

· 临床研究 ·

体检人群血清 PCSK9 与代谢综合征的相关性分析

崔琴^{1,2}, 支晓明², 郭雯¹, 付真真¹, 陈恒¹, 许馨予¹, 顾榕¹, 杨涛¹, 周红文^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029; ²铜陵市人民医院干部内科, 安徽 铜陵 244000

[摘要] 目的:探讨体检人群中前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9)水平与代谢综合征(metabolism syndrome, MS)及其影响因素的相关性。方法:以南京医科大学第一附属医院1442例体检人群为研究对象进行横断面研究,对入选者进行问卷调查、体格检查及代谢相关指标测定,用酶联免疫吸附实验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)方法检测血清样本PCSK9水平,并统计分析PCSK9水平与代谢综合征及其组分的相关性。结果:代谢综合征组的年龄、男性比例、体重指数(body mass index, BMI)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、尿酸(uric acid, UA)、PCSK9明显高于健康对照组,高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)明显低于健康对照组($P < 0.05$)。随着MS异常组分数目的增加,血清PCSK9水平逐渐升高($P_{趋势} < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄、BMI、SBP、FBG、TG、TC、LDL-C、HDL-C是MS的危险因素,PCSK9与MS无明显相关性。结论:PCSK9与MS及多种代谢指标存在相关性,但受多种混杂因素影响,并不能证实PCSK9是MS的独立危险因素。

[关键词] 前蛋白转化酶枯草溶菌素9;代谢综合征;胆固醇

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)02-259-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20190222

随着经济发展和人民生活方式的改变,代谢综合征(metabolism syndrome, MS)的发病率逐年上升。研究证实MS是心脑血管疾病、糖尿病、慢性肾病的独立危险因素^[1],其代谢异常表现有肥胖、血脂紊乱、血压升高和血糖升高或胰岛素抵抗,与全因死亡率有着密切的相关性。前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9)作为近些年发现的第3个与家族性高胆固醇血症发病密切相关的基因,其在脂代谢中发挥的作用越来越受到人们关注。PCSK9能够与肝细胞表面低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)受体结合,介导其降解,降低肝细胞对LDL的清除能力,进而导致血浆LDL水平增高,促进高胆固醇血症和心血管疾病的发生和发展。国内外的人群调查研究提示PCSK9与年龄、性别、肝功能等指标有显著相关性^[2]。故推测血清PCSK9水平可能与MS有相

关性。本研究旨在探讨体检人群中血清PCSK9水平与MS及其危险因素的相关性,为MS等相关代谢异常疾病的预防和诊治提供新依据。

1 对象和方法

1.1 对象

研究对象来源于参加南京医科大学第一附属医院健康体检的南京理工大学教职工群体。选取各项研究指标均完整者。

MS的诊断标准采用《中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议》,具备以下4项中的3项或全部者:①超重或肥胖:体重指数(body mass index, BMI) $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$;②血糖代谢异常:空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ 及(或)已确诊糖尿病并治疗者;③血脂紊乱:空腹甘油三酯(triglyceride, TG) $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$ 及(或)空腹血男性高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) $< 0.9 \text{ mmol/L}$,女性HDL-C $< 1.0 \text{ mmol/L}$;④高血压:收缩压(systolic blood pressure, SBP) $\geq 140 \text{ mmHg}$ 和(或)舒张压(diastolic blood pressure, DBP) $\geq 90 \text{ mmHg}$ 或确诊高血压并接受治疗者。根据MS诊断标准中

[基金项目] 铜陵市卫生和计划生育委员会科研项目[2015]29号

*通信作者(Corresponding author), E-mail: drhongwenzhou@njmu.edu.cn

不同组分的累加数值,将研究对象分为不同亚组。无异常者为0分组(健康对照组),1项异常者为1分组,2项异常者为2分组,3项及以上异常者为3分组(MS组)。

1.2 方法

研究人员均为经过统一培训的医护人员。采用统一设计的流行病学调查表。按国际标准由研究人员测定清晨空腹体重、身高、血压等,并计算BMI。经静脉留取研究对象空腹血于促凝管中,利用全自动生化分析仪(Hitachi 7020)测定常规生化指标,4℃保存直至离心(3 000 r/min, 15 min, 4℃),分离血清并分装保存于-80℃冰箱,以备血清PCSK9的统一测定。血清PCSK9水平的测定采用ELISA方法,抗体由美国礼来研究实验室提供,具体测定步骤参见文献报道^[3],最后根据标准曲线计算出研究对象的血清PCSK9值。

1.3 统计学方法

所有数据采用SPSS 16.0进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用百分率表示,组间率的比较采用 χ^2 检验。相关分析采用非参数Spearman等级相关。不同MS异常组分数目之间PCSK9水平比较采用方差分析,趋势检验采用线性回归。并对是否患有MS与其他变量间的关系做多因素Logistic回归分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MS组与健康对照组一般临床资料的比较

最终入选研究对象共1 442例,其中健康对照组为512例,MS组145例。结果显示,与健康对照组相比,MS组的年龄、男性比例、BMI、SBP、DBP、FBG、TG、TC、LDL-C、UA、PCSK9明显升高,HDL-C明显降低($P < 0.05$,表1)。

2.2 不同MS异常数目组的PCSK9水平分析

根据MS诊断标准,该研究群体中0分组(健康对照组)、1分组、2分组、3分组(MS组)分别有512、465、320和145例,血清PCSK9水平分别为(64.00 ± 28.92)、(73.20 ± 32.04)、(76.61 ± 23.69)和(80.50 ± 35.66)ng/mL。统计分析提示随着MS异常组分值的增加,血清PCSK9水平逐渐升高($P < 0.05$)。

2.3 MS影响因素的多因素Logistic回归分析

以是否患有MS为因变量,将年龄、性别、BMI、SBP、DBP、FBG、TG、TC、LDL-C、HDL-C、UA、PCSK9等影响因素作为自变量,进行多因素Logistic回归分

表1 健康对照组与MS组各项指标比较

指标	($\bar{x} \pm s$)	
	健康对照组 ($n=512$)	MS组 ($n=145$)
年龄(岁)	49.48 ± 15.37	62.90 ± 12.36*
性别比(男/女)	254/258	101/44*
BMI(kg/m ²)	21.80 ± 1.94	27.13 ± 2.70*
SBP(mmHg)	111.36 ± 12.00	133.36 ± 13.71*
DBP(mmHg)	70.84 ± 7.50	81.43 ± 9.40*
FBG(mmol/L)	4.89 ± 0.50	6.49 ± 1.87*
TG(mmol/L)	1.04 ± 0.33	2.79 ± 1.55*
TC(mmol/L)	5.01 ± 0.94	5.57 ± 1.03*
LDL-C(mmol/L)	2.75 ± 0.75	3.13 ± 0.70*
HDL-C(mmol/L)	1.50 ± 0.30	1.25 ± 0.23*
UA(μmol/L)	293.95 ± 81.28	367.83 ± 86.36*
PCSK9(ng/mL)	64.00 ± 28.92	80.50 ± 35.66*

与健康对照组比较,* $P < 0.05$ 。

析,结果显示年龄、BMI、SBP、FBG、TG、TC、LDL-C、HDL-C与MS有显著相关性(表2)。

3 讨论

MS是多种代谢异常在同一个体内聚集的状态,与心血管疾病、2型糖尿病的发病率和病死率呈明显正相关。PCSK9可负调节LDLR水平,参与调节脂质代谢,与心血管疾病的发生发展及预防密切相关。研究发现PCSK9功能获得性突变E32K可导致家族性高胆固醇血症,与早发心血管病有关^[4]。E670G突变可导致血浆LDL显著升高,促进冠状动脉粥样硬化的发生发展^[5]。相反PCSK9功能缺失型突变的携带者LDL-C水平明显低于非携带者,与心血管疾病的保护性作用呈正相关。已有大量研究证实MS和PCSK9均与动脉粥样硬化、心血管疾病有相关性,因此推测PCSK9可能与MS存在相关性。

目前国内尚未有PCSK9水平与MS关系的研究报道。既往本实验室研究结果显示,人群中血清PCSK9水平与年龄、性别、BMI、SBP、DBP、FBG、TG、TC、LDL-C等多项代谢综合征相关影响因素有显著相关性^[2],这与国内外其他研究结果一致。MS组与健康对照组相比,不仅年龄、男性比例、BMI、SBP、DBP、FBG、TG、TC、LDL-C、UA明显升高,PCSK9水平也明显升高,且随着代谢异常组分值的增加,PCSK9呈现逐渐升高趋势,差异有统计学意义。但更进一步的多因素Logistic回归分析,结果显示年龄、BMI、SBP、FBG、TG、TC、LDL-C、HDL-C与MS有显著

表2 代谢综合征影响因素的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	S.E.	Wald	P值	Exp(β)	95%CI
年龄	0.036	0.010	13.985	<0.001	1.037	1.017~1.057
性别	0.380	0.286	1.761	0.184	1.462	0.834~2.564
BMI	0.374	0.049	59.364	<0.001	1.454	1.322~1.599
SBP	0.074	0.011	48.216	<0.001	1.077	1.055~1.100
DBP	0.021	0.017	1.515	0.218	1.021	0.988~1.055
FBG	0.636	0.087	52.780	<0.001	1.888	1.591~2.241
TG	0.357	0.098	13.162	<0.001	1.428	1.178~1.732
TC	1.096	0.312	12.319	<0.001	2.992	1.622~5.518
LDL-C	-0.744	0.354	4.429	0.035	0.475	0.238~0.950
HDL-C	-2.894	0.682	17.998	<0.001	0.055	0.015~0.211
UA	0.001	0.001	1.781	0.182	1.001	1.000~1.002
PCSK9	0.002	0.004	0.408	0.523	1.002	0.995~1.010

相关性,PCSK9与其不存在明显相关性,提示PCSK9可能与MS存在相关性,但受其他混杂因素影响,并不能证实PCSK9是MS的独立危险因素。

目前尚未有研究阐释PCSK9与MS相关性的机制,两者之间的相关性可能与以下因素相关:①肥胖和脂代谢异常:多个人群研究均提示BMI、TG、LDL与PCSK9水平存在显著正相关性^[3],且肥胖与血脂问题往往同时发生;②炎症反应与动脉粥样硬化:MS患者C反应蛋白(C reactive protein, CRP)明显增高,且MS组分与CRP密切相关。动脉粥样硬化的发生发展各个阶段均有炎症参与^[6]。研究发现人的动脉粥样硬化斑块中有PCSK9表达,且PCSK9与炎症反应存在相互作用^[7];③胰岛素抵抗和糖尿病:胰岛素抵抗是MS发病的重要病理生理环节,糖尿病是公认的心血管疾病的独立危险因素。研究发现PCSK9水平升高与胰岛素抵抗增加有关^[8],提示PCSK9可能与糖代谢相关。

总之,PCSK9不仅在脂代谢中发挥重要作用,而且参与动脉粥样硬化、糖尿病等多种代谢性疾病的发生发展。本研究结果证实PCSK9与MS及其多种代谢组分存在相关性,但受人群中多种混杂因素的影响,并不能确定PCSK9是否为MS的独立危险因素。PCSK9与MS的相关性还需更大样本的人群研究,为MS防治提供新的参考依据。

[参考文献]

[1] Ma X, Zhu S. Metabolic syndrome in the prevention of cardiovascular diseases and diabetes-still a matter of debate?

[J]. Eur J Clin Nutr, 2013, 67(5):518-521

[2] Qin Cui, Xianxia Ju, Tao Yang, et al. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population [J]. Atherosclerosis, 2010, 213 (2) : 632-636

[3] Alborn WE, Cao G, Careskey HE, et al. Serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is correlated directly with serum LDL cholesterol [J]. Clin Chem, 2007, 53 (10):1814-1819

[4] Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, et al. Genotypic and phenotypic features in homozygous familial hypercholesterolemia caused by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gain-of-function [J]. Atherosclerosis, 2014, 236(1):54-61

[5] Aung LH, Yin RX, Wu DF, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gene E670G polymorphism interacts with alcohol consumption to modulate serum lipid levels[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(2):124-132

[6] Antonopoulos AS, Antoniadou C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles[J]. J Physiol, 2017, 595(12):3907-3917

[7] Ferri N, Tibolla G, Pirillo A, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by cultured smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels [J]. Atherosclerosis, 2012, 220(2):381-386

[8] Kwakernaak AJ, Lambert G, Dullaart RP. Relationship of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 levels with resistin in lean and obese subjects [J]. ClinBiochem, 2012, 45(16-17):1522-1524

[收稿日期] 2018-06-19