

## PCSK9 基因 rs562556 多态性与急性心肌梗死患者冠状动脉狭窄程度的关联性分析

刘园园<sup>1</sup>, 才奇博<sup>1</sup>, 曲妍<sup>1</sup>, 杨秀静<sup>1</sup>, 关荣春<sup>1</sup>, 刘灿君<sup>2</sup>

(1. 齐齐哈尔医学院附属第三医院检验科, 黑龙江 齐齐哈尔 161000; 2. 齐齐哈尔医学院附属第三医院心血管科, 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

**[摘要]** **目的:** 分析急性心肌梗死(AMI)患者蛋白转化酶枯草杆菌素/酶切蛋白9型(PCSK9)基因 rs562556 多态性与冠状动脉狭窄程度的关联性。**方法:** 选取2021年1月—2022年12月确诊为AMI患者200例(AMI组), 选取同期200例健康体检者作为对照组。根据Gensini评分标准将AMI组患者按照其病变程度分为轻危组(Gensini积分 $\leq 40$ 分,  $n=78$ )和中高危组(Gensini积分 $> 40$ 分,  $n=122$ )。全自动生化仪检测2组研究对象血清中脂质代谢指标水平, 酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测2组研究对象血清中PCSK9水平, 紫外分光光度法检测2组研究对象PCSK9基因单核苷酸基因多态性(SNP), Spearman相关性分析PCSK9基因 rs562556 多态性与疾病严重程度和患者血清中脂质代谢指标水平的相关性。**结果:** 与对照组比较, AMI组吸烟患者百分率明显升高( $P<0.01$ )。与对照组比较, AMI组患者血清中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)和PCSK9水平均明显升高( $P<0.05$ ); 与轻危组比较, 中高危组AMI患者血清中LDL-c和PCSK9水平均明显升高( $P<0.05$ )。对照组和AMI组研究对象PCSK9基因 rs1800487 基因型分布符合Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡( $\chi^2=0.677$ ,  $P=0.713$ ;  $\chi^2=0.970$ ,  $P=0.831$ ), 与对照组比较, AMI组患者血清中PCSK9基因 rs562556 基因型AA与等位基因A分布频率明显升高( $P<0.05$ )。轻危组和中高危组AMI患者PCSK9基因 rs562556 基因型分布符合H-W遗传平衡( $\chi^2=0.045$ ,  $P=0.978$ ;  $\chi^2=1.290$ ,  $P=0.525$ ), 与轻危组比较, 中高危组AMI患者血清中PCSK9基因 rs562556 基因型AA与等位基因A分布频率明显升高( $P<0.05$ )。PCSK9基因 rs562556 基因型AA与AMI严重程度( $r=0.193$ ,  $P=0.006$ )和LDL-c水平( $r=0.301$ ,  $P<0.01$ )呈正相关关系, 等位基因A与LDL-c水平( $r=0.168$ ,  $P=0.017$ )呈正相关关系。**结论:** PCSK9基因 rs562556 基因型AA与AMI患者冠状动脉狭窄程度呈正相关关系, 其多态性可能通过上调LDL-c水平促进AMI疾病发展。

**[关键词]** 急性心肌梗死; 基因多态性; 脂质代谢; 蛋白转化酶枯草杆菌素/酶切蛋白9型; 低密度脂蛋白胆固醇

**[中图分类号]** R542.22 **[文献标志码]** A

## Association analysis on rs562556 polymorphism of PCSK9 gene and degree of coronary artery stenosis of patients with acute myocardial infarction

LIU Yuanyuan<sup>1</sup>, CAI Qibo<sup>1</sup>, QU Yan<sup>1</sup>, YANG Xiujin<sup>1</sup>, GUAN Rongchun<sup>1</sup>, LIU Chanjun<sup>2</sup>

(1. Department of Laboratory, Third Affiliated Hospital, Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, China;

**[收稿日期]** 2023-11-02

**[基金项目]** 黑龙江省卫健委科研项目(20210303010303)

**[作者简介]** 刘园园(1982—), 女, 河南省周口市人, 主管技师, 医学硕士, 主要从事医学检验基础和临床方面的研究。

**[通信作者]** 曲妍, 副主任技师(E-mail: liuyuanyuan2023@163.com)

2. Department of Cardiovascular Medicine, Third Affiliated Hospital, Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, China)

**ABSTRACT Objective:** To analyze the association between the rs562556 polymorphism of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene and the degree of coronary artery stenosis in the patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods:** A total of 200 patients diagnosed with AMI from January 2021 to December 2022 were selected as AMI group, and 200 healthy individuals during the same period were selected as control group. According to the Gensini scoring standard, the patients in AMI group were divided into low risk group (Gensini score  $\leq 40$ ,  $n=78$ ) and medium-high risk group (Gensini score  $> 40$ ,  $n=122$ ). The levels of lipid metabolism indicators in serum of the patients in two groups were detected by fully automatic biochemical analyzer; enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method was used to detect the PCSK9 levels in serum of the patients in two groups; ultraviolet spectrophotometry was used to detect the single nucleotide polymorphism (SNP) of PCSK9 gene of the patients in two groups; Spearman correlation analysis was used to detect the correlation between the rs562556 polymorphism of the PCSK9 gene and the degree of the disease and the levels of lipid metabolism indicators in serum of the patients. **Results:** Compared with control group, the percentage of smokers of the patients in AMI group was significantly increased ( $P < 0.01$ ). Compared with control group, the levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) and PCSK9 in serum of the patients in AMI group were significantly increased ( $P < 0.05$ ). Compared with low risk group, the levels of LDL-c and PCSK9 in serum of the patients in medium-high risk group were significantly increased ( $P < 0.05$ ). The distribution of PCSK9 gene rs1800487 genotype in both control and AMI groups conformed to the Hardy-Weinberg (H-W) equilibrium ( $\chi^2=0.677$ ,  $P=0.713$ ;  $\chi^2=0.970$ ,  $P=0.831$ ). Compared with control group, the distribution frequencies of PCSK9 gene rs562556 genotype AA and allele A of the patients in AMI group were significantly increased ( $P < 0.05$ ). In the AMI patients, the distribution of PCSK9 gene rs562556 genotype in both low risk and medium-high risk groups conformed to the H-W equilibrium ( $\chi^2=0.045$ ,  $P=0.978$ ;  $\chi^2=1.290$ ,  $P=0.525$ ). Compared with low risk group, the distribution frequencies of genotype AA and allele A of PCSK9 gene rs562556 of the patients in medium-high risk group were significantly increased ( $P < 0.05$ ). The PCSK9 gene rs562556 genotype AA was positively correlated with the degree of AMI ( $r=0.193$ ,  $P=0.006$ ) and LDL-c level ( $r=0.301$ ,  $P < 0.01$ ). Allele A was positively correlated with the LDL-c level ( $r=0.168$ ,  $P=0.017$ ). **Conclusion:** The PCSK9 gene rs562556 genotype AA is positively correlated with the degree of coronary artery stenosis of the AMI patients, and its polymorphism may promote the development of AMI by upregulating the LDL-c level.

**KEYWORDS** Acute myocardial infarction; Gene polymorphism; Lipid metabolism; Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Low-density lipoprotein cholesterol

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 在临床上表现为冠状动脉急性、持续性缺血和缺氧引起的心肌坏死。全球每年死于 AMI 的患者高达 900 万, 我国心肌梗死的年死亡人数也高达 50 余万人<sup>[1]</sup>。流行病学数据<sup>[2]</sup>显示: 近年来 AMI 患者数量逐年升高, 且越来越年轻化。因此, 早诊断和早治疗对 AMI 患者尤为重要, 可以显著提高患者预后水平, 对 AMI 发病风险及病情进行准确评估是降低 AMI 死亡率的关键。心肌梗死的危险因素主要包括不可改变因素 (如年龄、性别和家族

史)、可变因素 (如吸烟、饮酒、缺乏运动、不良饮食、高血压、糖尿病、血脂异常和代谢综合征) 及其他因素 [如 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、纤维蛋白原、冠状动脉钙化 (coronary artery calcification, CAC)、同型半胱氨酸、脂蛋白 a 和低密度脂蛋白] 异常<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4-5]</sup>显示: 各种环境因素与部分遗传多态性的相互作用可能导致 AMI, 如自噬相关 5 (autophagy related 5, ATG5) 中的一个单核苷酸基因多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点 rs190825454 突变与

AMI有密切关联<sup>[6]</sup>。蛋白转化酶枯草杆菌素/酶切蛋白9型(proprotein convertase subtilisin/keexin type 9, PCSK9)是由PCSK9基因编码的丝氨酸蛋白酶,主要由肝脏产生,在肠道、心脏和胰腺等器官中均有表达。PCSK9可以调节低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-c)水平,且PCSK9基因多态性与心血管事件发生有相关性<sup>[7]</sup>。但PCSK9基因多态性与AMI患者冠状动脉狭窄程度是否有关尚未见相关报道。本研究探讨PCSK9基因rs562556多态性与AMI患者冠状动脉狭窄程度的关系,并阐明其可能的机制,为早期预防AMI提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选取2021年1月—2022年12月齐齐哈尔医学院第三附属医院心内科因胸痛和胸闷症状入院,并进行心电图和血清酶学检查,确诊为AMI的患者200例(AMI组)。AMI组患者平均年龄为56.0(23.0~85.0)岁,其中男性134例,女性66例。选择同期200例健康体检者作为对照组,平均年龄为56.5(23.0~89.0)岁,其中男性130例,女性70例。AMI患者符合《AMI诊断和治疗指南》诊断标准<sup>[8]</sup>:①胸痛通常发生在胸骨后或左胸部,持续20 min以上,呈剧烈压榨性疼痛症状;②心电图改变,伴左束支传导阻滞,超急性期T波改变和典型或非典型心肌梗死心电图改变;③心肌酶谱天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzymes, CK-MB)及 $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶( $\alpha$ -hydroxybutyrate dehydrogenase, HBDH)水平均升高。再根据Gensini评分标准<sup>[9]</sup>,将AMI患者按照其病变程度分为轻危组(Gensini积分 $\leq 40$ 分,  $n=78$ )和中高危组(Gensini积分 $> 40$ 分,  $n=122$ )。比较2组研究对象一般资料。

**1.2 纳入标准和排除标准** 纳入标准:①诊断为心肌梗死并入住冠心病监护病房的患者;②年龄 $< 80$ 岁;③出现AMI症状至入院时间 $\leq 12$  h;④入院前1个月内未服用降脂药物;⑤心电图及其他临床资料完整。排除标准:①年龄 $< 18$ 岁;②经皮冠状动脉介入治疗史;③伴有免疫系统疾病者;④并发心脏瓣膜病等心功能不全者;⑤患恶性肿瘤者。

**1.3 基因信息查询** 通过人类基因组计划

(<http://grch37.ensembl.org/>)网站查询人类PCSK9基因rs562556 SNP位点信息。等位基因型为G/A,最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)为0.13,并位于PCSK9基因编码区。基因分型可分为野生型GG,杂合突变型GA和纯合突变型AA。

**1.4 全自动生化仪检测2组研究对象血清中脂质代谢指标水平** 入院后第2天清晨空腹静脉抽血3~4 mL至红色促凝管,采用全自动生化仪检测2组研究对象总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)和LDL-c水平,单位为 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

**1.5 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测2组研究对象血清中PCSK9水平** 取所有研究对象入院后第2天清晨5 mL空腹静脉血至含枸橼酸钠抗凝管,3 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,弃上清取血浆。采用ELISA法检测血清中PCSK9水平,按照试剂盒说明书操作(杭州联科生物技术股份有限公司)。绘制样本标准曲线后,将待测样本稀释至100  $\mu\text{L}$ ,加入50  $\mu\text{L}$ 检测抗体工作液后室温孵育2 h,加入100  $\mu\text{L}$ 链霉亲和素工作液,室温孵育45 min后,洗涤,显色,使用酶标仪检测波长450 nm处吸光度(A)值。根据标准曲线计算血清中PCSK9水平(单位: $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )。

**1.6 紫外分光光度法检测2组研究对象PCSK9基因SNP** 取所有研究对象入院后第2天清晨5 mL空腹静脉血至含枸橼酸钠抗凝管,3 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,弃上清,取血浆进行PCSK9基因SNP检测。采用Sigma-Aldrich全血基因组DNA提取试剂盒提取DNA,紫外分光光度法测定DNA纯度,利用PCR进行PCSK9基因扩增,PCSK9基因rs562556上游引物:5'-ATCACGCTCCCCTTTG-GAAGTGCTC-3',下游引物:5'-GCCGATGAG-CTCACAGGCACATGTC-3'。扩增反应条件:94  $^{\circ}\text{C}$ 、3 min,94  $^{\circ}\text{C}$ 、20 s,56  $^{\circ}\text{C}$ 、30 s,72  $^{\circ}\text{C}$ 、30 s,循环40次。采用琼脂糖凝胶电泳检测PCR产物,确保待测样本的准确性,将待测样品送至生工生物工程(上海)股份有限公司进行纯化测序。

**1.7 统计学分析** 采用SPSS 23.0统计软件进行统计学分析。采用Shapiro-Wilk检验计量数据是否符合正态分布。2组研究对象血清中TC、TG、

HDL-c 和 LDL-c 水平及 PCSK9 水平符合正态分布, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 Student-*t* 检验。2 组研究对象年龄和体质量指数 (body mass index, BMI) 不符合正态分布, 以  $M (P25, P75)$  表示, 组间比较采用非参数秩和检验。采用 SHEsis 在线分析软件 (<http://analysis.bio-x.cn/>) 进行 Hardy-Weinberg (H-W) 平衡检验, 以  $P > 0.05$  为基因型符合 H-W 平衡, 表明该研究群体具有代表性。采用 Spearman 相关性分析 PCSK9 基因 rs562556 多态性与疾病严

重程度和脂质代谢指标水平的相关性。所有计数资料均采用频数 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2 组研究对象一般资料** 与对照组比较, AMI 组患者性别、年龄、BMI 和饮酒患者百分率差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 吸烟患者百分率明显升高 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 2 组研究对象一般资料

Tab. 1 General data of subjects in two groups

( $n=200$ )

Group	Gender		Age(year)	BMI(kg·m <sup>-2</sup> ) [ $M(P25, P75)$ ]	Percentage of smoking( $\eta/\%$ )	Percentage of drinking( $\eta/\%$ )
	Male	Female				
Control	130	70	56.5(34.0, 70.0)	23.7(19.9, 30.6)	57(28.5)	60(30.0)
AMI	134	66	56.0(38.0, 71.0)	23.9(19.1, 30.0)	102(51.0)	74(37.0)
$Z/\chi^2$	0.178		0.726	1.086	21.138	2.200
<i>P</i>	0.637		0.468	0.278	<0.01	0.138

**2.2 2 组研究对象血清中 PCSK9 和脂质代谢指标水平** 与对照组比较, AMI 组患者血清中 LDL-c 和 PCSK9 水平均明显升高 ( $P < 0.05$ ), TC、TG 和 HDL-c 水平差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。AMI

患者中, 与轻危组比较, 中高危组 AMI 患者血清中 LDL-c 和 PCSK9 水平均明显升高 ( $P < 0.05$ ), TC、TG 和 HDL-c 水平差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2 和 3。

表 2 2 组研究对象血清中 PCSK9 和脂质代谢指标水平

Tab. 2 Levels of PCSK9 and lipid metabolism indexes in serum of subjects in two groups

[ $n=200, \bar{x} \pm s$ ]

Group	TC[ $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$ ]	TG[ $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$ ]	HDL-c[ $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$ ]	LDL-c[ $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$ ]	PCSK9[ $\rho_B/(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$ ]
Control	4.38±0.62	1.62±0.49	1.20±0.23	2.19±0.90	0.29±0.07
AMI	4.42±0.41	1.68±0.60	1.16±0.22	2.81±0.46	0.31±0.03
<i>t</i>	0.869	1.104	1.458	8.722	2.922
<i>P</i>	0.385	0.270	0.146	<0.01	0.004

表 3 2 组 AMI 患者血清中 PCSK9 水平和脂质代谢指标水平

Tab. 3 Levels of PCSK9 and lipid metabolism indexes in serum of AMI patients in two groups

( $\bar{x} \pm s$ )

Group	<i>n</i>	TC[ $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$ ]	TG[ $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$ ]	HDL-c[ $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$ ]	LDL-c[ $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$ ]	PCSK9[ $\rho_B/(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$ ]
Low risk	78	4.40±0.40	1.67±0.57	1.19±0.26	2.71±0.49	0.30±0.02
Medium-high risk	122	4.45±0.43	1.69±0.62	1.15±0.19	2.88±0.43	0.32±0.04
<i>t</i>		0.848	0.263	1.192	2.532	2.239
<i>P</i>		0.397	0.793	0.235	0.012	0.026

**2.3 2 组研究对象 PCSK9 基因 rs562556 基因型与等位基因分布特征** 对照组和 AMI 组研究对象 PCSK9 基因 rs562556 基因型分布符合 H-W 遗传平衡 ( $\chi^2=0.677, P=0.713; \chi^2=0.970, P=0.831$ )。

与对照组比较, AMI 组患者血清中 PCSK9 基因 rs562556 基因型 AA 与等位基因 A 分布频率明显升高 ( $P < 0.05$ )。AMI 患者中, 轻危组和中高危组 AMI 患者血清中 PCSK9 基因 rs562556 基因型分布

符合H-W遗传平衡 ( $\chi^2=0.045$ ,  $P=0.978$ ;  $\chi^2=1.290$ ,  $P=0.525$ )。与轻危组比较, 中高危组AMI患者血清中PCSK9基因rs562556基因型AA与等位基因A分布频率明显升高 ( $P<0.05$ )。见表4和5。

表4 2组研究对象PCSK9基因rs562556基因型和等位基因分布特征

Tab. 4 Distribution characteristics of PCSK9 gene rs562556 genotypes and alleles of subjects in two groups

[ $n=200$ ,  $n(\eta/\%)$ ]

Group	Genotype			Allele	
	AA	AG	GG	A	G
Control	170(85.0)	27(13.5)	3(1.5)	367(91.7)	33(8.3)
AMI	186(93.0)	12(6.0)	2(1.0)	384(96.0)	16(4.0)
$\chi^2$	6.688			6.283	
$P$	0.035			0.012	

表5 2组AMI患者PCSK9基因rs562556基因型与等位基因分布特征

Tab. 5 Distribution characteristics of PCSK9 gene rs562556 genotypes and alleles of AMI patients in two groups

[ $n(\eta/\%)$ ]

Group	$n$	Genotype			Allele	
		AA	AG	GG	A	G
Low risk	78	64(82.1)	13(16.6)	1(1.3)	141(90.4)	15(9.6)
Medium-high risk	122	115(94.3)	6(4.9)	1(0.8)	236(96.7)	8(3.3)
$\chi^2$		7.808			7.051	
$P$		0.020			0.008	

#### 2.4 PCSK9基因rs562556多态性与AMI患者冠状动脉狭窄程度和LDL-c水平的相关性

Spearman相关性分析结果显示: AMI患者中, PCSK9基因rs562556基因型AA与AMI患者冠状动脉狭窄程度 ( $r=0.193$ ,  $P=0.006$ ) 和LDL-c水平 ( $r=0.301$ ,  $P<0.01$ ) 呈正相关关系, 等位基因A与LDL-c水平 ( $r=0.168$ ,  $P=0.017$ ) 呈正相关关系。见表6。

### 3 讨论

AMI的病因包括血管狭窄、心肌缺血、缺氧和冠状动脉粥样硬化引起的心肌损伤, 因此积极控制动脉粥样硬化至关重要。脂质代谢异常在冠状动脉粥样硬化的进展、钙化斑块的形成和恶化中起重要作用<sup>[10]</sup>。血清TC和LDL-c水平异常升高与中年

表6 PCSK9基因rs562556多态性与AMI患者冠状动脉狭窄程度和LDL-c水平的相关性

Tab. 6 Associations between rs562556 polymorphism of PCSK9 gene and degrees of coronary artery stenosis and LDL-c level of AMI patients

Index	AMI degree		LDL-c	
	$r$	$P$	$r$	$P$
Genotype AA	0.193	0.006	0.301	<0.01
Allele A	0.023	0.750	0.168	0.017

动脉粥样硬化的发展有关联<sup>[11]</sup>。此外, 高TG水平和低HDL-c水平也是心血管疾病的重要标志<sup>[12]</sup>。AMI的急性期反应包括胆固醇合成增加和LDL-c受体活性增加, 导致LDL-c水平降低<sup>[13]</sup>。姜宏磊等<sup>[14]</sup>报道了80例AMI患者入院后血脂水平的动态变化, 结果显示: AMI患者血清中除脂蛋白a和HDL-c外的所有脂质代谢指标水平均降低。赵珺等<sup>[15]</sup>发现: 早期AMI患者血脂水平较高。黎村艳等<sup>[16]</sup>发现: AMI、不稳定型心绞痛和稳定型心绞痛患者血清LDL-c水平比较无明显差异。本研究结果显示: 与健康体检者比较, AMI患者发病24h内血清中仅LDL-c水平明显升高, TC、TG和HDL-c水平差异均无统计学意义。与上述研究结果不一致, 原因可能是研究对象群体数量不同, 且大部分是相对较小的群体, 导致统计结果出现误差, 且不同研究中患者AMI疾病发展时期不同。因此, 脂质代谢指标水平是心血管疾病的重要影响因素, 需要重点关注。

研究<sup>[17]</sup>显示: 降脂可降低冠状动脉疾病患者首次或复发心血管事件的风险, 并提高患者生存率。尽管临床上有全面的冠状动脉疾病诊疗指南, 但AMI患者的降脂治疗效果不佳。高水平LDL-c是心血管疾病的关键危险因素, LDL-c水平越低, 心血管风险分级也越低<sup>[18]</sup>。临床上他汀类药物作为治疗高脂血症的常规药物, 大多数情况下能够有效降低LDL-c水平<sup>[19]</sup>。然而, 长期使用可能会导致肝功能异常和横纹肌溶解等。近年来, PCSK9被认为是一个很有前景的调节脂质代谢的治疗靶点。即使在患者接受最大剂量他汀类药物治疗的情况下, PCSK9抑制剂仍可降低血清中LDL-c水平<sup>[20]</sup>。PCSK9抑制剂不仅能够通过降低LDL-c水平预防心血管疾病, 在胰岛素抵抗和血栓等疾病中也可发挥治疗作用<sup>[21]</sup>。抑制PCSK9对动脉粥样硬化脂质代谢指标、动脉粥样硬化和不良心血管事件产生有利影响, 因此, 开发针对高危心血管疾病患者

PCSK9 靶点治疗新方法的热度持续增加。

基因多态性是指在一个生物群体中, 同时存在 2 种或多种不连续的变异基因型或等位基因, 可能会导致部分个体的患病风险较其他个体更高, 甚至影响生理代谢过程, 引起疾病发生。研究<sup>[22-23]</sup>显示: 心血管疾病在不同群体中发生的风险差别较大。在载脂蛋白 APOE 基因多态性变异群体中, 高 LDL-c/HDL-c 比值与冠心病的发生密切相关。PCSK9 作为调节脂质代谢的潜在治疗靶点, 其基因多态性与心血管疾病和 AMI 的相关性是目前重点研究内容。研究<sup>[24]</sup>显示: PCSK9 基因的 E670G 多态性与冠心病患病风险升高有关, 尤其是在中国群体中。PCSK9 基因突变与 LDL-c 水平的变化有关, LDL-c 是冠状动脉疾病的危险因素<sup>[24]</sup>。除 E670G 多态性外, PCSK9 基因 rs562556 变异也是一种功能获得突变。研究<sup>[25]</sup>发现: rs562556 基因 G 等位基因与重症疟疾患者更高的生存率有关, PCSK9 抑制剂可用于初级心血管疾病预防。本研究结果显示: PCSK9 基因 rs562556 的 AA 基因型与 AMI 患者冠状动脉狭窄程度呈正相关关系, 且该基因型与 LDL-c 水平也呈正相关关系。此外, rs562556 的等位基因 A 仅与 LDL-c 水平呈正相关关系, 与 AMI 患者冠状动脉狭窄程度无相关性, 这可能是由于等位基因 G 突变率较低且本研究样本量不够大所导致的。本研究发现 PCSK9 基因 SNP 位点 rs562556 的等位基因 A 频率越高的患者发生中高危 AMI 的可能性更高, 这可能与 LDL-c 水平升高有关。

综上所述, PCSK9 基因 rs562556 多态性与 AMI 患者 LDL-c 水平变化有关, 且携 rs562556 等位基因 A 的 AMI 患者发生中高危冠状动脉狭窄可能性更高, 本研究结果可为临床早期干预治疗 AMI 和降低中高危冠状动脉狭窄发生率提供参考。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

#### 作者贡献声明:

刘园园参与论文选题、研究设计和论文撰写, 才奇博和杨秀静参与数据收集, 曲妍参与论文选题和审校, 关荣春和刘灿君参与数据整理及统计学分析。

#### [参考文献]

[1] FENG B L, LI H D. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-9 and susceptibility to myocardial infarction: a meta-analysis [J]. Dis Markers, 2022,

2022: 5507153.

- [2] LU Y, LI S X, LIU Y T, et al. Sex-specific risk factors associated with first acute myocardial infarction in young adults[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(5): e229953.
- [3] SMITH S C Jr, ALLEN J, BLAIR S N, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute [J]. Circulation, 2006, 113(19): 2363-2372.
- [4] LI J, QIN R, WANG W, et al. Relationship between SNP rs1764391 and susceptibility, risk factors, gene-environment interactions of acute myocardial infarction in Guangxi Han Chinese population [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2020, 21(1): 79-88.
- [5] WANG H H, ZHANG S F, WANG N, et al. Genetic variants of VEGFR-1 gene promoter in acute myocardial infarction[J]. Hum Genomics, 2019, 13(1): 56.
- [6] ZHANG Y X, HE X H, LI J R, et al. Functional genetic variant in *ATG5* gene promoter in acute myocardial infarction [J]. Cardiol Res Pract, 2020, 2020: 9898301.
- [7] GAI M T, ADI D, CHEN X C, et al. Polymorphisms of rs2483205 and rs562556 in the *PCSK9* gene are associated with coronary artery disease and cardiovascular risk factors[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 11450.
- [8] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 《中国循环杂志》编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12): 710-725.
- [9] 陈继舜, 刘晓唤, 钱航, 等. Gensini 评分和 HsCRP 在预测 PCI 术后支架内再狭窄的价值[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(3): 336-340.
- [10] 钟森杰, 李静, 王陵军, 等. 基于痰瘀相关理论探讨冠心病脂质浸润机制及痰瘀同治的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(6): 1431-1437.
- [11] YAN Y K, LI S X, LIU Y, et al. Associations between life-course lipid trajectories and subclinical atherosclerosis in midlife[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(10): e2234862.
- [12] KOSMAS C E, RODRIGUEZ POLANCO S, BOUSVAROU M D, et al. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio as a risk marker for metabolic syndrome and cardiovascular disease[J]. Diagnostics, 2023, 13(5): 929.
- [13] ZHANG Y N, GUO Z Z, WU T W, et al. SULT2B1b inhibits reverse cholesterol transport and promotes

- cholesterol accumulation and inflammation in lymphocytes from AMI patients with low LDL-C levels[J]. *Clin Sci*, 2020, 134(2): 273-287.
- [14] 姜宏磊, 曹春林, 梁晓棠. 急性心肌梗死患者血脂变化分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(1): 20-21.
- [15] 赵 珺, 张天锋, 李海燕, 等. 不同剂量他汀类药物对急性心肌梗死早期治疗效果的影响分析[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(29): 44, 78.
- [16] 黎村艳, 陆建国, 曹友德, 等. 脂蛋白相关磷脂酶A2检测在急性冠脉综合征中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(24): 3316-3317, 3319.
- [17] SKEIK N, NOWARIAK M E, SMITH J E, et al. Lipid-lowering therapies in peripheral artery disease: a review[J]. *Vasc Med*, 2021, 26(1): 71-80.
- [18] RAY K K, TROQUAY R P T, VISSEREN F L J, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(2): 109-119.
- [19] XIE G Q, SUN Y H, MYINT P K, et al. Six-month adherence to Statin use and subsequent risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients discharged with acute coronary syndromes [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 155.
- [20] SABATINE M S. PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 155-165.
- [21] QI Z Y, HU L, ZHANG J J, et al. PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9) enhances platelet activation, thrombosis, and myocardial infarct expansion by binding to platelet CD36[J]. *Circulation*, 2021, 143(1): 45-61.
- [22] IACOCCA M A, WANG J, SARKAR S, et al. Whole-gene duplication of PCSK9 as a novel genetic mechanism for severe familial hypercholesterolemia [J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(10): 1316-1324.
- [23] JOHNSON K E, SIEWERT K M, KLARIN D, et al. The relationship between circulating lipids and breast cancer risk: a Mendelian randomization study[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(9): e1003302.
- [24] LI Y Y, WANG H, YANG X X, et al. *PCSK9* gene E670G polymorphism and coronary artery disease: an updated meta-analysis of 5, 484 subjects [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 582865.
- [25] FEDORYAK O, ARAMA C, DIARRA I, et al. Association of the rs562556 PCSK9 gene polymorphism with reduced mortality in severe malaria among Malian children [J]. *J Can Des Mal Infect De La Microbiol Med*, 2020, 2020: 9340480.
- [26] CHUAN J L, QIAN Z X, ZHANG Y, et al. The association of the PCSK9 rs562556 polymorphism with serum lipids level: a meta-analysis [J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 105.