

## • 综 述 •

## PCSK9 与急性脑梗死关系的研究进展

王瑞华 佺剑非

【中图分类号】 R743.3    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2019)04-0477-05  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.04.028

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)是近年来发现的前蛋白转化酶(proproteinconvertases, PCs)的新成员,能够通过细胞内及细胞表面途径促进 LDLR 降解,导致血清 LDL-C 水平升高。对脂质代谢、动脉粥样硬化、炎症反应、细胞凋亡和缺血性脑卒中的发生进展至关重要,最新的研究表明其与胰岛素抵抗及血糖代谢也有密切关系。PCSK9 基因功能获得性(GOF)突变及功能缺失型突变(LOF)能够对血脂水平及脑卒中产生不同的作用。PCSK9 基因多态性对脑卒中的发生发展有重要作用。因此,PCSK9 水平及其基因多态性可能成为缺血性脑卒中的潜在预测标志物。

脑血管病(cerebrovascular disease)是目前威胁人类健康的重要疾病,其中缺血性脑卒中占有脑血管病的 70%~80%。均已明确主要危险因素如肥胖、糖尿病、高血压病、高胆固醇血症、血脂异常和动脉粥样硬化等<sup>[1]</sup>。其中动脉粥样硬化、高脂血症在脑卒中的发生发展中起重要作用<sup>[2]</sup>。近年来发现的一种钙离子依赖的丝氨酸内切酶的新成员[前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)]通过介导低密度脂蛋白受体(LDLR)的降解而参与体内 LDL 的代谢。LDL 通过诱发和促进动脉粥样硬化的发生、发展而与脑卒中密切相关。最新的研究表明 PCSK9 与糖尿病患者的糖代谢、胰岛素抵抗及脂代谢也有相关性<sup>[3]</sup>。PCSK9 参与动脉粥样硬化斑块形成过程中的炎症反应和细胞凋亡。本研究将对 PCSK9 及其基因多态性与缺血性脑卒中及其危险因素的关系和可能的作用机制作一综述。

## 1 PCSK9 的分子结构与分布

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)又称为神经细胞凋亡调节转化酶-1(neural apoptosisregulated convertase-1, NARC-1),于 2003 年被首次报道<sup>[4]</sup>。属于前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶家族(PCS)的第 9 个成员<sup>[5]</sup>,是一种可溶性的内源性丝氨酸蛋白酶。PCS 家族的 9 个成员分别是 PC1/3、PC2、弗林蛋白酶(Furin)、PC4、PC5/6、PACE4 和 PC7 以及 2 个非碱性氨基酸特异性的转化酶 SK-1/S1P 和 NARC-1/PCSK9<sup>[6]</sup>。人类 PCSK9 基因定位于 1p34.1-p32,全长 29 kb,由 12 个外显子构成,编码区约为 2 kb,PCSK9 由 692 个氨基酸残基组成,包含信号序列、前导序列、催化结构域和羧基末端结构域。血液中的 PCSK9 在肝脏内质网合成,在

高尔基体中自动催化裂解形成 Pro-PCSK9(可溶性酶原)并转化为成熟分泌型 PCSK9,分泌并储存在血浆中<sup>[7]</sup>,同时在肾间质细胞、小肠结肠上皮细胞、胚胎细胞、神经细胞、脑脊液和动脉粥样硬化斑块位置也有表达。正常人血液循环中的 PCSK9 水平波动较大,有研究报道其血清水平中位数为 11~2988 ng/mL,并且与 LDL-C 水平呈轻度正相关<sup>[8-10]</sup>。PCSK9 主要通过降低低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptors, LDL-R)水平、升高 LDL-C 水平,导致高胆固醇血症。血清 PCSK9 水平还与甘油三酯、apoB 水平相关,与血脂代谢的关系十分密切<sup>[11-12]</sup>。

## 2 PCSK9 对动脉粥样硬化的影响

血管壁中的脂质尤其是胆固醇的沉积是动脉粥样硬化的主要特征。近年来研究表明动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)还是一种慢性炎症性疾病<sup>[13]</sup>,同样在动脉粥样硬化的发展过程中血管内皮细胞凋亡也发挥重要作用<sup>[14]</sup>。血管内皮细胞凋亡可引起血管内新生内膜形成、炎症细胞浸润、血管平滑肌细胞迁移和增殖、脂质转运和斑块破裂等病理过程,这些改变在 As 的发生发展过程中起着非常重要的作用。PCSK9 抑制剂可通过经 MAPK 信号通路靶向作用于 PCSK9 抑制内皮细胞凋亡<sup>[15]</sup>,表明 PCSK9 通过调节炎症反应和细胞凋亡而参与动脉粥样硬化斑块的形成。动脉粥样硬化逐渐进展,严重时形成钙化,使血管的弹性下降,管壁变硬,血管顺应性下降,已形成血栓及斑块破裂脱落引起脑卒中事件的发生。有研究发现 PCSK9 在 AS 斑块中高表达。Iida 等<sup>[16]</sup>发现在 AS 斑块的中膜中 PCSK9 呈特征性分布<sup>[16]</sup>。PCSK9 在血管平滑肌细胞形成的钙化区周围显著表达。在动物模型中获得了一致的结果。这可能与动脉粥样硬化血管血流速度和血流剪应力降低,引起该处氧化应激明显增加,血管内皮细胞及平滑肌细胞 PCSK9 表达增加(平滑肌细胞是唯一表达和分泌活性 PCSK9 的血管细胞)有关,并使该部位更容易形成动脉粥样硬化,促进血管狭窄。还有研究表明 PCSK9 加剧了斑块的不稳定性,易导致斑块的破裂,从而引发一系列的临床心脑血管事件的发生<sup>[17]</sup>。

## 3 PCSK9 对急性脑梗死危险因素的影响

### 3.1 PCSK9 对 LDL 的作用

人体内 70%~80%胆固醇来源与清除都主要在肝脏进行,LDL-C 的清除主要靠与血液循环中肝细胞膜表面 LDL-

R 结合,然后介导肝细胞摄取 LDL-C 并将其转运至溶酶体,在溶酶体的酸性环境下促进 LDL-R 与 LDL-C 解离,解离后的 LDL-C 将在溶酶体中发生降解,水解成游离胆固醇,储存在肝细胞内,而 LDL-R 则重新循环至肝细胞表面,继续发挥结合 LDL-C 的作用<sup>[18]</sup>。血液中 PCSK9 首要也是最重的作用是调节肝细胞表面的 LDLR,通过细胞内和细胞外两种独立的途径促进溶酶体降解 LDLR,从而对 LDL-C 水平产生重要影响<sup>[19]</sup>。细胞内的 PCSK9 可以直接结合 LDLR,使其构象发生特殊改变并将其反式高尔基体引导至溶酶体进行降解。分泌型的 PCSK9 主要在肝细胞表面通过其富含半胱氨酸、组氨酸的 C 端与 LDLR 表皮生长因子前体同源结构域-A(epidermal growth factor precursor homology domain-A, EGF-A)相结合<sup>[20-22]</sup>,其复合物进一步转运至溶酶体。溶酶体的酸性环境将促使该构象改变<sup>[23,24]</sup>,增加 PCSK9 与 LDL-R 的亲合力,使得复合物不再解离而直接在溶酶体发生降解,阻碍 LDLR 的释放与循环利用,从而升高血液中 LDL-C 水平,造成高胆固醇血症<sup>[25,26]</sup>。在胆固醇代谢调节中 PCSK9 发挥着重要的作用。形成的 PCSK9-LDLR 复合物被内吞入肝细胞内,并以复合物的形式在酸性的细胞环境内稳定存在,导致 LDLR 不能与 PCSK9 解离,且不能再次循环至肝细胞表面即参与脂质代谢循环,最终以复合物的形式被胞内溶酶体降解。据统计 LDLR 可进行 150 次循环利用<sup>[27]</sup>,这说明即使少量 LDLR 被降解,也可导致血液循环中 LDL-C 水平的较大变化。PCSK9 除具有 LDLR 抑制作用外,还能促进肝脏及肠道合成 LDL 蛋白 apoB,进一步导致血清 LDL-C 水平升高。TC 和低密度脂蛋白水平与心脑血管疾病的发生密切相关,ApoB 是 LDL 的主要结构蛋白,PCSK9 不仅与 LDL-C 中 ApoB 的水平呈正相关,且与 ApoB 的代谢呈负相关,提示 PCSK9 可能为 ApoB 代谢的标记物<sup>[28]</sup>。当 ApoB 含量增多时即使 LDL-C 水平正常,也可导致动脉粥样硬化发病率的增高<sup>[29]</sup>。

### 3.2 PCSK9 与糖尿病的关系

近年来,糖尿病的发病率随着人们生活方式、饮食习惯的改变逐渐上升。糖尿病可造成机体多种靶器官损伤的并发症,也是缺血性脑卒中的独立危险因素。目前研究表明,PCSK9 是一种多效能的酶类,对糖尿病患者的糖代谢、脂代谢、胰岛素抵抗、超重等有重要作用<sup>[30-32]</sup>。可能参与了糖尿病、肥胖的发生发展,但其确切的机制并不十分清楚。Yang 等、Müller-Wieland 等及 Jellinge 等研究均表明 T2DM 患者空腹血清 PCSK9 水平明显高于糖耐量正常人群者<sup>[33-36]</sup>。相关报道还表明部分代谢和生化指标是血浆 PCSK9 水平的独立相关因素如 BMI、HbA1c<sup>[37-39]</sup>,这些结果均提示了 PCSK9 可能与糖代谢紊乱、胰岛素抵抗及肥胖有关。具体作用机制目前仍未明确,动物实验发现 PCSK9 与葡萄糖激酶表达水平呈负相关,故推测 PCSK9 可能部分通过其对葡萄糖激酶的作用来对糖代谢产生影响,但是相关研究结果仍有争议。目前国内外研究结果初步揭示 PCSK9 可能是新的与糖尿病、胰岛素抵抗及胰岛素抵抗有关的细胞因子,并参与机体糖代谢及肥胖的调控。但目前的研究报道有限且结果不尽一致,尚需进一步研究。

## 4 PCSK9 基因多态性

### 4.1 PCSK9 基因多态性与 LDL 的关系

人类 PCSK9 基因染色体 1p34-32 上共有 12 个外显子,cDNA 全长有 3617 个碱基,编码的蛋白为神经凋亡调节转化酶(NARC-1)。PCSK9 基因突变是在 2003 年由 Abifadel 等首次发现,研究者在常染色体显性高胆固醇血症(autosomal dominant hypercholesterolemia, ADH)患病家族中检测到 PCSK9 基因 1p32 位点存在(S127R、F216L)突变,并首次证实 PCSK9 与血脂代谢之间存在相关性。后随着研究的增多,PCSK9 基因突变按照功能不同被分为两种类型,即功能获得型(gain of-function, GOF)突变和功能缺失(lose of-function, LOF)型突变<sup>[40]</sup>。PCSK9 发生功能获得型突变后能够促进 LDLR 降解的能力增强,使血 LDL-C 被肝脏清除的能力减弱,发生高胆固醇血症。目前已报道的功能获得型突变有 D374Y、S127R、F216L、L82X、Y142X、C679X 和 E670G 等。主要的突变表现形式有 S127R。PCSK9 功能缺失型突变发生在不到 0.1% 的普通人群中,但是 PCSK9 中的 LOF 变异在 1%~3% 的成年人中存在,可减少 LDLR 的降解,使 LDL-C 水平下调,易引起低胆固醇血症,从而减少心血管疾病的发生<sup>[41]</sup>,如功能缺失型突变(Y142X/C679X 型)患者血清 LDL-C 水平低于正常 28% 左右,其 15 年内心血管疾病的患病风险可降低 88% 左右,而另一种 PCSK9 功能缺失型突变(R46L 型)者血清 LDL-C 水平明显低于正常水平 15% 左右,心血管疾病产生风险显著降低 47% 左右。同样 Cai 等<sup>[42]</sup>研究显示,PCSK9 基因 E670G 位点 G 等位基因携带者及携带显性遗传表型(GG + AG)亚组的人群与 A 位基因携带者及 TC 亚组的人群相比,PCSK9 与 LDLR 的亲合性更强,使其降解增加<sup>[43]</sup>,冠心病患病风险更高。目前已发现的功能缺失型突变体类型有 R46L、Y142X 和 C679X。LDLR 对于促进 PCSK9 在细胞内的转运发挥重要的作用<sup>[44]</sup>。事实上在没有 LDLR 细胞中 PCSK9 主要定位在内质网中,但当两种蛋白一起存在时 PCSK9 总是与 LDLR 共定位<sup>[45]</sup>。PCSK9 基因表达受许多辅因子调节,包括固醇反应元件结合蛋白(SREBP-1/2)。SREBP-2 起主要作用,在小鼠肝脏中 SREBP-1c 主要参与调节脂肪酸的合成,而 SREBP-2 主要参与调节胆固醇、LDLR、PCSK9 的合成与摄取。因 PCSK9 基因可通过膜结合转录因子 SREBP2 被胆固醇调节,所以低胆固醇膳食可一定程度抑制 PCSK9 表达<sup>[46-48]</sup>。

### 4.2 PCSK9 基因多态性与脑卒中的关系

目前国内外多项研究表明,PCSK 血清水平与冠心病等主要心血管疾病密切相关,且独立于 LDL-C 水平<sup>[49-50]</sup>,这提示 PCSK 可能通过调控脂代谢等进而参与动脉粥样硬化的发生发展过程。关于 PCSK9 基因变异与脑卒中风险之间的关系的数据很少。在一项包括来自美国 and 欧洲 9 项研究的包括 17459 名黑人和 31306 名白人的荟萃分析中发现 PCSK9 LOF 基因变异(Y142X 和 C679X 变体)主要在黑人人群中引起 LDL-C 显著降低,冠心病风险也降低;R46L 变异主要在于白人人群中引起 LDL-C 的轻度降低,冠心病的患病风险减少程度较小,且无统计学意义。这表明 LDL-C 和

冠心病的剂量反应相关性。在黑人 and 白人中没有发现 PCSK9 LOF 变异与脑卒中风险存在关联。近年来研究结果发现,PCSK9 基因 E670G 单核苷酸多态性(SNP)的存在与大血管粥样硬化性脑卒中的发生有关<sup>[51]</sup>,且对形成 Willis 环的颅内大动脉粥样硬化的严重程度有基因剂量效应<sup>[51]</sup>。Han 等人的研究结果表明,PCSK9 的 rs1711503 和 rs2479408 均与中国汉族缺血性脑卒中相关。A、C 等位基因可能是汉族缺血性脑卒中的遗传危险标志物。rs1711503 的 A 等位基因和 rs2479408 的 C 等位基因可能是缺血性脑卒中的危险因素,rs1711503 和 rs2479408 的 G 等位基因可能是缺血性脑卒中的保护标志物。他们的研究表明,PCSK9(rs505151)的多态性与缺血性脑卒中无显著相关性<sup>[52]</sup>。然而,Slimani<sup>[7]</sup>在突尼斯队列研究中 PCSK9 的 E670G(rs505151)的等位基因 G670 似乎也是缺血性脑卒中的独立危险因素。Han 和 Sliman 的研究发现 PCSK9 的 E670G(rs505151)对缺血性脑卒中的影响结果不一致,可能与年龄在实验组和对照组中有无差异及研究对象的种族和地理因素存在差异等因素相关<sup>[40,52]</sup>。

## 5 PCSK9 对急性脑梗死影响的可能机制

### 5.1 PCSK9 与炎症反应

有研究表明,血清 PCSK9 水平高低与炎症反应程度密切相关,炎症反应可刺激 PCSK9 表达上调,许多炎症刺激物均可诱导 PCSK9 表达上调<sup>[53]</sup>。有实验结果表明小鼠接受内毒素注射发生炎症反应 4 和 38 h 后肝细胞 PCSK9 mRNA 表达显著增加<sup>[54]</sup>。另有研究显示,在氧化低密度脂蛋白(OX. LDL)诱导巨噬细胞发生炎症反应的过程中 PCSK9 表达增多,且 IL-1 $\alpha$ ,IL-6 和 TNF  $\alpha$  等炎性因子分泌增加<sup>[53]</sup>。利用 PCSK9 siRNA 转染细胞发现,ox. LDL 诱导巨噬细胞产生的炎性因子如 IL-1 $\alpha$ ,IL-6 和 TNF  $\alpha$  的分泌受到抑制,其机制与 PCSK9 基因沉默导致 NF-KB 表达被抑制、进而降低炎性因子的合成和分泌有关<sup>[54]</sup>。由此可见,炎症反应有可能诱导患者 PCSK9 表达增多,同时 PCSK9 通过参与 IL-1 $\alpha$ 、IL-6 和 TNF $\alpha$  等炎性因子的分泌,参与并加重炎症反应。动脉粥样硬化不仅是脂质介导的疾病,也是血管壁的慢性炎症性疾病,动脉血管中易发生破裂的斑块常常具有活动性炎症,大量的单核细胞、巨噬细胞及 T 细胞浸润,同时内皮剥脱伴有血小板聚集等特征<sup>[55]</sup>。近年 2 型糖尿病(T2DM)被认为属于低度慢性炎症性疾病,而炎症是胰岛素抵抗发生的病理基础<sup>[56]</sup>。因此,PCSK9 可能通过参与炎症反应,参与动脉粥样硬化形成过程及胰岛素抵抗,并有望成为预测脑卒中风险的重要血清学指标。

### 5.2 PCSK9 与细胞凋亡

细胞凋亡在动脉粥样硬化发展过程中发挥重要作用<sup>[14]</sup>,巨噬细胞在参与动脉粥样硬化和细胞凋亡中起关键作用。PCSK9 在巨噬细胞表达,被氧化的 LDL 上调,可促进 ox-LDL 诱导的 THP-1 衍生的巨噬细胞凋亡,促进动脉粥样硬化的发展,进一步涉及血栓形成、血管重构和降低斑块的稳定性<sup>[57]</sup>。由此表明了调节动脉粥样硬化斑块炎症和细胞凋亡方面 PCSK9 与之有关联,用于降低胆固醇的抗

PCSK9 抗体治疗可以减轻动脉粥样硬化斑块中的炎症反应和细胞凋亡<sup>[58]</sup>。随着对 PCSK9 与神经系统疾病研究的逐渐深入,发现 PCSK9 是一种与胆固醇代谢及神经细胞分化和凋亡相关的基因。PCSK9 基因产物最初发现于神经细胞,当损伤引起神经细胞凋亡时该蛋白表达增多。目前体外细胞实验证明 PCSK9 可促进神经细胞的凋亡。Bingham 等<sup>[59]</sup>研究发现 PCSK9 mRNA 在小脑颗粒神经元(CGNs)的表达发生在凋亡后,而 PCSK9 过表达从而诱导细胞死亡的机制仍然不清楚<sup>[60]</sup>。

PCSK9 通过与 LDLR 的催化域 EGF-A 结合,通过细胞内及细胞表面途径促进 LDLR 降解,导致血清 LDL-C 水平升高。PCSK9 参与炎症反应及促进细胞凋亡,还对糖尿病患者的糖代谢、脂代谢、胰岛素抵抗、超重等有重要作用。这一机制对脂质代谢、动脉粥样硬化发生和进展至关重要。PCSK9 很可能成为认识动脉粥样硬化和脂质代谢的重要组成部分。近年来 PCSK9 在缺血性脑卒中的重要性越来越得到关注。目前关于 PCSK9 及其基因多态性与缺血性脑卒中的关系研究仍缺乏数据,且存在部分研究结论不同,未来更多的探索 PCSK9 及其基因多态性与脑卒中之间关系的大样本、不同种族的临床研究应开展起来。PCSK9 基因型可能成为缺血性脑卒中的潜在预测危险标志物。

## 参 考 文 献

- [1] Wei L K, Au A, Menon S, et al. Clinical relevance of MTHFR, eNOS, ACE, and ApoE gene polymorphisms and serum vitamin profile among malay patients with ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015 24(9):2017-2025.
- [2] Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis - A matter of unresolved inflammation[J]. Semin Immunol, 2015, 27(3): 184-193.
- [3] 杜晴,于晓晶,李红娟,等. 类风湿关节炎患者血清前,蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平及其意义[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(9):655-659.
- [4] Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia[J]. Nat Genet, 2003, 34(2): 154-156.
- [5] Bergeron N, Phan BA, Ding YC, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk[J]. Circulation, 2015, 132(17):1648-1666.
- [6] Zaid A, Roubtsova A, Essalmani R, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration[J]. Hepatology, 2008, 48(2):646-654.
- [7] Schmidt RJ, Zhang YY, Zhao Y, et al. A novel splicing variant of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9[J]. DNA Cell Biol, 2008, 27(4): 183-189.
- [8] Welder G, Zineh I, Pacanowski MA, et al. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol[J]. J Lipid Res, 2010, 51(9): 2714-2721.
- [9] Bea AM, Perez-Calahorra S, Marco-Benedi V, et al. Effect of intensive LDL cholesterol lowering with PCSK9 monoclonal

- antibodies on tendon xanthoma regression in familial hypercholesterolemia[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263:92-96.
- [10] Hopewell JC, Malik R, Valdés-Márquez E, et al. Differential effects of PCSK9 variants on risk of coronary disease and ischaemic stroke[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(5):354-359.
  - [11] Baass A, Dubuc G, Tremblay M, et al. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a Population-Based sample of children and adolescents[J]. *Clin Chem*, 2009, 55(9):1637-1645.
  - [12] Dubuc G, Tremblay M, Paré G, et al. A new method for measurement of total plasma PCSK9: clinical applications[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(1):140-149.
  - [13] 张娜, 李志勇, 李林森. Ox-LDL 与动脉粥样硬化的关系及中药抗氧化作用的研究进展[J]. *云南民族大学学报(自然科学版)*, 2013, 22(5):313-316.
  - [14] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2011, 473(7347):317-325.
  - [15] Li J, Liang X, Wang Y, et al. Investigation of highly expressed PCSK9 in atherosclerotic plaques and ox-LDL induced endothelial cell apoptosis[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2):1817-1825.
  - [16] Iida Y, Tanaka H, Sano H, et al. Ectopic expression of PCSK9 by smooth muscle cells contributes to aortic dissection[J]. *Ann Vasc Surg*, 2018, 48(6):195-203.
  - [17] 陈露, 袁婷婷, 徐将, 等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 与动脉粥样硬化及斑块破裂的关系[J]. *分子生物医学*, 2017, 23(24):4785-4790.
  - [18] Rashid H, Meredith IT, Nasir A. PCSK9 monoclonal antibodies in 2016: current status and future challenges[J]. *Heart Lung and Circulation*, 2017, 26(8):786-798.
  - [19] Momtazi AA, Banach M, Pirro M, et al. PCSK9 and diabetes: is there a Link? [J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(6):883-895.
  - [20] Zhang DW, Lagace TA, Garuti R, et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat a of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(25):18602-18612.
  - [21] Gouni-Berthold I. PCSK9 antibodies: A new class of lipid-lowering drugs[J]. *Atheroscler Suppl*, 2015, 18:21-27.
  - [22] Pirro M, Bianconi V, Francisci DA, et al. Hepatitis C virus and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: a detrimental interaction to increase viral infectivity and disrupt lipid metabolism[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12):3150-3161.
  - [23] Kwon HJ, Lagace TA, McNutt MC, et al. Molecular basis for LDL receptor recognition by PCSK9[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(6):1820-1825.
  - [24] Yamamoto T, Lu C, Ryan RO. A two-step binding model of PCSK9 interaction with the low density lipoprotein receptor [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(7):5464-5470.
  - [25] Lo Surdo P, Bottomley MJ, Calzetta A, et al. Mechanistic implications for LDL receptor degradation from the PCSK9/LDLR structure at neutral pH[J]. *EMBO Rep*, 2011, 12(12):1300-1305.
  - [26] Chorba JS, Galvan AM, Shokat KM. Stepwise processing analyses of the single-turnover PCSK9 protease reveal its substrate sequence specificity and Link clinical genotype to lipid phenotype[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(6):1875-1886.
  - [27] 周鑫斌, 武丽, 毛威. LXR-IDOL-LDLR 轴在脂质平衡中作用研究进展[J]. *浙江中医药大学学报*, 2014, 38(9):1131-1134.
  - [28] Chan DG, Barrett PH. Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: a marker of LDL apolipoprotein B[J]. DOI: 10.1373/clinchem.2009.55(11):2049-2052.
  - [29] Cui Q, Ju XX, Yang T, et al. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(2):632-636.
  - [30] Wang Y, Ye J, Li J, et al. Polydatin ameliorates lipid and glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus by downregulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15:19.
  - [31] Miao J, Manthena PV, Haas ME, et al. Role of insulin in the regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(7):1589-1596.
  - [32] Costet P, Cariou B, Lambert G, et al. Hepatic PCSK9 expression is regulated by nutritional status via insulin and sterol regulatory element-binding protein 1c[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(10):6211-6218.
  - [33] 张兴渝, 杨媚, 梁丹, 等. 本研究 2 型糖尿病患者血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平的变化及其相关性研究[J]. *基础研究*, 2018, 43(9):1153-1156.
  - [34] Yang SH, Li S, Zhang Y, et al. Positive correlation of plasma PCSK9 levels with HbA(1c) in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(2):193-199.
  - [35] Mueller-Wieland D, Leiter LA, Cariou BA, et al. Design and rationale of the ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA trial: lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia at high cardiovascular risk [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):70.
  - [36] Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease [J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(2):1-87.
  - [37] Tóth S, Fedac KJ, Pekárová T, et al. Elevated circulating PCSK9 concentrations predict subclinical atherosclerotic changes in low risk obese and non-obese patients [J]. *Cardiol Ther*, 2017, 6(2):281-289.
  - [38] Koren MJ, Scott R, Kim JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study [J]. *Lancet*, 2012, 380(9858):1995-2006.
  - [39] Milonis H, Liamis G, Elisaf M. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitors: next Generation in lipid-lowering therapy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(2):287-298.
  - [40] Han DF, Ma JH, Zhang XN, et al. Correlation of PCSK9 gene polymorphism with cerebral ischemic stroke in Xinjiang Han and uygur populations [J]. *Medical Science Monitor*, 2014, 20(5):1758-1767.
  - [41] 崔琴, 鞠现霞. PCSK9 在高胆固醇血症中的作用研究进展[J]. *医学综述*, 2010, 16(16):2454-2456.