

PCSK9 基因多态性对冠心病患者使用瑞舒伐他汀调脂效果的影响

徐玲霞^{1,2}, 李 峰^{1,2}, 肖建强^{1,2}, 师干伟^{1,2}, 俞 磊^{1,2}, 李 丽^{1,2}, 蔡高军^{1,2*}

1. 江苏大学附属武进医院 心内科, 江苏 常州 213017

2. 徐州医科大学武进临床学院 心内科, 江苏 常州 213017

摘要: **目的** 探讨前蛋白转化酶枯草杆菌溶菌素-9 (PCSK9) 基因 E670G 多态性是否影响冠心病患者瑞舒伐他汀调脂疗效。**方法** 选取 2012 年 9 月—2017 年 7 月在江苏大学附属武进医院治疗的 134 名冠心病患者, 口服瑞舒伐他汀钙片 10 mg, 每晚 1 次, 疗程 1 个月。采用 PCR-LDR 法检测 PCSK9 E670G 基因多态性, 比较服药前后的血脂的变化情况。**结果** 共 134 名冠心病患者完成血脂随访。治疗后, 患者总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平均明显下降, 而三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平无明显影响。134 例患者中检出 AA 基因型 121 例, AG 基因型 13 例。不同基因型服药前后的血脂变化情况与总体相似; 但是不同基因型之间, 瑞舒伐他汀的调脂疗效无明显差异。**结论** PCSK9 E670G 基因多态性可能不影响瑞舒伐他汀的调脂疗效。

关键词: 冠心病; 前蛋白转化酶枯草杆菌溶菌素-9 (PCSK9); 瑞舒伐他汀; 血脂

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)12-3782-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.12.061

Impact of PCSK9 gene polymorphism on effect of rosuvastatin on lipid regulation

XU Ling-xia^{1,2}, LI Feng^{1,2}, XIAO Jian-qiang^{1,2}, SHI Gan-wei^{1,2}, YU Lei^{1,2}, LI Li^{1,2}, CAI Gao-jun^{1,2}

1. Department of Cardiology, Wujin Hospital Affiliated with Jiangsu University, Changzhou 213017, China

2. Department of Cardiology, The Wujin Clinical College of Xuzhou Medical University, Changzhou 213017, China

Abstract: **Objective** To explore the impact of PCSK9 gene E670G polymorphism on the effect of rosuvastatin on lipid regulation in coronary heart disease patients. **Methods** Patients (134 cases) with coronary heart disease in Wujin Hospital Affiliated with Jiangsu University from September 2012 to July 2017 were selected, and were administered with Rosuvastatin Calcium Tablets 10 mg every night, once daily for one month. PCR-LDR method was used to detect E670G polymorphism. The changes of blood lipid were compared before and after taking medicine. **Results** Total of 134 coronary heart disease patients completed the follow-up. After treatment, the levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol were significantly decreased, but the levels of TG and HDL-C were not significantly changed. Among 134 patients, 121 were AA genotype and 13 were AG genotype. The changes of lipid levels before and after therapy in different genotype groups were similar to the overall. However, the effects of rosuvastatin on lipid regulation were not significant difference in different genotype groups. **Conclusion** PCSK9 E670G polymorphism might not affect the lipid-mediated effect of rosuvastatin in coronary heart disease patients.

Key words: coronary artery disease; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9); rosuvastatin; lipid

《中国心血管病报告 (2018)》表明, 我国现患冠心病患者 1 100 万人, 给社会和家庭带来沉重的负担^[1]。冠心病是一种复杂的多因素疾病, 遗传和环境因素共同参与疾病的发生、发展^[2]。血脂异常, 包括高总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和极低密度脂蛋白胆

固醇 (HDL-C) 与冠心病关系密切^[3]。他汀类药物通过抑制羟甲基戊二酰辅酶还原酶调节血脂, 是冠心病的治疗“基石”^[4]。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 通过结合 LDLR, 阻断 LDLR 循环利用、减少 LDL-C 降解, 进而导致冠状动脉粥样硬化的形成。基于此理论的 PCSK9 抑制剂能大

收稿日期: 2019-09-06

基金项目: 江苏省青年医学重点人才培养项目 (QNRC2016310); 江苏大学临床医学科技发展基金项目 (JLY2018094)

作者简介: 徐玲霞, 女, 硕士, 研究方向为冠心病与血脂基因多态性研究。E-mail: xlx18661157197@163.com

*通信作者 蔡高军, 男, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为冠心病基础与临床。E-mail: cgj982@126.com

幅降低 LDL-C, 在冠心病的防治方面也显现出显著的效果^[5]。有研究表明, PCSK9 基因 E670G 多态性可能与冠心病、脂代谢有关^[6]。本研究随访使用瑞舒伐他汀患者的血脂水平, 了解 PCSK9 基因 E670G 多态性是否影响瑞舒伐他汀的调脂疗效。

1 研究对象

2012 年 9 月—2017 年 7 月 134 名在江苏大学附属武进医院行冠状动脉血管造影检查, 明确诊断为冠心病的患者, 并行 PCSK9 基因多态性检测, 其中男 96 例, 女 38 例, 平均年龄 (63.49 ± 10.15) 岁。所有患者均接受经股或桡动脉冠脉造影, 冠状动脉主要血管狭窄大于 50%, 血管造影结果由 2 名经验丰富的医生共同判读。本研究获得江苏大学附属武进医院伦理委员会批准。

纳入标准: 患者年龄 ≥ 18 周岁; 服用瑞舒伐他汀 10 mg, 完成随访; 患者签订知情同意书; 采用 1978 年 WHO 冠心病诊断标准, 明确诊断患者为冠心病。

排除标准: 入院前已接受调脂药物治疗; 缺失用药前后的血脂数据; 严重肝、肾功能不全。

2 方法

2.1 一般数据采集

制定专门表格, 记录患者基本数据资料, 包括年龄、性别、吸烟、高血压病、糖尿病病史, 血脂、血尿酸 (UA) 等。

2.2 血脂数据

所有患者入院后口服瑞舒伐他汀钙片 (南京正

大天晴制药有限公司, 规格 10 mg/片, 批号 120601、130402、151205) 10 mg, 每晚 1 次, 疗程 1 个月, 门诊随访血脂数据, 并记录用药前后患者的血脂指标数据。

2.3 基因多态性检测

PCSK9 基因多态性检测采用聚合酶链反应 - 连接酶检测反应 (PCR-LDR) 法, 具体方法见文献报道^[7]。简而言之, 留取患者 2 mL 静脉血, 离心后采用 DNA 试剂盒提取基因组 DNA。先进行 PCR 反应, 再进行 LDR 反应, 使用 ABI PRISM 3730 测序仪和 Genemapper 软件对基因型进行分型。

2.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料进行正态性检验, 对于符合正态分布数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布数据采用中位数 (四分位数间距) 表示, 比较采用非参数检验。计数资料采用直接计数法表示, 比较采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两种基因型患者基线数据

134 名患者中 PCSK9 E670G AA 基因型 121 例, AG 基因型 13 例, GG 基因型 0 例。基因型分布符合 HWE 平衡。AA、AG 基因型组患者年龄、性别、吸烟、高血压病、糖尿病无明显差异; 两组间尿酸 (UA)、TC、TG、HDL-C、LDL-C、载脂蛋白 A (ApoA)、载脂蛋白 B (ApoB) 水平也无显著差异, 见表 1。

表 1 两种基因型患者基线临床数据
Table 1 Baseline data between two genotypes

项目	单位	AA 基因型 ($n=121$)	AG 基因型 ($n=13$)
年龄	岁	63.37 ± 9.95	64.61 ± 12.22
男性	例	87	9
吸烟	例	34	2
高血压病	例	88	10
糖尿病	例	30	4
UA	$\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	356.83 ± 93.41	402.36 ± 112.73
TC	$\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	4.46 ± 0.91	4.79 ± 0.86
TG	$\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	1.82 ± 1.57	1.82 ± 1.14
HDL-C	$\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	1.11 ± 0.32	1.05 ± 0.17
LDL-C	$\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	2.79 ± 0.83	3.15 ± 0.64
ApoA	$\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	1.19 ± 0.24	1.18 ± 0.17
ApoB	$\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	0.93 ± 0.25	1.03 ± 0.24

3.2 患者治疗前后血脂变化

无论总体还是 AA 或 AG 组患者每晚服用瑞舒伐他汀钙片 10 mg, 1 个月后复查血脂, TC、LDL-C 水平均明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 而 TG、HDL-C 水平与治疗前相比无显著变化, 见

表 2。

3.3 不同基因型对瑞舒伐他汀调脂效果的影响差异

与治疗前比较, PCSK9 E670G 不同基因型对患者服用瑞舒伐他汀钙片调脂效果的影响无明显差异, 见表 3。

表 2 患者治疗前后血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on lipid levels before and after using rosuvastatin ($\bar{x} \pm s$)

观察时间	组别	n/例	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
治疗前	总体	134	4.50±0.91	1.82±1.52	1.10±0.31	2.83±0.82
	AA 基因型	121	4.46±0.91	1.82±1.57	1.11±0.32	2.79±0.83
	AG 基因型	13	4.79±0.86	1.82±1.14	1.05±0.17	3.15±0.64
治疗后	总体	134	3.58±0.91**	1.66±0.84	1.10±0.25	1.95±0.79**
	AA 基因型	121	3.58±0.93**	1.66±0.86	1.11±0.24	1.94±0.81**
	AG 基因型	13	3.59±0.69**	1.60±0.64	1.09±0.32	2.06±0.63**

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment

表 3 PCSK9 E670G 不同基因型对瑞舒伐他汀调脂效果的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of PCSK9 E670G polymorphisms on lipid regulation of rosuvastatin ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ΔTC/(mmol·L ⁻¹)	ΔTG/(mmol·L ⁻¹)	ΔHDL-C/(mmol·L ⁻¹)	ΔLDL-C/(mmol·L ⁻¹)
AA 基因型	121	0.99(0.38~1.56)	0.00 (-0.42~0.45)	-0.03(-0.60~0.60)	0.95(0.43~1.50)
AG 基因型	13	1.29 (0.09~1.82)	-0.04 (-0.18~0.12)	0.01 (-0.19~0.05)	1.18 (0.45~1.65)

4 讨论

PCSK9 主要在肝脏、肾脏和小肠等组织表达。人类 PCSK9 蛋白的编码基因位于 1p32.3, 包含 12 个外显子, 编码产物由信号肽 (1~30)、前结构域 (31~152)、催化结构域 (153~451) 和富含半胱氨酸/组氨酸结构域 (526~692) 组成。PCSK9 基因多态性与冠心病、血脂异常的研究较深入^[8], 其中 E670G 多态性 (rs505151) 研究最多。在北印度人群中, G 等位基因携带者冠心病的风险是 A 等位基因的 1.5 倍^[9]。我国天津地区的研究发现, 携带 G 等位基因的冠心病患者 TC、TG 水平均高于 A 等位基因携带者, 而且 GG 基因型患者具有较高的 LDL-C 水平^[10]。但是研究结论并不一致。本课题组前期在住院行冠脉造影检查的患者中, 采用病例对照研究, 探讨 PCSK9 基因 E670G、R46L 基因多态性与冠心病、血脂相关性, 结果发现冠心病患者中 AA、AG、GG 基因型频率为 90.58%、9.27%、0.16%, 而对照组中 AA、AG、GG 基因型频率为 88.72%、10.85%、0.43%。E670G 多态性与冠心病、血脂水平无明显相关性^[7]。本研究中 PCSK9 E670G AA 基

因型 121 例, AG 基因型 13 例, 未见 GG 基因型患者。不同基因型患者之间基础血脂差异均无统计学意义, 与本课题组前期研究一致^[6]。每晚口服瑞舒伐他汀钙片 10 mg, 1 个月后复查血脂, TC、LDL-C 水平较服药前明显下降 ($P < 0.01$), 与吕卓等^[11]研究一致, 而 TG、HDL-C 水平无明显改变。不同基因型亚组患者服药前后的血脂变化情况与总体相似; 但是不同基因型患者之间, 治疗前后血脂的变化值无显著差异。

本研究的样本量相对偏少, 有待大样本前瞻性研究进一步明确; 未能检测患者服药前后 PCSK9 血清水平, 推测 PCSK9 E670G 基因多态性可能未影响到 PCSK9 的表达, 因此未影响瑞舒伐他汀等药物的调脂效果。综上所述本研究未发现 PCSK9 基因多态性影响瑞舒伐他汀的调脂效果。

参考文献

- [1] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [2] Cai G, Zhang B, Ma C, et al. Associations of rs3744841 and rs3744843 polymorphisms in endothelial lipase gene

- with risk of coronary artery disease and lipid levels in a Chinese population [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162727.
- [3] 温伟谊, 张舒媚, 刘晓剑, 等. hsCRP、apoB/apoA1、血脂表达与早发冠心病急性冠脉综合征的关系 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(3): 94-98.
- [4] 刘建青, 乔 晋, 王宏. 阿托伐他汀、辛伐他汀和瑞舒伐他汀对高脂血症的疗效比较 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1457-1459.
- [5] Pan R, Li Y, Zhou H. Efficacy and safety of different doses of alirocumab in reducing low-density lipoprotein cholesterol levels: a network meta-analysis [J]. *Pharmazie*, 2019, 74(1): 8-14.
- [6] Cai G, Zhang B, Shi G, *et al.* The associations between proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 E670G polymorphism and the risk of coronary artery disease and serum lipid levels: a meta-analysis [J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14: 149.
- [7] Cai G, Yu L, Huang Z, *et al.* Serum PCSK9 levels, but not PCSK9 polymorphisms, are associated with CAD risk and lipid profiles in southern Chinese Han population [J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 213.
- [8] Chuan J, Qian Z, 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.
- [9] Reddy S, Kaur N, Singh J. A novel study to examine the association of PCSK9 rs505151 polymorphism and coronary artery disease in north Indian population [J]. *J Genet*, 2018, 7(5): 1371-1378.
- [10] 张 楠, 高 静, 刘 寅, 等. PCSK9 基因 E670G 位点多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病罹病风险及脂代谢的相关性研究 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(5): 749-754.
- [11] 吕 卓, 陆丽莹, 闫欣彤, 等. 瑞舒伐他汀联合门冬胰岛素治疗糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(1): 156-160.