

急性心肌梗死患者血浆 PCSK9 水平对临床不良事件发生的预测价值分析

宋倩^a, 张雯^b (延安大学附属医院 a. 检验科; b. 血液免疫科, 陕西延安 716000)

摘要: 目的 探讨急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者血浆前蛋白转化枯草杆菌蛋白酶 9 (PCSK9) 水平对临床不良事件发生的预测价值。方法 选取 2017 年 1 月~2018 年 12 月在延安大学附属医院确诊的急性心肌梗死患者 271 例, 平均年龄 55.1 ± 9.9 岁, 其中男性 172 例 (63.47%), 按出院后第 1 月、3 月、6 月、12 月进行随访, 随访 1 年, 主要随访方式为电话随访和门诊随访, 记录临床不良事件。共 59 例发生临床不良事件 (21.77%)。ROC 曲线结果显示: 血浆 PCSK9 诊断 AMI 患者临床不良事件的最佳预测值为 309.6ng/ml (曲线下面积、敏感度和特异度分别为 0.773, 0.779 和 0.746), 据此将研究对象分为 PCSK9(L) 组 (PCSK < 309.6ng/ml), 共 163 例, 平均年龄 55.1 ± 9.4 岁, 男性 102 例; PCSK9(H) 组 (PCSK \geq 309.6ng/ml), 共 108 例, 平均年龄 54.9 ± 10.6 岁, 男性 70 例。比较 PCSK9(H) 组和 PCSK9(L) 组患者实验室指标血浆 PCSK9、血清总胆固醇 (TCHO)、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)、血糖 (GLU)、年龄、性别、既往史 (吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、高脂血症、冠心病)、入院时 Killip 心功能分级、左心射血分数及临床不良事件发生率。Cox 回归分析血浆 PCSK9 水平对 AMI 患者临床不良事件的预测价值。结果 PCSK9(H) 组和 PCSK9(L) 组血浆 PCSK9 水平为 386 ± 70.31 ng/ml vs 232 ± 53.17 ng/ml, 差异有统计学意义 ($t=24.545$, $P=0.000$), 血清 LDL-C 水平为 2.71 ± 0.62 mmol/L vs 2.19 ± 0.57 mmol/L, 差异有统计学意义 ($t=3.616$, $P=0.037$)。PCSK9(H) 组和 PCSK9(L) 组复合心血管不良事件发生率为 23.15% vs 11.66%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.308$, $P=0.012$), 心力衰竭发生率为 13.89% vs 5.52%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.634$, $P=0.018$)。经 Log Rank 检验: PCSK9(H) 组和 PCSK9(L) 组非复合心血管事件生存率组间差异有统计学意义 ($\chi^2=12.735$, $P=0.007$)。经多因素 Cox 回归分析, 血浆 PCSK9 水平是 AMI 患者复合心血管不良事件及心力衰竭的独立危险因素 (HR=1.507~1.517, 95%CI: 1.218~1.735, 均 $P < 0.05$)。结论 血浆 PCSK9 水平是 AMI 患者临床不良心血管事件的独立危险因素。

关键词: 急性心肌梗死; 前蛋白转化枯草杆菌蛋白酶 9; 复合心血管不良事件; Cox 回归分析

中图分类号: R542.22; R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2020) 03-072-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.03.018

Analysis of the Predictive Value of Plasma PCSK9 Level on Clinical Adverse Events in Patients with Acute Myocardial Infarction

SONG Qian^a, ZHANG Wen^b (a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Hematology and Immunology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Shaanxi Yan'an 716000, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of proprotein convertase subtilisin kexin type9(PCSK9) level on clinical adverse events in patients with acute myocardial infarction(AMI). **Methods** 271 patients with acute myocardial infarction diagnosed in the Affiliated Hospital of Yan'an University from January 2017 to December 2018 were selected, with average age 55.1 ± 9.9 years and 172 cases (63.47%) of men. The patients were followed up for 1 year according to the first month, 3 months, 6 months and 12 months after discharge. The main follow-up methods were telephone follow-up and outpatient follow-up, and clinical adverse events were recorded, 59 cases had clinical adverse events (21.77%). ROC curve results showed that: The optimal predictive value of plasma PCSK9 for the diagnosis of clinical adverse events in AMI patients was 309.6ng/ml (area under the curve was 0.773, sensitivity was 0.779, and specificity was 0.746). Therefore, subjects were divided into PCSK9(L) group (PCSK < 309.6ng/ml, a total of 163 patients, average age 55.1 ± 9.4 years, 102 males) and PCSK9(H) group (PCSK \geq 309.6ng/ml, a total of 108 patients, average age 54.9 ± 10.6 years, 70 males). The laboratory indexes (PCSK9, TCHO, TG, HDL-C, LDL-C, Glu), age, gender, past history (smoking, drinking, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, coronary heart disease) and Killip heart function at admission were compared between PCSK9 (H) group and PCSK9 (L) group classification, left ventricular ejection fraction and incidence of clinical adverse events. Cox regression analysis was carried out to

作者简介: 宋倩 (1986-), 女, 本科, 主管检验师, 专业: 分子生物学, E-mail: 344618684@qq.com。

通讯作者: 张雯 (1988-), 女, E-mail: 329391168@qq.com。

determine the predictive value of PCSK9 in plasma for clinical adverse events in patients with AMI. **Results** The plasma PCSK9 level in PCSK9(H) group and PCSK9(L) group were 386 ± 70.31 ng/ml vs 232 ± 53.17 ng/ml, respectively, with statistically significant differences ($t=24.545$, $P=0.000$), and the serum LDL-c level were 2.71 ± 0.62 mmol/L vs 2.19 ± 0.57 mmol/L, respectively, with statistically significant differences ($t=3.616$, $P=0.037$). The incidence of cardiovascular adverse events in the PCSK9(H) and PCSK9(L) groups were 23.15% vs 11.66%, respectively, with statistically significant differences ($\chi^2=6.308$, $P=0.012$), and the incidence of heart failure were 13.89% vs 5.52%, respectively, with statistically significant differences ($\chi^2=5.634$, $P=0.018$). By Log Rank test, there was a statistically significant difference between the PCSK9(H) group and the PCSK9(L) group in the survival rate of non-complex cardiovascular events ($\chi^2=12.735$, $P=0.007$). By multivariate Cox regression analysis, plasma PCSK9 level was an independent risk factor for combined cardiovascular adverse events and heart failure in AMI patients (HR=1.507~1.517, 95%CI:1.218~1.735, all $P < 0.05$). **Conclusion** Plasma PCSK9 level is an independent risk factor for clinically adverse cardiovascular events in AMI patients.

Keywords: acute myocardial infarction; Proprotein convertase subtilisin kexin type 9; combined cardiovascular adverse events; Cox regression analysis

我国是急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 的高发国家, 并且 AMI 患者预后控制的不理想^[1-2], 脂代谢是 AMI 发病及预后的重要危险因素^[3]。前蛋白转化枯草杆菌蛋白酶 9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9) 是一种丝氨酸蛋白酶, 血液 PCSK9 参与体内脂质代谢的调节反应^[4], 有研究显示, 通过 PCSK9 单克隆抗体抑制血液 PCSK9 水平, 可使 LDL-C 水平降低 60%~70%^[5]。作为脂代谢的调节蛋白, 血浆 PCSK9 水平与心血管疾病预后关系密切^[6]。本研究通过观察 AMI 患者血浆 PCSK9 水平, 对不同 PCSK9 水平 AMI 患者进行随访, 探讨血浆 PCSK9 水平对 AMI 患者临床不良事件的影响, 为临床提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 初步选取 2017 年 1 月~2018 年 12 月在延安大学附属医院确诊的 AMI 患者 1 355 例, 平均年龄 57.2 ± 11.2 岁, 其中男性 804 例, 所有纳入者均符合第 3 版心肌梗死全球定义^[7]。纳入标准: 年龄 ≥ 18 岁 24h 内住院的 AMI 患者。排除标准: ①并发严重心脏病、先天性心脏病、瓣膜病等心脏疾病患者。②严重肝肾功能不全者。③无血浆 PCSK9 检测者。④恶性肿瘤、严重感染等严重全身疾病者。⑤拒绝随访者和失访者。本研究于 2017 年 1 月开始入组, 按出院后第 1 月、3 月、6 月、12 月进行随访, 随访 1 年, 主要随访方式为电话随访和门诊随访, 记录临床不良事件。2019 年 12 月随访结束。经过排除, 最终纳入 271 例患者, 平均年龄 55.1 ± 9.9 岁, 其中男性 172 例, 共 59 例发生临床不良事件 (21.77%)。ROC 曲线结果显示: 血浆 PCSK9 水平诊断 AMI 患者临床不良事件的最佳预测值为 309.6ng/ml (曲线下面积为 0.773, 敏感度为 0.779, 特异度为 0.746)。据此将最终纳入的 271 例患者分为 PCSK9(L) 组 (PCSK < 309.6ng/ml, 共 163 例, 平均年龄 55.1 ± 9.4 岁, 男性 102

例) 和 PCSK9(H) 组 (PCSK ≥ 309.6 ng/ml, 共 108 例, 平均年龄 54.9 ± 10.6 岁, 男性 70 例), 比较 PCSK9(L) 组和 PCSK9(H) 组患者实验室指标 [血浆 PCSK9 和血清总胆固醇 (TCHO)、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)、血糖 (GLU) 水平]、年龄、性别、吸烟、饮酒、既往史 (糖尿病、高血压、高血脂、冠心病)、入院时 Killip 心功能分级、左心射血分数及临床不良事件发生率。本研究经我院伦理委员会审批通过, 入组人群均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 TCHO, TG, HDL-C, LDL-C, GLU 结果使用德国 SIEMENS XPT 全自动生化分析仪及 SIEMENS 原装校准品、试剂进行测定 (TCHO 使用 GHOD-PAP 法测定, TG 使用 GPO-PAP 法测定, HDL-C, LDL-C 使用选择性清除法测定, GLU 使用己糖激酶法测定), 室内质控使用英国 RANDOX 多项生化质控品。血浆 PCSK9 结果使用 Abnova 提供的酶联免疫吸附试验 (ELISA) 进行分析, 室内质控使用 PCSK9 检测试剂盒自带质控。以上项目室内质控及室间质评结果均在控。

1.3 方法

1.3.1 实验室数据检测: 清晨空腹采集患者静脉血, 一管使用促凝管采集 5ml, 另一管使用肝素钠抗凝管采集 5ml。3 000r/min 离心 10min, 分离血清/血浆, 检测血清 TCHO, TG, HDL-C, LDL-C, GLU 水平及血浆 PCSK9 水平。

1.3.2 定义: 主要终点为复合心血管不良事件^[8] (全因死亡、心肌梗死、心力衰竭、再次血运重建)。次要终点包括全因死亡、心肌梗死、心力衰竭、再次血运重建和脑卒中。心肌梗死: 因体征和症状住院诊断的心肌梗死, 包括非致死性心梗死和心肌梗死相关死亡; 心力衰竭: 任何心力衰竭有关住院或死亡。再次血运重建: 经皮冠状动脉介入治疗或

冠状动脉旁路移植手术再次入院或死亡。脑卒中：缺血性或非缺血性脑卒中有关的住院或死亡。高血压：血压 $\geq 140/90$ mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或正在服用降压药。吸烟：既往吸烟 ≥ 1 支/天，持续时间 > 6 个月。高脂血症：TG ≥ 2.26 mmol/L, TC ≥ 6.22 mmol/L, 或 LDL-C ≥ 4.14 mmol/L, 或 HDL-C ≤ 1.04 mmol/L。糖尿病：随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 及糖尿病“三多一少”症状或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L, 口服葡萄糖耐量试验餐后 2h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

1.4 统计学分析 所有数据均采用 SPSS20.0 软件行统计学分析。计量资料经单样本 Kolmogorov-Smirnov 正态检验后，符合正态分布的采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，非正态分布的采用中位数表示 (四分位数间距) [$M (P_{25}, P_{75})$]，组间比较采用秩和检验。计数资料用百分比 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用 ROC 曲线分析血浆 PCSK9 水平对 AMI 患者临床不良事件的诊断价值。绘制 AMI 患者

复合不良心血管事件 Kaplan-Meier 生存曲线，组间比较采用 Log Rank 检验。Cox 比例风险回归模型分析进行单因素和多因素变量分析。经单样本 Kolmogorov-Smirnov 正态检验，PCSK9, TCHO, TG, HDL-C, LDL-C, GLU 均符合正态分布。 $P < 0.05$ 为组间差异有统计学意义。

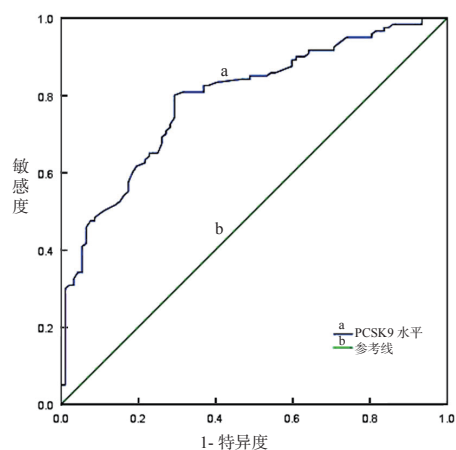


图1 血浆 PCSK9 水平预测 AMI 患者临床不良事件的受试者工作曲线

表1 PCSK9(H) 组和 PCSK9(L) 组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n (%)$]

类别	PCSK9(L) (n=163)	PCSK9(H) (n=108)	t/χ^2	P
年龄 (岁)	55.1 \pm 9.4	54.9 \pm 10.6	2.183	0.519
男性	102 (62.58)	70 (64.81)	0.140	0.708
吸烟	91 (55.83)	76 (70.37)	5.809	0.016
饮酒	71 (43.56)	49 (45.37)	0.086	0.769
糖尿病	8 (4.91)	7 (6.48)	0.308	0.579
高血压	25 (15.34)	19 (17.59)	0.243	0.622
高脂血症	18 (11.04)	14 (12.96)	0.230	0.632
冠心病	93 (57.05)	62 (57.41)	0.003	0.954
入院时 Killip 心功能分级				
I 级	85 (52.15)	47 (43.52)		
II 级	53 (32.52)	18 (16.67)		
III 级	16 (9.82)	37 (34.26)	-2.657	0.008
IV 级	9 (5.52)	6 (6.25)		
溶栓	61 (37.42)	21 (5.55)	0.726	0.394
急诊 PCI	72 (44.17)	46 (42.59)	0.038	0.846
PCSK9 (ng/ml)	232 \pm 53.17	386 \pm 70.31	24.545	0.000
TCHO (mmol/L)	4.26 \pm 0.85	4.53 \pm 0.97	1.662	0.681
TG (mmol/L)	1.17 \pm 0.27	1.13 \pm 0.29	2.013	0.695
HDL-C (mmol/L)	1.21 \pm 0.35	1.25 \pm 0.29	1.055	0.713
LDL-C (mmol/L)	2.19 \pm 0.57	2.71 \pm 0.62	3.616	0.037
空腹 GLU (mmol/L)	5.97 \pm 1.83	6.01 \pm 1.92	4.015	0.726

2 结果

2.1 PCSK9(H)组和PCSK9(L)组患者一般资料比较 见表1,图1。血浆PCSK9对AMI患者临床不良事件的最佳预测值(cut-off值)为309.6ng/ml(曲线下面积为0.773,敏感度为0.779,特异度为0.746)。PCSK9(H)组和PCSK9(L)组血浆PCSK9水平及血清LDL-C水平分别为 $386 \pm 70.31\text{ng/ml}$ vs $232 \pm 53.17\text{ng/ml}$; $2.71 \pm 0.62\text{mmol/L}$ vs $2.19 \pm 0.57\text{mmol/L}$,组间比较差异均有统计学意义($t=24.545, 3.616$,均 $P<0.05$)。PCSK9(H)组和PCSK9(L)组吸烟、Killip心功能分级比较差异有统计学意义($\chi^2/t=5.809, -2.657$,均 $P<0.05$)。

表2 两组患者随访1年的临床不良事件比较[n(%)]

类别	总数(n=271)	PCSK9(L)(n=163)	PCSK9(H)(n=108)	χ^2	P
复合心血管不良事件	40(14.76)	19(11.66)	25(23.15)	6.308	0.012
全因死亡	5(1.84)	3(1.84)	2(1.85)	0.000	0.995
心肌梗死	12(4.42)	7(4.29)	5(4.63)	0.017	0.896
再次血运重建	10(3.69)	5(3.07)	5(4.63)	0.446	0.504
心力衰竭	26(9.59)	9(5.52)	15(13.89)	5.634	0.018
脑卒中	4(1.48)	2(1.23)	2(1.85)	0.174	0.676

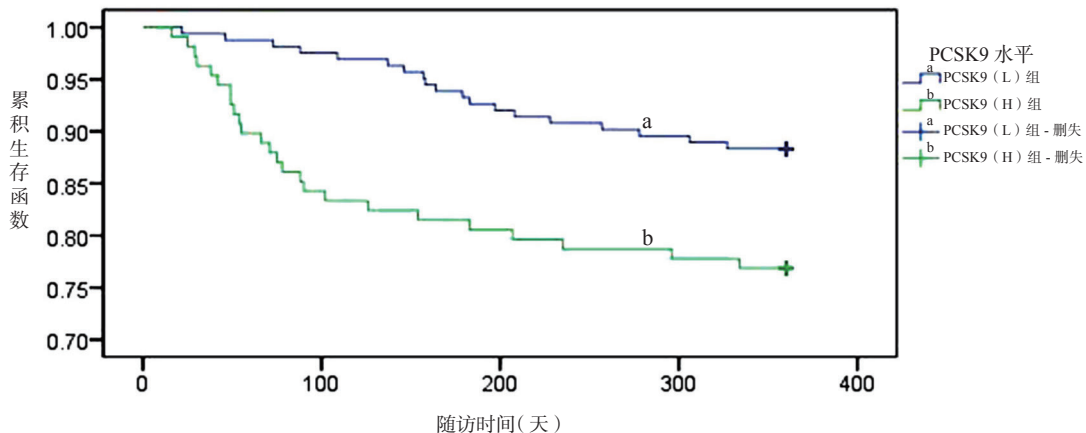


图2 两组患者复合心血管事件Kaplan-Meier生存曲线比较(Log Rank检验, $P=0.007$)

2.3 Cox回归分析 见表3,表4。单因素Cox回归结果显示:血浆PCSK9是AMI患者复合心血管不良事件、全因死亡、再次血运重建及心力衰竭的危险因素($HR=1.352\sim 1.767$, $95\%CI: 1.037\sim 2.196$,均 $P<0.05$)。校正了其他协变量(年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、血脂水平、血糖、冠心病、入院时Killip心功能分级等)后,多因素Cox回归分析结果显示:血浆PCSK9是AMI患者复合心血管不良事件及心力衰竭的独立危险因素($HR=1.507\sim 1.517$, $95\%CI: 1.218\sim 1.735$,均 $P<0.05$)。

2.2 PCSK9(H)组和PCSK9(L)组患者临床不良事件发生率比较 见表2,图2。经过1年的随访,PCSK9(H)组和PCSK9(L)组复合心血管不良事件分别为23.15%和11.66%,差异有统计学意义($\chi^2=6.308, P=0.012$)。PCSK9(H)组和PCSK9(L)组心力衰竭分别为13.89%和5.52%,组间比较差异有统计学意义($\chi^2=5.634, P=0.018$)。其余指标组间比较差异无统计学意义。Kaplan-Meier生存曲线结果显示:PCSK9(H)组和PCSK9(L)组复合心血管事件生存率比较差异有统计学意义(Log Rank检验, $\chi^2=12.735, P=0.007$)。

表3 单因素Cox回归分析PCSK9(H)组相对PCSK9(L)组临床不良事件风险比

类别	PCSK9(L)组 (n=163)	PCSK9(H)组(n=108) HR(95%CI)	P
复合心血管不良事件	1	1.672(1.357~1.902)	0.000
全因死亡	1	1.767(1.408~2.196)	0.002
心肌梗死	1	1.103(0.513~1.728)	0.762
再次血运重建	1	1.352(1.037~1.915)	0.026
心力衰竭	1	1.615(1.296~1.883)	0.000
脑卒中	1	1.216(0.814~1.667)	0.057

表4 多因素 Cox 回归分析 PCSK9(H) 组相对 PCSK9(L) 组临床不良事件风险比

类别	PCSK9(L) 组 (n=163)	PCSK9(H)组(n=108) HR (95% CI)	P
复合心血管不良事件	1	1.517(1.219~1.703)	0.011
全因死亡	1	1.125(0.838~1.392)	0.185
心肌梗死	1	1.007(0.481~1.507)	0.897
再次血运重建	1	1.197(0.826~1.571)	0.069
心力衰竭	1	1.507(1.218~1.735)	0.013
脑卒中	1	0.965(0.538~1.517)	0.796

3 讨论

PCSK9 由 692 个氨基酸残基组成, 属于 kexin 样前转化酶枯草杆菌蛋白酶家族第 9 个成员, 主要表达于小肠、肾脏以及肝脏。中介效应分析结果表明^[10]: PCSK9 水平对冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的影响是通过影响炎症 (约 15%) 和血脂 (约 20%) 实现的。近年来, PCSK9 作为抗动脉粥样硬化和新型调脂靶点受到广泛关注, 其调节脂质的主要机制是: 通过促进低密度脂蛋白受体 (LDLR) 新陈代谢和降解来减少 LDLR 在肝细胞的数量, 从而降低 LDL-C 的水平。有研究显示 PCSK9 单克隆抗体抑制血液 PCSK9 水平, 可使 LDL-C 水平降低 60%~70%^[5], 主要机制是通过抑制血液 PCSK9 水平, 减少 PCSK9 与 LDLR 结合, 降低 LDLR 在溶酶体降解, 促进血液循环中 LDLR 的再循环, 最终减少循环中 LDL-C 水平^[11]。

本研究通过对 271 例 AMI 患者进行 1 年的随访, 发现血浆 PCSK9 水平对 AMI 患者临床不良事件有一定的预测价值 (AUC=0.773, 敏感度为 0.779, 特异度为 0.746), PCSK9(H) 组与 PCSK9(L) 组患者的 LDL-C 水平组间比较差异有统计学意义 ($t=3.616, P<0.037$), 与有关研究相一致^[9]。经过 1 年的随访, 共 40 例 (14.76%) 发生复合心血管不良事件, PCSK9(H) 组和 PCSK9(L) 组比较差异有统计学意义 ($\chi^2=6.308, P=0.012$)。共 26 例 (9.59%) 发生心力衰竭, PCSK9(H) 组和 PCSK9(L) 组比较差异有统计学意义 ($\chi^2=5.634, P=0.018$), 通过构建 PCSK9(H) 组和 PCSK9(L) 组患者 Kaplan-Meier 生存曲线, 经 Log Rank 检验, PCSK9(H) 组和 PCSK9(L) 组 1 年非复合心血管事件生存率比较组间差异有统计学意义 ($\chi^2=12.735, P=0.007$), 表明血浆 PCSK9 水平与 AMI 患者临床不良事件发生率有关。研究发现^[11-12] 使用 PCSK9 单克隆抗体抑制血液 PCSK9 活性, 可减少心血管不良事件的发生。GENCER 等^[5] 研究结果显示: 高 PCSK9 水平不能

预测 ACS 患者 1 年内的病死率。张闻多^[13] 等研究结果显示 AMI 患者血浆 PCSK9 水平显著升高, 但是与住院期间死亡及出院 1 个月内再入院及心绞痛发作无相关性。

经单因素 Cox 回归分析, 血浆 PCSK9 水平是 AMI 患者复合心血管不良事件、全因死亡、再次血运重建及心力衰竭的危险因素 (均 $P<0.05$)。校正了其他协变量 (年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、血脂水平、血糖、冠心病、入院时 Killip 心功能分级等) 后, 经多因素 Cox 回归分析, 发现血浆 PCSK9 水平是 AMI 患者组复合心血管不良事件及心力衰竭的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。国内一项利用全国多中心急性心肌梗死前瞻研究队列 (China PEACE-prospective AMI) 生物样本, 关于急性期血浆 PCSK9 水平与再发心血管事件相关性的研究结果显示^[14]: 未发现急性期 PCSK9 水平对 AMI 患者 1 年内再发生 CV 事件的预测价值。本实验研究结果与以上几项研究^[5,13-14] 结果不一致, 分析原因可能与研究对象的地域差异、生活习性、样本量的大小、研究方法的设计等有关。

总之, 本实验研究结果显示, 血浆 PCSK9 水平是 AMI 患者发生临床不良事件的独立危险因素。本研究的不足之处在于以本单位患者为中心进行研究, 研究对象存在区域局限性, 只能反映本地区的情况, 并且纳入的样本量较少, 研究结果需要和大样本量、多区域实验结果进行验证。

参考文献:

- [1] 郑昕, 白雪珂, 王斌, 等. 中国中西部城市医院经皮冠状动脉介入治疗十年趋势 --China PEACE 回顾性 CathPCI 研究结果 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31 (5): 426-431.
ZHENG Xin, BAI Xueke, WANG Bin, et al. Ten year trend of percutaneous coronary intervention in central western urban hospitals in China -- Results from China PEACE retrospective CathPCI study [J]. Chinese Circulation Journal, 2016, 31 (5): 426-431.
- [2] LI Jing, LI Xi, WANG Qing, et al. ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2011 (the China PEACE-Retrospective Acute Myocardial Infarction Study): a retrospective analysis of hospital data[J]. Lancet, 2015, 385 (9966): 441-451.
- [3] 程俊杰, 李静, 梁西强, 等. 非高密度脂蛋白胆固醇与冠心病患者心功能分级的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(3):43-47.
CHENG Junjie, LI Jing, LIANG Xiqiang, et al. Correlation between non-high density lipoprotein cholesterol and cardiac function in patients with coronary heart disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(3):43-47.
- [4] 罗聪聪, 鲍春荣, 何斌. 前蛋白转化酶枯草溶菌

- 素9单克隆抗体治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的临床研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2018, 38(3): 339-342.
- LUO Congcong, BAO Chunrong, HE Bin. Clinical advances in monoclonal antibody against pcsk9 for coronary atherosclerotic heart disease[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science), 2018, 38(3): 339-342.
- [5] GENCER B, MONTECUCCO F, NANCHEN D, et al. Prognostic value of PCSK9 levels in patients with acute coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2016, 37(6): 546-553.
- [6] LI Jianjun, LI Sha, ZHANG Yan, et al. Proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9, C-reactive protein, coronary severity, and outcomes in patients with stable coronary artery disease: a prospective observational cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(52): e2426.
- [7] MENDIS S, THYGESEN K, KUULASMAA K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision[J]. Int J Epidemiol, 2011, 40(11): 139-146.
- [8] 陈静, 王文尧, 王思远, 等. 甲状腺功能异常对急性心肌梗死患者预后的影响[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(5): 461-466.
- CHEN Jing, WANG Wenyao, WANG Siyuan, et al. Prognostic value of thyroid dysfunction of patients with acute myocardial infarction [J]. Chinese Circulation Journal, 2019, 34(5): 461-466.
- [9] DUBUC G, TREMBLAY M, PARE G, et al. A new method for measurement of total plasma PCSK9: clinical applications[J]. J Lipid Res, 2010, 51(1): 140-149.
- [10] LI Sha, ZHANG Yan, XU Ruixia, 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.
- [11] 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.
- [12] RIDKER P M, REVKIN J, AMARENCO P, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients[J]. N Engl J Med, 2017, 376(16): 1527-1539.
- [13] 张闻多, 张永勇, 于雪, 等. 急性心肌梗死患者血浆前蛋白转化酶枯草溶菌素9水平的动态变化及临床意义[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(8): 895-898.
- ZHANG Wenduo, ZHANG Yongyong, YU Xue, et al. The changes and value of serum PCSK9 in patients with acute myocardial infarction [J]. Chinese Journal for Clinicians, 2018, 46(8): 895-898.
- [14] 高岩, 张海波, 侯丽波, 等. 未行再灌注治疗的急性心肌梗死患者血浆 PCSK9 水平对1年内心血管事件再发的预测价值[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(35): 2750-2755.
- GAO Yan, ZHANG Haibo, HOU Libo, et al. Predictive value of plasma PCSK9 level in acute myocardial infarction patients without reperfusion therapy for recurrence of cardiovascular events within 1 year [J]. Natl Med J China, 2019, 99(35): 2750-2755.
- 收稿日期: 2020-02-24
修回日期: 2020-03-06

(上接 71 页)

- [7] 程国隆, 宋荣. 男性无精子症患者血清生殖激素水平与睾丸生精功能的相关性分析[J]. 中国当代医药, 2017, 24(10): 36-38.
- CHENG Guolong, SONG Rong. Correlation analysis of serum reproductive hormone levels and testicular spermatogenic function of male patients with azoospermia [J]. China Modern Medicine, 2017, 24(10): 36-38.
- [8] 朱红芬, 齐涵沁, 朱航. 无精子症患者外周血染色体核型和生殖激素水平分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(2): 62-63, 33.
- ZHU Hongfen, QI Hanqin, ZHU Hang. No sperm in patients with peripheral blood chromosome karyotype and reproductive hormone level analysis[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2017, 25(2): 62-63, 33.
- [9] 宋明哲, 叶丽君, 尹彪, 等. 精浆和血清生殖激素与精液质量的关系[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(4): 341-346.
- SONG Mingzhe, YE Lijun, YIN Biao, et al. Relationship between reproductive hormone in semen or seminal plasma and serum quality[J]. Journal of Reproductive Medicine, 2016, 25(4): 341-346.
- [10] 白双勇, 王莉, 章晓梅, 等. 雌二醇与男性精液质量关系研究[J]. 云南医药, 2018, 39(3): 196-199.
- BAI Shuangyong, WANG Li, ZHANG Xiaomei, et al. Correlation between anti-mullerian hormone in serum and sex hormone sperm parameters [J]. Medicine and Pharmacy of Yunnan, 2018, 39(3): 196-199.
- [11] CORREIA S, CARDOSO H J, CAVACO J E, et al. Oestrogens as apoptosis regulators in mammalian testis: angels or devils [J]. Expert Rev Mol Med, 2015, 17:e2.
- [12] 文春蓉, 杨鹏. 男性不育患者精液常规参数与生殖激素的关系[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(13): 1989-1990, 1993.
- WEN Chunrong, YANG Peng. Relationship between semen routine parameters with reproductive hormones in male infertility patients[J]. Journal of Modern Medicine & Health, 2016, 32(13), 1989-1990, 1993.
- [13] SAAD F, DOROS G, HAIDER K S, et al. Hypogonadal men with moderate-to-severe lower urinary tract symptoms have a more severe cardiometabolic risk profile and benefit more from testosterone therapy than men with mild lower urinary tract symptoms[J]. Investigative and Clinical Urology, 2018, 59(6): 399-409.
- 收稿日期: 2020-01-02
修回日期: 2020-01-16