

本文引用: 安鑫, 房彬彬, 余小林, 等. 血清 PCSK9 和 MIF 水平与冠心病患者冠状动脉病变程度的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(5): 419-426. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.05.007.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-05-0419-08

· 临床研究 ·

## 血清 PCSK9 和 MIF 水平与冠心病患者冠状动脉病变程度的相关性

安鑫<sup>1</sup>, 房彬彬<sup>2</sup>, 余小林<sup>3</sup>, 刘芬<sup>2</sup>, 谢骞<sup>1</sup>, 李晓梅<sup>1</sup>, 杨毅宁<sup>2,3</sup>

新疆医科大学第一附属医院 1. 心脏中心, 2. 新疆心血管病研究实验室, 新疆乌鲁木齐市 830054;  
3. 新疆维吾尔自治区人民医院心内科, 新疆乌鲁木齐市 830001

**[摘要]** **[目的]** 探讨血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 和巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 水平与冠心病患者冠状动脉病变严重程度之间的关系。**[方法]** 对来自新疆维吾尔自治区人民医院 2023 年 11 月—2024 年 5 月期间收治的冠心病患者 (139 例) 及同期接受冠状动脉造影的对照者 (69 例) 采取横断面研究。收集临床资料及冠状动脉造影结果, 采用 Gensini 评分定量评估冠状动脉狭窄程度。根据 Gensini 评分将得分 >0 分的患者按照三分位数分为: 轻度狭窄组 (1~18 分, 54 例)、中度狭窄组 (19~36 分, 54 例) 和重度狭窄组 (>36 分, 54 例)。血清中 PCSK9 和 MIF 水平均采用 ELISA 试剂盒检测。**[结果]** 与对照组相比, 冠心病组患者血清 PCSK9 和 MIF 水平显著升高 ( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示高水平血清 PCSK9 和 MIF 均为冠心病的独立危险因素; Spearman 相关性分析表明, 血清 PCSK9 和 MIF 水平与 Gensini 评分呈正相关关系 ( $r_s$  分别为 0.619 6、0.411 4, 均  $P < 0.001$ ); 进一步亚组分析显示, 高水平 PCSK9 患者的血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平显著升高, 高水平 MIF 患者具有更高的全身炎症反应指数 (SIRI) 和系统性免疫炎症指数 (SII) (均  $P < 0.05$ )。**[结论]** 血清 PCSK9 和 MIF 水平与冠状动脉狭窄程度均呈正相关, 高水平血清 PCSK9 和 MIF 水平是冠心病的独立危险因素。

**[关键词]** 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 巨噬细胞迁移抑制因子; Gensini 评分; 冠心病

**[中图分类号]** R54

**[文献标识码]** A

### Correlation between PCSK9, MIF and the degree of coronary artery stenosis in patients with coronary heart disease

AN Xin<sup>1</sup>, FANG Binbin<sup>2</sup>, YU Xiaolin<sup>3</sup>, LIU Fen<sup>2</sup>, XIE Qian<sup>1</sup>, LI Xiaomei<sup>1</sup>, YANG Yining<sup>2,3</sup>

1. Department of Heart Center, 2. Xinjiang Key Laboratory of Cardiovascular Disease, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China; 3. Department of Cardiology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China)

**[ABSTRACT]** **Aim** To explore the relationship between serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), macrophage migration inhibitory factor (MIF) and the severity of coronary artery lesions in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** A cross-sectional study was conducted involving 139 patients with CHD and 69 control subjects who underwent coronary angiography during the same period, all of whom were admitted to the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from November 2023 to May 2024. Clinical data and coronary angiography results were collected, and the severity of coronary artery stenosis was quantitatively assessed using the Gensini score. Patients with the Gensini scores >0 were classified into three groups based on tertiles: the mild stenosis group (1~18 points, 54 cases), the moderate stenosis group (19~36 points, 54 cases), and the severe stenosis group (>36 points, 54 cases). Serum levels of PCSK9 and MIF were measured by ELISA kit. **Results** Serum levels of PCSK9 and MIF were significantly higher in the CHD group than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Multivariable Logistic regression analysis

[收稿日期] 2024-10-12

[修回日期] 2025-03-06

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82070368); 新疆医科大学研究生创新创业项目(CXCY2024008); 新疆维吾尔自治区重点研发项目(2022B03022-2); 中央引导地方科技发展专项资金项目(ZYYD2022C21)

[作者简介] 安鑫, 硕士研究生, 研究方向为心血管病学基础研究, E-mail: Dearanxin@163.com。通信作者杨毅宁, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管病学临床与基础研究, E-mail: yangyn5126@163.com。

sis revealed that high levels of serum PCSK9 and MIF were independent risk factors for CHD. Spearman correlation analysis showed that serum PCSK9 and MIF levels were positively correlated with Gensini score ( $r_s=0.6196$  and  $r_s=0.4114$ , both  $P<0.001$ ). Further subgroup analysis showed that serum total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels were significantly increased in patients with high-level PCSK9, while patients with high-level MIF had higher inflammatory coefficients such as systemic inflammatory response index (SIRI) and systemic immune-inflammation index (SII) (all  $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum levels of PCSK9 and MIF are positively correlated with the severity of coronary artery stenosis. High levels of serum PCSK9 and MIF are independent risk factors for CHD.

[KEY WORDS] proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; macrophage migration inhibitory factor; Gensini score; coronary heart disease

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是以动脉粥样斑块形成为特征, 伴随慢性炎症反应及管腔进行性狭窄的复杂心血管病理过程, 其终末期临床表现为心肌缺血性坏死<sup>[1]</sup>。最新流行病学调查数据显示, 受吸烟、膳食营养、身体活动及肥胖等影响, 冠心病发生发展的风险因素发生了巨大变化<sup>[2]</sup>, 国民冠心病患病情况不容乐观。根据对 31 个省区市共 262 个监测点的初步调查结果显示, 2020—2022 年间, 我国  $\geq 18$  岁居民冠心病患病率为 758/10 万<sup>[2]</sup>。目前由急性心肌梗死引起的死亡率仍处于上升趋势, 严重威胁着国民健康。

近年来, 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 和巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 在心血管疾病中的作用逐渐成为研究热点。PCSK9 是前蛋白转化酶家族的第九个成员, 自 Abifadel 等<sup>[3]</sup>于 2003 年首次发现以来, 已被证实可通过胞内和胞外双重机制与低密度脂蛋白胆固醇受体 (low density lipoprotein cholesterol receptor, LDLR) 结合<sup>[4-6]</sup>, 进而通过溶酶体途径对 LDLR 进行降解, 导致高胆固醇血症。值得注意的是, Navarese 等<sup>[7]</sup>发现高浓度 PCSK9 还与 1 年后发生心血管风险事件 (心源性死亡、不稳定型心绞痛、冠状动脉支架内血栓形成、心肌梗死及冠状动脉血运重建等) 显著相关。

MIF 作为多效性炎症调节因子, 在败血症、类风湿性关节炎和动脉粥样硬化等多种炎症疾病的发生发展中起着重要作用。在动脉粥样硬化进程中, MIF 表现出时空特异性调控特征。在脑卒中和急性心肌梗死早期, MIF 可发挥抗氧化、抗凋亡的作用, 从而降低缺血缺氧对重要脏器的损伤<sup>[8-10]</sup>。然而, 随着缺血时间的延长, MIF 介导的保护作用逐渐消失, 转而发挥促炎作用, 进一步加剧心血管损伤<sup>[11]</sup>。

综上, 尽管现有证据表明 PCSK9 和 MIF 在冠心病发生发展中具有重要作用, 但其血清水平与冠状

动脉狭窄程度之间的关系尚未明确。因此, 本研究拟通过横断面调查探讨血清 PCSK9 和 MIF 水平与冠状动脉狭窄程度的量效关系, 以期对冠心病的风险分层及靶向干预治疗提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

本研究属于横断面研究。研究对象来自 2023 年 11 月—2024 年 5 月在新疆维吾尔自治区人民医院接受冠状动脉血管造影的患者, 根据造影结果按照冠心病诊断标准 (以世界卫生组织标准作为判断冠心病的依据, 即冠状动脉血管造影检查提示冠状动脉任一支存在 50% 或以上的狭窄) 进一步将患者分为对照组 (69 例) 和冠心病组 (139 例)。排除标准: (1) 存在原发性心肌病、心脏瓣膜病或合并其他严重结构性心脏疾病; (2) 合并恶性肿瘤; (3) 存在免疫系统、血液系统疾病; (4) 合并严重的肝肾功能不全; (5) 病例资料不全。经严格的标准筛选后纳入 208 例为研究对象。本研究通过新疆医科大学第一临床医学院医学伦理委员会的批准, 所有研究对象均已获取受试者研究知情同意书。

### 1.2 方法

收集患者的人口学统计资料, 主要包括性别、年龄、既往病史、吸烟史 (以世界卫生组织 1984 年推荐的标准作为判断吸烟的依据, 即吸烟  $\geq 1$  支/天, 连续时间  $>1$  年为吸烟) 和糖尿病史 (以世界卫生组织标准作为判断糖尿病的依据, 即空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L、2 h 糖耐量试验血糖  $\geq 11.1$  mmol/L 或糖化血红蛋白  $\geq 6.5\%$ ) 等。

实验室检测均由新疆维吾尔自治区人民医院检验科自动化平台完成, 采集患者空腹 12 h 后的静脉血 (5 mL) 作为研究血样, 离心 15 min (3 000 r/min), 分离血清。采用迈瑞 BC-7500 CS 全自动血液细胞分析仪 (购于深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公

司)检测白细胞(white blood cell,WBC)计数、中性粒细胞(neutrophil,NEU)计数、淋巴细胞(lymphocyte,Lym)计数、单核细胞(monocyte,Mon)计数、血小板(platelet,PLT)计数等;采用日立 LABOSPECT 008 AS 全自动生物化学分析仪[购于日立高新技术(上海)国际贸易有限公司]检测甘油三酯(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDLC)、总胆红素(total bilirubin,TB)、直接胆红素(direct bilirubin,DB)、间接胆红素(indirect bilirubin,IB)等;采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测 PCSK9 和 MIF 水平,PCSK9-ELISA 试剂盒购于武汉三鹰生物技术有限公司,MIF-ELISA 试剂盒购于美国 R&D system 公司。实验步骤参照说明书进行。

根据上述资料计算系统性免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index,SII)和全身炎症反应指数(systemic inflammation response index,SIRI),其计算公式为  $SII=PLT \times NEU / Lym$ ,  $SIRI=NEU \times Mon / Lym$ 。

### 1.3 冠状动脉造影检查

所有参与研究的对象均接受了冠状动脉造影检查,其结果由两位资深医师进行解读。冠状动脉狭窄的程度通过 Gensini 评分系统进行评估,具体评分标准如下:完全闭塞为 32 分,91%~99% 狭窄为 16 分,76%~90% 狭窄为 8 分,51%~75% 狭窄为 4 分,26%~50% 狭窄为 2 分, $\leq 25\%$  狭窄为 1 分。此外,考虑到不同病变位置在冠状动脉血液循环中的相对重要性,狭窄部位需乘以特定的系数。例如,左主干的系数为 5,前降支近段为 2.5,前降支中段为 1.5,前降支远段为 1.0,回旋支近段为 2.5,回旋支中远段为 1.0,右冠状动脉为 1.0,其余小分支节段的系数为 0.5。最终的 Gensini 评分为每支冠状

动脉狭窄程度与其对应病变位置系数的乘积之和。根据 Gensini 评分分为:无狭窄组(0 分,46 例)、轻度狭窄组(1~18 分,54 例)、中度狭窄组(19~36 分,54 例)和重度狭窄组( $>36$  分,54 例)。

### 1.4 统计学方法

本研究采用 IBM-SPSS 26.0 及 Graph Pad Prism 9.5 对数据进行统计分析及绘图。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验;多组间比较采用 One-way ANOVA 分析,两两比较选择 Bonferroni 法双侧检验。不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位数表示,两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。将具有统计学差异的因素( $P < 0.05$ )依次纳入单因素和多因素 Logistic 回归中进行分析。变量之间的相关性用 Spearman 相关分析。根据 Gensini 评分将得分 $>0$  分的患者按照三分位数分组进行亚组分析,评估 PCSK9 与血脂水平以及 MIF 与炎症系数的关联。统计学检验采用双侧检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 冠心病组与对照组的临床资料比较

冠心病组与对照组在体质指数、收缩压、舒张压、Lym、Mon、PLT、TB 和 IB 等方面差异无显著性( $P > 0.05$ )。然而,冠心病组年龄、身高、体质量、男性比例、吸烟率及糖尿病患病率显著高于对照组( $P < 0.05$ )。此外,冠心病组的 WBC、NEU、TG、TC、LDLC、DB、SIRI、SII、PCSK9 和 MIF 水平均显著升高( $P < 0.05$ )。相对而言,HDLC 水平较对照组显著降低( $P < 0.05$ ;表 1)。

表 1. 冠心病组与对照组临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data between the coronary heart disease group and the control group

指标	对照组( $n=69$ )	冠心病组( $n=139$ )	$t/Z/\chi^2$	$P$
男性/[例(%)]	30(43.5)	105(75.5)	20.81	$<0.001$
吸烟/[例(%)]	11(15.9)	57(41.0)	13.17	$<0.001$
糖尿病/[例(%)]	13(18.8)	55(39.6)	9.00	0.003
就诊年龄/岁	$55 \pm 11$	$60 \pm 10$	-3.46	$<0.001$
身高/cm	167(160,173)	170(165,175)	-2.35	0.019
体质量/kg	73(65,83)	78(70,85)	-2.17	0.030
体质指数/( $kg/m^2$ )	25.9(24.1,29.4)	26.8(24.6,29.3)	-1.19	0.234
收缩压/mmHg	131(121,141)	137(123,145)	-1.63	0.103

续表

指标	对照组( <i>n</i> =69)	冠心病组( <i>n</i> =139)	<i>t</i> / <i>Z</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
舒张压/mmHg	76±11	78±11	-1.06	0.289
WBC/( $\times 10^9$ /L)	6.13(5.09,7.23)	6.95(5.83,8.13)	-3.42	<0.001
NEU/( $\times 10^9$ /L)	3.64(2.67,4.61)	4.20(3.56,5.29)	-3.58	<0.001
Mon/( $\times 10^9$ /L)	1.92(1.46,2.15)	1.94(1.60,2.35)	-1.40	0.162
Lym/( $\times 10^9$ /L)	0.37(0.31,0.48)	0.39(0.33,0.52)	-1.14	0.256
PLT/( $\times 10^9$ /L)	238(202,286)	238(204,289)	-0.21	0.831
TG/(mmol/L)	1.11(0.77,1.61)	1.38(1.10,1.94)	-3.09	0.002
TC/(mmol/L)	3.28(3.09,3.92)	4.04(3.62,4.78)	-5.82	<0.001
HDLC/(mmol/L)	1.03(0.88,1.21)	0.91(0.76,1.10)	-3.09	0.002
LDLC/(mmol/L)	1.83(1.62,2.14)	2.51(2.13,3.03)	-7.29	<0.001
TB/( $\mu$ mol/L)	13.0(9.8,15.9)	12.5(9.4,16.3)	-0.25	0.808
DB/( $\mu$ mol/L)	3.90(2.19,5.31)	4.59(3.66,5.42)	-3.03	0.002
IB/( $\mu$ mol/L)	8.4(6.3,11.3)	7.1(5.2,11.5)	-0.77	0.442
SIRI	0.65(0.51,1.04)	0.89(0.62,1.38)	-2.71	0.007
SII	416(317,689)	535(383,767)	-2.22	0.027
PCSK9/( $\mu$ g/L)	238(191,289)	378(301,549)	-8.18	<0.001
MIF/( $\mu$ g/L)	58(50,99)	99(77,138)	-5.49	<0.001

## 2.2 冠心病组的多因素回归分析

校正相关危险因素后,以有无冠心病为因变量行二元非条件 Logistic 回归分析,结果提示,糖尿病和 PCSK9、MIF 水平为冠心病患病的独立危险因素( $OR>1, P<0.05$ ;表 2)。

表 2. 冠心病组的 Logistic 回归分析

Table 2. Logistic regression analysis of the CHD group

因素	单因素			多因素		
	OR	95% CI	<i>P</i>	OR	95% CI	<i>P</i>
男性	4.01	2.17~7.41	<0.001	1.70	0.62~4.65	0.305
吸烟	3.67	1.77~7.59	<0.001	3.13	0.99~9.92	0.052
糖尿病	2.82	1.41~5.64	0.003	7.04	2.56~19.32	<0.001
就诊年龄	1.05	1.02~1.08	<0.001			
WBC	1.38	1.14~1.66	<0.001	1.04	0.74~1.47	0.813
NEU	1.51	1.19~1.92	<0.001			
TC	3.71	2.27~6.08	<0.001			
TG	1.20	0.96~1.49	0.115			
HDLC	0.20	0.07~0.61	0.004			
LDLC	8.47	4.15~17.26	<0.001	1.00	0.13~7.53	0.997
DB	1.44	1.20~1.72	<0.001	1.19	0.92~1.53	0.190
SIRI	1.96	1.13~3.40	0.016			
SII	1.00	1.00~1.00	0.045	1.00	1.00~1.00	0.371
PCSK9	1.01	1.01~1.02	<0.001	1.01	1.00~1.03	0.031
MIF	1.02	1.01~1.03	<0.001	1.03	1.00~1.05	0.015

## 2.3 不同冠状动脉狭窄程度组间临床资料比较

本研究采用 Gensini 评分对 208 例患者的冠状动脉狭窄程度进行评价,根据 Gensini 评分将得分>0 分的患者按照三分位数分为轻度狭窄组( $n=54$ )、中度狭窄组( $n=54$ )和重度狭窄组( $n=54$ )3 个亚组。比较不同冠状动脉狭窄程度组间的临床资料,发现性别、吸烟史、糖尿病史以及人口学特征(如年龄、身高、体质量)和血细胞计数等指标在各组间差异无显著性( $P>0.05$ )。然而,与轻度狭窄组相比,中度狭窄组的血清 LDLC、PCSK9 和 MIF 水平分别升高了 7.2%、11.5% 和 25.6% ( $P<0.05$ ),重度狭窄组的血清 TC、LDLC、SIRI、PCSK9 和 MIF 水平分别升高了 12.3%、24.0%、37.3%、39.8% 和 35.9% ( $P<0.05$ )。与中度狭窄组比较,重度狭窄组的血清 LDLC、PCSK9 和 MIF 水平分别升高了 15.6%、25.4% 和 8.2% ( $P<0.05$ )。趋势检验显示,随着冠状动脉狭窄程度加重,血清 LDLC、PCSK9 及 MIF 水平也逐步升高(均  $P<0.05$ ;表 3)。

## 2.4 血清 PCSK9 和 MIF 水平与 Gensini 评分的相关性分析

Spearman 相关分析表明,PCSK9( $r_s=0.6196, P<0.001$ )及 MIF( $r_s=0.4114, P<0.001$ )水平均与 Gensini 评分呈显著正相关,PCSK9 与 MIF 也呈正相关关系( $r_s=0.3459, P<0.001$ ;图 1)。

表 3. 不同冠状动脉狭窄程度组间临床资料比较

Table 3. Comparison of clinical data among groups with different degrees of coronary artery stenosis

指标	轻度狭窄组 (n=54)	中度狭窄组 (n=54)	重度狭窄组 (n=54)	F/Z/ $\chi^2$	P
男性/[例(%)]	38(70.4)	37(68.5)	44(81.5)	2.72	0.256
吸烟史/[例(%)]	22(40.7)	20(37.0)	21(38.9)	0.16	0.925
糖尿病/[例(%)]	19(35.2)	22(40.7)	21(38.9)	0.37	0.833
就诊年龄/岁	59±12	60±9	60±11	0.44	0.643
身高/cm	170(165,175)	170(163,174)	170(165,175)	1.65	0.438
体质量/kg	75(68,87)	75(70,84)	78(68,86)	0.17	0.919
体质指数/(kg/m <sup>2</sup> )	25.6(24.2,30.9)	26.8(24.7,28.3)	26.8(24.6,29.3)	0.37	0.831
收缩压/mmHg	130±18	135±18	136±17	2.17	0.117
舒张压/mmHg	76±12	77±12	79±11	1.24	0.291
WBC/( $\times 10^9$ /L)	6.66(5.28,7.96)	6.40(5.66,7.53)	7.41(6.12,8.29)	4.39	0.112
NEU/( $\times 10^9$ /L)	4.01(3.10,5.10)	3.91(3.41,4.86)	4.58(3.76,5.55)	4.82	0.090
Lym/( $\times 10^9$ /L)	1.94(1.62,2.35)	1.84(1.49,2.18)	1.96(1.58,2.36)	1.23	0.540
Mon/( $\times 10^9$ /L)	0.37(0.31,0.50)	0.39(0.32,0.46)	0.41(0.33,0.57)	2.51	0.285
PLT/( $\times 10^9$ /L)	237(200,285)	241(215,292)	234(199,287)	0.91	0.636
TG/(mmol/L)	1.19(0.87,1.66)	1.31(1.08,1.72)	1.43(1.13,2.01)	4.96	0.084
TC/(mmol/L)	3.73(3.28,4.27)	3.94(3.59,4.80)	4.19(3.79,4.90) <sup>a</sup>	13.37	0.001
HDLC/(mmol/L)	0.92(0.73,1.15)	0.96(0.81,1.16)	0.91(0.78,1.02)	2.21	0.331
LDLC/(mmol/L)	2.21(1.79,2.58)	2.37(2.02,3.02) <sup>a</sup>	2.74(2.42,3.29) <sup>ab</sup>	23.58	<0.001
TB/( $\mu$ mol/L)	12.7(9.7,15.8)	12.4(8.7,15.9)	12.4(10.1,17.0)	0.42	0.812
DB/( $\mu$ mol/L)	4.27(3.04,5.60)	4.67(3.76,5.55)	4.72(3.77,5.38)	0.74	0.691
IB/( $\mu$ mol/L)	7.6(5.6,11.1)	6.8(4.8,10.7)	7.9(5.8,11.8)	1.39	0.500
SIRI	0.67(0.59,1.20)	0.91(0.66,1.22)	0.92(0.71,1.61) <sup>a</sup>	7.21	0.027
SII	452(366,735)	548(388,713)	601(460,840)	3.49	0.175
PCSK9/( $\mu$ g/L)	304(251,382)	339(285,538) <sup>a</sup>	425(343,594) <sup>ab</sup>	24.70	<0.001
MIF/( $\mu$ g/L)	78(56,116)	98(71,130) <sup>a</sup>	106(90,152) <sup>ab</sup>	14.73	<0.001

注:a为P<0.05,与轻度狭窄组比较;b为P<0.05,与中度狭窄组比较。

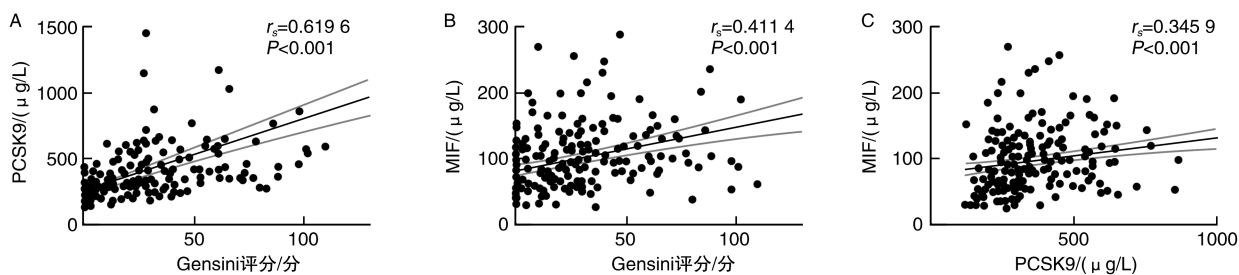


图 1. PCSK9、MIF 水平与 Gensini 评分的相关性分析

A 为 PCSK9 与 Gensini 评分的相关性分析,B 为 MIF 与 Gensini 评分的相关性分析,C 为 PCSK9 与 MIF 的相关性分析。

Figure 1. Correlation analysis between PCSK9, MIF levels and Gensini score

2.5 不同 PCSK9 亚组间血脂水平及不同 MIF 亚组间炎症系数的比较

根据各冠状动脉狭窄程度组中 PCSK9、MIF 水

平,按照中位数将各冠状动脉狭窄程度组进一步分为高水平 PCSK9 亚组 (PCSK9>中位数) 与低水平 PCSK9 亚组 (PCSK9<中位数),以及高水平 MIF 亚

组(MIF>中位数)与低水平 MIF 亚组(MIF<中位数),比较亚组间血脂水平和炎症系数(SIRI 和 SII)。结果显示,与低水平 PCSK9 亚组比较,各冠状动脉狭窄程度组中高水平 PCSK9 亚组的 TC、LDLC 水平明显升高,分别升高了 30.1%、37.6%、

40.4%和 48.6%、61.4%、52.2%(均  $P<0.05$ )。同时,与低水平 MIF 亚组比较,各冠状动脉狭窄程度组中高水平 MIF 亚组患者的 SIRI 和 SII 系数显著增加,分别增加了 115%、112.1%、78.1%和 94.6%、93.8%、72.2%(均  $P<0.05$ ;图 2)。

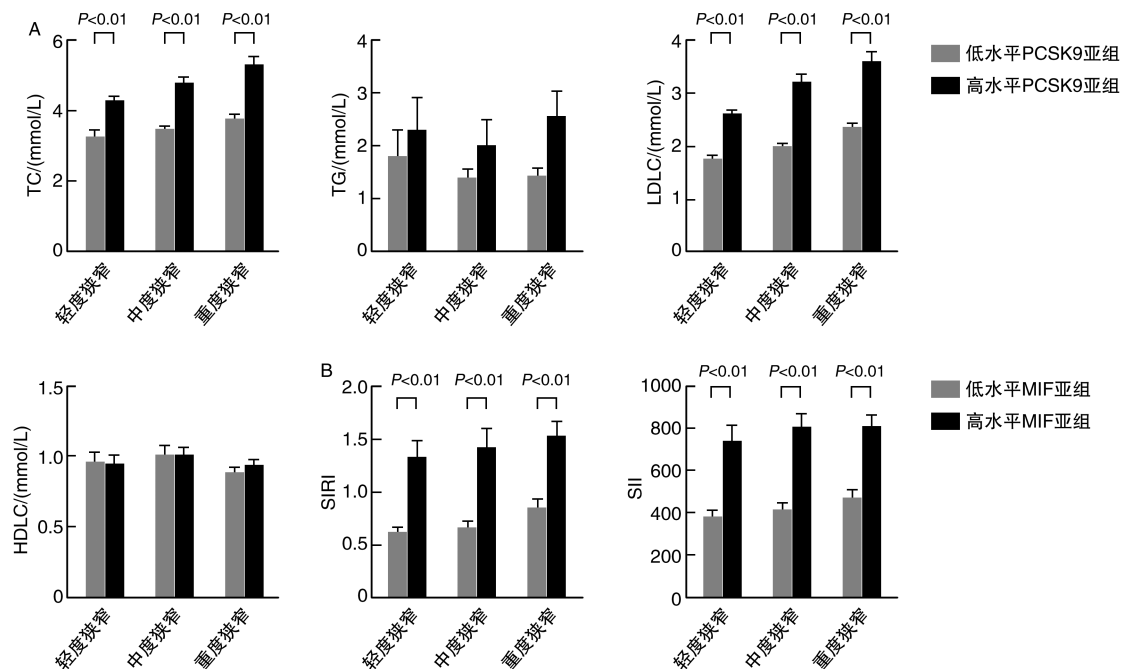


图 2. 不同 PCSK9 亚组间血脂水平(A)及不同 MIF 亚组间炎症系数(B)比较

Figure 2. Comparison of lipid profiles among different PCSK9 subgroups (A) and inflammatory indices among different MIF subgroups (B)

### 3 讨论

近年来,冠心病发病率持续上升,且呈现年轻化趋势,已成为威胁人类健康的重大公共卫生问题。早期诊断与风险评估对预防冠心病相关并发症以及改善患者生活质量至关重要。目前,冠心病金标准诊断方法依赖于侵入性冠状动脉造影检查,但该方法存在一定的侵入性风险。临床诊断常用的心肌损伤标志物,如高敏肌钙蛋白(high-sensitivity troponin, hs-TnT),虽具有一定的诊断价值,但也存在 3 h 的检出盲区。而无创的冠状动脉 CT 血管造影虽具有较高的临床应用潜力,但在影像误差及患者合作度方面依然存在一定挑战。因此,探索动态评估冠状动脉病变程度的生物标志物对实现精准诊疗具有重要的临床价值。

PCSK9 被确认为高胆固醇血症的重要遗传学靶点,MIF 则作为脂代谢紊乱状态下引发慢性炎症反应的关键介质,近年来也引起了研究者的关

注<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,冠心病患者血清 WBC、NEU、TG、TC、LDLC、DB、SIRI、SII、PCSK9 和 MIF 等水平显著高于对照组,提示这些指标可能与冠心病的发生发展密切相关,与既往研究结果一致<sup>[13-15]</sup>。多因素 Logistic 回归分析进一步表明糖尿病、血清高水平 PCSK9 和 MIF 是冠心病的独立危险因素( $OR>1$ )。这一发现验证了炎症反应、血脂代谢异常等在冠心病发生发展中的重要作用。糖尿病可能通过慢性高血糖、胰岛素抵抗以及相关并发症促进冠心病的发生与发展。PCSK9 则通过加速 LDLR 的降解,导致循环 LDLC 水平升高,从而加速动脉粥样硬化进程。尤其是携带 D374Y-PCSK9 等功能获得性突变的个体,其 PCSK9 与 LDLR 的亲合力显著提升(5~30 倍),使得冠心病发病年龄提前约 10 年<sup>[16]</sup>。此外,作为一种多效性炎症因子,MIF 可通过激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体及促进肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor

necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)等促炎细胞因子的释放,加剧血管损伤,从而在冠心病的发生和进展中起重要作用。

本研究还发现,随着冠状动脉狭窄程度的加重,血清 LDLC、PCSK9 及 MIF 水平逐步升高。现有研究表明,冠心病多支病变患者的血清 PCSK9 水平明显高于单支或双支病变患者<sup>[15]</sup>,提示血清 PCSK9 水平可能与冠心病的发生及其严重程度存在相关性。此外,既往研究还显示,老年代谢相关脂肪性肝病患者的血浆 PCSK9 水平对动脉粥样硬化严重程度及主要不良心血管事件有显著的预测价值<sup>[17]</sup>。具体来讲,PCSK9 可能通过两种途径促进冠心病进程:一方面,PCSK9 作为脂质代谢的关键调节因子,能够加速 LDLR 的降解,导致循环中 LDLC 水平进一步升高,从而促进动脉粥样硬化的发生发展<sup>[18]</sup>。另一方面,PCSK9 可能通过调节炎症因子的表达,特别是通过与 NLRP3 炎症小体的相互作用,参与动脉粥样硬化的病理过程<sup>[19]</sup>。与 PCSK9 类似,MIF 也在冠心病的发展中起重要作用。本研究发现血清 MIF 水平与冠状动脉狭窄程度呈正相关,其潜在机制可能涉及炎症反应、基质重塑、氧化应激和血小板活化等多个方面。因此,血清 PCSK9 和 MIF 水平的监测可为临床提供有价值的信息,帮助医生更准确地评估患者的心血管风险,并为个体化治疗方案的制定提供支持。

进一步的亚组分析显示,高水平 PCSK9 患者表现出更为严重的脂质代谢紊乱,而高水平 MIF 患者则伴随显著升高的炎症指数。脂质代谢异常(特别是 LDLC 水平的升高)与动脉粥样硬化的发生发展密切相关<sup>[20-21]</sup>。本研究还发现,相较于相同冠状动脉狭窄程度的低水平 PCSK9 患者,高水平 PCSK9 患者的循环 TC 和 LDLC 水平显著上升,这进一步证明了 PCSK9 在冠心病发生发展中的关键作用。近年来,调节脂质代谢(尤其是降低 LDLC 水平)已成为预防和治疗冠心病的核心策略。PCSK9 抑制剂作为一种新型降脂药物,在冠心病治疗中展现出显著的临床疗效。研究表明,结合他汀类药物使用 PCSK9 抑制剂能够有效降低 LDLC 水平,并显著减少冠心病患者心血管不良事件的发生率和死亡风险<sup>[22-23]</sup>。

此外,亚组分析还发现当冠状动脉狭窄程度处于同一水平时,随着血清 MIF 水平升高,SII 和 SIRI 等炎症指标显著增加。SII 和 SIRI 作为新兴的炎症指标,已在肿瘤、风湿免疫疾病及心脑血管等与炎症相关的疾病中获得了一定程度的认可。现有研

究表明 SII 不仅与动脉粥样硬化的狭窄程度密切相关<sup>[24]</sup>,还对急性心肌梗死患者院内发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)具有预测价值<sup>[25]</sup>。作为炎症反应中的重要介质,在冠心病的病理进程中,MIF 还可通过促进炎症细胞的招募和活化,加剧局部及全身的炎症反应<sup>[26]</sup>。这提示 MIF 可能成为评估冠心病严重程度和预后的重要生物标志物。

综上所述,本研究联合探讨 PCSK9 与 MIF 对冠状动脉狭窄程度的预测价值,PCSK9 和 MIF 与 Gensini 评分之间的正相关关系表明,它们可作为评估冠心病严重程度的生物标志物。本研究有助于为临床工作提供个体化的诊断与治疗策略。然而,本研究仍存在一定局限性,本研究仅包含 208 例患者,样本量相对较小,可能影响结果的广泛适用性。其次,由于缺乏纵向随访数据,无法充分评估血清 PCSK9 和 MIF 水平对冠心病发展及预后的长期预测价值。因此,未来应开展更大样本量的前瞻性研究,以验证本研究的结果,并进一步探讨其临床应用的潜力。同时,开展基础研究以深入阐明 PCSK9 和 MIF 在冠心病发生中的机制,为制定个体化的治疗策略提供理论依据。

#### [参考文献]

- [1] MAO P, LIU X, WENG Y, et al. Clinical efficacy of aspirin combination treatment in the treatment of coronary heart disease and its effect on inflammatory factors: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(8): 8858-8868.
- [2] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J]. *中国循环杂志*, 2024, 39(7): 625-660.  
National Center for Cardiovascular Diseases, The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2023: an updated summary[J]. *Chin Circ J*, 2024, 39(7): 625-660.
- [3] ABIFADEL M, VARRET M, RABÈS J P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia [J]. *Nat Genet*, 2003, 34(2): 154-156.
- [4] POIRIER S, MAYER G, POUPON V, et al. Dissection of the endogenous cellular pathways of PCSK9-induced low density lipoprotein receptor degradation: evidence for an intracellular route[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(42): 28856-28864.
- [5] LAMBERT G, SJOJKE B, CHOQUE B, et al. The PCSK9 decade [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(12): 2515-2524.
- [6] 马超群,孙丰翠,张世昭,等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 在肝脏胆固醇代谢中的作用研究进展[J]. *浙江医学*, 2021, 43(21): 2364-2367.  
MA C Q, SUN F C, ZHANG S Z, et al. Research progress on the role of preprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in liver chole-

- terol metabolism[J]. *Zhejiang Med J*, 2021, 43(21): 2364-2367.
- [7] NAVARESE E P, KOLODZIEJCZAK M, WINTER M P, et al. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: the PCSK9-REACT study[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227: 644-649.
- [8] ZHANG S, ZIS O, LY P T, et al. Down-regulation of MIF by NF kappaB under hypoxia accelerated neuronal loss during stroke[J]. *FASEB J*, 2014, 28(10): 4394-4407.
- [9] MILLER E J, LI J, LENG L, et al. Macrophage migration inhibitory factor stimulates AMP-activated protein kinase in the ischaemic heart[J]. *Nature*, 2008, 451(7178): 578-582.
- [10] QI D, HU X, WU X, et al. Cardiac macrophage migration inhibitory factor inhibits JNK pathway activation and injury during ischemia/reperfusion[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12): 3807-3816.
- [11] CHAN W, WHITE D A, WANG X Y, et al. Macrophage migration inhibitory factor for the early prediction of infarct size [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(5): e000226.
- [12] 李文玲. PCSK9 通过肝源性 MIF 对单核/巨噬细胞炎症反应及其脂质吞噬的调控作用[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2023.  
LI W L. Regulation of monocyte/macrophage inflammatory response and its lipid phagocytosis by PCSK9 through liver-derived MIF [D]. Xinjiang: Xinjiang Medical University, 2023.
- [13] 闵轩, 王凯阳, 宁怡, 等. 系统免疫炎症指数与冠心病患者冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. *中国心血管杂志*, 2023, 28(3): 228-233.  
MIN X, WANG K Y, NING Y, et al. Correlation between systemic immune-inflammation index and the degree of coronary artery stenosis in patients with coronary heart disease [J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2023, 28(3): 228-233.
- [14] JI K, WANG X, LI J, et al. Macrophage migration inhibitory factor polymorphism is associated with susceptibility to inflammatory coronary heart disease[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 315174.
- [15] 张楠, 高静, 刘寅, 等. PCSK9 基因 E670G 位点多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病罹病风险及脂代谢的相关性研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(5): 749-754.  
ZHANG N, GAO J, LIU Y, et al. Influence of PCSK9 gene E670G polymorphism on the risk of atherosclerotic coronary heart disease and plasma lipid level[J]. *Chin J Med Genet*, 2017, 34(5): 749-754.
- [16] 朱路, 李华荣, 杨远荣. 心血管疾病的重要靶点 PCSK9 及其抑制剂的研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(5): 469-475.  
ZHU L, LI H R, YANG Y R. Research progress of PCSK9 and its inhibitors-an important target of cardiovascular diseases[J]. *Pract Pharm Clin Remed*, 2022, 25(5): 469-475.
- [17] JI J, WEI X, WAN D, et al. Predictive value of plasma PCSK9 levels for degree of atherosclerosis and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in older adult patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Gen Med*, 2024, 17: 2177-2186.
- [18] GUO S, XIA X D, GU H M, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9 and lipid metabolism [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1276: 137-156.
- [19] WANG Y, FANG D, YANG Q, et al. Interactions between PCSK9 and NLRP3 inflammasome signaling in atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1126823.
- [20] MAKSYMETS T, SOROCHKA-SIRKO M, BONDARENKO O, et al. Analysis the metabolic status of patients with coronary artery disease and nonalcoholic fatty liver disease depending on body mass index [J]. *Wiad Lek*, 2023, 76(1): 41-45.
- [21] DJEKIC D, PINTO R, REPSILBER D, et al. Serum untargeted lipidomic profiling reveals dysfunction of phospholipid metabolism in subclinical coronary artery disease [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2019, 15: 123-135.
- [22] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, KEECH A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [23] SCHWARTZ G G, STEG P G, SZAREK M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107.
- [24] 刘尚奇, 王敦敬, 杨楠, 等. 系统免疫炎症指数与颅内动脉粥样硬化性狭窄的相关性分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(2): 127-132.  
LIU S Q, WANG D J, YANG N, et al. Correlation analysis of systemic immune-inflammation index and intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(2): 127-132.
- [25] 唐锴, 刘磊, 谭震, 等. 外周血衍生炎症标志物 SII 和 SIRI 对急性心肌梗死患者院内不良心血管事件的预测价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(7): 606-612.  
TANG K, LIU L, TAN Z, et al. The predictive value of peripheral blood-derived inflammatory markers SII and SIRI for in-hospital adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction [J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(7): 606-612.
- [26] RIGAZIO CS, MARIZ-PONTE N, PÉREZ CABALLERO E, et al. The combined action of glycoinositolphospholipid from *Trypanosoma cruzi* and macrophage migration inhibitory factor increases proinflammatory mediator production by cardiomyocytes and vascular endothelial cells [J]. *Microb Pathog*, 2022, 173(Pt A): 105881.

(此文编辑 许雪梅)