

论著·临床研究

血液透析患者血前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平
与心血管事件的关系*

张丰萍, 于 乐, 彭贵平

(九江市第一人民医院肾内科, 江西 九江 332000)

[摘要] 目的 探讨血液透析(HD)患者血前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)水平与主要不良心血管事件(MACE)发生率的关系。方法 前瞻性纳入该院 2019 年 1 月至 2020 年 6 月开始 HD 的患者 129 例,酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测基线血 PCSK9 水平,记录患者 MACE 发生情况。利用 Kaplan-Meier、Log-Rank 检验及 Cox 多元回归等分析血 PCSK9 对 HD 患者 MACE 发生率的影响。结果 血 PCSK9 水平高于或等于 83.84 ng/mL 组患者的 MACE 累积事件率高于 PCSK9 水平低于 83.84 ng/mL 组患者(Log-Rank=17.95, $P<0.001$);而高 PCSK9 水平(≥ 83.84 ng/mL)+高低密度脂蛋白胆固醇水平(≥ 3.4 mmol/L)患者的 MACE 累积发生率则最高(Log-Rank=20.06, $P<0.001$)。Cox 多元回归分析显示,血 PCSK9 水平高于或等于 83.84 ng/mL 是发生 MACE 的独立危险因素[风险比(HR)=2.628,95%可信区间(95%CI) 1.114~3.379, $P=0.012$]。结论 高 PCSK9 水平与 HD 患者 MACE 高风险有关,联合低密度脂蛋白胆固醇对预测 MACE 价值更优。

[关键词] 血液透析; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 主要不良心血管事件; 血脂; 低密度脂蛋白胆固醇

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.23.008

中图法分类号:R459.5

文章编号:1009-5519(2023)23-3997-04

文献标识码:A

Relationship between proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and
cardiovascular events in hemodialysis patients*

ZHANG Fengping, YU Le, PENG Gui ping

(Department of Nephrology, Jiujiang First People's Hospital, Jiujiang, Jiangxi 332000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between the level of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9(PCSK9) and the incidence of major adverse cardiovascular events(MACE) in hemodialysis (HD) patients. **Methods** A total of 129 patients who started HD from January 2019 to June 2020 were prospectively enrolled in this hospital. The baseline blood PCSK9 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), and the occurrence of MACE was recorded. Kaplan-Meier, Log-Rank test and Cox multivariate regression analysis were used to analyze the effect of PCSK9 on the incidence of MACE in HD patients. **Results** The cumulative incidence of MACE events in patients with PCSK9 level ≥ 83.84 ng/mL was higher than that in patients with PCSK9 level < 83.84 ng/mL(Log-Rank=17.95, $P<0.001$). The patients with high PCSK9 level(≥ 83.84 ng/mL) and high low density lipoprotein cholesterol level(≥ 3.4 mmol/L) had the highest incidence of MACE accumulation(Log-Rank=20.06, $P<0.001$). Cox multiple regression analysis showed that PCSK9 level ≥ 83.84 ng/mL was an independent risk factor for MACE[hazard ratio (HR)=2.628,95% confidence interval(95%CI) 1.114-3.379, $P=0.012$]. **Conclusion** The high PCSK9 level is associated with the high risk of MACE in HD patients, and the combination of low density lipoprotein cholesterol is more valuable in predicting MACE.

[Key words] Hemodialysis; Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Major adverse cardiovascular events; Blood lipid; Low density lipoprotein cholesterol

血液透析(HD)是终末期肾脏病患者最常见的替代治疗方式,心血管疾病(CVD)是患者最常见的死亡原因^[1]。基于超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等传统风

* 基金项目:江西省卫生健康委员会科技计划项目(SKJP220217958)。

作者简介:张丰萍(1987—),博士研究生在读,主治医师,主要从事肾脏病学基础与临床的研究。

险因素,不能完全预测和解释这类人群的 CVD 高风险^[2-3]。因此,发现新型标志物及干预靶点对 HD 患者 CVD 诊疗十分重要。

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)是新近发现的一种与 LDL 代谢有关的丝氨酸蛋白酶,可通过诱导多种炎症因子产生促进动脉粥样硬化病变进展,且不依赖于血 LDL-C 水平^[4-5]。高 PCSK9 水平被证明与 CVD 风险有关,是一种干预 CVD 事件的新靶点。有研究表明,PCSK9 抑制剂可以显著降低冠心病患者 LDL-C 水平及 CVD 风险^[6]。然而,循环血中 PCSK9 水平在 HD 患者中的临床意义尚不清楚,本研究将前瞻性分析血 PCSK9 水平与 HD 患者主要不良心血管事件(MACE)的关系,旨在为该人群 CVD 领域的干预提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性纳入 2019 年 1 月至 2020 年 6 月本院透析中心开始 HD 的患者,纳入标准:(1)符合终末期肾脏病诊断并需行维持性 HD;(2)年龄大于或等于 18 岁;(3)HD 方案每周 3 次,维持每周总尿素清除指数(Kt/V)≥1.2;(4)生存时间大于或等于 3 个月;(5)未长期服用他汀类药物。排除合并严重感染、晚期恶性肿瘤等。最终符合入组 129 例,其中男 73 例,女 56 例;平均年龄(58.43±9.25)岁。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集基线时(透析前 1 周内)患者的人口学特征:年龄、性别、平均动脉压(MAP)、体重指数(BMI)、吸烟史、用药史等。检测生化指标:LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、空腹血糖、血钙、血磷、甲状旁腺激素(PTH)、CRP、脑钠肽(BNP)、估算残余肾功能

(eGFR)等。心脏及颈动脉彩色多普勒超声检测颈动脉内膜-中层厚度(IMT)、左室射血分数(LVEF)等。

1.2.2 PCSK9 检测及 MACE 随访终点事件 按说明书方法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测(试剂盒购自上海酶联生物科技)基线时所有患者清晨空腹血 PCSK9。患者首次发生 MACE 或研究结束为随访终点,截止时间为 2022 年 4 月,平均随访时间(30.3±9.6)个月。MACE 包括恶性心律失常、心肌梗死、缺血性脑卒中、心力衰竭和心血管死亡等。

1.3 统计学处理 应用 SPSS23.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 t 检验、方差分析、Mann-Whitney U 检验用于计量资料组间比较;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验;Kaplan-Meier 曲线及 Log-Rank 检验比较组间发生率;多因素 Cox 回归分析独立因素;受试者操作特征曲线(ROC 曲线)分析预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MACE 组与非 MACE 组患者一般资料比较 所有 HD 患者基线时血 PCSK9 水平为(84.76±13.15)ng/mL。129 例患者中 41 例发生 MACE。根据是否发生 MACE 分为 MACE 组和非 MACE 组。MACE 组患者年龄、合并糖尿病、基线血 PCSK9 水平、IMT、hs-CRP、LDL-C、MAP、BNP、TG 均高于非 MACE 组,而随访时间、HDL-C 则短或低于非 MACE 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组性别、吸烟史、合并高血压、BMI、LVEF、TC、eGFR、PTH 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 MACE 组与非 MACE 组患者一般资料比较

项目	MACE 组($n=41$)	非 MACE 组($n=88$)	$t/\chi^2/Z$	P
随访时间($\bar{x} \pm s$, 月)	24.54±10.80	33.05±7.82	5.073	<0.001
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.56±8.94	58.07±10.21	2.416	0.017
性别(男/女, n/n)	26/15	47/41	1.068	0.285
吸烟史(n/n)	13/28	15/73	3.538	0.060
高血压(有/无, n/n)	34/7	67/21	0.758	0.383
糖尿病(有/无, n/n)	23/18	17/71	4.205	<0.001
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	23.91±3.73	22.85±4.61	1.288	0.201
MAP($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	111.37±17.15	103.72±19.36	2.164	0.032
IMT($\bar{x} \pm s$, mm)	1.32±0.43	1.08±0.54	2.499	0.013
LVEF($\bar{x} \pm s$, %)	48.91±11.64	52.79±12.05	1.721	0.087
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.75±0.34	1.56±0.62	1.835	0.068
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.76±0.61	4.33±0.87	2.852	0.005
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.02±0.73	2.64±0.95	2.267	0.025

续表 1 MACE 组与非 MACE 组患者一般资料比较

项目	MACE 组($n=41$)	非 MACE 组($n=88$)	$t/\chi^2/Z$	P
HDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.06 \pm 0.49	1.30 \pm 0.28	3.529	<0.001
BNP($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	106.35 \pm 24.17	89.83 \pm 35.66	2.690	0.008
PTH[$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	225(76, 572)	191(63, 489)	1.682	0.093
eGFR[$\bar{x}\pm s$, mL/(min \cdot 1.73 m 2)]	8.14 \pm 2.10	9.06 \pm 3.48	1.563	0.120
hs-CRP($\bar{x}\pm s$, mg/L)	6.01 \pm 0.97	5.48 \pm 1.43	2.152	0.033
基线血 PCSK9($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	96.54 \pm 18.26	78.16 \pm 10.43	7.254	<0.001

注:1 mm Hg=0.133 kPa。

2.2 血 PCSK9 水平对 MACE 的预测 ROC 曲线评估 PCSK9 预测 MACE 的价值,结果以 83.84 ng/mL 为 cut-off 值的曲线下面积(AUC)为 0.879 [95%可信区间(95%CI)0.804~0.953, $P<0.001$], 血 PCSK9 水平高于或等于 83.84 ng/mL 时对预测 MACE 具有 83.4% 的敏感度和 85.7% 的特异度 ($P<0.001$);而联合高 LDL-C 水平(≥ 3.4 mmol/L) 的敏感度为 89.1%,特异度为 92.6%。见图 1。

另 ROC 曲线分析显示,BNP、hs-CRP、TG、HDL-C、LDL-C 等传统危险因素预测 MACE 价值的 AUC 值分别为 0.683(0.452~0.917)、0.609(0.468~0.750)、0.741(0.553~0.929)、0.764(0.723~0.806)、0.876 (0.803~0.947)。

2.3 MACE 的 Kaplan-Meier 事件曲线 以 PCSK9 最优 cut-off 值 83.84 ng/mL 分组,将患者分为高 PCSK9 水平组(≥ 83.84 ng/mL)及低 PCSK9 水平组

(< 83.84 ng/mL)。Kaplan-Meier 事件曲线示,高 PCSK9 水平组患者的 MACE 累积事件率高于低 PCSK9 水平组(Log-Rank=17.95, $P<0.001$);而高 PCSK9 水平+高 LDL-C 水平(≥ 3.4 mmol/L)患者的 MACE 累积发生率最高(Log-Rank=20.06, $P<0.001$)。见图 2。

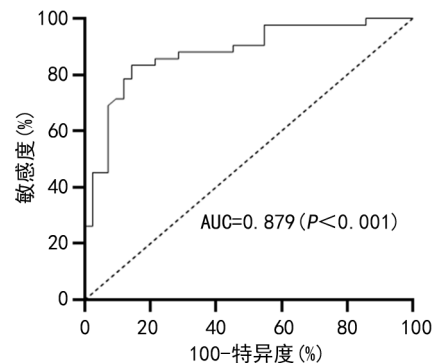


图 1 血 PCSK9 水平预测 MACE 的 ROC 曲线

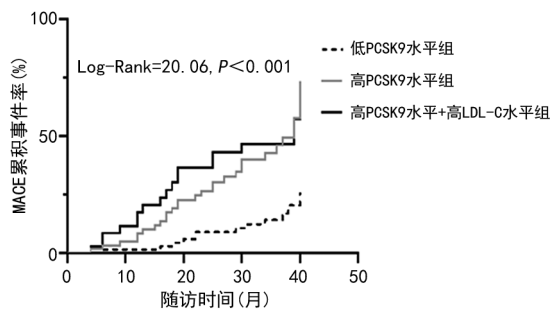
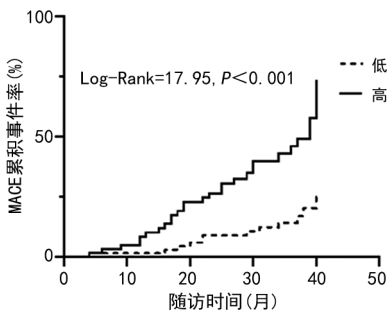


图 2 不同分组患者 MACE 的 Kaplan-Meier 事件曲线

2.4 MACE 的多因素 Cox 分析 与 PCSK9 水平低于 83.84 ng/mL 相比,单因素未校正的 Cox 分析显示,血 PCSK9 水平高于或等于 83.84 ng/mL 是 HD 患者发生 MACE 的影响因素[风险比(HR)=2.617, 95%可信区间(95%CI)1.140~3.294, $P=0.007$];校正年龄、合并糖尿病、MAP、IMT、LVEF、hs-CRP、BNP、TG、LDL-C、HDL-C 等多个分类模型因素后,血 PCSK9 水平高于或等于 83.84 ng/mL 是 MACE 的危险因素($HR=2.628$, 95%CI 1.114~3.379, $P=0.012$)。而高 PCSK9 水平+高 LDL-C 水平(≥ 3.4 mmol/L)患者 MACE 的 $HR=2.935$

(95%CI 1.714~4.320, $P=0.010$)。

3 讨论

PCSK9 可通过旁分泌的方式作用于泡沫细胞受体,促进泡沫细胞生成,强化粥样斑块内的炎症反应,激活丝裂原活化蛋白激酶、血管细胞黏附分子、核因子 κB 、Toll 样受体 4/Nod 样受体蛋白 3 等多种信号转导,促进 IL-1 β 、IL-18、氧化型低密度脂蛋白等炎症因子释放,导致内皮细胞损伤及凋亡。同时 PCSK9 可通过增加 LDL-C 水平及加重血小板聚集等途径,促使心、脑血管动脉粥样硬化性病变^[7-8]。临床数据表明,循环血中 PCSK9 水平与 CVD 风险呈正相关,

使用 PCSK9 抑制剂能显著降低冠心病、家族性高胆固醇血症、2 型糖尿病等多类人群患者的血脂水平及复合心血管事件风险^[9]。而在慢性肾脏病(CKD)人群中,FOURIER 试验^[4]亚组分析显示 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗能够显著改善 CKD 3~4 期患者[eGFR<60 mL/(min·1.73 m²)]主要及次要心血管结局事件,但该临床随机试验对照研究中未涉及 CKD 5 期及 HD 患者。

本研究通过在 HD 人群中首次发现血 PCSK9 是 HD 患者发生 MACE 的独立危险因素,HD 前 1 周内血清高 PCSK9 水平患者 MACE 的风险更高,经多个校正模型因素分析后,这种关系仍然存在(HR = 2.628,95%CI 1.114~3.379,P = 0.012),表明血 PCSK9 是一种 HD 患者 CVD 风险的新生物学标志物。HWANG 等^[10]报道血循环中较高 PCSK9 水平与 HD 患者的 CVD 死亡有关,最高三分位水平(≥41.5 ng/mL)的 PCSK9 与 2.31 倍的 MACE 风险相关(95%CI 1.17~4.59)。此外,另一项关于非洲黑人的研究表明,高血 PCSK9 水平(>23.0 ng/mL)是患者 CVD 风险和全因死亡率的独立预测因子^[11]。值得注意的是,几项研究的 PCSK9 水平及分组与本研究略有差异,这可能与研究人群有关。

PCSK9 可介导肝细胞表面 LDL-C 受体的降解,导致血清 LDL-C 水平升高,影响血脂代谢^[12]。透析人群作为 CVD 极高危人群,有研究提示血脂水平与 CVD 风险相互关系密切^[13]。但对于肾功能较差的患者,高 LDL-C 与 CVD 风险的相关性较弱^[14],PCSK9 及 LDL-C 水平在 HD 中的联合作用则更并不清楚。因此,本课题通过亚组分析表明,高 PCSK9 水平(≥83.84 ng/mL)联合高 LDL 水平(≥3.4 mmol/L)组的 MACE 风险最大(Log-Rank = 20.06,P < 0.001);多因素 Cox 结果显示,高 PCSK9 水平(≥83.84 ng/mL)+高 LDL-C 水平(≥3.4 mmol/L)患者 MACE 风险明显高于单一高 PCSK9 水平组。这表明血 PCSK9 联合同源的 LDL-C 对 CVD 事件的预测价值更优。

本研究体现了 HD 患者的一些特点,如 PTH、eGFR 等数据的纳入,前瞻性的设计也保证了课题的完整性。但仍存在一定的局限性,例如有限的随访时间,未能对 MACE 具体事件等进行单独分析,其次并非所有 CVD 风险因素都在此次研究中体现。此外,单中心、样本量较少及缺少其他混杂因素的控制同样是不可忽视的问题。但本研究在 HD 患者中仍然发现高血 PCSK9 水平与更大的 CVD 风险独立相关,特别是联合 LDL-C 水平增加了预测价值,这为未来研究 PCSK9 抑制剂在 HD 患者中的应用提供了一定的

临床依据。

参考文献

- [1] 余学清. 血液净化的治疗现状与思考[J]. 中华医学信息导报,2019,34(9):13.
- [2] MATHEW R O, ROSENSON R S, LYUBA ROVA R, et al. Concepts and controversies: Lipid management in patients with chronic kidney disease[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2021, 35(3):479-489.
- [3] CARRERO J J, DE JAGER D J, VERDUIJN M, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among men and women starting dialysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(7):1722-1730.
- [4] MURPHY S A, PEDERSEN T R, GACIONG Z A, et al. Effect of the PCSK9 inhibitor evolocumab on total cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: A prespecified analysis from the FOURIER trial [J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(7):613-619.
- [5] SABATINE M S. PCSK9 inhibitors: Clinical evidence and implementation [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(3):155-165.
- [6] 田聪阳, 王绿娅, 柴欣楼. 具有调节前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 作用的降脂中药研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(6):764-765.
- [7] RUSCICA M, TOKGÖZOĞLU L, CORSINI A, et al. PCSK9 inhibition and inflammation: A narrative review [J]. Atherosclerosis, 2019, 288:146-155.
- [8] DING Z F, POTHINENI N V K, GOEL A, et al. PCSK9 and inflammation: Role of shear stress, pro-inflammatory cytokines, and LOX-1 [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(5):908-915.
- [9] LEANDER K, MÄLARSTIG A, VAN'T HOOFT F M, et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9(PCSK9) predicts future risk of cardiovascular events independently of established risk factors[J]. Circulation, 2016, 133(13):1230-1239.
- [10] HWANG H S, KIM J S, KIM Y G, et al. Circulating PCSK9 level and risk of cardiovascular events and death in hemodialysis patients[J]. J Clin Med, 2020, 9(1):244.
- [11] KAJINGULU F P M, LEPIRA(下转第 4005 页)

- [2] SPITAEELS D, MAMOURIS P, VAES B, et al. Epidemiology of knee osteoarthritis in general practice: A registry-based study[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(1): e031734.
- [3] JACKSON J, IYER R, MELLOR J, et al. The burden of pain associated with osteoarthritis in the hip or knee from the patient's perspective: A multinational cross-sectional study[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(9): 3985-3999.
- [4] 王斌, 邢丹, 董圣杰, 等. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(2): 134-142.
- [5] SAFIRI S, KOLAH A A, SMITH E, et al. Global, regional and National burden of osteoarthritis 1990–2017: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 819-828.
- [6] 刘福水, 方婷, 金德忠, 等. 针刀疗法疾病谱的研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(7): 1484-1487.
- [7] 吴凯丽, 刘敏, 史丹辉. 腧穴热敏化艾灸结合坐位调膝法治疗膝关节骨性关节炎临床观察[J]. *实用中医药杂志*, 2022, 38(1): 106-108.
- [8] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007年版)[J]. *中国矫形外科杂志*, 2014, 22(3): 287-288.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 349-352.
- [10] 罗亚男. 敏化穴/点针刺治疗膝骨性关节炎的临床随机对照研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [11] KASEMSUK T, SAENGPETCH N, SIBMOOH N, et al. Improved WOMAC score following 16-week treatment with bromelain for knee osteoarthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(10): 2531-2540.
- [12] WANG W, LIU L, CHANG X, et al. Cross-cultural translation of the Lysholm knee score in Chinese and its validation in patients with anterior cruciate ligament injury[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 436.
- [13] 黎春华, 郭燕梅, 陈蔚, 等. 中文版 Lequesne 指数在膝骨关节炎评价中的评价者间信度[J]. *中国康复理论与实践*, 2010, 16(6): 554-555.
- [14] 肖东赟. 针刺力敏腧穴治疗膝骨性关节炎的临床疗效观察[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.
- [15] 张义, 郭长青. 针刀医学: 针灸学的复古与创新[J]. *中国针灸*, 2011, 31(12): 1111-1113.
- [16] 姚飞, 田向东. 基于“辨位归经”理论针刀循经论治联合独活寄生汤治疗膝骨性关节炎的临床观察[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(2): 1-8.
- [17] 王超, 朱俊琛, 郑智文, 等. 痛点针刀松解对膝关节骨性关节炎患者部分运动步态和血清 TNF- α 及 IL-1 的影响[J]. *中国骨伤*, 2022, 35(9): 848-852.
- [18] 张典, 张茜, 许悦, 等. 针刀干预对膝骨关节炎兔软骨血管分布及 CD34、CD105、VEGF 表达的影响[J]. *中国中医急症*, 2023, 32(1): 38-42.
- [19] 陈倩, 黄小双, 杨永晖, 等. 针刀调节 Ca²⁺ 抑制膝骨关节炎大鼠软骨细胞凋亡的实验研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(10): 1616-1623.

(收稿日期: 2023-02-21 修回日期: 2023-08-23)

(上接第 4000 页)

- F B, NKODILA A N, et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 level independently predicts incident cardiovascular events and all-cause mortality in hemodialysis black africans patients[J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 123.
- [12] NOZUE T. Lipid lowering therapy and circulating PCSK9 concentration[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(9): 895-907.
- [13] DE JAGER D J, GROOTENDORST D C, JAGER K J, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis[J]. *JAMA*, 2009, 302(16): 1782-1789.
- [14] FERRO C J, MARK P B, KANBAY M, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(12): 727-749.

(收稿日期: 2023-04-10 修回日期: 2023-09-18)