胞 24 h。抑制 SREBP2:使用 SREBP2 的特异性抑制剂 Betulin 或转染 SREBP2 siRNA (10 μ mol/L)抑制细胞 SREBP2。

1.3.2 血清学检测 血清 PCSK9 水平的检测采用 ELISA。空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C、同型半胱氨酸(Hcy)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等临床生化指标送西安建筑科技大学校医院检验科进行检测。HbA1c 的检测采用 Alere Afinion

AS100 型特种蛋白干式免疫散射色谱分析仪。

1.3.3 Western blot 检测 6 孔板中的细胞先用磷酸缓冲盐溶液 (PBS) 洗 2 遍,加入蛋白裂解液约 120 mL,使用液氮进行冻融 3 次,在 4 ℃ 下进行离心,离心速度为 12 000 r/min,离心时间为 15 min,之后取上清液,再使用 ABC 法对蛋白水平进行测量。之后加入上样缓冲液,设置温度为 95 ℃,8 min 后蛋白变性。使用 10%聚丙烯酰胺凝胶电泳 (其中下层胶 50 mA、90 min,上层胶 30 mA、30 min),转膜电流为 230 mA,时间为 1 h,再用 5%脱脂牛奶进行封闭,时间为 1 h,在 4 ℃ 下孵育一抗进行过夜,使用 TTBS 液洗 3 遍,每遍时间为 5 min;在室温 1 h 下孵育二抗;使用 ECL 发光,自动洗片机洗片。标定蛋白条带后扫描、分析。

1.3.4 qPCR 检测 先用 PBS 清洗 6 孔板中的细胞 2 遍,之后加入 Trizol 液,提取 RNA,使用紫外分光光度计检测 RNA 水平。参照 HiScript™ qPCR Super-Mix 反转录试剂盒说明书取 2 μg 总 RNA 进行反转录,制备 cDNA。然后进行 qPCR 检测,采用 2^{-ΔΔCt} 计

算目的基因的相对表达水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。方差齐性检验采用 Levene 检验,正态性检验用 Shapiro-Wilk 检验。采用 Pearson 相关分析血清 PCSK9 水平与 LDL-C、hs-CRP、Hcy 水平的相关性。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与糖尿病组血清 PCSK9 水平比较 糖尿病组血清 PCSK9 水平高于对照组 [(22.22 ± 9.63) ng/mL vs. (12.46 ± 6.22) ng/mL, *P* < 0.001]。

2.2 对照组与糖尿病组一般资料及临床生化检测结果比较 糖尿病组 TC、TG、LDL-C、FPG、HbA1c、HDL-C、hs-CRP 水平均高于对照组 (*P* < 0.05);两组间 Hcy 水平比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

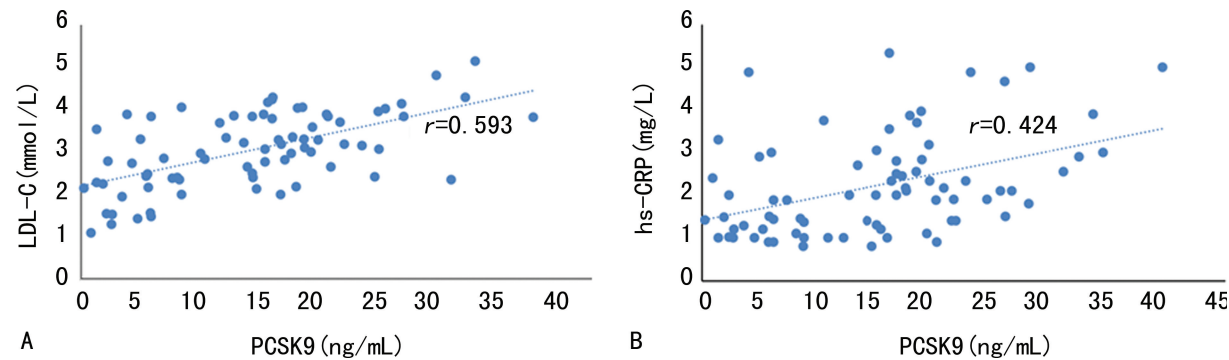
2.3 血清 PCSK9 水平与 LDL-C、hs-CRP 水平的相关性 血清 PCSK9 水平与 LDL-C、hs-CRP 水平呈正相关 (*r* = 0.593、0.424, *P* < 0.05),见图 1。

表 2 对照组与糖尿病组一般情况及相关生化检测结果

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	腰围 ($\bar{x} \pm s$, cm)	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
对照组	76	19/57	74.34 ± 7.11	23.21 ± 2.39	83.45 ± 7.67	4.52 ± 0.71	1.29 ± 0.54
糖尿病组	74	18/56	77.94 ± 7.26	23.32 ± 2.53	84.26 ± 7.89	4.89 ± 0.84 *	1.40 ± 1.09 *

组别	<i>n</i>	HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HbA1c ($\bar{x} \pm s$, %)	Hcy ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)
对照组	76	1.07 ± 0.14	2.34 ± 0.51	5.04 ± 0.86	5.2 ± 1.05	10.35 ± 2.96	1.65 ± 0.69
糖尿病组	74	1.10 ± 0.25	2.62 ± 0.74 *	7.63 ± 1.53 *	7.67 ± 1.83 *	10.41 ± 2.54	4.12 ± 1.32 *

注:与对照组比较, * *P* < 0.05。



注:A 为 PCSK9 水平与 LDL-C 水平的相关性分析;B 为 PCSK9 水平与 hs-CRP 水平的相关性分析。

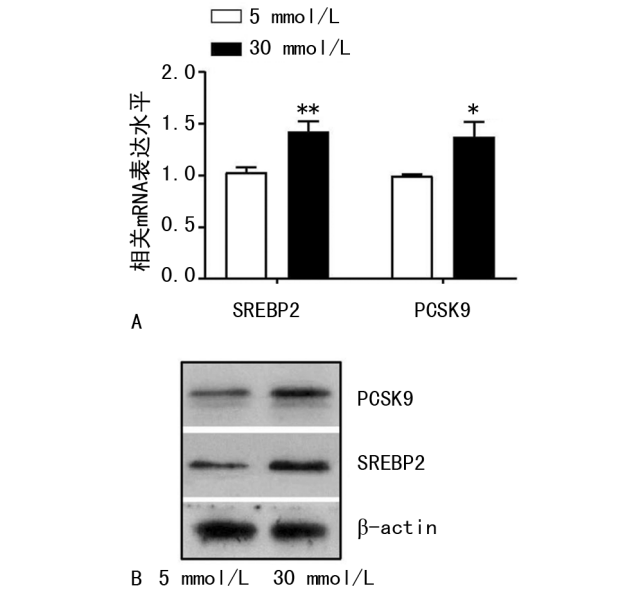
图 1 血清 PCSK9 水平与 LDL-C、hs-CRP 水平的相关性分析

2.4 不同水平葡萄糖孵育对 HepG2 细胞 PCSK9、SREBP2 表达水平的影响 采用不同水平葡萄糖孵育 HepG2 细胞后,qPCR 及 Western Blot 检测 PCSK9 的表达情况,结果显示高水平葡萄糖孵育细胞的

PCSK9、SREBP2 表达水平高于低水平葡萄糖孵育的细胞 (*P* < 0.05),见图 2。

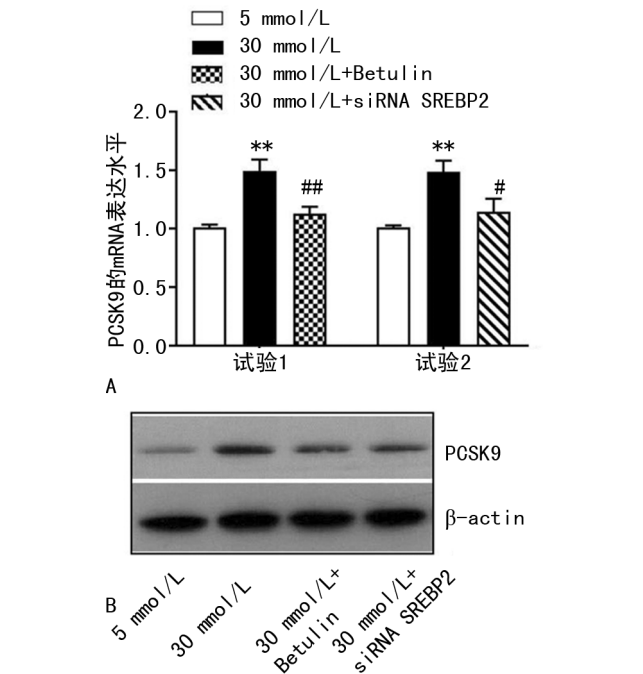
2.5 抑制 SREBP2 后对 PCSK9 表达的影响 抑制 SREBP2 后,HepG2 细胞 PCSK9 表达水平降低 (*P* <

0.05), 见图 3。



注:与 5 mmol/L 比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;A 为 qPCR 检测 SERBP2 和 PCSK9 的 mRNA 相对表达水平;B 为 Western blot 检测 PCSK9、SREBP2 的表达情况;5 mmol/L、30 mmol/L 为葡萄糖水平。

图 2 高水平葡萄糖对 SREBP2 和 PCSK9 表达的影响



注:与 5 mmol/L 比较,** $P<0.01$;与 30 mmol/L 比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$;A 为 qPCR 检测 PCSK9 的 mRNA 相对表达水平;B 为 Western blot 检测 PCSK9 的表达情况;5 mmol/L、30 mmol/L 为葡萄糖水平。

图 3 抑制 SREBP2 对 PCSK9 表达的影响

3 讨 论

已有的研究表明,PCSK9 水平与冠心病严重程度呈正相关^[5]。冠心病患者血清 PCSK9 水平显著高于健康人群;多支血管病变患者 PCSK9 水平明显较双支血管病变或单支血管病变患者高;PCSK9 与体质量指数、年龄、TG、TC、收缩压、FPG、LDL-C、Gensini 评分等呈正相关^[6],PCSK9 水平与 hs-CRP 及 IL-10 水

平呈正相关^[7]。PCSK9 抑制剂在他汀类药物的基础上可进一步降低 LDL-C 水平,能逆转冠状动脉斑块的形成,降低主要心血管事件风险;PCSK9 抑制剂治疗获益程度随时间不断增加,第 1 年相对风险降低 16%,大于 1 年后相对风险可降低至 25%;PCSK9 抑制剂可以给“极高风险”的动脉硬化性心血管疾病患者带来更显著的心血管获益^[2]。

2 型糖尿病作为冠心病的危险因素,可导致弥漫性的血管病变,合并糖尿病的冠心病患者较单纯冠心病患者的血管病变更严重,植入支架数量也更多,支架内再狭窄发生率也更高,预后较差^[4]。本研究证实,糖尿病患者血清 PCSK9 水平明显升高,而且与血清 LDL-C、hs-CRP 水平呈正相关,与刘云涛等^[8]的报道一致。糖尿病患者血清 PCSK9 水平与血清胰岛素、HbA1c 水平显著相关^[9-10],而他汀类药物可以上调 PCSK9 水平^[11-12],PCSK9 又会限制其降低 LDL-C 水平的药理作用。因此糖尿病患者血管病变及并发症的发生可能与血清 PCSK9 水平密切相关。

本研究进一步探讨了 2 型糖尿病患者血清 PCSK9 水平升高的作用机制及临床意义。肝脏是合成和分泌 PCSK9 的重要器官,因此本研究使用了 HepG2 细胞进行机制研究,高水平葡萄糖孵育 HepG2 细胞使细胞 PCSK9 表达增加。PCSK9 的表达由转录因子 SREBP2 调控,其通过结合基因启动子区域中的固醇调节元件调节 PCSK9 的表达。当细胞胆固醇水平降低时,SREBP2 被激活。激活的 SREBP2 使 PCSK9 表达水平升高。PCSK9 结合肝细胞表面的低密度脂蛋白受体并使其降解,从而使 LDL-C 水平升高。糖尿病患者血液的高水平葡萄糖可激活 SREBP2 并促进 PCSK9 表达,从而限制了他汀类药物的降脂效果。PCSK9 与炎症^[13]的密切关系可能是糖尿病患者血管病变严重的原因之一。

参考文献

- [1] 刘玓廷,杨茹歆,徐丽华.急性冠脉综合征患者 PCSK9 与冠脉病变程度的相关性[J].北华大学学报(自然科学版),2020,21(4):488-492.
- [2] 罗群华,黎明江,王鑫.PCSK9 抑制剂与低密度脂蛋白水平的研究进展[J].医学研究杂志,2019,48(12):138-142.
- [3] 江旭,刘尚全,王继政.钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗 2 型糖尿病合并心血管疾病的临床进展[J].中国医药导刊,2019,21(6):352-355.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.
- [5] LI S, GUO Y L, XU R X, et al. Plasma PCSK9 levels are associated with the severity of coronary stenosis in patients with atherosclerosis[J]. Int J Cardiol, 2014, 174(3):863-864.

(下转第 3512 页)

- [5] HOCHBERG M C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9):1725.
- [6] YANG Y, CHE Y, YANG L. Relationship of serum inflammatory cytokines with anemia and vascular endothelial function in children with systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019, 73(2):299-306.
- [7] FAYAD A, HASSAN E, SALEM T. Melatonin receptor 1 beta gene polymorphism rs10830963, serum melatonin, TNF-alpha, IL-6, IL-1beta, in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Egypt J Immunol*, 2019, 26(1):101-112.
- [8] HARTMANN L T, ALEGRETTI A P, MACHADO A, et al. Assessment of mean platelet volume in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Open Rheumatol J*, 2018, 12:129-138.
- [9] HU Z D, CHEN Y, ZHANG L, et al. Red blood cell distribution width is a potential index to assess the disease activity of systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 425:202-205.
- [10] HU Z H, BANG Y J, RUHN K A, et al. Molecular basis for retinol binding by serum amyloid A during infection [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(38):19077-19082.
- [11] POTEPA L A, RAJAB I M, HART P C, et al. Insights into the use of c-reactive protein as a diagnostic index of disease severity in COVID-19 infections [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2020, 103(2):561-563.
- [12] 李恭鹏, 韦庆民, 姚丽, 等. 高敏 C-反应蛋白联合白细胞检测在小儿细菌性感染性疾病诊断中的研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(7):854-859.
- [13] 刘智, 陆少颜, 林胜元. 联合检测血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白和白细胞计数诊断儿童感染性疾病的应用价值 [J]. *中国医学工程*, 2017, 25(11):58-60.
- [14] HWANG Y G, BALASUBRAMANI G K, METES I D, et al. Differential response of serum amyloid A to different therapies in early rheumatoid arthritis and its potential value as a disease activity biomarker [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1):108.
- [15] DEV S, SINGH A. Study of role of serum amyloid A (SAA) as a marker of disease activity in juvenile idiopathic arthritis [J]. *J Family Med Prim Care*, 2019, 8(6):2129-2133.
- [16] 杨丹丹. 血清淀粉样蛋白 A 在系统性红斑狼疮中的表达及临床意义 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(3):428-431.
- [17] WANG C M, DENG J H, MAO G F, et al. Serum amyloid A: a potential biomarker assessing disease activity in systemic lupus erythematosus [J]. *Med Sci Monitor*, 2020, 26:e923290.
- [18] 李明遥, 白云强, 刘毅. 系统性红斑狼疮患者血清基质金属蛋白酶-3 水平及其在鉴别疾病活动与合并肺部感染的意义 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(1):58-61.
- [19] SON C N, LEE T H, BANG J H, et al. The relationship between anti-C-reactive protein and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(4):823-828.
- [20] 刘丹, 张舒, 雷婷, 等. 血液相关指标与系统性红斑狼疮活动性分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(5):741-744.
- [21] 杨朝美, 杨晏. 血清淀粉样蛋白 A (SAA) 在系统性红斑狼疮 (SLE) 患者中的浓度水平研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(11):1918-1921.
- [22] SUZUKI H, SUGAYA M, NAKAJIMA R, et al. Serum amyloid A levels in the blood of patients with atopic dermatitis and cutaneous T-cell lymphoma [J]. *J Dermatol*, 2018, 45(12):1440-1443.

(收稿日期:2021-02-27 修回日期:2021-08-19)

(上接第 3508 页)

- [6] WANG S, CHENG Z Y, ZHAO Z N, et al. Correlation of serum PCSK9 in CHD patients with the severity of coronary arterial lesions [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(6):1135-1139.
- [7] 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]. *心肺血管病杂志*, 2017, 36(6):433-435.
- [8] 刘云涛, 简磊, 潘敬芳. 二甲双胍对 2 型糖尿病患者血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(1):58-61.
- [9] YANG S H, 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.
- [10] IBARRETXE D, GIRONA J, PLANA N, et al. Circulating PCSK9 in patients with type 2 diabetes and related metabolic disorders [J]. *Clin Investing Arterioscler*, 2016, 28(2):71-78.
- [11] 高秋. 不同他汀类药物对 ST 段抬高性心肌梗死的疗效及血清 PCSK9 水平变化分析 [J]. *河北医药*, 2019, 41(4):553-556.
- [12] 张伟, 周冰洋, 郭远林, 等. PCSK9 与降脂药研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(9):1016-1023.
- [13] 沈静静, 金国玺. 血清中 PCSK9 表达水平与 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的相关性分析 [J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6(9):70-71.

(收稿日期:2021-03-22 修回日期:2021-08-11)