

冠心病患者 PCSK9 和脂蛋白(a)水平与冠状动脉病变程度的相关性

李红艳

(南华大学第一附属医院急诊科,湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 冠心病; 枯草溶菌素转化酶 9; 脂蛋白(a); 冠状动脉病变

[摘要] 目的 研究冠心病患者 PCSK9 和 Lp(a)水平与冠状动脉病变程度的相关性。方法 随机选取 114 例冠心病人和 78 例正常人,应用冠状动脉造影检查冠状动脉病变程度,常规检测血清 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C,ELISA 检测血清 PCSK9 和 Lp(a)水平。结果 与对照组比较,冠心病组 TC、LDL-C、TG 和 PCSK9、Lp(a)水平均有增加($P < 0.05$),血清 PCSK9 和 Lp(a)水平与 Gensini 评分呈正相关,同时 PCSK9 和 Lp(a)水平与冠状动脉病变程度也呈正相关,冠心病组血清 PCSK9 水平与 Lp(a)、LDL-C 和 TC 呈正相关,与 HDL-C、TG、BMI 和年龄无明显相关性。结论 冠心病患者 PCSK9 水平与 Lp(a)水平明显正相关,且 PCSK9 和 Lp(a)水平与冠状动脉病变程度明显正相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation Study of PCSK9 and Lp(a) Levels and Coronary Artery Lesions in CHD Patients

LI Hong-Yan

(The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9; Lipoprotein(a); Coronary Artery Lesions

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between the levels of PCSK9 and Lp(a) and the severity of coronary artery lesions in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** 114 CHD patients and 78 healthy subjects were randomly selected to detect the severity of coronary artery lesions through coronary arteriography. We further detected the levels of serum TC, TG, HDL-C and LDL-C by routine method, and detected the levels of serum PCSK9 and Lp(a) via ELISA. **Results** The levels of serum TC, LDL-C, TG, PCSK9 and Lp(a) in CHD groups were increased compared with control group ($P < 0.05$). The levels of serum PCSK9 and Lp(a) had positive correlation with Gensini score and severity of coronary artery lesions. In addition, the levels of serum PCSK9 showed a positive correlation with Lp(a), LDL-C and TC in CHD groups, but had no significant relation with HDL-C, TG, BMI and age. **Conclusion** PCSK9 levels were positively associated with Lp(a) levels in CHD patients. Moreover, PCSK9 and Lp(a) were positively correlated with the severity of coronary artery lesions.

枯草溶菌素转化酶 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 是转化酶家族中的第 9 个成员,其主要靶基因有 LDLR、APOER2、LRP1 和 BACE1 等^[1]。目前研究最多的是 PCSK9 通过降解肝细胞 LDLR 从而调节血脂代谢^[2]。PCSK9 可以通过所谓 gain of function 基因突变方式增强降解 LDLR 的能力,从而使血脂尤其是低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 不能

有效清除而升高,通过所谓 loss of function 基因突变方式降低降解 LDLR 的能力,从而使血液 LDL-C 被有效清除导致 LDL-C 水平降低^[2]。基于 PCSK9 调节血脂的能力,针对 PCSK9 的单克隆抗体被用于临床降低 LDL-C 并取得了良好的效果,其降低 LDL-C 的能力达到 50% 左右^[3]。在临床试验中,PCSK9 单克隆抗体还取得了一个意想不到的效果,即降低了血液脂蛋白(a) [lipoprotein(a), Lp(a)] 水平^[4],表

明 PCSK9 与 Lp(a) 存在相关性。高 Lp(a) 血症和高 LDLC 血症都是动脉粥样硬化的重要危险因素之一, PCSK9 调节 LDLC 代谢的机制已经基本阐明, 但 PCSK9 是如何调节 Lp(a) 代谢的机制有待阐明。因此从基础和临床等多维度探讨 PCSK9 与 Lp(a) 关系将有助于深入挖掘 PCSK9 的生物学功能, 具有重要意义。本文拟先从临床角度就冠心病患者中 PCSK9 与 Lp(a) 的水平及其相关性进行初步研究。

1 资料与方法

1.1 病例资料

随机选择 2015 年 1 月至 2015 年 8 月在我科临床诊断为冠心病, 并经冠状动脉造影确诊的患者。选择病例数 114 例(冠心病组), 男性 71 例, 女性 43 例; 年龄在 38-76 岁之间, 平均年龄 58.8 ± 7.6 岁。选择来我院体检排除高血压、冠心病、高血脂症和糖尿病等常见疾病且年龄与性别和冠心病组相匹配的 78 人作为对照组。所有患者均签署知情同意书。

1.2 冠状动脉造影检查及冠状动脉病变程度判断

冠状动脉造影(CAG)检查采用 Judkins 法, 按照《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》(2012, 中华医学会心血管病分会)和参照美国心脏病学会基金会(ACCF)、美国心脏协会(AHA)和美国心血管造影及介入学会(SCAI)的《经皮冠状动脉介入指南》进行, 造影结果由 2 位经验丰富的介入医生进行评估, 经桡动脉或股动脉途径进行, 采用直径法测定病变的狭窄程度。根据 CAG 结果, 至少一支冠状动脉或主要分支血管狭窄程度 $\geq 50\%$ 诊断为冠心病。按狭窄累及的血管支数分为三类: (1) 单血管病变(1 支血管狭窄 $\geq 50\%$); (2) 双血管病变(2 支血管狭窄 $\geq 50\%$); (3) 多血管病变(2 支以上血管狭窄 $\geq 50\%$); 根据每支血管病变狭窄程度进行定量评定, 不同节段冠状动脉得分乘以相应系数为该节段积分, 最终 Gensini 积分^[5]为各分支积分之和。

1.3 血液标本采集

所有入选者禁食 12 h 后, 于次日 8 时采集空腹血 5 mL。一部分当日送化验室检测常规生化指标, 一部分离心后吸取血清, 置于 -80°C 冰箱保存, 统一测定 PCSK9 和 Lp(a)。

1.4 指标检测

血清 TC、TG、HDLc 和 LDLc 用全自动生化分析仪(Hitachi 7020, 日本)检测。PCSK9 和 Lp(a) 测定用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)法, PCSK9 ELISA 试剂盒由 AVISCERA BIOSCIENCE(美

国)生产, Lp(a) ELISA 试剂盒由 AssayPro(美国)生产。

1.5 统计学处理

所有资料均进行正态性检验, 而后应用 SPSS13 软件包进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料数据以例数(构成比)表示, 两组间均数比较采用 t 检验, 率的比较采用 χ^2 检验, 两变量的相关性分析采用 Pearson 直线相关分析与回归分析。

2 结果

2.1 一般资料比较

冠心病组和对照组包括总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平等和年龄、体质指数和血糖等指标数值见表 1。两组间血糖比较差异无显著性($P > 0.05$), 而年龄、体质指数、TC、TG 和 LDLc 等比较差异有显著性($P < 0.05$)。

表 1. 对照组和冠心病组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1. Comparison of general information between control group and coronary heart disease group($\bar{x} \pm s$)

项 目	对照组($n=78$)	冠心病组($n=114$)
男/女(例)	42/46	71/43
年龄(岁)	53.5 ± 8.6	58.8 ± 7.6^a
BMI(kg/m^2)	23.4 ± 0.7	26.5 ± 1.2^a
甘油三酯(mmol/L)	1.72 ± 0.35	2.54 ± 0.67^a
总胆固醇(mmol/L)	4.37 ± 1.1	5.71 ± 0.84^a
LDLc(mmol/L)	2.94 ± 0.54	3.81 ± 0.70^a
HDLc(mmol/L)	1.21 ± 0.21	1.45 ± 0.37
Gensini 积分(分)	-	65.48 ± 21.59

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.2 冠心病组与正常对照组 PCSK9 与 Lp(a) 水平

正常对照组 78 例个体, 其中男性 42 例, PCSK9 水平为 $142 \pm 29.7 \mu\text{g}/\text{L}$, Lp(a) 水平为 $126 \pm 33.3 \text{ mg}/\text{L}$; 女性 46 例, PCSK9 水平为 $117 \pm 23.1 \mu\text{g}/\text{L}$, Lp(a) 水平为 $108 \pm 17.8 \text{ mg}/\text{L}$ 。冠心病组 114 例患者, 其中男 71 例, PCSK9 水平为 $178 \pm 48.2 \mu\text{g}/\text{L}$, Lp(a) 水平为 $343 \pm 42.1 \text{ mg}/\text{L}$; 女 43 例, PCSK9 水平 $182 \pm 28.1 \mu\text{g}/\text{L}$, Lp(a) 水平为 $330 \pm 34.3 \text{ mg}/\text{L}$ 。无论在对照组还是冠心病组, 男性 PCSK9 和 Lp(a) 水平与女性比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。冠心病组 PCSK9 和 Lp(a) 水平与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$; 表 2)。

表 2. 对照组和冠心病组 PCSK9 和 Lp(a) 水平比较
Table 2. Comparison of PCSK9 and Lp(a) concentrations between control group and coronary heart disease group($\bar{x}\pm s$)

指 标	性别	对照组 (n=78)	冠心病组 (n=114)
PCSK9(μg/L)	男	142±29.7	178±48.2 ^a
	女	117±23.1	182±28.1 ^a
Lp(a)(mg/L)	男	126±33.3	343±42.1 ^a
	女	108±17.8	330±34.3 ^a

a 为 $P<0.01$,与对照组比较。

2.3 冠心病组患者血清 PCSK9、Lp(a) 水平与冠状动脉病变程度的相关性

血清 PCSK9 水平与 Gensini 评分呈正相关($r=0.486, P<0.01$),血清 Lp(a) 水平与 Gensini 评分也呈正相关($r=0.571, P<0.001$)。

冠心病组患者中,冠状动脉单支血管病变组 34 例,双支血管病变组 24 例,多支血管病变组 56 例。与单支血管病变组相比,双支血管病变和多支血管病变组血清 PCSK9、Lp(a) 增加,两两比较差异均具显著性($P<0.01$;表 3)。

表 3. 不同冠状动脉病变支数冠心病患者的血清 PCSK9 和 Lp(a) 水平比较
Table 3. Comparison of PCSK9 and Lp(a) concentrations in different coronary artery lesions patients($\bar{x}\pm s$)

分 组	PCSK9(μg/L)	Lp(a)(mg/L)
对照组(n=78)	131±26.5	120±29.2
单支血管病变(n=34)	138±22.9	177±34.0 ^a
双支血管病变(n=24)	167±34.2 ^a	285±17.6 ^a b
多支血管病变(n=56)	201±25.8 ^{ab}	412±30.1 ^a b

a 为 $P<0.01$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与单支血管病变比较。

2.4 冠心病组 PCSK9 水平与 Lp(a) 和其它影响因素之间的相关性分析

冠心病组血清 PCSK9 水平与 Lp(a)、LDLC 和 TC 呈正相关,与 HDLC、TG、BMI 和年龄无明显相关性(表 4)。

3 讨 论

动脉粥样硬化病变形成,最终导致心肌缺血缺氧而引起一组心脏疾病。在众多的危险因素中,Lp(a) 是一个具有独特性的危险因子,而 PCSK9 则是新近确定的危险因子。

表 4. 冠心病组 PCSK9 水平与 Lp(a) 和其它常见影响因素的相关性分析
Table 4. Correlation analysis of PCSK9 and Lp(a) and other common factors in coronary heart disease group

项 目	r 值	P 值
Lp(a)	0.442	<0.01
LDLC	0.591	<0.001
HDLC	0.112	>0.05
TC	0.351	<0.05
TG	0.246	0.05
BMI	0.097	>0.05
年龄	0.058	>0.05

Lp(a) 是一种结构上与纤溶酶原(plasminogen, PLG)的结构具有高度同源性的脂蛋白,Apo(a) 是 Lp(a) 的特征性载脂蛋白。Lp(a) 水平主要受遗传影响,在血液中的浓度个体差异很大,浓度范围可在 0~1000 mg/L。Lp(a) 的生理学意义目前不清楚,但高 Lp(a) 血症是公认的动脉粥样硬化发生的独立危险因素,临床上把大于 300 mg/L Lp(a) 水平定义为高 Lp(a) 血症。Lp(a) 的表达很难受药物、运动和饮食等调节,故尚无确切的药物来降低 Lp(a) 浓度,因此寻找能降 Lp(a) 的药物仍是临床动脉粥样硬化防治研究的一个重要方向。在本研究中,我们发现冠心病组 Lp(a) 水平明显高于对照组,且 Lp(a) 水平与冠状动脉病变承担呈明显相关性。这与赵伟林^[6]和 Hopewell^[7]等研究结果相一致。

PCSK9 可以降解肝细胞表面的 LDLR,从而使肝脏清除血脂功能降低,导致高脂血症,PCSK9 单克隆抗体的使用,使得血液中的 PCSK9 蛋白被中和,可有效降低血脂。在目前有报道中,关于血液中 PCSK9 水平差异较大,从每毫升数十微克到数百微克^[8-9],这可能是检测方法和试剂方面的差异所致。在本研究中,我们检测的 PCSK9 水平与 Zhu^[9]等报道水平相当,但高于 Nekaies^[8]等报道,低于 Werner 等^[10]报道。

PCSK9 单克隆抗体的临床使用,在降低 LDLC 水平的同时,出现了 2 个意想不到的结果:一个是降低 Lp(a) 水平^[4],另一个是患者出现神经退行性事件的增加^[11]。这些发现使得研究人员开始关注 PCSK9 与 Lp(a) 的相关性。Nekaies^[8]等研究发现,2 型糖尿病患者中,PCSK9 水平与 Lp(a) 正相关,二者协同促进了糖尿病微血管病变的发生。但最近 Yang 等^[12]报道在汉族人群中,没有发现 PCSK9 水

平与2型糖尿病存在相关性。我们的研究显示,在冠心病患者中,PCSK9与Lp(a)水平均有升高,且都与冠状动脉病变程度成正相关;同时PCSK9水平与Lp(a)水平也呈正相关;PCSK9与冠心病其它危险因素如LDLC和TC呈正相关,与HDL、TG、BMI和年龄无明显相关性,这些结果与Werner等^[10]结果相一致,但Zhu等^[9]认为PCSK9水平与冠心病事件之间并无相关性。

Persson等^[13]曾报道,内源性雌激素能降低血清PCSK9水平和LDLC水平,但是并未降低Lp(a)水平,但为什么PCSK9单克隆抗体在降低LDL-C水平的同时又降低了Lp(a)水平呢? Romagnuolo^[14]等研究发现,肝癌细胞HepG2过表达LDLR可促进Lp(a)内吞并降解,而PCSK9能通过降解LDLR减少HepG2对Lp(a)的摄取和降解,这也为临床上PCSK9单克隆抗体降低Lp(a)水平提供了一种可能性解释,也为临床降Lp(a)提供了一个可能的方法。

[参考文献]

- [1] Zhao Xue-shan, Peng Juan, Wu Qi, et al. Imbalanced cholesterol metabolism in Alzheimer's disease[J]. Clin Chim Acta, 2016. pii: S0009-8981(16)30069-9. doi: 10.1016/j.cca.2016.02.024. [Epub ahead of print]
- [2] 江璐,龚慧琴,刘录山. 前蛋白转化酶PCSK9的生物学功能. 中国生物化学与分子生物学报, 2010, 26(12): 1085-1089.
- [3] Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study[J]. Am Heart J, 2015, 169(6): 906-915.
- [4] Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(13): 1278-288.
- [5] Bircan Alan, Veysi Akpolat, Adem Aktan, et al. Relationship between osteopenic syndrome and severity of coronary artery disease detected with coronary angiography and Gensini score in men[J]. Clin Interv Aging, 2016, 11: 377-382.
- [6] 赵伟林,杨帆,员丽培,等. 血清同型半胱氨酸及脂蛋白(a)与冠心病的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(2): 229-231.
- [7] Hopewell JC, Seedorf U, Farrall M, et al. Impact of lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) isoform size on risk of coronary heart disease[J]. J Intern Med, 2014, 276(3): 260-268.
- [8] Nekaies Y, Baudin B, Kelbousi S, et al. Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 is associated with Lp(a) in type 2 diabetic patients[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(8): 1165-170.
- [9] Zhu YM, Anderson TJ, Sikdar K, et al. Association of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) With Cardiovascular Risk in Primary Prevention[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35: 2254-259.
- [10] Werner C, Hoffmann MM, Winkler K, et al. Risk prediction with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in patients with stable coronary disease on statin treatment[J]. Vasc Med Pharmacol, 2014, 62(2): 94-102.
- [11] Santos RD. Review: PCSK9 inhibitors reduce mortality but increase neurocognitive events in hypercholesterolemia[J]. Ann Intern Med, 2016, 164(6): JC31.
- [12] Yang SH, Li S, Zhang Y, et al. Analysis of the association between plasma PCSK9 and Lp(a) in Han Chinese[J]. J Endocrinol Invest, 2016 [Epub ahead of print]
- [13] Persson L, Henriksson P, Westerlund E, et al. Endogenous estrogens lower plasma PCSK9 and LDL cholesterol but not Lp(a) or bile acid synthesis in women[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(3): 810-814.
- [14] Romagnuolo R, Scipione CA, Boffa MB, et al. Lipoprotein(a) catabolism is regulated by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 through the low density lipoprotein receptor[J]. J Biol Chem, 2015, 290(18): 11649-662.

(此文编辑 李小玲)