

• 临床研究 •

PCSK9 基因 rs662145 位点多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病血脂的关系

福建省立医院心内一科 (福州 350001) 郑妮冰 陈 斌 彭丽云

【摘 要】 目的 探讨 PCSK9 基因 rs662145 位点多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CHD) 的关系, 并观察他汀在 PCSK9 基因 rs662145 位点不同基因型中调脂效果的差异。**方法** 选取行 CAG 检查的福建汉族患者 261 例, 根据 CAG 结果分为 CHD 组和对照组, 收集患者的基本资料并留取空腹血标本, 测定 TG、TC、LDL-C 等血脂指标, 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 技术检测 PCSK9 基因 rs662145 位点多态性, 并在完成随访的 57 例患者复测相应血脂指标。**结果** CHD 组 rs662145 位点 C 等位基因频率为 20.59%, 高于对照组的 10.53% ($\chi^2=6.011$, $P=0.019$); CC、CT、TT 基因型频率在两组间分布差异也有统计学意义 ($\chi^2=9.418$, $P=0.007$); 含 C 等位基因 CHD 组患者 TC 及 LDL-C 水平更高 (CC>CT>TT, $P<0.05$), 但 HDL-C 较低 (CC<CT<TT, $P<0.05$)。CHD 组患者血浆 TC、HDL-C、LDL-C、ApoA 水平在 CC、CT、TT 基因型亚组间的差异有统计学意义 ($P<0.05$), 对照组血脂水平在各基因型亚组间的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。CHD 患者经过他汀治疗后, 血浆 TG、TC 及 LDL-C 水平均较前降低, HDL-C 水平较前升高 ($P<0.05$), 但 CC、CT、TT 各基因型患者经他汀治疗前后血脂变化值差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** PCSK9 基因 rs662145 位点多态性与福建汉族冠心病人群血脂异常有关, rs662145 位点 C 等位基因可能是冠心病高风险突变位点。

【关键词】 PCSK9 基因; rs662145 位点; 冠心病; 脂代谢; 他汀

【中图分类号】 R541.4 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2020)04-0001-05

Relationship between rs662145 polymorphism of PCSK9 gene and blood lipid in patients with coronary atherosclerotic heart disease

ZHENG Nibing, CHEN Bin, PENG Liyun. Department of Cardiology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between rs662145 polymorphism of PCSK9 gene and blood lipid in patients with coronary atherosclerotic heart disease, and to compare the efficacy of statins in various PCSK9 rs662145 genotypes in patients with coronary atherosclerotic heart disease. **Methods** A total of 261 patients undergoing coronary angiography were divided into CHD group ($n=204$) and control group ($n=57$). Basic information, fasting glucose, total triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and other lipid profiles were tested immediately after admission. Genotyping of PCSK9 polymorphisms was performed using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method. Lipid profile was redetermined in patients who had accepted statins for three months and completed the follow-up. **Results** The frequency of C allele was 20.59% in CHD group, which was higher than 10.53% in the control group ($\chi^2=6.011$, $P=0.019$). The distribution of PCSK9 rs662145 genotype (CC, CT, TT) among two groups showed statistically significant difference ($\chi^2=9.418$, $P=0.007$). Patients with C allele in CHD group had higher levels of TC and LDL-C but lower HDL-C levels ($P<0.05$). TC, HDL-C, LDL-C and ApoA levels also demonstrated statistically significant difference between three genotypes (CC, CT and TT) in the CHD group ($P<0.05$), meanwhile no difference was seen in the lipid profiles of the control group among three genotypes. TG, TC and LDL-C levels decreased with the elevation of HDL-C after three months treatment with statins in CHD group ($P<0.05$). No significant differences were observed in the variation of lipid profile after treatment with statins among three genotypes (CC, CT, TT) ($P>0.05$). **Conclusion** PCSK9 gene rs662145 polymorphism was associated with lipid levels in CHD patients among Fujian Han population. C allele may increase the risk of the onset of coronary heart disease.

【Key words】 PCSK gene; rs662145; coronary heart disease; lipid profiles; statins

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 是全球首要致死

性疾病。我国共有约 2.9 亿人罹患心血管疾病^[1]。流行病学研究表明血脂代谢紊乱是 ASCVD 的重要危险因素之一。2017 年 EAS 共识明确指出血浆低密度脂蛋白 (LDL-C) 和总体 ASCVD 风险存在因果关系^[2]。大量研究表明前蛋白转化酶枯草溶菌素/kexin 9 型 (PCSK9) 可直接与 LDL 受体 (LDLR) 结合, 通过减少肝细胞表面 LDLR 数量而干预 LDLR 的再循环, 从而升高血浆中 LDL-C 浓度, 增加 ASCVD 发生率^[3]。继 2003 年首次发现 PCSK9 基因突变引起家族性常染色体显性高胆固醇血症 (autosomal dominant hypercholesterolemia, ADH) 之后^[4], PCSK9 基因对血脂代谢影响的研究成为热点。本研究旨在分析福建地区汉族人群 PCSK9 基因 rs662145 位点多态性与血脂代谢及冠心病的关系, 并观察其对他汀药物的调脂效果的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象: 选取 2018 年 6 月到 2019 年 6 月期间就诊福建省立医院并行冠状动脉造影 (coronary angiography, CAG) 检查的患者 261 例, 其中经 CAG 证实至少一支冠状动脉主要分支管腔内径狭窄 $\geq 50\%$ 的 CHD 患者 204 例, 并选取同期经 CAG 证实冠脉动脉正常或仅一支主冠状动脉管腔内径狭窄 $< 50\%$ 的对照组患者 57 例。所有研究对象均为福建汉族人, 且均已排除肝肾功能不全、甲状腺功能异常、肿瘤、慢性心力衰竭、脑血管意外急性期、炎症性疾病、严重自身免疫疾病或造血系统等疾病, 均无服用他汀药物史。所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法:

1.2.1 基本资料收集: 收集所有研究对象的姓名、性别、居住地、吸烟、饮酒、高血压及糖尿病病史等基本资料, 运用统一的测量工具和标准测量身高、体质量、静息状态下血压。

1.2.2 生化指标测定: CHD 组和对照组均于前一晚空腹 8 h 后隔日清晨空腹采集静脉血, 送往我院检验科经酶法测定 TG、TC、HDL-C、LDL-C、Lp (a)、ApoA、ApoB。

1.2.3 DNA 的制备及基因检测方法: 全部研究对象使用 EDTA 抗凝管采集空腹静脉血 2 mL, 并采用苯酚-氯仿提取法提取外周血 DNA。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 技术检测 PCSK9 基因 rs662145 位点多态性。在基因库中查找 rs662145 基因序列, 设计引物如下: PCSK9

基因 rs662145 位点上游引物 5'-GTCTCCAC-CAAGGAGGCAGGAT-3', 下游引物 5'-TGCT-AGCACAGCCTGGCATAGAG-3'。配置反应体系 (20 μ L): 包含 1 \times GC buffer I (TAKARA), 2.0 mM Mg^{2+} , 0.2 mM dNTP, 1 U HotStarTaq polymerase (Qiagen Inc.) 和 1 μ L 样本 DNA 和 1 μ L PCR 引物 (2 μ M)。PCR 反应条件为: 95 $^{\circ}$ C 2 min, 1 个循环; 94 $^{\circ}$ C 20 s, 65 $^{\circ}$ C 40 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 11 个循环, 每个循环退火温度减去 0.5 $^{\circ}$ C; 94 $^{\circ}$ C 20 s, 59 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 30 个循环; 72 $^{\circ}$ C 2 min, 1 个循环; 4 $^{\circ}$ C 保存。在限制性内切酶最适温度下水浴过夜。酶切产物稀释 10 倍, 采用 3730XL 进行毛细管电泳和基因分型。

1.2.4 治疗方法: CHD 组患者均以他汀治疗 3 个月以后, 以上述相同的方法复查血脂, 包括 TG、TC、HDL-C、LDL-C、Lp (a)、ApoA 及 ApoB。

1.2.5 统计学分析: 采用 SPSS 21.0 软件包进行数据分析。1) 基因频率采用基因计数法计算, 基因型及等位基因频率比较采用 χ^2 检验, 应用拟合优度 χ^2 检验分析各基因型频率分布是否符合哈代-温伯格遗传平衡规律 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。2) 基本资料分析: 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用正态性检验和方差齐性检验, 根据数据分布正态与否, 采用 t 检验或 Mann-Whitney 秩和检验, 治疗前后血脂分析比较采用配对 t 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验。所有数据分析以 $\alpha = 0.05$ 为检验效能, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况: 两组的吸烟、高血压及糖尿病的构成比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且 CHD 组 BMI 指数高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组基本情况对比 [例 (%)]

项目	CHD 组 (n=204)	对照组 (n=57)	P 值
男	153 (75.00)	39 (68.42)	0.396
年龄/岁	64.43 \pm 10.53	61.79 \pm 12.24	0.108
吸烟	97 (47.55)	18 (31.58)	0.035
高血压	141 (69.12)	18 (31.58)	0.000
糖尿病	65 (31.86)	6 (10.53)	0.001
BMI	23.80 \pm 3.01	22.62 \pm 1.76	0.011

2.2 血脂水平: CHD 组患者 TG、TC、LDL-C、Lp (a) 水平高于对照组, HDL-C、ApoA 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 两组血脂水平的对比

指标	CHD 组 (n=204)	对照组 (n=57)	P 值
TG/ (mmol/L)	1.67±1.09	1.39±0.70	0.038
TC/ (mmol/L)	4.33±1.11	3.87±0.55	0.006
HDL-C/ (mmol/L)	1.07±0.28	1.21±0.25	0.001
LDL-C/ (mmol/L)	2.68±0.90	2.41±0.59	0.042
Lp (a) / (nmol/L)	65.20±72.92	44.87±52.98	0.003
ApoA/ (g/L)	1.16±0.21	1.25±0.18	0.002
ApoB/ (g/L)	0.88±0.29	0.80±0.22	0.161

2.3 基因检测结果: PCR-RFLP 结果显示, rs662145 位点经酶消化后产生 3 种酶切产物, 其中纯合子 C/C 和 T/T 酶切产物分别为 205 bp 和 279

bp 大小的 DNA 条带, 杂合子 C/T 酶切后出现 205 bp+279 bp 大小的 DNA 条带各 1 条。

2.4 PCSK9 基因 rs662145 位点基因型和等位基因分布情况: rs662145 位点 CC、CT、TT 3 种基因型在两组中均有检出, 各基因型实际频数和理论频数差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 满足 Hardy-Weinberg 定律, 这表明研究对象来自遗传平衡群体。CC、CT、TT 3 种基因型频率在两组间分布差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 9.418$, $P = 0.007$)。C 等位基因频率在 CHD 组为 20.59%, 高于其在对照组中的 10.53%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.011$, $P = 0.019$)。见表 3。

表 3 两组 rs662145 位点等位基因频率和基因型频率分布 [例 (%)]

分组	例数	等位基因频率		χ^2 值	P 值	基因型频率			χ^2 值	P 值
		C	T			CC	CT	TT		
CHD 组	204	84 (20.59)	324 (79.41)	6.011	0.019	12 (5.88)	60 (29.41)	132 (64.71)	9.418	0.007
对照组	57	12 (10.53)	102 (89.47)			3 (5.26)	6 (10.53)	48 (84.21)		

2.5 PCSK9 rs662145 位点不同基因型与血脂的比较情况: CHD 组患者血浆 TC、HDL-C、LDL-C、ApoA 水平在 CC、CT、TT 基因型亚组间的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 各基因亚组之间 TC、HDL-C、LDL-C、ApoA 亦有差异 ($P < 0.05$),

携带 C 等位基因的个体血浆 TC、LDL-C 水平较高 ($CC > CT > TT$), 见表 4。对照组血脂水平在各基因型亚组间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 5)。

表 4 CHD 组 rs662145 位点各基因型血脂水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

指标	基因型			P 值	P 值		
	CC	CT	TT		CC/CT	CC/TT	CT/TT
TC/ (mmol/L)	5.38±0.55	4.59±1.04	4.14±1.11	0.000	0.032	0.001	0.007
TG/ (mmol/L)	2.17±1.53	1.85±1.50	1.55±0.77	0.066			
HDL-C/ (mmol/L)	0.83±0.21	1.02±0.26	1.10±0.28	0.004	0.046	0.003	0.049
LDL-C/ (mmol/L)	3.63±0.94	2.88±0.81	2.51±0.88	0.000	0.012	0.000	0.007
Lp (a) / (nmol/L)	103.15±126.22	51.49±61.67	68.50±71.74	0.081			
ApoA/ (g/L)	0.98±0.10	1.14±0.20	1.18±0.21	0.011	0.023	0.003	0.238
ApoB/ (g/L)	0.96±0.29	0.89±0.32	0.86±0.28	0.558			

表 5 对照组 rs662145 位点各基因型血脂水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

指标	基因型			P 值
	CC	CT	TT	
TG/ (mmol/L)	1.25±0.61	1.24±0.43	1.42±0.74	0.795
TC/ (mmol/L)	3.90±1.42	4.04±0.32	3.85±0.51	0.558
HDL-C/ (mmol/L)	1.14±0.53	1.18±0.17	1.21±0.24	0.708
LDL-C/ (mmol/L)	2.43±0.98	2.69±0.63	2.37±0.57	0.462
Lp (a) / (nmol/L)	105.70±75.70	36.53±51.08	42.11±50.70	0.120
ApoA/ (g/L)	1.24±0.38	1.25±0.17	1.25±0.17	0.911
ApoB/ (g/L)	0.76±0.29	0.85±0.18	0.79±0.22	0.798

2.6 PCSK9 基因 rs662145 位点基因型与他汀对 CHD 患者降脂疗效的影响: CHD 组患者进行他汀治疗, 3 个月后复查血脂, 其中共有 57 例完成随访。CHD 患者经过他汀治疗后, 血浆 TG、TC、LDL-C、Lp (a) 及 ApoB 水平均较前降低, HDL-C 水平较前升高 ($P < 0.05$), 但血浆 ApoA 水平治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 6。CC、CT、TT 各基因型患者治疗前后血脂变化值差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 7)。

表 6 CHD 组他汀治疗前后血脂水平

指标	治疗前 (n=57)	治疗后 (n=57)	P 值
TG/ (mmol/L)	1.75±0.89	1.36±0.56	0.000
TC/ (mmol/L)	4.28±1.04	3.56±0.89	0.000
HDL-C/ (mmol/L)	1.02±0.29	1.16±0.31	0.001
LDL-C/ (mmol/L)	2.72±0.88	2.09±0.56	0.000
Lp (a) / (nmol/L)	65.63±86.05	55.78±68.55	0.005
ApoA/ (g/L)	1.15±0.22	1.20±0.24	0.069
ApoB/ (g/L)	0.90±0.26	0.74±0.18	0.000

表 7 CHD 组 rs662145 位点各基因型血脂变化均值 (Δ)

指标	基因型			P 值
	CC	CT	TT	
例数	5	33	19	
ΔTG/ (mmol/L)	-0.41±0.28	-0.36±0.51	-0.41±0.82	0.960
ΔTC/ (mmol/L)	-1.26±0.81	-0.80±1.18	-0.53±1.12	0.348
ΔHDL-C/ (mmol/L)	0.17±0.09	0.14±0.20	0.14±0.36	0.979
ΔLDL-C/ (mmol/L)	-1.33±1.10	-0.80±0.78	-0.41±0.90	0.059
ΔLp (a) / (nmol/L)	-31.01±70.02	-4.55±19.36	-9.69±15.45	0.839
ΔApoA/ (g/L)	0.09±0.08	0.05±0.17	0.05±0.27	0.946
ΔApoB/ (g/L)	-0.18±0.10	-0.23±0.29	-0.12±0.27	0.329

注: Δ 血脂变化值=他汀治疗后血脂水平-他汀治疗前血脂水平。

3 讨论

PCSK9 在脂质代谢过程起着重要的调节作用, 它以 PCSK9-EGF-A 复合物形式转运至肝细胞内经溶酶体途径降解 LDLR, 导致 LDL-C 清除障碍, 引起血浆 LDL-C 显著升高。PCSK9 基因 SNP 多态性研究已较深入, 其中 E670G (rs505151) 是功能获得性基因突变中研究成果较多的。Qiu 等^[5]的一项荟萃分析发现 E670G 突变携带者的冠心病患病风险显著升高 [$OR = 1.50$, 95% CI (1.19, 1.89), $P = 0.0006$]。除 rs505151 位点以外, Chuan 等^[6]在另一项荟萃分析中指出 rs562551 与血脂密切相关, 从而影响冠心病的发生与发展。所以目前 PCSK9 基因突变已作为罹患冠心病风险遗传评分指标之一。rs662145 位点位于非编码区 3' 非翻译区序列。3'UTR 终止子会阻碍 RNA 聚合酶移动造成转录终止。目前国内外关于这个 SNP 位点与 CHD 关联性研究结论不一, 尚缺乏针对福建地区汉族 CHD 人群 PCSK9 基因 rs662145 位点的研究结果。

本研究共选取了 262 例研究对象, 根据冠脉造影结果分为 CHD 组和对照组。应用 PCR-RLFP 方法检测 rs662145 基因型的分布, 结果显示各基因型 (CC、CT、TT) 频率在两组间分布差异具有统

计学意义。此外, 两组 C 等位基因频率分别为 20.59%、10.53%, 差异具有统计学意义, 说明多态位点 rs662145 可能和 CHD 遗传易感性有关, rs662145 位点 C 等位基因可能是冠心病高风险突变位点。我们对携带 rs662145 位点不同基因型 CHD 患者血脂水平进行对比, 结果显示血浆 TC、HDL-C、LDL-C、ApoA 水平在 CHD 组 CC、CT、TT 基因型间差异有统计学意义, 还发现血浆 TC、LDL-C、HDL-C 水平在各基因型亚组间两两对比后差异仍有统计学意义, 携带 C 等位基因冠心病患者血浆 TC、LDL-C 水平更高 ($CC > CT > TT$), 但 HDL-C 较低 ($CC < CT < TT$)。由此可以推断, 含 C 等位基因个体更容易出现高胆固醇血症, 也说明 rs662145 位点 C 基因可能是福建汉族人群 CHD 高风险突变位点。一项加拿大的研究未发现 rs662145 位点与血浆 LDL-C 水平以及心血管疾病风险的相关性。Shibata 等^[7]发现 rs662145 位点可能与血脂水平相关。国内的一项研究发现 PCSK9 基因 rs662145 位点的显性基因与高脂血症相关^[8]。Zheng 等^[9]在宁波市鄞州区的 2 323 名汉族人群的一项研究中发现, PCSK9 基因的 rs662145 位点携带 CC、CT、TT 基因的血浆中 TG 水平分别为 1.26 (0.95~1.72) mmol/L、1.36 (1.00~1.92)

mmol/L、1.23 (0.86~2.13) mmol/L, T 基因可能与高 TG 血症相关 (0.09 mmol/L, $P=7.64 \times 10^{-4}$)。我们的研究发现 CHD 组 TG 水平高于对照组 [(1.67 ± 1.09) mmol/L 比 (1.39 ± 0.70) mmol/L, $P=0.038$], 但各基因型间 TG 水平差异无统计学意义 ($P=0.066$)。上述结果和国内外相关研究结论不一致的原因, 考虑与种族差异、纳入标准、环境因素等有关, 而且 CHD 致病因素复杂, 基因遗传变异对 CHD 具体致病机制还有待更多学者进一步研究发现。

他汀通过抑制 HMB-CoA 还原酶的活性降低血浆 LDL 浓度, 从而成为冠心病治疗最重要的药物之一。携带 PCSK9 功能缺失型基因的个体服用他汀后则会得到更低的 LDL-C 水平, 获得更好的药物治疗效果^[10]。我们的研究发现, 完成随访的 CHD 组患者经过他汀上治疗 3 个月后 TC、TG 及 LDL-C 水平均有明显的降低, 但是各基因型、各等位基因间的血脂变化值差异无统计学意义。Feng 等^[11]发现在 rs11591147 位点携带 AA 及 EA 基因型的人群对他汀治疗显示出更好的疗效。张楠等^[12]发现阿托伐他汀对 E670G 基因 AA 型患者的降脂效果更好。在泰国高胆固醇血症人群中 PCSK9 494IV 携带者对辛伐他汀的效果更为显著^[13]。本研究未能证实 PCSK9 基因 rs662145 位点多态性与福建汉族冠心病人群他汀疗效的关系, 一定的失访率、使用他汀剂型不一、药物个体差异、依从性差异等因素均可能造成上述实验结果假阴性, 这提示我们后期需要加大样本量, 开展对不同种类以及不同剂量他汀的研究, 并继续随访更长时间后的终点事件来评估 PCSK9 基因多态性对 CHD 患者的他汀疗效。

综上所述, PCSK9 基因 rs662145 位点多态性与福建汉族冠心病人群血脂异常有关, 含 C 等位基因个体 TC、LDL-C 升高, rs662145 位点 C 等位基因可能是冠心病高风险突变位点, 但未发现其与福建汉族冠心病人群他汀疗效的关系。后续仍需扩大研究对象数量, 进一步探索福建汉族人群基因多态性与冠心病患病风险机制, 为 PCSK9 抑制剂在临床上冠心病治疗的应用奠定基础。

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] Ference Brian A, Ginsberg Henry N, Graham Ian, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel [J]. Eur Heart J, 2017, 38 (32): 2459-2472.
- [3] Pott J, Schlegel V, Teren A, et al. Genetic Regulation of PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Plasma Levels and Its Impact on Atherosclerotic Vascular Disease Phenotypes [J]. Circulation Genomic & Precision Medicine, 2018, 11 (5): e001992.
- [4] Abifadel M, Varret M, Rabès J P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia [J]. Nature Genetics, 2003, 34 (2): 154-156.
- [5] Qiu C F, Zeng P Y, Li X H, et al. What is the impact of PCSK9rs505151 and rs11591147 polymorphisms on serum lipids level and cardiovascular risk: a meta-analysis [J]. Lipids in Health and Disease, 2017, 16 (1): 111.
- [6] 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 in health and disease, 2019, 18 (1): 105.
- [7] Shibata N, Ohnuma T, Higashi S, et al. No genetic association between PCSK9 polymorphisms and Alzheimer's disease and plasma cholesterol level in Japanese patients [J]. Psychiatric genetics, 2005, 15 (4): 239.
- [8] 赵婷婷. PCSK9、LDLR 基因多态性与生活行为因素对高脂血症影响的研究 [D]. 新疆: 石河子大学, 2014.
- [9] Zheng Li, Tianyu Zhao, Xiaohua Tan, et al. Polymorphisms in PCSK9, LDLR, BCMO1, SLC12A3, and KCNJ1 are Associated with Serum Lipid Profile in Chinese Han Population [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16 (17): 3207.
- [10] 杨林承, 祖凌云, 高炜. PCSK9 基因突变与冠心病 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2018, 26 (8): 457-461.
- [11] Feng Q, Wei W Q, Chung C P, et al. The effect of genetic variation in PCSK9 on the LDL-cholesterol response to statin therapy [J]. Pharmacogenomics Journal, 2017, 17 (2): 204-208.
- [12] 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.
- [13] Wanmasae S, Sirintronsophon W, Porntadavity S, et al. The effect of APOE, CETP, and PCSK9 polymorphisms on simvastatin response in Thai hypercholesterolemic patients [J]. Cardiovascular Therapeutics, 2017, 35 (6): doi: 10.1111/1755-5922.12302.