

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.10.011

急性缺血性卒中合并血脂代谢异常患者 ApoB100、LDLR、PCSK-9 的表达及其与神经功能缺损程度的关系*

魏建刚,汪毅明,孙 薇,杨建波,张 倩,徐金凤,林晓静,王 蓉,韩佳容,张小宁[△]
(新疆医科大学附属中医医院脑病二科,乌鲁木齐 830000)

[摘要] **目的** 探讨急性缺血性卒中(AIS)合并血脂代谢异常患者血清载脂蛋白 B100(ApoB100)、低密度脂蛋白受体(LDLR)、前蛋白转化酶枯草溶菌素-9(PCSK-9)水平与病因和神经功能缺损程度的关系。**方法** 选取2018年7月至2020年4月在该院住院的 AIS 合并血脂代谢异常患者 60 例作为 AIS 组,另选取同期体检中心的健康人群 60 例作为对照组。检测两组血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、ApoB100、LDLR 及 PCSK-9 水平并进行比较。采用急性卒中治疗 Org10172 试验(TOAST)对 AIS 患者进行病因分型,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评估患者神经功能缺损程度,分析 AIS 患者血清 ApoB100、LDLR、PCSK-9 水平与 NIHSS 评分、TOAST 病因分型的关系。**结果** AIS 组血清 TC、LDL-C 水平明显高于对照组,HDL-C 水平明显低于对照组($P<0.05$),两组血清 TG 水平无明显差异($P>0.05$)。AIS 组血清 ApoB100、LDLR、PCSK-9 水平均明显高于对照组($P<0.05$)。不同 TOAST 分型患者血清 Apo B100、LDLR 水平无明显差异($P>0.05$),血清 PCSK-9 水平有明显差异($P<0.05$)。不同神经功能缺损程度的 AIS 患者血清 ApoB100 水平无明显差异($P>0.05$),LDLR、PCSK-9 水平有明显差异($P<0.05$)。NIHSS 评分与血清 ApoB100 水平无明显相关性($r=0.650,P=0.114$),与血清 LDLR、PCSK-9 水平均呈正相关($r=0.844,P=0.001;r=0.665,P=0.018$)。**结论** AIS 合并血脂代谢异常患者血清 ApoB100、LDLR 及 PCSK-9 水平升高,且血清 LDLR、PCSK-9 水平与患者神经功能缺损程度相关,可能作为早期判断卒中严重程度的生物学标志物。

[关键词] 缺血性卒中;载脂蛋白 B-100;低密度脂蛋白受体;前蛋白转化酶枯草溶菌素-9;脂代谢异常
[中图法分类号] R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)10-1494-06

The expression of ApoB100,LDLR,and PCSK 9 in acute ischemic stroke patients complicated with lipid metabolism abnormalities and their correlation with the degree of neurological impairment*

WEI Jiangang,WANG Yiming,SUN Wei,YANG Jianbo,ZHANG Qian,XU Jinfeng,
LIN Xiaojing,WANG Rong,HAN Jiarong,ZHANG Xiaoning[△]
(The Second Department of Encephalopathy,Hospital of Traditional Chinese Medicine
Affiliated to Xinjiang Medical University,Urumqi,Xinjiang 830000,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between the serum levels of apolipoprotein B100 (ApoB100),low density lipoprotein receptor antibody (LDLR) and recombinant proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9) in acute ischemic stroke (AIS) patients complicated with lipid metabolism abnormalities and the etiology of AIS and degree of neurological deficit. **Methods** From July 2018 to April 2020,a total of 60 AIS inpatients complicated with lipid metabolism abnormalities in this hospital were selected as the AIS group,and 60 healthy individuals who underwent physical examination in the physical examination center of this hospital were selected as the control group. The serum levels of total cholesterol (TC),triglyceride (TG),high density lipoprotein cholesterol (HDL-C),low density lipoprotein cholesterol (LDL-C),ApoB100,LDLR and PCSK-9 were detected and compared. The trial of Org 10172 in acute stroke treatment (TOAST) was used to classify the etiology of AIS patients,and the National Institute of Health stroke scale (NIHSS) score was used to evaluate the degree of neurological deficit. The relationships between serum levels of ApoB100,LDLR and PCSK-9 in AIS patients and NIHSS score and TOAST etiology classification were ana-

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2018D01C280)。 作者简介:魏建刚(1984—),主治医师,硕士,主要从事神经内科常见病和多发疾病的诊治工作。 [△] 通信作者,E-mail:zxn-1960@163.com。

lyzed. **Results** The serum TC and LDL-C levels in the AIS group were significantly higher than those in the control group, while the serum HDL-C level was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum TG level between the two groups ($P > 0.05$). The serum levels of ApoB100, LDLR and PCSK-9 in the AIS group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum ApoB100 and LDLR levels among the patients with different TOAST classification ($P > 0.05$), while there was significant difference in serum PCSK-9 level ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum ApoB100 level among the patients with different degree of neurological deficit ($P > 0.05$), while there was significant difference in serum LDLR and PCSK-9 levels ($P < 0.05$). The NIHSS score was not correlated with serum ApoB100 level ($r = 0.650, P = 0.114$), while was positively correlated with serum LDLR and PCSK-9 levels ($r = 0.844, P = 0.001; r = 0.665, P = 0.018$). **Conclusion** The levels of serum ApoB100, LDLR and PCSK-9 in AIS patients complicated with lipid metabolism abnormalities are increased, and the levels of serum LDLR and PCSK-9 are related to the degree of neurological deficit in these patients, which may be used as biomarkers to judge the severity of stroke at an early stage.

[Key words] ischemic stroke; apolipoprotein B-100; low density lipoprotein receptor; proprotein convertase subtilisin kexin-9; abnormal lipid metabolism

急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是神经内科常见的脑血管疾病, 具有较高的致死率、致残率, 是一种严重危害我国中老年人群健康的高发疾病, 中国脑卒中发病率正以每年 8.7% 的速度上升^[1]。脂质代谢和脂蛋白生物标志物已经被证实与心肌梗死、脑梗死等心脑血管疾病有关^[2]。血浆中载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 是存在于致动脉粥样硬化脂蛋白中的结构蛋白, 能精确地反映脂代谢中包括低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 在内的致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒数, 其通过停留于动脉壁诱导免疫炎症, 引起细胞凋亡, 最终参与动脉粥样硬化病变的发生及动脉管壁的破坏^[3-4]。在血浆中约 3/4 的 LDL-C 通过肝脏细胞的低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 内吞进入肝脏细胞被清除。有研究发现, 前蛋白转化酶枯草溶菌素-9 (proprotein convertase enzyme subtilisin/kexin type 9, PCSK-9) 是枯草杆菌蛋白酶类丝氨酸转化酶之一, 肝细胞合成 PCSK-9 后, 将其分泌到血液中, PCSK-9 在血液中可与肝细胞表面的 LDL-C 相结合, 从而调控机体 LDL-C 水平^[5-6]。本次研究通过 ELISA 测定 AIS 合并血脂代谢异常的非家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 人群血清 ApoB100、LDLR、PCSK-9 水平, 并分析其与 AIS 病因分型及神经功能缺损程度之间的相关性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 7 月至 2020 年 4 月在本院脑病二科住院的 AIS 合并脂代谢异常的患者 60 例作为 AIS 组, 男 38 例, 女 22 例, 平均年龄 (63.56 ± 12.32) 岁, 均符合《2018 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南》制订的急性脑梗死诊断标准^[7], 并经脑部磁共振成像 (MRI) 或 CT

证实。血脂代谢异常的判断按照《中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版)》要求^[8]。排除标准: (1) FH 患者, 成人 FH 诊断标准采用改良版荷兰临床脂质网络 (Dutch Lipid Clinic Network, DLCNC) 评分标准^[9]; (2) 自身免疫性疾病、血液系统疾病、肿瘤、肝肾功能不全、近期感染、输血患者。另选取同期来自本院体检中心的健康人群 60 例作为对照组, 男 35 例, 女 25 例, 平均年龄 (62.28 ± 11.72) 岁, 排除既往有卒中、心血管疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、严重肝肾功能不全、6 个月内外伤手术及 3 个月内感染性疾病史者。本研究经本院伦理委员会审核通过, 所有受试者均知情同意。两组性别、年龄比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

AIS 组在入院第 2 天采集静脉血 5 mL, 对照组在入院第 2 天采集静脉血 5 mL, 采用 ELISA 检测所有受试者的血清 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、LDL-C、ApoB100、LDLR 及 PCSK-9 水平, 试剂盒均购自杭州联科生物科技股份有限公司, 严格按照试剂盒说明进行操作。AIS 患者病因分型采用急性卒中治疗 Org10172 试验 (trial of Org 10172 in acute stroke treatment, TOAST) 分型标准, 包括大动脉粥样硬化 (large-artery atherosclerosis, LAA)、心源性栓塞 (cardio-embolism, CE)、小动脉闭塞 (small-artery occlusion, SAO)、其他明确病因 (stroke of other determined cause, ODC) 及不明原因 (stroke of undetermined cause, UND)^[10]。同时采用美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 对 AIS 患者的神经功能缺损进行评分: 0~5 分判为轻型, 6~19 分判为中型, ≥ 20 分判为重型^[11]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行统计分析, 计数资料以例

数表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,进一步组间两两比较采用LSD- t 检验;神经功能缺损与血清指标的相关性使用Pearson相关系数分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,两两比较采用Bonferroni法校正 P 值。

2 结 果

2.1 两组血脂水平比较

AIS组血清TC、LDL-C水平高于对照组,HDL-C水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组血清TG水平无明显差异($P>0.05$),见表1。

表 1 两组血脂水平比较($n=60,\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
AIS组	1.802±1.131	4.653±0.904	1.192±0.276	3.567±0.551
对照组	1.521±0.785	4.207±0.733	1.323±0.206	2.372±0.526
t	1.581	2.968	-2.946	12.151
P	0.117	0.004	0.004	<0.001

2.2 两组血清 ApoB100、LDLR、PCSK-9 水平比较

AIS组血清ApoB100、LDLR、PCSK-9水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表 2 两组血清 ApoB100、LDLR、PCSK-9 水平比较($n=60,\bar{x}\pm s$)

组别	ApoB100 (ng/mL)	LDLR (ng/mL)	PCSK-9 (μg/mL)
AIS组	0.641±0.180	0.374±0.098	0.344±0.093
对照组	0.396±0.130	0.309±0.094	0.283±0.115
t	8.547	3.708	3.195
P	<0.001	<0.001	0.002

2.3 不同 TOAST 分型的 AIS 患者血清 ApoB100、LDLR 及 PCSK-9 水平比较

采用TOAST分型标准对AIS患者病因进行分型,其中LAA 17例,CE 9例,SAO 32例,ODC 2例,无UND, LAA与SAO共占81.7%(49/60)。不同TOAST分型的AIS患者血清ApoB100、LDLR水平无明显差异($P>0.05$),血清PCSK-9水平有明显差异($P<0.05$),且SAO型患者血清PCSK9水平明显高于LAA型患者($P<0.01$),见表3。

2.4 不同神经功能缺损程度的 AIS 患者血清 ApoB100、LDLR 及 PCSK-9 水平比较及相关性分析

采用NIHSS对AIS患者神经功能缺损程度进行评估,其中轻型17例,中型39例,重型4例,不同神经功能缺损程度的AIS患者血清ApoB100水平无明显差异($P>0.05$),LDLR、PCSK-9水平有明显差异($P<$

0.05),且神经功能缺损程度轻型和中型组患者血清LDLR、PCSK-9水平有均明显差异($P<0.01$),见表4。NIHSS评分与血清ApoB100水平无相关性($r=0.650$, $P=0.114$),与血清LDLR、PSCK-9水平均呈正相关($r=0.844$, $P=0.001$; $r=0.665$, $P=0.018$)。

表 3 不同 TOAST 分型的 AIS 患者血清 ApoB100、LDLR 及 PCSK-9 水平比较($\bar{x}\pm s$)

TOAST 分型	n	ApoB100 (ng/mL)	LDLR (ng/mL)	PCSK-9 (μg/mL)
LAA	17	0.608±0.097	0.386±0.112	0.314±0.926
CE	9	0.654±0.104	0.438±0.034	0.326±0.047
SAO	32	0.641±0.119	0.369±0.078	0.363±0.084 ^a
ODC	2	0.562±0.121	0.353±0.097	0.325±0.072
F		3.137	4.175	11.079
P		0.106	0.175	0.001

^a: $P<0.01$,与LAA患者比较。

表 4 不同神经功能缺损程度的 AIS 患者血清 ApoB100、LDLR 及 PCSK-9 水平比较($\bar{x}\pm s$)

神经功能 缺损程度	n	ApoB100 (ng/mL)	LDLR (ng/mL)	PCSK-9 (μg/mL)
轻型	17	0.593±0.171	0.351±0.024	0.372±0.032
中型	39	0.625±0.199	0.375±0.011 ^a	0.392±0.017 ^a
重型	4	0.631±0.231	0.386±0.043	0.389±0.023
F		0.174	11.874	5.181
P		0.840	<0.001	0.009

^a: $P<0.01$,与神经功能缺损程度轻型患者比较。

3 讨 论

脑血管病是指各种原因导致脑血管病变或脑内血流障碍引发的脑功能异常,卒中为急性脑血管病,约70%的卒中类型为缺血性卒中。近年来我国流行病学资料表明,脑血管疾病在人口死因顺序中位居首位,且其发病率和死亡率明显高于心血管疾病^[12]。动脉粥样硬化是缺血性卒中的主要病理基础和病因,动脉硬化的部位、范围和程度与脑血管病的发病类型、病情进展及预后密切相关^[13]。ApoB100、LDLR和PCSK-9是与动脉粥样硬化发展密切相关的关键分子,在胆固醇代谢和运输中发挥着重要的角色。

研究显示,ApoB转运胆固醇的能力与动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的发生率相关^[14],并且多项大型研究也证实了这一观点^[15]。报道显示,ApoB和非HDL-C是ASCVD风险评估中准确度更高的指标,尤其对于高甘油三酯血症、非禁食状态下和LDL-C水平非常低的人群^[16]。两项大型前瞻性研究显示,血清LDL-C和ApoB水平升高增加了缺血性卒中的发生风险^[17]。PARK等^[18]报道,ApoB/ApoAI比值可能作为

评价亚洲地区颅内动脉粥样硬化狭窄型卒中人群的标记物用。人体中 60%~70% 的血浆胆固醇由 LDL-C 运输^[19],而血浆中 75% 左右的 LDL 通过肝脏细胞的 LDLR 内吞进入肝脏细胞被清除^[20],其余 25% 左右的 LDL 被外周组织器官吸收利用。LDLR 介导的 LDL 内吞途径被认为是机体清除血浆 LDL 最为重要和高效的方式^[21]。LDLR 通过介导 LDL 的内化和清除,调节细胞对胆固醇的摄取,当 LDLR 功能异常或数量不足时,血液中的 LDL 水平升高,导致更多的胆固醇在动脉壁中蓄积,加速动脉粥样硬化的形成。PCSK-9 是一种丝氨酸蛋白酶,在动脉粥样硬化的病理生理过程中起主要作用,并且其表达水平升高可增加心血管事件的发生风险^[22]。PCSK-9 最显著的功能是通过降解肝细胞表面的 LDLR 来调节血脂代谢^[23],PCSK-9 与 LDLR 结合促进其降解,使肝细胞膜上结合 LDL-C 的 LDLR 更少,最终导致循环 LDL-C 清除率下降^[24-25]。研究表明,急性冠状动脉综合征患者血清 PCSK9 表达水平升高^[26]。此外,有证据表明,抑制血清 PCSK9 水平可降低心血管病(CVD)和卒中的发生风险^[27]。

本次研究对象为非 FH 人群中 AIS 合并血脂代谢异常的患者,检测其血清 ApoB100、LDLR、PCSK-9 水平,分析这些指标与 TOAST 分型和神经功能缺损程度的关系。结果显示:在基线资料方面,AIS 组与对照组血清 TC、LDL-C、HDL-C 水平有明显差异($P<0.05$),而两组血清 TG 水平无明显差异($P>0.05$)。其中,对照组 HDL-C 水平偏高,符合健康人群的血脂分布规律。本研究同时比较两组血清 ApoB100、LDLR、PCSK-9 水平,结果显示:AIS 组均明显高于对照组($P<0.05$)。瑞典 AMORIS 前瞻性研究发现,ApoB 和 LDL-C 水平升高与致死性心肌梗死的发生风险增大相关^[28]。近期研究表明,ApoB 是预测心血管疾病发生风险更为准确的标志物。这主要是由于通过检测 ApoB 可识别出小颗粒胆固醇。卒中的发生多因大脑动脉粥样硬化继发斑块形成导致,相关研究显示 ApoB 与卒中存在明显相关性,并可作为卒中较好的预测指标^[29]。ZHANG 等^[30]对强化降低 LDL-C 的随机对照试验进行的 meta 分析显示,LDL-C 每降低 1 mmol/L,心脏病发作、血管重建和缺血性卒中的年发病率就会减少 20% 以上。此外,血清 LDLR 升高的同时,PCSK-9 水平也随之升高,呈现一定的正相关。KHERA 等^[31]发现,PCSK-9 的基础血清水平与血清 LDL-C 水平呈中等程度的正相关,而使用他汀类药物治疗的患者,这两项指标无明显相关性。可见,血清 ApoB100、LDLR、PCSK-9 与脂代谢异常密切相关,尤其 LDLR 与 PCSK-9 间还存在特殊的依存关系。而血脂代谢异常是卒中潜在的危险因素。

缺血性卒中 TOAST 分型以 LAA 型和 SAO 型最

为常见,占有缺血性卒中的 45%^[32-33]。本研究 AIS 患者中,LAA 和 SAO 型占 81.7%。SAO 型患者血清 PCSK9 水平明显高于 LAA 型患者($P<0.01$);而 CE 型与 LAA 型患者血清 ApoB100、LDLR、PCSK-9 水平均无明显差异($P>0.05$)。既往研究表明,血清 PCSK-9 水平与 LAA 型卒中密切相关。LIBERALE 等^[34]研究还发现,急性卒中发生后第 1、7 天血清 PCSK9 水平下降与第 90 天的不良临床结局相关。

此外,本研究依据 NIHSS 评分将 AIS 患者神经功能缺损程度分为轻、中、重型,相关性分析结果显示 NIHSS 评分与血清 LDLR、PCSK-9 水平呈正相关,表明血清 LDLR、PCSK-9 水平与卒中严重程度存在一定的相关性。WANG 等^[35]研究发现,AIS 患者血浆氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)水平与 NIHSS 评分呈正相关,血浆中较高的 oxLDL 水平可能提示 AIS 患者预后较差。随着血清 PCSK-9 水平升高,血清 LDLR、LDL-C 水平也升高。另有研究表明,PCSK-9 水平升高可能会促使部分 LDL-C 向 oxLDL 转化,进一步激发炎症因子的释放,加快血管内膜斑块形成^[36]。

综上所述,AIS 合并血脂代谢异常患者血清 ApoB100、LDLR、PCSK-9 水平升高,且血清 LDLR、PCSK-9 水平与 NIHSS 评分呈正相关,提示与神经功能缺损程度相关,LDLR、PCSK-9 可能作为 AIS 早期预测卒中严重程度的生物标志物。但由于本研究样本量较小,且未随访远期预后,尚需要大样本进一步去验证。

参考文献

- [1] WU S, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(4): 394-405.
- [2] YAGHI S, ELKIND M S. Lipids and cerebrovascular disease: research and practice [J]. Stroke, 2015, 46: 3322-3328.
- [3] SINGH K, THANASSOULIS G, DUFRESNE L, et al. A comparison of lipids and apo B in Asian Indians and Americans[J]. Glob Heart, 2021, 16(1): 7.
- [4] MARCHINI T, HANSEN S, WOLF D. ApoB-specific CD4⁺ T cells in mouse and human atherosclerosis[J]. Cells, 2021, 10(2): 446.
- [5] KAWADA-WATANABE E, YAMAGUCHI J, KANBAYASHI K, et al. Predictive value of

- baseline high-sensitivity C-reactive protein level and renal function for patients with acute coronary syndrome undergoing aggressive lipid-lowering therapy: a subanalysis of HIJ-proper[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122(11): 1817-1823.
- [6] 李永慧, 王小玲, 张玲玲, 等. 强化剂量瑞舒伐他汀联合替格瑞洛对急性冠脉综合征患者术后心功能及 ICAM-1、TIMP-1 水平的影响[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(10): 1523-1526.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [8] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-950.
- [9] SHI Z, YUAN B, ZHAO D, et al. Familial hypercholesterolemia in China: prevalence and evidence of underdetection and undertreatment in a community population[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(3): 834-836.
- [10] ADAMS H P Jr, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41.
- [11] EMBERSON J, LEES K R, LYDEN P, et al. Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 384(9958): 1929-1935.
- [12] 吴江, 贾建平. 神经病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [13] 杨永宗. 动脉粥样硬化性心血管病基础与临床[M]. 北京: 科学出版社, 2004.
- [14] ROHATGI A, KHERA A, BERRY J D, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(25): 2383-2393.
- [15] SALEHEEN D, SCOTT R, JAVAD S, et al. Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(7): 507-513.
- [16] CARR S S, HOOPER A J, SULLIVAN D R, et al. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment[J]. *Pathology*, 2019, 51(2): 148-154.
- [17] LUDWIG E H, HOPKINS P N, ALLEN A, et al. Association of genetic variations in apolipoprotein B with hypercholesterolemia, coronary artery disease, and receptor binding of low density lipoproteins[J]. *J Lipid Res*, 1997, 38(7): 1361-1373.
- [18] PARK J H, HONG K S, LEE E J, et al. High levels of apolipoprotein B/AI ratio are associated with intracranial atherosclerotic stenosis[J]. *Stroke*, 2011, 42(11): 3040-3046.
- [19] 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.
- [20] BAYS H E, JONES P H, ORRINGER C E, et al. National lipid association annual summary of clinical lipidology 2016[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(Suppl. 1): 1-43.
- [21] LAMBERT G, SJOUKE B, CHOQUE B, et al. The PCSK9 decade[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(12): 2515-2524.
- [22] LI S, ZHANG Y, XU R X, et al. Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 as a biomarker for the severity of coronary artery disease[J]. *Ann Med*, 2015, 47(5): 386-393.
- [23] MAXWELL K N, BRESLOW J L. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(18): 7100-7105.
- [24] HORTON J D, COHEN J C, HOBBS H H. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(Suppl. 1): 172-177.
- [25] RUSCICA M, FERRI N, FOGACCI F, et al. Circulating levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and arterial stiffness in a large population sample: data from the Brisighella Heart

- Study[J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5): e005764[2022-05-10]. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005764>.
- [26] ALMONTASHIRI N A, VILMUNDARSON R O, GHASEMZADEH N, et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106294[2022-05-10]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106294>.
- [27] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, KEECH A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [28] WALLDIUS G, JUNGNER I, HOLME I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study[J]. *Lancet*, 2001, 358(9298): 2026-2033.
- [29] 李有中, 谢康, 冯敏, 等. 急性脑梗死与相关载脂蛋白关系的研究[J]. *中华全科学*, 2013, 11(11): 1712, 1797.
- [30] ZHANG X, PATEL A, HORIBE H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region[J]. *Int J Epidemiol*, 2003, 32(4): 563-572.
- [31] KHERA A. Statins, plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentrations, and LDL lowering[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(1): 6-7.
- [32] HINKLE J L, GUANCI M M. Acute ischemic stroke review[J]. *J Neurosci Nurs*, 2007, 39(5): 285-293.
- [33] SCHULZ U G, FLOSSMANN E, ROTHWELL P M. Heritability of ischemic stroke in relation to age, vascular risk factors, and subtypes of incident stroke in population-based studies[J]. *Stroke*, 2004, 35(4): 819-824.
- [34] LIBERALE L, MONTECUCCO F, CASETTA I, et al. Decreased serum PCSK9 levels after ischaemic stroke predict worse outcomes[J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(12): 1053-1062.
- [35] WANG A, CUI Y, MENG X, et al. The relationship between oxidized low-density lipoprotein and the NIHSS score among patients with acute ischemic stroke: the SOS-stroke study[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 270: 21-25.
- [36] MOTAMED M, NARGESI A A, HEIDARI B, et al. Oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) to LDL ratio (ox-LDL/LDL) and ox-LDL to high-density lipoprotein ratio (ox-LDL/HDL)[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(9): 1609-1617.
- (收稿日期: 2022-12-12 修回日期: 2023-02-25)
-
- (上接第 1493 页)
- [13] SØREIDE J A, DESHPANDE R. Post hepatectomy liver failure (PHLF): recent advances in prevention and clinical management[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(2): 216-224.
- [14] MISE Y, SAKAMOTO Y, ISHIZAWA T, et al. A worldwide survey of the current daily practice in liver surgery[J]. *Liver Cancer*, 2013, 2(1): 55-66.
- [15] 郭志唐, 龙奎, 王琳, 等. 精准肝切除理念在腹腔镜下 I 型肝血管瘤剥除术中的应用[J]. *重庆医学*, 2021, 50(5): 749-752.
- [16] 李博, 刘竞芳, 鲍金鹏, 等. 三维可视化联合吲哚菁绿荧光影像技术在 51 例原发性肝癌腹腔镜切除术中的应用价值[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2022, 60(3): 83-88.
- [17] 蓝炘, 朴成林, 安峰铎, 等. 3D 腹腔镜与 2D 腹腔镜下肝癌切除术的短期疗效比较[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2021, 15(5): 327-330.
- [18] HEISE D, BEDNARSCH J, KROH A, et al. Operative time, age, and serum albumin predict surgical morbidity after laparoscopic liver surgery[J]. *Surg Innov*, 2021, 28(6): 714-722.
- [19] ZHANG J Y, SHEN Z H, WANG B P, et al. Influence of 3D laparoscopic surgery on surgeon's visual pattern and mental workload[J]. *J Med Eng Technol*, 2021, 45(5): 375-379.
- (收稿日期: 2022-10-22 修回日期: 2023-02-03)