

血清 PCSK9 水平与 PCI 后冠状动脉病变再进展的关系研究

王兰¹ 叶玉兰² 宁明安¹ 张迪¹ 尚粉青³

(1. 西安市第一医院心内科, 陕西 西安 710002; 2. 西安市高新医院心内科, 陕西 西安 710075; 3. 西安市胸科医院转化医学中心, 陕西 西安 710100)

【摘要】目的 探讨冠状动脉支架植入术后病变再进展与血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 水平的相关性。**方法** 收集 2016 年 1 月—2021 年 1 月西安市第一医院和西安市高新医院收治的冠心病患者并行经皮冠状动脉介入治疗, 于术后 3~5 年因胸痛行冠状动脉造影的患者为研究对象。根据造影结果将患者分为对照组 (36 例) 和观察组 (38 例), 比较两组基线资料, 测定两组患者血清中的 PCSK9 水平, 分析经皮冠状动脉介入治疗后冠状动脉病变再进展与 PCSK9 的相关性。测定患者血清中白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 及单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的水平, 并分析其与 PCSK9 的相关性。人主动脉平滑肌细胞 (SMC) 给予 PCSK9 刺激, 观察 SMC 表型变化及凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1 (LOX-1) 的表达。**结果** 对照组与观察组的血清 PCSK9 水平分别为 (15.02 ± 6.65) ng/mL 和 (26.94 ± 11.41) ng/mL ($P < 0.001$), IL-6 水平分别为 (10.43 ± 2.14) pg/mL 和 (13.71 ± 2.29) pg/mL ($P < 0.001$), TNF- α 水平分别为 (40.94 ± 5.83) pg/mL 和 (46.06 ± 6.32) pg/mL ($P < 0.001$), MCP-1 水平分别为 (67.98 ± 8.78) pg/mL 和 (79.86 ± 6.94) pg/mL ($P < 0.001$)。Pearson 相关性分析显示, 血清 PCSK9 水平与 IL-6、TNF- α 及 MCP-1 呈正相关 ($r = 0.448\ 1, 0.465\ 1$ 和 $0.512\ 5$, 均 $P < 0.01$)。PCSK9 作用于 SMC, 导致 SMC 表型由收缩型向分泌型转换, LOX-1 表达显著增加。**结论** 冠状动脉支架植入术后冠状动脉病变再进展患者血清 PCSK9 及炎症因子水平高于对照组, 血清 PCSK9 水平与冠状动脉支架植入术后冠状动脉病变再进展有关, 这可能主要与 PCSK9 促进 LOX-1 表达增加和导致 SMC 表型转换有关。

【关键词】 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 经皮冠状动脉介入治疗; 炎症因子

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.07.020

Correlation Analysis Between Serum PCSK9 Level and Coronary Artery Pathological Progression After PCI

WANG Lan¹, YE Yulan², NING Ming'an¹, ZHANG Di¹, SHANG Fenqing³

(1. Department of Cardiology, The First Hospital of Xi'an, Xi'an 710002, Shaanxi, China; 2. Department of Cardiology, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an 710075, Shaanxi, China; 3. Translational Medicine Center, Xi'an Chest Hospital, Xi'an 710100, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective To investigate the correlation between serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) level and coronary artery pathological progression after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** The coronary heart disease patients with PCI who underwent coronary angiography because of chest pain between three to five years after PCI were included from January 2016 to January 2021 at Xi'an First Hospital and Xi'an Gaoxin Hospital. Patients were divided into the control group (36 cases) and the observation group (38 cases) according to the angiographics. The baseline data of the two groups were compared, the serum level of PCSK9 in the two groups was detected, and the correlation between the pathological progression of coronary artery after PCI and PCSK9 was analyzed. The levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) were detected, and their correlation with PCSK9 was analyzed. Human aortic smooth muscle cell (SMC) were stimulated with PCSK9 to observe the phenotypic changes of SMC and the expression of oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1). **Results** The serum PCSK9 level of the control group and the observation group were (15.02 ± 6.65) ng/mL and (26.94 ± 11.41) ng/mL respectively ($P < 0.001$), the IL-6 level of the two group were (10.43 ± 2.14) pg/mL and (13.71 ± 2.29) pg/mL respectively ($P < 0.001$), the TNF- α level of the two group were (40.94 ± 5.83) pg/mL and (46.06 ± 6.32) pg/mL respectively ($P < 0.001$), and the MCP-1 level of the two group were (67.98 ± 8.78) pg/mL and (79.86 ± 6.94) pg/mL respectively ($P < 0.001$). Pearson correlation analysis showed that the serum PCSK9 level was positively correlated with IL-6, TNF- α and MCP-1 ($r = 0.448\ 1, r = 0.465\ 1$ and $r = 0.512\ 5$, all $P < 0.01$). PCSK9 acted on SMC, resulting in the transformation of SMC

基金项目: 国家自然科学基金 (81800397); 西安市科技计划项目 [2019114613YX001SF036(2)]; 西安市科技计划项目 [20YXJ003(2)]

通信作者: 尚粉青, E-mail: shangfenqing@163.com

phenotype from contractile to secretory, and the expression of LOX-1 increased significantly. **Conclusion** The level of serum PCSK9 and inflammatory factors in patients with coronary artery pathological progression after PCI were higher than those in the control group, and the level of serum PCSK9 was associated with coronary artery pathological progression after PCI. This may be mainly related to PCSK9 promoting the expression of LOX-1 and leading to the phenotypic transformation of SMC.

【Key words】 Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Percutaneous coronary intervention; Inflammatory factor

近年来,中国经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)开展数量迅猛上升,技术亦得到长足进步,极大地降低了冠心病患者的死亡率。然而临床中发现 PCI 后有不少严格控制危险因素并坚持服药的患者仍发生冠状动脉病变再进展,需再次行 PCI,增加了患者的痛苦和经济负担。目前对于冠状动脉支架植入术后再狭窄的危险因素研究很多,观察期多在术后 1~2 年,而对于术后 3~5 年病变再进展的相关危险因素研究较少,有学者认为新发动脉粥样硬化仍是其本质,而慢性炎症反应是核心因素。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 作为新的炎症相关因子备受关注,它是前蛋白转化酶家族的第 9 个成员,其通过促进肝脏低密度脂蛋白受体溶酶体的降解,降低血浆中低密度脂蛋白的清除率,参与动脉粥样硬化的形成,然而 PCSK9 与 PCI 后冠状动脉病变再进展是否相关成为关注的焦点。本研究旨在探讨血清 PCSK9 与 PCI 后冠状动脉病变再进展的相关性,另设计体外试验对其机制进行初步研究,为 PCI 后冠状动脉病变再进展的预防与治疗提供新思路和新方法。

1 临床研究对象与方法

1.1 研究对象

收集 2016 年 1 月—2021 年 1 月西安市第一医院和西安市高新医院收治的冠心病并行 PCI 以及于术后 3~5 年因心绞痛行冠状动脉造影的患者为研究对象。根据造影结果将患者分为对照组(36 例)和观察组(38 例)。纳入标准:(1)冠状动脉造影提示至少一根血管狭窄 $\geq 70\%$ 并首次成功接受 PCI;(2)于术后 3~5 年因再发心绞痛复查冠状动脉造影者;(3)患者自愿加入本研究。排除标准:(1)既往曾接受过 PCI 或冠状动脉旁路移植术患者;(2)合并结构性心脏病或冠状动脉慢性闭塞病变患者;(3)合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、血液系统疾病伴出血倾向或凝血障碍、消化性溃疡及新发脑血管意外患者;(4)患者拒绝加入本研究。

1.2 PCI 方案

PCI 过程:患者服用拜阿司匹林肠溶片(术前 300 mg,术后每次 100 mg,每天 1 次),同时服用氯吡格雷片(术前 300~600 mg,术后每次 75 mg,每天 1 次)或替格瑞洛片(术前 180 mg,术后每次 90 mg,每

天 2 次),接受肝素钠注射液(术前 3 000 U 动脉穿刺时给药,术中每小时 100 U/kg)治疗,术后上述抗血小板药及他汀类药物(阿托伐他汀钙片,每次 20 mg,每晚 1 次或瑞舒伐他汀钙片,每次 10 mg,每晚 1 次)至少持续服用 1 年。手术操作由导管室冠状动脉介入医师完成,造影结果由两名以上冠状动脉介入医师阅读并分析狭窄程度。

1.3 PCI 后冠状动脉病变再进展的判断标准

(1)与支架相关的冠状动脉病变进展:支架近端和远端 5 mm 内及支架内再次狭窄程度 $\geq 50\%$ 。(2)与支架无关的冠状动脉病变进展:同一支血管支架近端和远端 5 mm 外血管内径狭窄程度 $\geq 50\%$,或不同支血管内径狭窄程度 $\geq 50\%$ 。

1.4 分组标准及资料收集

冠状动脉造影符合上述冠状动脉病变再进展判断标准的为观察组,进展程度小于上述判断标准以及完全正常的为对照组。收集患者以下资料:(1)一般资料:包括年龄、性别、饮酒及吸烟史等。(2)既往病史:包括糖尿病、高血压及心肌梗死。(3)实验室指标:包括血常规及生化指标。

1.5 血液标本的采集与处理

研究对象于复查冠状动脉造影术后第 2 天采集空腹静脉血 5~10 mL(肝素抗凝),1 000 r/min 离心 15 min, -70°C 保存备用。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验测定血清 PCSK9 水平及炎症因子白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)水平,试剂盒由 R&D 公司提供。其他生化指标检测送往西安市第一医院检验科进行检测。

2 细胞培养及实验方法

2.1 材料

人主动脉平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)购自 Sciencell 公司,PCSK9 试剂购自 Novoprotein 公司,PCR 引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)抗体、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)抗体及 β -肌动蛋白抗体购自 Santa Cruz 公司;凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1(lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)抗体购自 Abcam 公司。

蛋白酶抑制剂及磷酸酶抑制剂(德国 Roche 公司), ECL 发光液(Vazyme 公司), Trizol 试剂(Invitrogen 公司), HiScript™ qPCR SuperMix 逆转录试剂盒(Vazyme 公司), PCR DNA 聚合酶(Vazyme 公司), 其余试剂为国产分析纯。实时定量 PCR 仪及梯度 PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司), WB 电泳仪和电泳槽、WB 半干转膜槽(BIO-RAD 公司), 自动洗片机(柯达公司)。

2.2 细胞培养

将在干冰保存中的 SMC 悬液常规解冻及复苏, 以 1×10^5 细胞密度培养于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中, 置于细胞培养箱中, 以 37 °C、5% CO₂ 条件下培养, 倒置显微镜下观察, 当 SMC 达到 90% 融合时, 胰蛋白酶消化进行传代。采用对数生长期细胞进行实验。

2.3 免疫印迹分析

SMC 经磷酸盐缓冲液洗两遍, 加入蛋白裂解液, 冰上裂解 20 min; 液氮冻融 3 次, 4 °C, 12 000 r/min 离心 15 min, 取上清, ABC 法测定蛋白浓度。加入上样缓冲液, 95 °C, 8 min 蛋白变性。10% 的聚丙烯酰胺凝胶电泳(上层胶 30 mA, 30 min; 下层胶 50 mA, 90 min), 转膜(230 mA, 2 h), 5% 的脱脂牛奶(TTBS 配制)封闭 1 h, 孵一抗 4 °C 过夜, TTBS 洗 3 遍, 每遍 5 min; 孵二抗, 室温 1 h; ECL 发光, 自动洗片机洗片。标定标记, 进行扫描和分析。

2.4 实时荧光定量 PCR

六孔板每孔内皮细胞加入 Trizol 试剂 1 mL, 提取 RNA, RNA 浓度采用紫外分光光度计检测。取 2 μg 总 RNA 进行逆转录(参照 HiScript™ qPCR SuperMix

逆转录试剂盒说明书)。逆转录得到的 cDNA 进行实时定量 PCR 反应, 反应体系参照 TaqMan universal PCR Master Mix 说明书。

3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件包进行统计学分析。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较用独立样本 *t* 检验; 计数资料以频数和百分数表示, 组间比较用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关系数进行相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 结果

4.1 对照组与观察组临床资料的比较

对照组和观察组临床特征比较见表 1。两组患者性别、吸烟以及高血压、高脂血症和 2 型糖尿病病史人数所占比例经 χ^2 检验结果显示, 两组患者性别、高血压及高脂血症病史人数所占比例差异均无统计学意义($P > 0.05$), 观察组患者吸烟和 2 型糖尿病病史人数所占比例均明显高于对照组($P < 0.05$)。两组患者年龄、白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、尿素氮、肌酐、胱抑素 C、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、空腹血糖及糖化血红蛋白经独立样本 *t* 检验结果显示, 两组患者年龄以及白细胞、血小板、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、尿素氮、肌酐、胱抑素 C、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、空腹血糖和糖化血红蛋白水平差异均无统计学意义($P > 0.05$), 观察组红细胞及血红蛋白计数均明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 一般资料比较

项目	对照组(<i>n</i> = 36)	观察组(<i>n</i> = 38)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄/岁	65.34 ± 10.25	60.95 ± 10.62	1.770	0.081
男性/[<i>n</i> (%)]	26(68.4)	34(89.5)	1.894	0.058
吸烟/[<i>n</i> (%)]	5(13.9)	21(55.3)	3.726	<0.001
高血压/[<i>n</i> (%)]	22(61.1)	17(44.7)	1.410	0.159
高脂血症/[<i>n</i> (%)]	5(13.9)	6(15.8)	0.230	0.818
2 型糖尿病/[<i>n</i> (%)]	10(26.3)	20(55.6)	2.177	0.030
白细胞/($10^9 \cdot L^{-1}$)	6.54 ± 2.13	6.87 ± 1.39	0.510	0.611
红细胞/($10^{12} \cdot L^{-1}$)	4.25 ± 0.56	4.52 ± 0.47	2.394	0.019
血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$)	131.00 ± 13.83	141.27 ± 13.75	3.060	0.003
血小板/($10^9 \cdot L^{-1}$)	187.53 ± 62.15	174.81 ± 34.50	0.987	0.327
谷草转氨酶/($U \cdot L^{-1}$)	29.26 ± 18.38	25.00 ± 14.05	0.970	0.335
谷丙转氨酶/($U \cdot L^{-1}$)	22.29 ± 8.26	22.73 ± 9.44	1.300	0.198
尿素氮/($mmol \cdot L^{-1}$)	5.59 ± 1.52	5.69 ± 1.97	0.172	0.864
肌酐/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	85.94 ± 10.89	83.37 ± 17.76	0.774	0.441
尿酸/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	329.09 ± 98.16	349.98 ± 93.20	0.931	0.355
胱抑素 C/($mg \cdot L^{-1}$)	0.89 ± 0.21	0.95 ± 0.30	0.815	0.419
总胆固醇/($mmol \cdot L^{-1}$)	3.60 ± 0.97	3.32 ± 0.83	1.304	0.197
甘油三酯/($mmol \cdot L^{-1}$)	1.49 ± 0.89	1.22 ± 0.75	1.390	0.169
高密度脂蛋白/($mmol \cdot L^{-1}$)	1.11 ± 0.67	1.07 ± 0.20	0.858	0.394
低密度脂蛋白/($mmol \cdot L^{-1}$)	2.12 ± 0.79	1.93 ± 0.83	0.723	0.472
空腹血糖/($mmol \cdot L^{-1}$)	6.16 ± 2.39	6.48 ± 2.99	0.740	0.462
糖化血红蛋白/%	7.14 ± 1.92	7.28 ± 2.17	0.246	0.807

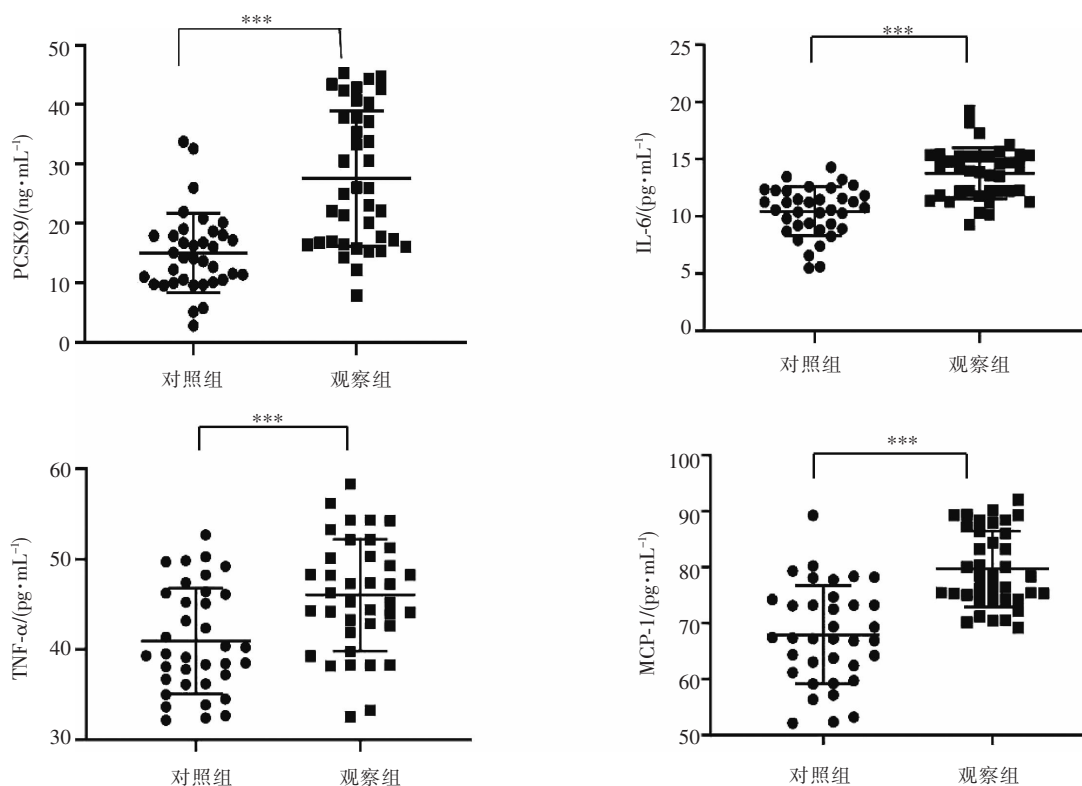
4.2 对照组与观察组 PCSK9 及炎症因子水平比较

两组患者 PCSK9 及炎症因子水平比较见表 2 及图 1。两组患者 PCSK9 及炎症因子水平经独立样本

t 检验结果显示, 观察组 PCSK9 及炎症因子水平均明显高于对照组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 2 两组间 PCSK9 及炎症因子水平比较

项目	对照组 ($n = 36$)	观察组 ($n = 38$)	t 值	P 值
PCSK9/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	15.02 ± 6.65	26.94 ± 11.41	5.737	< 0.001
IL-6/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	10.43 ± 2.14	13.71 ± 2.29	6.549	< 0.001
TNF- α /($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	40.94 ± 5.83	46.06 ± 6.32	3.634	< 0.001
MCP-1/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	67.98 ± 8.78	79.86 ± 6.94	6.450	< 0.001



注: *** 表示与对照组相比, $P < 0.001$ 。

图 1 采用酶联免疫吸附试验检测两组间 PCSK9 及炎症因子的表达水平

4.3 血清 PCSK9 与炎症因子 IL-6、TNF- α 及 MCP-1 的相关性分析

血清 PCSK9 与炎症因子的相关性分析见图 2。对

所有研究对象进行 Pearson 相关性分析结果显示, PCSK9 与炎症因子 IL-6、TNF- α 及 MCP-1 呈明显正相关($r = 0.448\ 1$ 、 $0.465\ 1$ 、 $0.512\ 5$, 均 $P < 0.01$)。

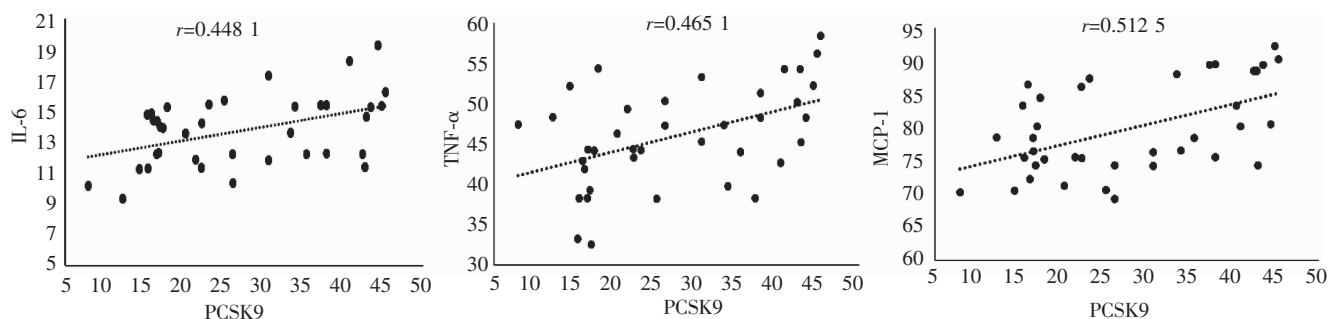


图 2 血清 PCSK9 与炎症因子的相关性分析

4.4 PCSK9 对 SMC 表型变化的影响

分别用不同浓度的 PCSK9($0\ \mu\text{g/mL}$ 、 $0.5\ \mu\text{g/mL}$ 、

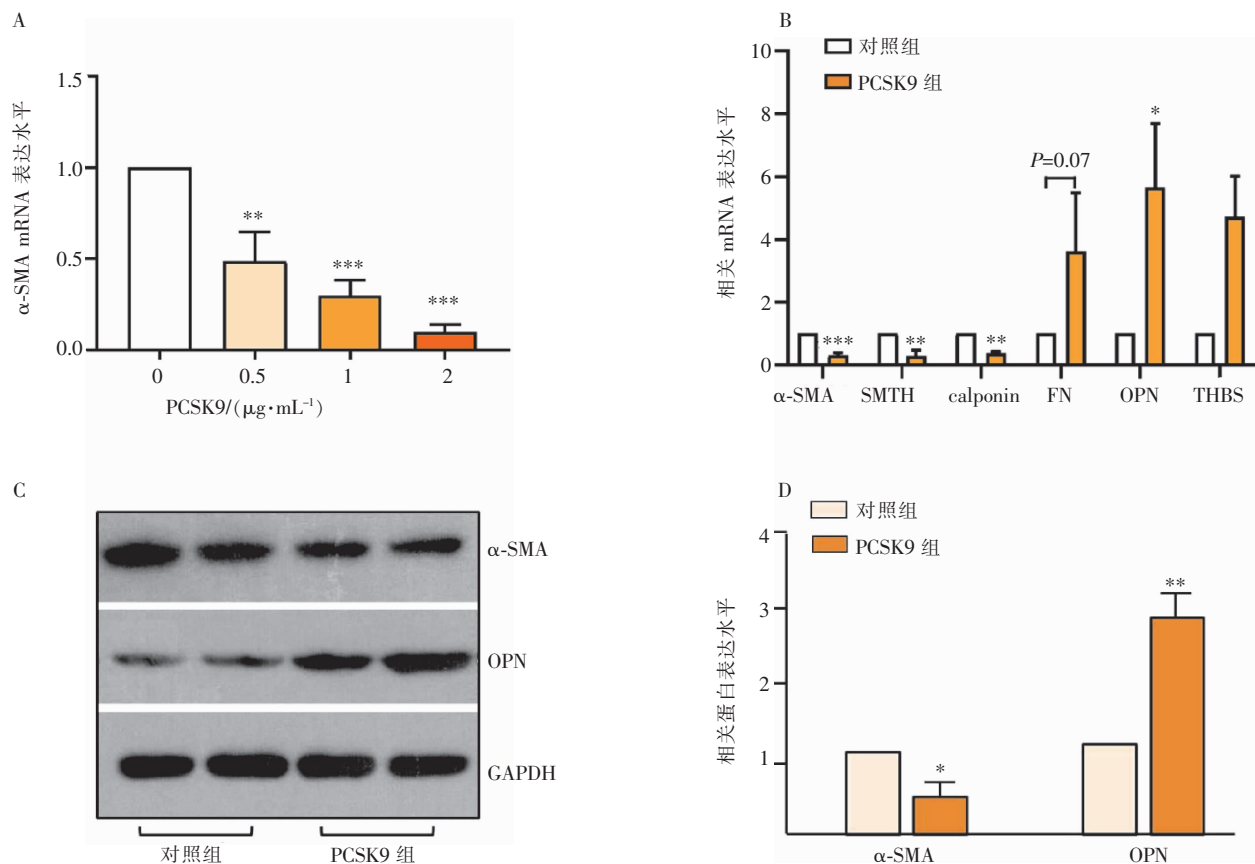
$1\ \mu\text{g/mL}$ 和 $2\ \mu\text{g/mL}$) 刺激内皮细胞 24 h, 实时荧光定量 PCR 结果显示 PCSK9 可显著降低 SMC 中 α -SMA

的 mRNA 表达且呈浓度依赖性(见图 3A)。以 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 PCSK9 作用于内皮细胞 24 h,可见收缩型因子 α -SMA、平滑肌特异性蛋白(smoothelin, SMTH)及调宁蛋白(calponin) mRNA 表达明显减少,而分泌型因子纤维连接蛋白(fibronectin, FN)、OPN、血小板反应蛋白(thrombospondin, THBS) mRNA 表达显著增加(见

图 3B)。免疫印迹结果显示 PCSK9 作用于 SMC,其 α -SMA 表达显著减少,OPN 表达显著增加(见图 3C 和 3D)。

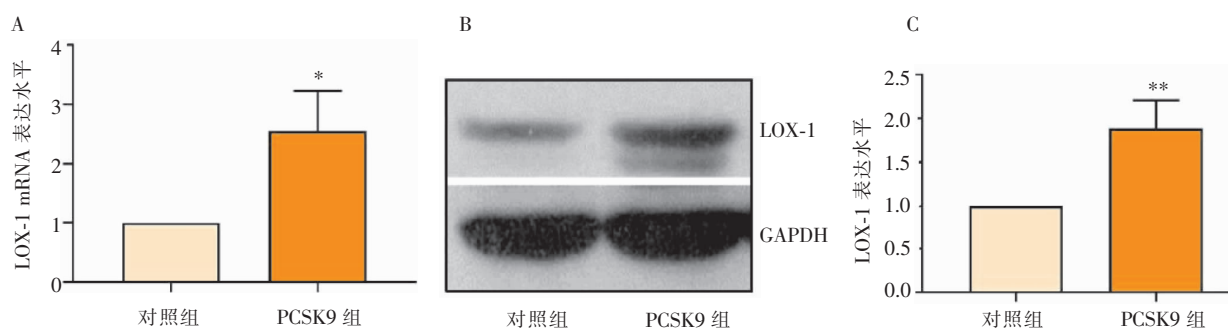
4.5 PCSK9 对 SMC 细胞 LOX-1 表达的影响

PCSK9 作用于 SMC,实时荧光定量 PCR 及免疫印迹结果显示 LOX-1 表达显著增加(见图 4)。



注: * 表示与对照组相比, $P < 0.05$; ** 表示与对照组相比, $P < 0.01$; *** 表示与对照组相比, $P < 0.001$; GAPDH, 3-磷酸甘油醛脱氢酶。

图 3 PCSK9 对 SMC 表型变化的影响



注: * 表示与对照组相比, $P < 0.05$; ** 表示与对照组相比, $P < 0.01$; GAPDH, 3-磷酸甘油醛脱氢酶。

图 4 PCSK9 对 LOX-1 表达的影响

5 讨论

冠状动脉支架植入术后病变再进展是影响冠心病患者预后的重要因素,主要包括支架内再狭窄和支架外其他血管狭窄,通常认为支架内再狭窄是由于内皮损伤和支架机械刺激后启动局部炎症反应,在多种

细胞因子的参与下,血管 SMC 发生异常迁移和增殖,血管内膜增生,管腔直径变小,导致支架内再狭窄^[1],这种过程类似于新发动脉粥样硬化斑块的形成,往往发生在支架植入术后 1~2 年,对于支架植入术后 3 年以上的患者发生病变进展的机制研究报道较少,其部

分与支架内再狭窄形成机制相似,但又不完全一致。受炎症因子与支架内再狭窄呈正相关的报道^[2-3]启示,笔者收集支架植入术后病变再进展患者血清并检测炎症因子,而 PCSK9 作为动脉粥样硬化斑块形成中的促炎因子,其独立于血脂代谢参与炎症反应的重要作用也引起了笔者的关注。

本研究发现观察组血清炎症因子及 PCSK9 水平明显高于对照组,且二者有相关性,提示慢性炎症学说可能也是支架植入术后病变再进展的核心因素。有研究报道 PCSK9 和炎症因子与冠心病患者的相关性^[4-6],说明各种炎症介质和细胞贯穿粥样硬化的始终并形成恶性循环,其部分通过氧化型低密度脂蛋白诱导巨噬细胞中炎症因子的分泌来增强 PCSK9 的表达^[7-8]。Giunzioni 等^[9]又指出脂多糖刺激巨噬细胞中 PCSK9 的表达可增加炎症因子的转录水平,因此可看出 PCSK9 与炎症因子的相关作用加重炎症反应和动脉粥样硬化的形成^[10],这可能也是笔者团队研究中病变再进展患者 PCSK9 及炎症因子高于未进展患者的原因。

除炎症学说外,SMC 表型转化在动脉粥样硬化和支架内再狭窄的形成中发挥重要作用,主要促进了血管内膜增生和血管重塑^[11-13]。为进一步探讨 PCSK9 与支架植入术后病变再进展的机制,笔者进一步设计了细胞实验,主要针对 SMC 表型转化。研究发现 PCSK9 作用于 SMC 后表型由收缩型转化为分泌型,同时 LOX-1 的表达增加,而 LOX-1 作为氧化型低密度脂蛋白的特异性受体参与动脉粥样硬化的形成及斑块的稳定性,因此笔者推测 PCSK9 使 SMC 的表型转化是由 LOX-1 介导完成,后使血管发生病理性重塑导致病变再进展,其中具体机制后期笔者可通过进一步体外实验探讨。

基于 PCSK9 与炎症的相关性并参与动脉粥样硬化的形成,目前临床上对于多支血管病变、慢性闭塞病变以及冠心病规范药物治疗情况下仍发生狭窄的患者尝试应用 PCSK9 抑制剂,除了明显降低血脂水平、延缓血管炎症以及动脉粥样硬化的进展外,对炎症因子水平的降低和其他心血管保护作用也引起关注^[14]。笔者的研究为冠状动脉支架植入术后患者使用 PCSK9 抑制剂而延缓病变再进展提供了理论依据。

本研究尚有一定的局限性,由于样本量偏少,未对冠状动脉病变进展程度进行量化分组,而其是否与 PCSK9 水平有量化关系,后期可进一步扩大样本量来

研究证实。另外本研究是横断面研究,不能确定 PCSK9 与 PCI 后冠状动脉病变再进展的因果关系,很可能是相关炎症因子或存在未知的第三因素同时影响二者的变化。最后 PCSK9 抑制剂是否真正能延缓 PCI 后冠状动脉病变再进展,需下一步的前瞻性临床研究证实,为该类患者的预防及治疗找到新的途径。

参考文献

- [1] de Borst GJ, Moll FL. Regarding "patterns of in-stent restenosis after carotid artery stenting: classification and implications for long term outcome" [J]. *J Vasc Surg*, 2008, 47(6):1379-1380.
- [2] 刘千军,田佳文,曲新凯.老年冠心病患者支架内再狭窄危险因素分析[J]. *老年医学与保健*, 2021, 27(1):76-80.
- [3] 崔少香. PCI 术后支架内再狭窄与血清 TGF- β 1、ET-1 水平及自我管理能力的关系分析[J]. *黑龙江医药*, 2021, 34(3):651-653.
- [4] Li S, Guo YL, Xu RX, 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.
- [5] Zhang Y, Zhu CG, Xu RX, et al. Relation of circulating PCSK9 concentration to fibrinogen in patients with stable coronary artery disease [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(5):494-500.
- [6] Li S, Zhang Y, Xu RX, et al. Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 as a biomarker for the severity of coronary artery disease [J]. *Ann Med*, 2015, 47(5):386-393.
- [7] Cominacini L, Pasini AF, Garbin U, et al. Oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) binding to ox-LDL receptor-1 in endothelial cells induces the activation of NF- κ B through an increased production of intracellular reactive oxygen species [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(17):12633-12638.
- [8] Tang Z, Jiang L, Peng J, et al. PCSK9 siRNA suppresses the inflammatory response induced by oxLDL through inhibition of NF- κ B activation in THP-1-derived macrophages [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(4):931-938.
- [9] Giunzioni I, Tavori H, Covarrubias R, et al. Local effects of human PCSK9 on the atherosclerotic lesion [J]. *J Pathol*, 2016, 238(1):52-62.
- [10] Ding Z, Wang X, Schnackenberg L, et al. Regulation of autophagy and apoptosis in response to ox-LDL in vascular smooth muscle cells, and the modulatory effects of the microRNA hsa-let-7g [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2):1378-1385.
- [11] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9):2045-2051.
- [12] Vengrenyuk Y, Nishi H, Long X, et al. Cholesterol loading reprograms the microRNA-143/145-myocardin axis to convert aortic smooth muscle cells to a dysfunctional macrophage-like phenotype [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(3):535-546.
- [13] Kozinski M, Krzewina-Kowalska A, Kubica J, et al. Percutaneous coronary intervention triggers a systemic inflammatory response in patients treated for in-stent restenosis—Comparison with stable and unstable angina [J]. *Inflamm Res*, 2005, 54(5):187-193.
- [14] Bernelot Moens SJ, Neele AE, Kroon J, et al. PCSK9 monoclonal antibodies reverse the pro-inflammatory profile of monocytes in familial hypercholesterolaemia [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(20):1584-1593.

收稿日期:2021-10-26