

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.11.006

血清 PCSK9 在系统性红斑狼疮患者心血管疾病发生风险中的预测价值*

李文花¹, 郝佳瑶¹, 谭 敏¹, 毛 婧¹, 张 瑞¹, 张宪萌¹, 沈海丽^{2△}

1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 兰州大学第二医院风湿免疫科, 甘肃兰州 730030

摘要:目的 探讨血清前蛋白转化酶枯草溶菌素-9(PCSK9)在系统性红斑狼疮(SLE)患者心血管疾病(CVD)发生风险中的预测价值。方法 选取 2023 年 4 月至 2024 年 1 月兰州大学第二医院风湿免疫科收治的 75 例 SLE 患者作为 SLE 组,另选取同期在兰州大学第二医院体检的 30 例健康体检者作为对照组。并将 SLE 患者按照 CVD 发生风险等级分为中高危组和低危组。比较 SLE 组与对照组血清 PCSK9 水平,比较低危组、中高危组一般资料和血清学指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、PCSK9]。采用 Pearson/Spearman 相关分析 SLE 患者血清 PCSK9 水平与年龄、体质量指数(BMI)、腰围、TC、TG、HDL、LDL 水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 SLE 患者有中高危 CVD 风险的独立危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PCSK9 对 SLE 患者有中高危 CVD 风险的预测价值。结果 SLE 组血清 PCSK9 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。中高危组有 30 例患者,低危组有 45 例患者。中高危组年龄大于低危组,动脉粥样硬化患者比例、血清 PCSK9 水平高于低危组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 PCSK9 水平升高、年龄增大是 SLE 患者有中高危 CVD 风险的危险因素($P < 0.05$)。Pearson/Spearman 相关分析结果显示,SLE 患者血清 PCSK9 水平与年龄($r = 0.228, P = 0.053$)、BMI($r = -0.005, P = 0.963$)、腰围($r = 0.202, P = 0.083$)、TC($r_s = 0.217, P = 0.061$)、TG($r_s = 0.087, P = 0.460$)、HDL($r_s = 0.495, P = 0.080$)、LDL($r_s = 0.135, P = 0.248$)水平无相关性。ROC 曲线分析结果显示,血清 PCSK9 预测 SLE 患者有中高危 CVD 风险的曲线下面积为 0.729。结论 血清 PCSK9 对 SLE 患者 CVD 发生风险具有一定预测价值,是潜在预测 SLE 患者 CVD 发生风险的生物标志物。

关键词: 系统性红斑狼疮; 心血管疾病; 前蛋白转化酶枯草溶菌素-9; 预测; 炎症**中图法分类号:** R593.24; R446.11**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2024)11-1533-05**Predictive value of serum PCSK9 in cardiovascular disease risk in patients with systemic lupus erythematosus***LI Wenhua¹, HAO Jiayao¹, TAN Min¹, MAO Jing¹, ZHANG Rui¹, ZHANG Xianmeng¹, SHEN Haili^{2△}

1. The Second Clinical College of Medicine, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China;

2. Department of Rheumatology and Immunology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum proprotein converting enzyme subtilisin-9 (PCSK9) in cardiovascular disease (CVD) risk in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** A total of 75 SLE patients admitted to the Department of Rheumatology and Immunology in the Second Hospital of Lanzhou University from April 2023 to January 2024 were selected as SLE group, and 30 healthy subjects who underwent physical examination in the Second Hospital of Lanzhou University during the same period were selected as control group. SLE patients were divided into middle high risk group and low risk group according to the risk of CVD. Serum PCSK9 levels were compared between SLE group and control group, and general data and serological indexes [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), PCSK9] of low risk group and medium high risk group were compared. Pearson/Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum PCSK9 level and age, body mass index (BMI), waist circumference, TC, TG, HDL and LDL levels in SLE patients. Multivariate

* 基金项目: 甘肃省创新基地和人才计划项目 (21JR7RA437)。

作者简介: 李文花, 女, 医师, 主要从事系统性红斑狼疮、心血管疾病方向的研究。△ 通信作者, E-mail: shenhl@lzu.edu.cn。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240509.1040.002.html> (2024-05-11)

Logistic regression was used to analyze the risk factors of moderate to high risk CVD in SLE patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum PCSK9 in SLE patients with moderate to high risk of CVD. **Results** The serum PCSK9 level in SLE group was significantly higher than that in control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were 30 patients in the medium high risk group and 45 patients in the low risk group. The age of middle high risk group was higher than that of low risk group, and the proportion of atherosclerosis and serum PCSK9 level of middle high risk group were higher than those of low risk group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that the increase of serum PCSK9 level and age were risk factors for moderate to high risk CVD in SLE patients ($P < 0.05$). Pearson/Spearman correlation analysis showed that the serum PCSK9 level in SLE patients was correlated with age ($r = 0.228, P = 0.053$), BMI ($r = -0.005, P = 0.963$), waist circumference ($r = 0.202, P = 0.083$), TC ($r_s = 0.217, P = 0.061$), TG ($r_s = 0.087, P = 0.460$), HDL ($r_s = 0.495, P = 0.080$), LDL ($r_s = 0.135, P = 0.248$) had no correlation. ROC curve analysis results showed that the area under the curve of serum PCSK9 in predicting moderate to high risk CVD risk in SLE patients was 0.729. **Conclusion** Serum PCSK9 has a certain predictive value for CVD risk in SLE patients, and which is a potential biomarker for predicting CVD risk in SLE patients.

Key words: systemic lupus erythematosus; cardiovascular diseases; proprotein converting enzyme subtilisin-9; prediction; inflammation

系统性红斑狼疮(SLE)是一种慢性、炎症性自身免疫性疾病,易累及全身多个系统,其特征是致病性自身抗体和免疫复合物沉积并介导靶器官的损害,心血管系统是 SLE 最常见的受累系统^[1]。尽管近期的研究数据表明,由于临床诊疗水平的提高,SLE 患者病死率较过去 30 年有所下降,但由心血管事件导致 SLE 患者的病死率仍居高不下,因此,心血管疾病(CVD)导致 SLE 患者死亡的问题变得更加突出^[2]。SLE 患者发生 CVD 的机制众多,有学者认为与脂质代谢紊乱造成动脉粥样硬化(AS)性脂质增多有关,还有部分学者认为与 SLE 疾病本身、免疫失调、炎症状态损伤血管内皮有关^[3]。血清前蛋白转化酶枯草溶菌素-9(PCSK9)是调节脂质代谢的关键糖蛋白,其增加 AS 发生的风险,有研究已从基因、分子层面证明 PCSK9 在 CVD 中起关键作用^[4],但是其预测 SLE 患者发生 CVD 的研究仍较少。本研究探讨了 SLE 患者血清 PCSK9 水平与 CVD 发生风险的相关性,以及血清 PCSK9 在 SLE 患者发生 CVD 中的预测价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 4 月至 2024 年 1 月兰州大学第二医院风湿免疫科收治的 75 例 SLE 患者作为 SLE 组,另选取同期在兰州大学第二医院体检的 30 例健康体检者作为对照组。纳入标准:(1)符合文献^[5]中 SLE 的诊断标准;(2)临床资料完整。排除标准:(1)年龄 <20 岁;(2)合并其他风湿免疫疾病(白塞病、皮肤炎、系统性血管炎、干燥综合征等);(3)合并 CVD(急性冠脉综合征、心功能不全、严重心律失常等);(4)同时伴有重症感染、肿瘤疾病;(5)孕产妇或哺乳期女性。SLE 组男 9 例,女 66 例;年龄 20~80 岁,平均 (43.07 ± 1.54) 岁;体质指数(BMI)

$16.56 \sim 28.83 \text{ kg/m}^2$,平均 $(22.13 \pm 3.06) \text{ kg/m}^2$;腰围 $69.00 \sim 109.00 \text{ cm}$,平均 $(80.73 \pm 9.45) \text{ cm}$ 。对照组男 8 例,女 22 例;年龄 21~77 岁,平均 (44.37 ± 2.28) 岁;BMI $16.70 \sim 28.60 \text{ kg/m}^2$,平均 $(22.20 \pm 3.07) \text{ kg/m}^2$;腰围 $68.00 \sim 97.00 \text{ cm}$,平均 $(79.03 \pm 8.05) \text{ cm}$ 。SLE 组与对照组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过兰州大学第二医院医学伦理委员会审批(2023A-365),且所有研究对象及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 查询入院患者胸部 CT 检查报告单是否存在 AS 并收集病程信息。所有研究对象均空腹检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)水平,结果由兰州大学第二医院检验科获得。于入院 24 h 内采集患者晨起空腹外周血 5.0 mL 于采血管中,室温下静置 10~20 min,为防止溶血现象避免剧烈晃动采血管。随后将采血管配平并置于离心机中,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min,采用移液器分离出血清标本于 1.5 mL 离心管中,编号并置于 -80°C 冰箱内冷冻保存。通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有研究对象的血清 PCSK9 水平,人 PCSK9 ELISA 试剂盒(货号:JM-05127H1)购自江苏晶美生物科技有限公司。具体操作步骤严格按照该试剂盒说明书进行。使用 2019 年《中国心血管病风险评估和管理指南》^[6]推荐的中国动脉粥样硬化性心血管疾病风险预测研究(China-PAR)^[7]工具来评估 SLE 患者的 CVD 发生风险。CVD 风险依据 China-PAR 工具分为以下 3 个等级:低危、中危、高危。将 SLE 患者按照 CVD 发生风险等级分为中高危组和低危组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件分析数

据,Graphpad Prism9 软件作图。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson/Spearman 相关分析 SLE 患者血清 PCSK9 水平与年龄、BMI、腰围、TC、TG、HDL、LDL 水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 SLE 患者有中高危 CVD 风险的危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PCSK9 对 SLE 患者有中高危 CVD 风险的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SLE 组与对照组血清 PCSK9 水平比较 SLE 组血清 PCSK9 水平 $[(784.84 \pm 197.20) \text{ pg/mL}]$ 明显高于对照组 $[(536.49 \pm 157.72) \text{ pg/mL}]$, 差异有统计学意义($t = 4.447, P < 0.05$)。

2.2 低危组、中高危组一般资料比较 中高危组有 30 例患者,低危组有 45 例患者。中高危组年龄大于低危组,AS 患者比例高于低危组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);低危组和中高危组的 BMI、腰围、病程比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 低危组、中高危组血清学指标比较 中高危组血清 PCSK9 水平高于低危组($P < 0.05$);中高危组和低危组血清 TC、TG、HDL、LDL 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 SLE 患者有中高危 CVD 风险的多因素 Logistic 回归分析 将 SLE 患者发生 CVD 风险(赋值:中高危=1,低危=0)作为因变量,以年龄(原值输入)、AS 情况(否=0,是=1)、血清 PCSK9(原值输入)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 PCSK9 水平升高、年龄增大是 SLE 患者有中高危 CVD 风险的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 低危组、中高危组一般资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	腰围(cm)	病程(月)	AS	
						是	否
低危组	45	36.60±9.76	22.47±3.11	80.91±9.42	48.0(3.5,96.0)	7(15.56)	38(84.44)
中高危组	30	52.77±12.21	21.61±2.97	80.47±9.65	60.0(12.0,120.0)	11(36.67)	19(63.33)
<i>t/Z/χ²</i>		-6.349	1.118	0.198	-0.926		4.398
<i>P</i>		<0.001	0.239	0.843	0.354		0.036

表 2 低危组、中高危组血清学指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL(mmol/L)	HDL(mmol/L)	PCSK9(pg/mL)
低危组	45	3.81(3.45,4.40)	1.59(1.17,2.37)	0.96(0.78,1.37)	2.42(2.08,2.92)	718.51±189.27
中高危组	30	3.77(3.26,4.60)	1.86(1.20,2.28)	1.00(0.73,1.30)	2.42(1.83,3.18)	884.34±166.75
<i>Z/t</i>		-0.103	0.411	0.027	-0.319	3.894
<i>P</i>		0.918	0.681	0.978	0.750	<0.001

表 3 SLE 患者有中高危 CVD 风险的多因素

Logistic 回归分析						
因素	β	<i>SE</i>	<i>Waldχ²</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
年龄	0.128	0.033	14.727	<0.001	1.137	1.065~1.214
PCSK9	0.006	0.002	7.914	0.005	1.006	1.002~1.010
AS	0.402	0.292	3.131	0.077	1.495	0.843~2.649

2.5 SLE 患者 PCSK9 水平与年龄、BMI、腰围、TC、TG、HDL、LDL 水平的相关性分析 Pearson/Spearman 相关分析结果显示,SLE 患者血清 PCSK9 水平与年龄($r = 0.228, P = 0.053$)、BMI($r = -0.005, P = 0.963$)、腰围($r = 0.202, P = 0.083$)、TC($r_s = 0.217, P = 0.061$)、TG($r_s = 0.087, P = 0.460$)、HDL($r_s = 0.495, P = 0.080$)、LDL($r_s = 0.135, P = 0.248$)水平无相关性。

2.6 血清 PCSK9 对 SLE 患者有中高危 CVD 风险的预测价值 将中高危组作为阳性对照,将对照组和

低危组作为阴性对照绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 PCSK9 预测 SLE 患者有中高危 CVD 风险的曲线下面积(AUC)为 0.729,最佳截断值为 764.29 pg/mL,灵敏度和特异度分别为 80.0%和 55.6%,约登指数为 0.356($P < 0.05$)。见图 1。

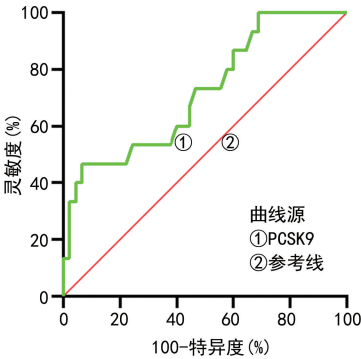


图 1 血清 PCSK9 对 SLE 患者有中高危 CVD 风险的预测价值

3 讨 论

SLE 患者病死率曲线呈现“双峰”模式,AS 引起的 CVD 是晚期 SLE 患者的主要死因^[8]。血脂紊乱、年龄增大、高血压、吸烟等传统危险因素,疾病自身因素(免疫功能异常、炎症状态、内皮细胞受损)及类固醇激素的使用共同增加 SLE 患者发生 CVD 的风险^[9-10]。因此,在探讨 SLE 患者发生 CVD 风险的过程中,挖掘同时具有调节脂质代谢、参与机体炎症过程、免疫激活等多重生物学功能的血清标志物显得至关重要。

PCSK9 是一种分泌型丝氨酸蛋白酶,主要由肝细胞分泌,再由神经细胞、巨噬细胞、内皮细胞等多种细胞表达,在不同病理环境下发挥不同生物学效应^[11],在肿瘤转移^[12]、糖尿病血管病变^[13-14]、阿尔茨海默病神经元凋亡^[15]、病毒感染^[16]等方面均有文献报道。除此之外,PCSK9 作为调节低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的关键分子,已被证实参与 AS 的发生、发展过程。AS 是以血脂紊乱、内皮细胞受损、泡沫细胞形成特征的血管炎症性病理过程,是 CVD 发生、发展的前期阶段^[17]。PCSK9 可通过多种途径促进 AS 的发生:一方面可通过影响血脂代谢间接发挥作用,另一方面 PCSK9 本身可直接参与 AS 这一过程。有研究通过干扰 SLE 模型小鼠 PCSK9 水平来观察免疫-炎症反应,发现抑制 PCSK9 的表达可显著减轻 SLE 小鼠的炎症状态,具体表现为促炎性细胞因子如白细胞介素(IL)-17、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL- β 水平降低,抗炎性细胞因子如转化生长因子- β (TGF- β) 水平升高,这可能与辅助性 T 细胞 17 和调节性 T 细胞比例失衡相关^[18]。因此,PCSK9 可能促进 SLE 患者的炎症反应从而损伤血管内皮,使 SLE 患者发生 CVD 的风险升高。

本研究比较 SLE 组和对照组血清 PCSK9 水平,发现 SLE 组血清 PCSK9 水平高于对照组($P < 0.05$),这提示 PCSK9 可能参与 SLE 的发病过程。PCSK9 作为调节脂质代谢的关键蛋白,近年来,其在自身免疫性疾病发病机制中的作用深受学者关注,然而目前尚不明确 PCSK9 参与 SLE 发生、发展过程的具体分子机制^[19]。药物靶向孟德尔随机化研究从基因层面证实,PCSK9 抑制剂可显著降低 SLE 的发病风险^[20]。然而孟德尔随机化研究并不能代替真实世界的临床研究,因此二者之间的关系还需深入探讨。另有学者提出 PCSK9 可能参与 SLE 的发病,树突状细胞(DC)属于一组 PCSK9 依赖的抗原提呈细胞,成熟和活化的 DC 是 SLE 疾病活动的一个特征,提示 PCSK9 参与免疫细胞的激活^[21]。

本研究结果显示,中高危组血清 PCSK9 水平高于低危组($P < 0.05$),提示血清 PCSK9 水平升高可能是 SLE 患者 CVD 风险升高的危险因素。PCSK9 可能参与 SLE 患者 CVD 风险升高的病理过程如下:

(1)PCSK9 靶向肝细胞表面低密度脂蛋白受体(LDL-R)形成复合物,将其内吞至细胞内溶酶体进行降解,导致循环中 LDL-C 水平升高,造成血脂紊乱,促进 AS 发生^[22]。(2)研究表明 PCSK9 小干扰 RNA 显著降低了氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)诱导的内皮细胞的凋亡,PCSK9 可能通过促进内皮细胞凋亡直接参与血管壁 AS 的发展。目前机制尚不明确,推测其可能直接参与降解凋亡相关蛋白而启动凋亡,或者通过其他途径激活凋亡级联反应,影响凋亡通路相关因子的表达^[23]。(3)抑制 PCSK9 的表达可以通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)的激活和易位,减少 OX-LDL 诱导巨噬细胞分泌促炎性细胞因子,如 IL-1 α 、IL-6、TNF- α ,减轻血管壁炎症状态。

我国学者对 SLE 患者颈动脉内膜厚度与 PCSK9 水平的相关性研究发现,颈动脉内膜增厚的 SLE 患者较颈动脉内膜未增厚的 SLE 患者血清 PCSK9 水平明显升高^[24]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 PCSK9 预测 SLE 患者有中高危 CVD 风险的 AUC 为 0.729,灵敏度、特异度分别为 80.0%、55.6%,提示 PCSK9 可作为预测 SLE 患者有中高危 CVD 风险的血清生物标志物。因此,未来可考虑动态监测 SLE 患者血清 PCSK9 水平,若观察到该指标有连续升高的趋势,须警惕 SLE 患者 CVD 风险升高的可能,为降低 SLE 患者 CVD 的发生率、改善患者预后,应及时进行 CVD 相关的辅助检查。但本研究未发现血清 PCSK9 水平与血脂四项的相关性,与相关报道一致^[25],这表明 SLE 患者 PCSK9 水平升高独立于血脂变化,即使在一般人群中,血清 PCSK9 水平的变化也只能解释 7% 的血脂变化^[26]。王翠玲等^[27]发现 SLE 合并急性心肌梗死患者血清 PCSK9 水平与炎症指标水平有关,与血脂水平无关。这从侧面证实了 SLE 患者本身炎症状态可导致患者血脂代谢紊乱,出现与类风湿关节炎相似的“脂质悖论”现象。本研究仍存在不足,本研究的重点是探讨血清 PCSK9 对 SLE 患者 CVD 发生风险的预测价值,因受到新型冠状病毒、甲型流感病毒、支原体感染的影响,炎症指标如 C 反应蛋白、红细胞沉降率等既往差异有统计学意义的变量未纳入其中,未来可联合免疫、炎症指标等多因素共同预测 CVD 的发生风险;本研究的受试者来自单中心,规模较小,未来需进一步扩大样本量并进行多中心研究,减少结果偏倚。

综上所述,年龄增大、血清 PCSK9 水平升高是 SLE 患者有中高危 CVD 风险的独立危险因素。血清 PCSK9 可作为预测 SLE 患者发生中高危 CVD 风险的血清标志物。在未来,血清 PCSK9 可作为预测 SLE 患者发生 CVD 的相关靶点进行深入研究。

参考文献

[1] BELLO N, MEYERS K J, WORKMAN J, et al. Cardio-

vascular events and risk in patients with systemic lupus erythematosus; systematic literature review and Meta-analysis[J]. *Lupus*, 2023, 32(3):325-341.

[2] YAZDANY J, POOLEY N, LANGHAM J, et al. Systemic lupus erythematosus; stroke and myocardial infarction risk; a systematic review and Meta-analysis [J]. *RMD Open*, 2020, 6(2):e001247.

[3] OLIVEIRA C B, KAPLAN M J. Cardiovascular disease risk and pathogenesis in systemic lupus erythematosus[J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(3):309-324.

[4] RAGUSA R, BASTA G, NEGLIA D, et al. PCSK9 and atherosclerosis; looking beyond LDL regulation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(4):e13459.

[5] ARINGER M, COSTENBADER K, DAIKH D, et al. 2019 European league against rheumatism/American college of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(9):1151-1159.

[6] 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(1):4-28.

[7] YANG X, LI J, HU D, et al. Predicting the 10-year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese population; the China-PAR project (prediction for ASCVD risk in China)[J]. *Circulation*, 2016, 134(19):1430-1440.

[8] FRODLUND M, JÖNSEN A, REMKUS L, et al. Glucocorticoid treatment in SLE is associated with infections, comorbidities, and mortality-a national cohort study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(4):1104-1112.

[9] KATAYAMA Y, YANAI R, ITAYA T, et al. Risk factors for cardiovascular diseases in patients with systemic lupus erythematosus; an umbrella review[J]. *Clin Rheumatol*, 2023, 42(11):2931-2941.

[10] LU K Q, ZHU Z Z, WEI S R, et al. Systemic lupus erythematosus complicated with cardiovascular disease[J]. *Int J Rheum Dis*, 2023, 26(8):1429-1431.

[11] ŞENER Y Z, TOKGÖZOĞLU L. Pleiotropy of PCSK9: functions in extrahepatic tissues[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2023, 25(9):979-985.

[12] 张斌伟, 苟思琪, 程征益, 等. 乳腺癌患者血清 PCSK9、Tracp5b 及 MUC1 表达水平及其与肿瘤病理特征的相关性分析[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(9):1235-1239

[13] XU J N, WANG T T, SHU H, et al. Insight into the role of PCSK9 in glucose metabolism[J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 547:117444.

[14] 刘志文, 那日苏, 马聪. 血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平在 2 型糖尿病并发大血管病变中的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(4):500-505.

[15] BELL A S, WAGNER J, ROSOFF D B, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in the central nervous system[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 149:105155.

[16] MESTER P, AMEND P, SCHMID S, et al. Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) as a possible biomarker for severe COVID-19 [J]. *Viruses*, 2023, 15(7):1511.

[17] SOTLER T, ŠEBEŠTJEN M. PCSK9 as an atherothrombotic risk factor[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):1966.

[18] 骆婷婷, 林长达, 陈真, 等. 干扰 PCSK9 表达对狼疮小鼠免疫功能的影响[J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(10):859-864.

[19] FROSTEGÅRD J. The role of PCSK9 in inflammation, immunity, and autoimmune diseases[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2022, 18(1):67-74.

[20] XIE W, LI J, DU H, et al. Causal relationship between PCSK9 inhibitor and autoimmune diseases; a drug target mendelian randomization study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1):148.

[21] LIU A, RAHMAN M, HAFSTRÖM I, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 is associated with disease activity and is implicated in immune activation in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2020, 29(8):825-835.

[22] MARFELLA R, PRATTICIZZO F, SARDU C, et al. Evidence of an anti-inflammatory effect of PCSK9 inhibitors within the human atherosclerotic plaque[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 378:117180.

[23] GUO Y, TANG Z, YAN B, et al. PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) triggers vascular smooth muscle cell senescence and apoptosis; implication of its direct role in degenerative vascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(1):67-86.

[24] 方承隆, 骆婷婷, 陈小青, 等. 47 例系统性红斑狼疮患者血清 PCSK9 水平检测分析及意义[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(6):541-545.

[25] FANG C, LUO T, LIN L. Elevation of serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) concentrations and its possible atherogenic role in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(23):452.

[26] RAGUSA R, BASTA G, NEGLIA D, et al. PCSK9 and atherosclerosis; looking beyond LDL regulation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(4):e13459.

[27] 王翠玲, 骆婷婷, 方承隆. 狼疮早发急性心肌梗死患者 PCSK9 水平与临床指标的关联性分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(12):1520-1525.