

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.05.021

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250228.1347.008\(2025-02-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250228.1347.008(2025-02-28))

# PCSK9 抑制剂联合阿托伐他汀对高血压合并 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的影响及其抗炎效果研究<sup>\*</sup>

熊小英<sup>1</sup>, 乔巍<sup>2</sup>, 钟伟兵<sup>1</sup>, 涂菲<sup>1</sup>, 吴芳<sup>1</sup>, 郑方芳<sup>1</sup>, 宋国良<sup>1</sup>, 裴兆辉<sup>1</sup>, 刘衍冬<sup>1△</sup>  
(1. 南昌市第三医院心血管二科, 南昌 330009; 2. 南昌师范学院卫生所, 南昌 330009)

**[摘要]** **目的** 探讨 PCSK9 抑制剂联合阿托伐他汀对高血压合并 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的影响及其抗炎效果。**方法** 选取 2022 年 10 月至 2023 年 8 月于南昌市第三医院就诊的 100 例高血压合并 2 型糖尿病患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和研究组, 每组 50 例。两组患者均需进行基础治疗, 对照组口服 20 mg 阿托伐他汀钙片, 每晚 1 次; 研究组在对照组基础上, 另给予 PCSK9 抑制剂阿利西尤单抗注射液 150 mg 皮下注射, 每两周 1 次。两组患者治疗 24 周。检测并比较两组患者治疗前后的血脂、血糖、炎症细胞因子水平、颈动脉内膜中层厚度(IMT)、粥样斑块积分、不良反应情况。**结果** 治疗后, 研究组 TC、TG 及 LDL-C 水平较治疗前和同期对照组均下降, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 研究组 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 水平, 以及颈动脉 IMT 和粥样斑块积分较治疗前和同期对照组均下降, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 治疗期间, 两组不良反应发生情况比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** PCSK9 抑制剂联合阿托伐他汀治疗可有效调节高血压合并 2 型糖尿病患者的血脂水平, 减轻炎症反应, 改善患者颈动脉粥样硬化程度。

**[关键词]** 高血压; 2 型糖尿病; 动脉粥样硬化; PCSK9 抑制剂  
**[中图法分类号]** R543.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)05-1161-05

## Study on the effect of PCSK9 inhibitor combined with atorvastatin on carotid atherosclerosis and its anti-inflammatory effect in patients with hypertension complicated with type 2 diabetes mellitus<sup>\*</sup>

XIONG Xiaoying<sup>1</sup>, QIAO Wei<sup>2</sup>, ZHONG Weibing<sup>1</sup>, TU Fei<sup>1</sup>, WU Fang<sup>1</sup>,  
ZHENG Fangfang<sup>1</sup>, SONG Guoliang<sup>1</sup>, PEI Zhaohui<sup>1</sup>, LIU Yandong<sup>1△</sup>  
(1. Second Department of Cardiology, the Third Hospital of Nanchang, Nanchang, Jiangxi 330009, China; 2. Health Center, Nanchang Normal University, Nanchang, Jiangxi 330009, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the effect of PCSK9 inhibitor combined with atorvastatin on carotid atherosclerosis and its anti-inflammatory effect in patients with hypertension complicated with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 100 patients with hypertension complicated with type 2 diabetes mellitus who were treated in Nanchang Third Hospital from October 2022 to August 2023 were selected as the research subjects. They were divided into the control group and the study group by the random number table method, with 50 cases in each group. Both groups of patients received conventional antihypertensive, hypoglycemic, and antiplatelet therapy. The control group took 20 mg of atorvastatin calcium tablets orally, once a night. On the basis of the control group, the study group was additionally given 150 mg of evolocumab injection (a PCSK9 inhibitor) by subcutaneous injection, once every two weeks. Both groups of patients were followed up for 24 weeks. The levels of blood lipids, blood glucose, inflammatory cytokines, carotid intima-media thickness (IMT), atherosclerotic plaque score and adverse reactions of the patients in the two groups before and after treatment were detected and compared. **Results** The levels of TC, TG and LDL-C in the study group after treatment were lower than those before treatment and those in the control group at the same period, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , hs-CRP, as well as the carotid IMT and atherosclerotic plaque score in the study group after treatment were lower than those before

<sup>\*</sup> 基金项目: 江西省卫生健康委科技计划项目(202311257, 202311276); 南昌市医疗卫生引导性科技计划项目(2023YLWS035)。△ 通信作者, E-mail: 526054580@qq.com。

treatment and those in the control group at the same period, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). During the treatment period, there was no significant difference in the occurrence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The combination of PCSK9 inhibitor and atorvastatin can effectively regulate the blood lipid levels of patients with hypertension complicated and type 2 diabetes mellitus, alleviate the inflammatory response, and improve the degree of carotid atherosclerosis in these patients.

[Key words] hypertension; type 2 diabetes mellitus; carotid atherosclerosis; PCSK9 inhibitor

目前,心血管死亡成为我国城乡居民总死亡的首要原因<sup>[1]</sup>。高血压、糖尿病成为全球心血管疾病重要的危险因素,其发病率随着患者年龄的增长而逐年上升,然而高血压合并糖尿病会明显加重患者心血管疾病风险,提高不良预后发生率<sup>[2-3]</sup>。有研究显示,高血压合并糖尿病的患病率达到 18%<sup>[4]</sup>,而心脑血管事件在此类患者中发生率较健康人群提高近 4 倍<sup>[5]</sup>。因此,对高血压合并糖尿病患者进行积极有效的治疗具有现实意义。心脑血管疾病的主要病理基础为动脉粥样硬化的形成,这与血脂异常存在密切联系<sup>[6]</sup>,低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)被认为是动脉粥样硬化形成及发展过程中的重要危险因素<sup>[7]</sup>。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂是一种降低胆固醇的新型靶向药物<sup>[8-9]</sup>,可降低 LDL-C 水平,进而减少心脑血管疾病的发生<sup>[10-11]</sup>。高血压合并 2 型糖尿病发病过程与炎症细胞因子的参与有关,长期的炎症侵袭也是导致该类患者血脂异常的一项主要因素。PCSK9 抑制剂能有效降低 LDL-C,但其是否能产生相关的抗炎作用,能否通过生物标志物进行观测,相关研究相对较少。基于此,本研究观察 PCSK9 抑制剂联合阿托伐他汀对高血压合并 2 型糖尿病患者血脂、血糖、颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)等的影响及其抗炎作用,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2022 年 10 月至 2023 年 8 月于南昌市第三医院就诊的 100 例高血压合并 2 型糖尿病患者作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和研究组,每组 50 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。入选标准:(1)自愿签署知情同意书;(2)诊断为原发性高血压(参考《中国高血压防治指南 2018 年修订版》),同时合并 2 型糖尿病(参考《中国 2 型糖尿病防治指南 2017 版》),糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c) $<10.0\%$ ;(3)参考《中国血脂管理指南(2023 年)》,诊断为血脂异常;(4)采用颈动脉彩色多普勒超声检查证实患有颈动脉粥样硬化斑块,颈动脉 IMT $\geq 0.8$  mm;(5)入组前已服用阿托伐他汀钙片 4 周以上。排除标准:

(1)曾使用过 PCSK9 抑制剂,或已知对这类药物过敏;(2)存在阿托伐他汀的禁忌证;(3)既往接受过生物制剂治疗、器官移植、基因治疗;(4)首次研究药物给药前出现以下异常结果:ALT 或 AST 高于  $2\times$  正常上限值(upper limit of normal, ULN),肌酸激酶高于  $3\times$  ULN;(5)估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $\leq 30$  mL $\cdot$ min<sup>-1</sup> $\cdot$ (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>;(6)未予以控制的甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进,在 3 个月内发生心肌梗死、不稳定心绞痛、脑卒中、恶性肿瘤、严重心律失常、继发性高血压、1 型糖尿病和精神疾病等。本研究已通过南昌市第三医院伦理委员批准(审批号:KY2021065),患者均知情同意。

表 1 两组患者一般资料比较

| 项目                                       | 对照组<br>(n=50)    | 研究组<br>(n=50)    | $\chi^2/t$ | P     |
|------------------------------------------|------------------|------------------|------------|-------|
| 性别(n/n,男/女)                              | 26/24            | 28/22            | 0.161      | 0.688 |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                   | 58.08 $\pm$ 8.94 | 60.62 $\pm$ 8.26 | -1.475     | 0.143 |
| BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 24.33 $\pm$ 3.14 | 25.02 $\pm$ 3.31 | -0.677     | 0.502 |
| 吸烟(n)                                    | 22               | 20               | 0.164      | 0.685 |
| 饮酒(n)                                    | 10               | 12               | 0.233      | 0.629 |
| 高血压病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)                | 7.72 $\pm$ 3.56  | 6.96 $\pm$ 3.10  | 1.137      | 0.258 |
| 糖尿病病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)                | 6.72 $\pm$ 3.91  | 7.66 $\pm$ 3.15  | -1.323     | 0.189 |

### 1.2 方法

#### 1.2.1 药物治疗

两组患者均需进行基础治疗:(1)对患者进行高血压和糖尿病基础知识讲解及健康教育;(2)对日常饮食进行宣教并协助患者改善饮食结构;(3)患者需坚持适合本身的有氧运动;(4)继续服用降压、降糖、抗血小板聚集等药物。对照组口服 20 mg 阿托伐他汀钙片(美国辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408),每晚 1 次;研究组在对照组基础上,另给予 PCSK9 抑制剂阿利西尤单抗注射液(法国赛诺菲制药有限公司,注册证号 S20190042)150 mg 皮下注射,每两周 1 次。两组患者治疗 24 周。

#### 1.2.2 血脂相关指标检测

两组患者在空腹状态(禁食 10 h)采集肘静脉血 4 mL,标本在室温下静置 20 min,以 3 000 r/min 离心

20 min,收集上清液。采用 Cobas 8000 全自动生化分析仪(德国 Roche 公司)及相应配套试剂检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、LDL-C、脂蛋白 a 等血脂相关指标水平。

1.2.3 血糖相关指标检测

两组患者分别在空腹状态、餐后 2 h 采集静脉血 4 mL,采取 1.2.2 中相同处理后获取上清液,采用 Cobas 8000 全自动生化分析仪(德国 Roche 公司)及相应配套试剂检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)及餐后 2 h 血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPG)水平。两组患者在空腹状态另采集肘静脉血 4 mL,经抗凝处理后,采用高效液相色谱 D-10 分析仪(美国伯乐公司)检测 HbA1c 水平。

1.2.4 炎症细胞因子检测

两组患者分别在空腹状态采集静脉血 4 mL,采取 1.2.2 中相同处理后获取上清液,使用 ELISA 试剂盒(江苏酶免实业有限公司),严格按照说明书的试验步骤进行 ELISA 试验,检测白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )及超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C reactive protein, hs-CRP)水平。

1.2.5 颈动脉超声检测

采用 ACUSONX S2000 超声多谱仪(德国西门子公司),分别检查患者两侧颈总动脉及分叉处,颈内、外动脉管壁的厚度和粥样斑块的情况<sup>[12-13]</sup>。重复测量 5 次后取平均值作为颈动脉 IMT,IMT 为 0.8~1.2 mm 视为内膜增厚,IMT>1.2 mm 视为斑块。采用半定量方法预测粥样斑块的范围与严重程度,参考华盛顿大学颈动脉斑块彩色多普勒超声分级方法评定粥样硬化斑块积分<sup>[14]</sup>:无斑块者计 0 分;仅有 1 个斑块且粥样斑块厚度 $\leq$ 2 mm 者计 1 分;出现 2 处粥样斑块但厚度 $\leq$ 2 mm,或仅有 1 处发生粥样斑块

但厚度>2 mm 者积分计 2 分;出现 2 处粥样斑块且其中 1 处厚度>2 mm 者计 3 分;出现 2 处及以上厚度>2 mm 的粥样斑块计 4 分。

1.2.6 效果评价

两组患者在治疗前后根据上述方法采集静脉血,采用超声多普勒检查颈动脉 IMT,检测并比较各项指标,收集两组不良反应发生情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS24.0 软件进行数据处理。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,治疗前后比较采用配对  $t$  检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后血脂、血糖指标比较

治疗前,两组 TC、TG、HDL-C、LDL-C、脂蛋白 a、FBG、2hPG、HbA1c 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,研究组 TC、TG 及 LDL-C 水平较治疗前和同期对照组均下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

2.2 两组患者治疗前后炎症细胞因子比较

治疗前,两组 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,研究组 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 水平较治疗前和同期对照组均下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

2.3 两组患者治疗前后颈动脉 IMT 和粥样斑块积分比较

治疗前,两组颈动脉 IMT 和粥样斑块积分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,研究组颈动脉 IMT 和粥样斑块积分较治疗前和同期对照组均下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,两组不良反应发生情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 5。

表 2 两组患者治疗前后血脂、血糖指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 项目            | 对照组( $n=50$ )       |                     | 研究组( $n=50$ )       |                               |
|---------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------|
|               | 治疗前                 | 治疗后                 | 治疗前                 | 治疗后                           |
| TC(mmol/L)    | 5.08 $\pm$ 0.98     | 4.96 $\pm$ 0.76     | 4.74 $\pm$ 0.83     | 2.94 $\pm$ 0.59 <sup>ab</sup> |
| TG(mmol/L)    | 2.11 $\pm$ 1.02     | 2.05 $\pm$ 0.83     | 2.03 $\pm$ 0.83     | 1.18 $\pm$ 0.42 <sup>ab</sup> |
| HDL-C(mmol/L) | 1.50 $\pm$ 0.43     | 1.52 $\pm$ 0.40     | 1.51 $\pm$ 0.42     | 1.47 $\pm$ 0.29               |
| LDL-C(mmol/L) | 3.19 $\pm$ 0.47     | 2.99 $\pm$ 0.34     | 3.20 $\pm$ 0.36     | 1.18 $\pm$ 0.42 <sup>ab</sup> |
| 脂蛋白 a(mg/L)   | 210.10 $\pm$ 165.10 | 201.30 $\pm$ 141.55 | 212.10 $\pm$ 111.05 | 204.80 $\pm$ 105.59           |
| FBG(mmol/L)   | 6.62 $\pm$ 1.47     | 6.46 $\pm$ 1.08     | 6.48 $\pm$ 0.93     | 6.28 $\pm$ 0.58               |
| 2hPG(mmol/L)  | 11.27 $\pm$ 2.87    | 10.64 $\pm$ 1.36    | 10.35 $\pm$ 1.93    | 9.93 $\pm$ 1.32               |
| HbA1c(%)      | 6.72 $\pm$ 0.95     | 6.65 $\pm$ 0.91     | 6.81 $\pm$ 0.65     | 6.60 $\pm$ 0.53               |

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与研究组治疗前比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与对照组治疗后比较。

表 3 两组患者治疗前后炎症细胞因子比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 项目           | 对照组( $n=50$ ) |              | 研究组( $n=50$ ) |                            |
|--------------|---------------|--------------|---------------|----------------------------|
|              | 治疗前           | 治疗后          | 治疗前           | 治疗后                        |
| IL-1(ng/L)   | 144.72±13.77  | 141.28±11.14 | 144.78±11.10  | 111.30±10.25 <sup>ab</sup> |
| IL-6(ng/L)   | 25.62±2.15    | 24.59±2.95   | 25.14±2.71    | 17.33±2.36 <sup>ab</sup>   |
| TNF-α(ng/L)  | 378.49±31.28  | 372.86±32.68 | 384.30±22.31  | 321.80±35.99 <sup>ab</sup> |
| hs-CRP(mg/L) | 8.47±1.11     | 8.19±0.93    | 8.53±0.91     | 5.22±0.96 <sup>ab</sup>    |

<sup>a</sup>: $P<0.01$ ,与研究组治疗前比较;<sup>b</sup>: $P<0.01$ ,与对照组治疗后比较。

表 4 两组患者治疗前后 IMT 及粥样斑块积分比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 项目          | 对照组( $n=50$ ) |           | 研究组( $n=50$ ) |                         |
|-------------|---------------|-----------|---------------|-------------------------|
|             | 治疗前           | 治疗后       | 治疗前           | 治疗后                     |
| 颈动脉 IMT(mm) | 1.50±0.12     | 1.49±0.08 | 1.52±0.20     | 0.88±0.17 <sup>ab</sup> |
| 粥样斑块积分(分)   | 2.90±0.74     | 2.80±0.63 | 2.80±0.79     | 2.00±0.67 <sup>ab</sup> |

<sup>a</sup>: $P<0.01$ ,与研究组治疗前比较;<sup>b</sup>: $P<0.01$ ,与对照组治疗后比较。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[ $n(\%)$ ]

| 项目      | 对照组( $n=50$ ) | 研究组( $n=50$ )         |
|---------|---------------|-----------------------|
| 瘙痒和皮疹   | 1(2.0)        | 4(8.0)                |
| 恶心和腹胀   | 5(10.0)       | 6(12.0)               |
| 肝功能指标升高 | 2(4.0)        | 3(6.0)                |
| 心肌酶指标升高 | 2(4.0)        | 2(4.0)                |
| 合计      | 10(20.0)      | 15(30.0) <sup>a</sup> |

<sup>a</sup>: $\chi^2=1.333$ , $P=0.356$ ,与对照组比较。

3 讨 论

随着社会及经济的持续发展,人们的生活水平明显提高,高血压合并 2 型糖尿病患者数量也日益增多。糖尿病是心血管疾病的等危症,而高血压合并糖尿病患者的心脑血管事件发生率将成倍升高<sup>[5]</sup>。因此,为降低心脑血管疾病发生率,患者应积极治疗高血压及糖尿病。

高血压和糖尿病能破坏动脉内皮的完整性,此时血清中的 LDL-C 可以浸润到血管内皮下,通过氧化、炎症过程,形成以 LDL-C 为脂质核心的动脉粥样斑块<sup>[7]</sup>。他汀类药物可降低血清 LDL-C 水平,减少动脉粥样硬化性心脑血管疾病的发生风险<sup>[15]</sup>。但临床上有较多患者在强化他汀类药物治疗下,LDL-C 仍然不能降到目标水平。PCSK9 是一种丝氨酸蛋白酶,是低密度脂蛋白受体的配体,能通过升高血浆脂质、促进内皮细胞凋亡导致动脉粥样硬化的发生<sup>[10,16]</sup>。PCSK9 抑制通过下调 PCSK9 的表达,从而减少低密度脂蛋白受体降解,最终降低 LDL-C 水平<sup>[17-18]</sup>。LORENZATTI 等<sup>[19]</sup>研究结果提示,患者在他汀类药物的基础上联合使用 PCSK9 抑制剂后能明显降低血清 LDL-C 水平,并且不影响患者的血糖水平,具有较好的安全性。NICHOLLS 等<sup>[20]</sup>研究结果显示,患者联合使用依洛尤单抗注射液和他汀类药物治疗 18 个

月,TC、LDL-C 水平均有所下降,动脉粥样硬化程度减轻,而单独使用他汀类药物治疗则无以上效果。该研究结果进一步表明 PCSK9 抑制剂联合他汀类药物治疗对降低患者的血脂及改善动脉粥样硬化具有较好作用。本研究选取 100 例高血压合并 2 型糖尿病患者作为研究对象,随机分为对照组和研究组,治疗 24 周后,发现研究组患者 TC、TG 及 LDL-C 水平、颈动脉 IMT 及粥样斑块积分均低于对照组,表明阿利西尤单抗联合阿托伐他汀钙片治疗后能有效改善高血压合并 2 型糖尿病患者的血脂水平,降低颈动脉 IMT 及缩小颈动脉斑块,这与相关研究结果一致。

炎症反应在糖尿病发病机制中发挥了重要作用,长期非特异性的炎症反应也是高血压合并 2 型糖尿病患者发生动脉粥样硬化的因素之一。研究发现,PCSK9 抑制剂可通过降低炎症反应、阻断 Toll 样受体 4/核因子-κB 信号通路来抑制动脉粥样硬化,并认为 PCSK9 可能是形成动脉粥样硬化的重要炎性介质<sup>[21]</sup>。抑制 PCSK9 的活性后能下调炎症细胞因子 IL-1、IL-6 及 TNF-α 的表达<sup>[21-23]</sup>。本研究结果显示,研究组患者治疗后 IL-1、IL-6、TNF-α、hs-CRP 水平低于对照组,提示 PCSK9 抑制剂联合阿托伐他汀钙片治疗能进一步降低高血压合并 2 型糖尿病患者的动脉炎症反应,改善患者预后。

在不良反应方面,患者使用依洛尤单抗治疗发生的不良反应轻微且可以耐受,具有良好的安全性<sup>[24-25]</sup>。本研究结果显示,研究组治疗期间有 4 例患者发生皮肤瘙痒和皮疹、6 例患者发生恶心及腹胀,症状均为轻微,可以自行缓解;有 3 例患者发生肝功能指标升高、2 例发生心肌酶轻度升高,后续随访均恢复正常。

综上所述,PCSK9 抑制剂有效调节高血压合并 2 型糖尿病患者的血脂水平,减轻动脉炎症反应,降低

颈动脉 IMT 及缩小颈动脉斑块。

## 参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(7): 582-590.
- [2] KANG S H, LEE M, KIM M Y, et al. The longitudinal outcomes of applying non-selective beta-blockers in portal hypertension: real-world multicenter study[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(2): 424-436.
- [3] QIN P, LIU D, WU X, et al. Fried-food consumption and risk of overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, and hypertension in adults: a meta-analysis of observational studies[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(24): 6809-6820.
- [4] 宋国良, 万珍英, 谢樱. 高血压合并 2 型糖尿病患者大血管病变的影响因素分析及对策[J]. 中国当代医药, 2020, 27(28): 43-46.
- [5] KATSIKI N, DIMITRIADIS G, HAHALIS G, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i) use and risk of amputation: an expert panel overview of the evidence[J]. *Metabolism*, 2019, 96: 92-100.
- [6] WEBER C, NOELS H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1410-1422.
- [7] JACOBSON T A, ITO M K, MAKI K C, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1: full report[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(2): 129-169.
- [8] TIBOLLA G, NORATA G D, ARTALI R, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from structure-function relation to therapeutic inhibition[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21(11): 835-843.
- [9] MARAIS D A, BLOM D J, PETRIDES F, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23(6): 511-517.
- [10] ZHANG D W, LAGACE T A, GARUTI R, et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(25): 18602-18612.
- [11] ROSENSEN R S, HEGELE R A, FAZIO S, et al. The evolving future of PCSK9 inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(3): 314-329.
- [12] YAMASAKI Y, KODAMA M, NISHIZAWA H, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(9): 1310-1315.
- [13] 段苗, 高明松. 吡咯列酮二甲双胍片改善 2 型糖尿病患者颈动脉斑块的临床研究[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(4): 307-308.
- [14] ANDERSON T J, UEHATA A, GERHARD M D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26(5): 1235-1241.
- [15] CATAPANO A L, GRAHAM I, DE BACKER G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999-3058.
- [16] LI J, LIANG X, WANG Y, et al. Investigation of highly expressed PCSK9 in atherosclerotic plaques and ox-LDL-induced endothelial cell apoptosis[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1817-1825.
- [17] ZHANG Y, EIGENBROT C, ZHOU L, et al. Identification of a small peptide that inhibits PCSK9 protein binding to the low density lipoprotein receptor[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(2): 942-955.
- [18] WONG N D, ROSENBLIT P D, GREENFIELD R S. Advances in dyslipidemia management for prevention of atherosclerosis: PCSK9 monoclonal antibody therapy and beyond[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2017, 7(Suppl. 1): 11-20.
- [19] LORENZATTI A J, ELIASCHEWITZ F G, CHEN Y, et al. Rationale and design of a randomized study to assess the efficacy and safety of evolocumab in patients with diabetes and dyslipidemia: the BERNSON clinical trial[J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(9): 1117-1122.
- [20] NICHOLLS S J, PURI R, ANDERSON T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(22): 2373-2384. (下转第 1171 页)