

多囊卵巢综合征患者血清前蛋白转化酶枯草溶菌素9表达水平与糖脂代谢及胰岛素抵抗的相关性研究

郭晓莉^{1a}, 惠晶^{1b}, 惠慧² (1. 延安市人民医院 a. 妇产科一病区; b. 妇产科二病区, 陕西延安 716000; 2. 延安市中医医院妇科, 陕西延安 716000)

摘要: 目的 探讨血清前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)与多囊卵巢综合征(PCOS)患者糖脂代谢和胰岛素抵抗(IR)的关系。方法 选取2019年6月~2021年8月延安市人民医院收治的初诊PCOS患者154例作为PCOS组,采用稳态模型计算患者的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),将HOMA-IR<2.69者纳入到非IR组($n=62$),HOMA-IR ≥ 2.69 者纳入到IR组($n=92$)。另选取同期延安市人民医院体检结果为正常的健康志愿者50例作为对照组。采用酶联免疫试剂盒检测血清PCSK9的水平。比较所有研究对象的性激素指标以及糖脂代谢指标差异。Pearson相关分析PCOS患者血清PCSK9与糖脂代谢指标及性激素指标的关系;多因素Logistics回归分析PCOS患者并发IR的影响因素。结果 PCOS组血清PCSK9($292.57 \pm 42.31 \text{ ng/ml}$)高于对照组($226.94 \pm 20.18 \text{ ng/ml}$),差异具有统计学意义($t=10.379, P<0.001$)。IR组患者血清PCSK9($324.51 \pm 50.33 \text{ ng/ml}$)高于非IR组($245.18 \pm 40.16 \text{ ng/ml}$),差异具有统计学意义($t=10.379, P<0.001$)。Pearson分析显示,PCOS患者血清PCSK9与LH,空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR,LDL-C,TC和TG均呈正相关($r=0.302 \sim 0.684$,均 $P<0.05$)。经多因素Logistic回归分析显示,空腹血糖、空腹胰岛素和血清PCSK9均是PCOS患者并发IR的影响因素(Wald $\chi^2=8.501, 8.024, 7.886$,均 $P<0.05$)。结论 PCSK9在PCOS患者血清中呈异常高表达,且其表达水平与患者的糖脂代谢以及IR情况密切相关。

关键词: 多囊卵巢综合征; 前蛋白转化酶枯草溶菌素9; 胰岛素抵抗; 糖脂代谢

中图分类号: R711.75; R446.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2025)02-156-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.029

Study on the Correlation between Serum Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 and Glucose and Lipid Metabolism and Insulin Resistance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

GUO Xiaoli^{1a}, HUI Jing^{1b}, HUI Hui² (1a. Department of Obstetrics and Gynecology; 1b. the Second Ward of Obstetrics and Gynecology, Yan'an People's Hospital, Shaanxi Yan'an 716000, China; 2. Department of Gynecology, Yan'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Yan'an 716000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and glucose and lipid metabolism and insulin resistance (IR) in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** 154 newly diagnosed PCOS patients admitted to Yan'an People's Hospital from June 2019 to August 2021 were selected as the PCOS group. The homeostasis model assessment of insulin resistance index (HOMA-IR) of patients, those with HOMA-IR<2.69 were included in the non IR group ($n=62$), and those with HOMA-IR ≥ 2.69 were included in the IR group ($n=92$). Another 50 healthy volunteers with normal physical examination results were selected as the control group. The level of serum PCSK9 was detected by ELISA kit. The sex hormone indexes and glucose lipid metabolism indexes of all subjects were compared. The relationship between serum PCSK9, glucose and lipid metabolism indexes, and sex hormone indexes in PCOS patients were analyzed by Pearson correlation. The factors influencing IR in PCOS patients were analyzed using binary logistics regression. **Results** Serum PCSK9 in PCOS group($292.57 \pm 42.31 \text{ ng/ml}$) was higher than that in control group ($226.94 \pm 20.18 \text{ ng/ml}$), the difference was statistically significant ($t=10.379, P<0.001$). Serum PCSK9 in IR group($324.51 \pm 50.33 \text{ ng/ml}$) was higher than that in non-IR group ($245.18 \pm 40.16 \text{ ng/ml}$), the difference was statistically significant ($t=10.379, P<0.001$). Pearson analysis showed that serum PCSK9 of PCOS patients was positively correlated with LH, fasting blood glucose, fasting insulin, HOMA-IR, LDL-C, total cholesterol, and triglyceride ($r=0.302 \sim 0.684$, all $P<0.05$). Multivariate Logsitic regression analysis showed that

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划(2018JQ2043)。

作者简介: 郭晓莉(1987-),女,本科,主治医师,研究方向: 多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症、妊娠期糖尿病, E-mail: guoxiaoli1698@163.com。

通讯作者: 惠慧(1990-),女,本科,主治医师,研究方向: 妇产科常见病的诊疗, E-mail: 664381360@qq.com。

fasting blood glucose, fasting insulin and serum PCSK9 were the influencing factors of IR in PCOS patients (Wald $\chi^2=8.501, 8.024, 7.886$, all $P < 0.05$). **Conclusion** PCSK9 is abnormally high expressed in serum of PCOS patients, and its expression level is closely related to the glucose and lipid metabolism and IR status of patients.

Keywords: polycystic ovary syndrome; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; insulin resistance; glucose and lipid metabolism

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是导致育龄期女性受孕困难的常见疾病, 患者主要表现为多毛、月经异常、高雄激素血症等, 对女性的身心健康造成严重的影响^[1]。胰岛素抵抗 (IR) 是指机体对胰岛素的敏感性出现病理性下降, 据统计约有 50% ~ 70% 的 PCOS 患者伴随着 IR^[2], 这类患者普遍会出现糖脂代谢紊乱, 会导致妊娠期糖尿病的发病风险增加, 此外 IR 的存在还会破坏窦卵泡的发育, 进一步影响 PCOS 患者受孕^[3]。目前 PCOS 患者发生 IR 的具体机制尚未完全阐明, 探究改善 PCOS 患者 IR 程度的分子机制对 PCOS 的防治具有重要意义。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 在糖尿病、慢性心力衰竭等多种代谢性疾病中异常表达^[4-5]。且有研究显示^[6], PCSK9 的表达水平与糖尿病患者的稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 呈正相关, 提示 PCSK9 可能参与了 IR 的发生、发展。然而目前 PCSK9 与 PCOS 相关的研究鲜见, 两者关系尚不清楚。本研究旨在探讨 PCOS 患者血清 PCSK9 的表达及其与糖脂代谢和 IR 的关系, 以期为临床提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 6 月 ~ 2021 年 8 月延安市人民医院收治的初诊 PCOS 患者 154 例作为 PCOS 组, 纳入标准: ① PCOS 诊断符合《多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识》中相关标准; ② 临床资料完整, 自愿参与本次研究。排除标准: ① 并发有库欣综合征等可导致雄激素分泌异常的疾病; ② 近 1 个月内有服用过糖皮质激素、避孕药者; ③ 并发有其他卵巢疾病; ④ 并发有严重肝、肾、肺等重要脏器功能障碍者; ⑤ 并发免疫系统疾病、精神系统疾病、血液系统疾病者; ⑥ 并发有甲状腺疾病、糖尿病等内分泌疾病。另选取同期延安市人民医院体检结果为正常, 且年龄和体质量指数 (BMI) 相匹配的健康志愿者 50 例作为对照组。PCOS 组患者年龄 28.52 ± 3.93 岁, BMI $23.76 \pm 1.52 \text{ kg/m}^2$, 收缩压 119.32 ± 14.25 mmHg, 舒张压 72.54 ± 10.38 mmHg。对照组年龄 27.98 ± 3.87 岁, BMI $23.54 \pm 1.26 \text{ kg/m}^2$, 收缩压 117.68 ± 13.45 mmHg, 舒张压 71.87 ± 10.16 mmHg。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义 ($t=0.847, 0.925, 0.717, 0.399$, 均 $P > 0.05$)。所

有研究对象对本研究的内容知情同意, 且经医院伦理委员会批准 (20190048)。

1.2 仪器与试剂 PCSK9 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测试剂盒 (上海联迈生物工程有限公司), 全自动生化分析仪 (BS-350S 型) 及配套检测试剂 (杭州迈瑞医疗科技有限公司)。试剂质控品批号: 20190703, 20190911, 20200104, 20200522, 20200813, 20201114, 20210306, 20210711。

1.3 方法 询问所有研究对象的月经情况, 月经周期不规律者于 B 超检查未见优势卵泡时进行采血, 月经周期规律者于月经周期第 3 ~ 5 天的清晨进行采血。均收集空腹静脉血 5ml, 3 000r/min 离心 10min, 离心半径 8cm, 离心完成后提取上层血清。采用 ELISA 法检测血清 PCSK9 的水平。另检测患者卵泡刺激素 (FSH)、催乳素 (prolactin, PRL)、促黄体生成素 (LH)、空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 等性激素指标以及糖脂代谢指标。采用稳态模型计算 HOMA-IR, $\text{HOMA-IR} = \text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖} / 22.5$ 。根据 HOMA-IR 数值进行分组, 将 $\text{HOMA-IR} < 2.69$ 者纳入到非 IR 组 ($n=62$), 将 $\text{HOMA-IR} \geq 2.69$ 者纳入到 IR 组 ($n=92$)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS22.0 对数据进行分析, 计量资料均符合正态分布, 采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 采用 Pearson 相关性分析 PCOS 患者血清 PCSK9 与性激素指标以及糖脂代谢指标的相关性; 采用多因素 Logistics 回归分析 PCOS 患者并发 IR 的影响因素。检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 对照组与 PCOS 组患者血清 PCSK9, 糖脂代谢指标以及性激素指标比较 见表 1。与对照组相比, PCOS 组患者的 PRL, LH, FBG, FINS, HOMA-IR, LDL-C, TC, TG 以及血清 PCSK9 升高, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 二组患者的 FSH 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 非 IR 组与 IR 组患者血清 PCSK9, 糖脂代谢指标以及性激素指标比较 见表 2。非 IR 组和 IR 组患者的 FSH, PRL, LH, TC 比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$); IR 组患者的 FBG, FINS, LDL-C, TG 以及血清 PCSK9 均高于非 IR 组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表1 对照组与PCOS组患者血清PCSK9, 糖脂代谢指标以及性激素指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=50)	PCOS组 (n=154)	t值	P值
FSH (IU/L)	5.27 ± 1.41	5.41 ± 1.53	0.573	0.567
PRL (mIU/L)	325.13 ± 61.79	361.94 ± 88.23	2.738	0.007
LH (mIU/ml)	7.68 ± 2.42	10.35 ± 2.57	6.472	< 0.001
FBG (mmol/L)	4.93 ± 0.54	5.34 ± 0.68	3.882	< 0.001
FINS (μU/ml)	8.54 ± 2.37	14.59 ± 4.05	10.011	< 0.001
HOMA-IR	1.87 ± 0.71	3.46 ± 1.04	10.067	< 0.001
LDL-C (mmol/L)	2.34 ± 0.42	2.97 ± 0.54	7.538	< 0.001
TC (mmol/L)	3.96 ± 0.52	4.64 ± 0.71	6.246	< 0.001
TG (mmol/L)	1.48 ± 0.36	1.96 ± 0.43	7.121	< 0.001
PCSK9 (ng/ml)	226.94 ± 20.18	292.57 ± 42.31	10.572	< 0.001

表2 非IR组与IR组患者血清PCSK9, 糖脂代谢指标以及性激素指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	IR组 (n=92)	非IR组 (n=62)	t值	P值
FSH (IU/L)	5.47 ± 1.61	5.32 ± 1.50	0.583	0.561
PRL (mIU/L)	372.56 ± 90.32	346.18 ± 81.76	1.846	0.067
LH (mIU/ml)	10.43 ± 2.68	10.23 ± 2.42	0.472	0.638
FBG (mmol/L)	5.63 ± 0.74	4.91 ± 0.63	6.278	< 0.001
FINS (μU/ml)	16.54 ± 4.31	11.70 ± 3.54	7.330	< 0.001
LDL-C (mmol/L)	3.21 ± 0.56	2.61 ± 0.49	6.851	< 0.001
TC (mmol/L)	4.71 ± 0.72	4.54 ± 0.68	1.469	0.144
TG (mmol/L)	2.11 ± 0.46	1.74 ± 0.39	5.197	< 0.001
PCSK9 (ng/ml)	324.51 ± 50.33	245.18 ± 40.16	10.379	< 0.001

2.3 PCOS患者血清PCSK9与糖脂代谢指标以及性激素指标的相关性分析 经Pearson分析显示, PCOS患者血清PCSK9与LH, FBG, FINS, HOMA-IR, LDL-C, TC, TG均呈正相关 ($r=0.302, 0.458, 0.446, 0.547, 0.684, 0.408, 0.412$, 均 $P < 0.05$), 与FSH, PRL无明显的相关性 ($r=0.073, 0.104$, 均 $P > 0.05$)。

2.4 PCOS患者并发IR的影响因素分析 见表3。纳入2.2中存在差异的FBG, FINS, LDL-C, TG及PCSK9作为自变量, PCOS患者并发IR情况为因变量 (并发=1, 未并发=0)。经多因素Logistic回归方程分析显示, FBG, FINS及血清PCSK9均是PCOS患者并发IR的影响因素 (均 $P < 0.05$)。

表3 PCOS患者并发IR的影响因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 95%CI
FBG	0.726	0.249	8.501	0.004	2.067	1.269 ~ 3.367
FINS	0.813	0.287	8.024	0.005	2.255	1.285 ~ 3.957
PCSK9	0.542	0.193	7.886	0.005	1.719	1.178 ~ 2.510

3 讨论

PCOS是女性较为多见的内分泌疾病, 以鹿特丹标准为诊断标准时, 我国PCOS的发病率在6.0%左右, 欧美地区为8.3% ~ 9.13%^[7]。PCOS除了影响育龄期女性的排卵功能外, 还会增加后期糖尿

病、代谢综合征、心血管疾病等疾病的发病风险^[8], 因此对该病进行积极有效的干预对患者的身心健康有重要的意义。本研究结果发现, PCOS组患者的PRL, LH, FBG, FINS, HOMA-IR, LDL-C, TC, TG均高于对照组, 表明与健康女性相比, PCOS患者普遍存在明显的糖脂代谢以及性激素异常, 这与杨丹等^[9]的研究结果一致。此外, IR组患者的FBG, FINS, LDL-C, TG均高于非IR组, 提示存在IR的患者更容易发生糖脂代谢异常。PCOS患者出现IR后对胰岛素的生物利用度降低, 导致机体血糖浓度上升, 同时代偿性分泌更多的胰岛素来调控血糖, 进而导致FBG和FINS的浓度升高, 导致糖代谢紊乱^[10]。另一方面, IR会增加肝脏LDL-C, TG的合成分泌, 因此并发IR的PCOS患者更容易发生脂代谢异常^[11]。

PCSK9基因位于人染色体1p3.32, 其编码的蛋白主要负责降低肝细胞表面LDL受体的密度, 从而增加LDL-C水平^[12]。本研究结果显示, PCOS组患者血清PCSK9高于对照组, 提示PCOS患者血清PCSK9水平呈异常高表达, 这与BIZÓN等^[13]的研究结果一致。基础研究显示, PCOS模型小鼠的血清PCSK9水平明显高于空白对照组, 且PCOS小鼠肝脏和卵巢PCSK9 mRNA和蛋白水平均显著升高^[14]。本研究结果发现, IR组患者的血清PCSK9水平高于非IR组, 且血清PCSK9是PCOS患者并发IR的影响因素, 这提示PCOS患者的血清PCSK9表达情况与IR密切相关。有研究发现, 在胰岛素缺乏的小鼠模型肝脏内PCSK9 mRNA以及血浆PCSK9均呈异常低表达, 而注射胰岛素使得体内胰岛素水平升高后, 小鼠肝脏内PCSK9 mRNA以及血浆PCSK9的表达水平均明显上升^[15]。机体的炎症反应是促进IR的重要机制, 内皮细胞中的炎症反应可促进PCSK9的表达, 且在抑制PCSK9水平之后, 炎症反应也会得到明显的改善^[16], 可见PCSK9具有一定的促炎作用, 这可能是其参与IR的作用机制之一。HAMAMURA等^[6]纳入了674例普通体检人群, 分析发现人群血清PCSK9水平与HOMA-IR独立相关。此外, 还有研究发现2型糖尿病和妊娠期糖尿病患者血清PCSK9与HOMA-IR呈明显的正相关^[6, 17]。本研究通过相关性分析发现, PCOS患者血清PCSK9与FBG, FINS, HOMA-IR, LDL-C, TC, TG均呈正相关, 这进一步提示PCSK9与患者的糖脂代谢以及IR情况密切相关。LDL-C与其受体结合进入肝细胞后会被肝细胞降解, 而PCSK9可降解肝细胞表面的LDL-C受体, 进而导致LDL-C无法与其受体结合, 从而减少了肝细胞降解LDL-C的数量, 因此

会导致机体内 LDL-C 水平升高^[18]。研究显示,在抑制 PCSK9 表达后 PCOS 模型小鼠肝脏和卵巢的 LDL-C 受体表达明显增加,模型小鼠的脂代谢紊乱情况明显改善^[14]。在糖代谢方面,PCSK9 可能主要通过促进机体的 IR 程度影响血糖以及胰岛素水平。FENG 等^[19]的研究显示,2 型糖尿病患者血清 PCSK9 与血糖水平呈正相关,且在校正 LDL-C 等因素后依然存在明显的相关性。另有研究发现,PCOS 小鼠血清和卵巢 PCSK9 蛋白水平显著升高,与血清 LDL-C 和 TC 呈正相关,经过 PCSK9 抑制剂阿莫罗布单抗 (Alirocumab) 干预后,LDL 受体 (LDLR) 表达明显增加,脂代谢紊乱和卵巢形态和功能明显改善^[14]。此外,在高脂肪饮食诱导的 PCOS 小鼠中,甾醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding protein, SREBP) 抑制剂 fatostain 可以减少 PCSK9 表达,改善 PCOS 模型小鼠的高脂血症并改善卵泡发育,提示 PCSK9 可能成为诊断和治疗 PCOS 的潜在靶点^[20]。

综上所述,PCSK9 在 PCOS 患者血清呈异常高表达,且其表达水平与患者的糖脂代谢密切相关,高水平的 PCSK9 是 PCOS 患者并发 IR 的危险因素。PCSK9 有潜力成为 PCOS 的新型生物标志物。本研究受研究时限和人力所限,纳入的病例数较少,且未对 PCSK9 在 PCOS 患者辅助诊断、评估治疗效果等方面的应用价值进行分析,后续的研究将对以上几点进行进一步的完善。

参考文献:

- [1] JOHAM A E, NORMAN R J, STENER-VICTORIN E, et al. Polycystic ovary syndrome[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(9): 668-680.
- [2] ORTIZ-FLORES A E, LUQUE-RAMÍREZ M, ESCOBAR-MORREALE H F. Polycystic ovary syndrome in adult women [J]. *Medicina Clínica (Barc)*, 2019, 152(11): 450-457.
- [3] HE Fangfang, LI Yumei. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review[J]. *Journal of Ovarian Research*, 2020, 13(1): 73.
- [4] WU Naqiong, SHI Huiwei, LI Jianjun. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and inflammation: an updated review [J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, 9: 763516.
- [5] 王小婕,李媛媛,李学善. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 与老年慢性心力衰竭患者近期中不良心血管事件的关系 [J]. *天津医药*, 2022, 50(6):618-622.
WANG Xiaojie, LI Yuanyuan, LI Xueshan. Relationship between preprotein invertase subtilisin 9 and recent adverse cardiovascular events in elderly patients with chronic heart failure [J]. *Tianjin Medical Journal*, 2022, 50(6): 618-622.
- [6] HAMAMURA H, ADACHI H, ENOMOTO M, et al. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is independently associated with insulin resistance, triglycerides, lipoprotein(a) levels but not low-density lipoprotein cholesterol levels in a general population [J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2021, 28(4):329-337.
- [7] GUAN C, ZAHID S, MINHAS A S, et al. Polycystic ovary syndrome: a “risk-enhancing” factor for cardiovascular disease[J]. *Fertility and Sterility*, 2022, 117(5): 924-935.
- [8] OSIBOGUN O, OGUNMOROTI O, MICHOS E D. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: opportunities for cardiovascular disease prevention[J]. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2020, 30(7): 399-404.
- [9] 杨丹,张琳,姚衢,等. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗与糖脂代谢及性激素的研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020,36(3):213-219.
YANG Dan, ZHANG Lin, YAO Qu, et al. Study on insulin resistance, glycolipid metabolism and sex hormones in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2020, 36(3): 213-219.
- [10] ESCOBAR-MORREALE H F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2018, 14(5): 270-284.
- [11] ZEBER-LUBECKA N, CIEBIERA M, HENNIG E E. Polycystic ovary syndrome and oxidative stress-from bench to bedside[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(18): 14126.
- [12] DIXON D L, PAMULAPATI L G, BUCHEIT J D, et al. Recent updates on the use of PCSK9 inhibitors in patients with atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Current Atherosclerosis Reports*, 2019, 21(5): 16.
- [13] BIZOŃ A, FRANIK G, MADEJ P. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 concentration and paraoxonase 1 activities in the blood of women with polycystic ovary syndrome [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2021, 84: 103612.
- [14] WANG Meijiao, ZHAO Dan, XU Liangzhi, et al. Role of PCSK9 in lipid metabolic disorders and ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome [J]. *Metabolism*, 2019, 94: 47-58.
- [15] AMPUT P, PALEE S, ARUNSAK B, et al. PCSK9 inhibitor effectively attenuates cardiometabolic impairment in obese-insulin resistant rats [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2020, 883: 173347.
- [16] D'ONOFRIO N, PRATTICHIZZO F, MARFELLA R, et al. SIRT3 mediates the effects of PCSK9 inhibitors on inflammation, autophagy, and oxidative stress in endothelial cells[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 531-542.
- [17] 宋倩,张雯. 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 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020,35(3):72-77.
SONG Qian, ZHANG Wen. Analysis of the predictive value of plasma PCSK9 level on clinical adverse events in patients with acute myocardial infarction [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(3): 72-77.
- [18] CIRIC M Z, OSTOJIC M, BARALIC I, et al. Supplementation with octacosanol affects the level of PCSK9 and restore its physiologic relation with LDL-C in patients on chronic statin therapy[J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 903.
- [19] FENG Zhicai, LIAO Xiangyu, ZHANG Hao, et al. Increased serum PCSK9 levels are associated with renal function impairment in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Renal Failure*, 2023, 45(1): 2215880.
- [20] GUO Wenjing, WANG Yicheng, MA Yongdan, et al. Contribution of high-fat diet-induced PCSK9 upregulation to a mouse model of PCOS is mediated partly by SREBP2[J]. *Reproduction*, 2021, 162(6): 397-410.

收稿日期: 2023-12-31

修回日期: 2024-06-27