

• 论 著 •

围绝经期女性糖尿病患者 Lp-PLA2、PCSK9 水平 与并发亚临床甲状腺功能减退的关系*

陈建琳¹, 万国娟¹, 赵金川²

1. 如皋市人民医院妇科, 江苏南通 226500; 2. 南通市第一人民医院妇科, 江苏南通 222001

摘要:目的 探讨围绝经期女性糖尿病患者脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、循环前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)水平与并发亚临床甲状腺功能减退(SCH)的关系。方法 选取 2021 年 3 月至 2024 年 3 月如皋市人民医院收治的 245 例处于围绝经期的女性糖尿病患者进行前瞻性研究,根据患者有无并发 SCH 分为 SCH 组与非 SCH 组,检测两组血清 Lp-PLA2、PCSK9 水平。收集患者临床资料,采用多因素 Logistic 回归分析围绝经期女性糖尿病并发 SCH 的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 Lp-PLA2、PCSK9 对围绝经期女性糖尿病并发 SCH 的预测价值。结果 245 例围绝经期女性糖尿病患者 SCH 患病率为 17.14%(42/245)。与非 SCH 组比较,SCH 组 T2DM 病程延长,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、Lp-PLA2、PCSK9 水平升高($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,T2DM 病程长及 HOMA-IR、Lp-PLA2、PCSK9 高水平是围绝经期女性糖尿病并发 SCH 的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,Lp-PLA2、PCSK9 单独及二者联合预测围绝经期女性糖尿病并发 SCH 的曲线下面积(AUC)及 95%CI 分别为 0.749(0.689~0.802)、0.730(0.669~0.784)、0.851(0.800~0.893),其中二者联合检测的预测效能高于单独检测($Z = 1.969, 2.314$, 均 $P < 0.05$)。结论 Lp-PLA2、PCSK9 高水平是影响围绝经期女性糖尿病患者并发 SCH 的危险因素,二者联合检测对于围绝经期女性糖尿病并发 SCH 具有较高的预测效能。

关键词:亚临床甲状腺功能减退; 围绝经期; 糖尿病; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 循环前蛋白转化酶枯草溶菌素 9

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.03.007

中图法分类号:R587.1

文章编号:1673-4130(2026)03-0295-05

文献标志码:A

Relationship between Lp-PLA2 and PCSK9 levels and concurrent subclinical hypothyroidism in perimenopausal women with diabetes*

CHEN Jianlin¹, WAN Guojuan¹, ZHAO Jinchuan²

1. Department of Gynecology, Rugao People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226500, China; 2. Department of Gynecology, Nantong First People's Hospital, Nantong, Jiangsu 222001, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), circulating proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) levels and subclinical hypothyroidism (SCH) in perimenopausal women with diabetes mellitus. **Methods** A total of 245 perimenopausal female diabetic patients admitted to Rugao People's Hospital from March 2021 to March 2024 were selected for prospective study. According to the presence or absence of SCH, the patients were divided into SCH group and non-SCH group, and the serum Lp-PLA2 and PCSK9 levels of the two groups were detected. The clinical data of the patients were collected. Multivariate Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of SCH in perimenopausal women with diabetes. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of Lp-PLA2 and PCSK9 for SCH in perimenopausal women with diabetes mellitus. **Results** The prevalence of SCH in 245 perimenopausal women with diabetes mellitus was 17.14% (42/245). Compared with the non-SCH group, the SCH group had a significantly longer duration of T2DM and significantly higher levels of HOMA-IR, Lp-PLA2 and PCSK9 ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that long duration of T2DM and high levels of HOMA-IR, Lp-PLA2 and PCSK9 were independent risk factors for SCH in perimenopausal women with diabetes mellitus ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) and 95%CI of Lp-PLA2, PCSK9 alone and their combination in

* 基金项目:江苏省科技项目(BL2020241)。

作者简介:陈建琳,女,医师,主要从事妇科相关研究。

predicting SCH in perimenopausal women with diabetes mellitus were 0.749 (0.689–0.802), 0.730 (0.669–0.784) and 0.851 (0.800–0.893), respectively. The predictive efficacy of combined detection of the two was higher than that of single detection ($Z=1.969, 2.314$, both $P<0.05$). **Conclusion** High levels of Lp-PLA2 and PCSK9 are risk factors for SCH in perimenopausal women with diabetes mellitus. The combined detection of Lp-PLA2 and PCSK9 has a high predictive efficiency for SCH in perimenopausal women with diabetes mellitus.

Key words: subclinical hypothyroidism; perimenopause; diabetes mellitus; lipoprotein-associated phospholipase A2; circulating proprotein convertase subtilisin-kexin type 9

糖尿病为代谢性疾病,其甲状腺功能异常的风险明显增加,以亚临床甲状腺功能减退(SCH)较为常见,尤其是围绝经期女性由于激素分泌紊乱,SCH患病率更高^[1-2]。SCH以促甲状腺激素(TSH)水平升高,甲状腺激素水平正常为主要特征,如不及时诊治会加重糖尿病患者糖脂代谢异常,引发多种并发症^[3-4]。目前认为炎症、糖脂代谢等是影响糖尿病内分泌紊乱的重要机制,因此临床致力于寻找相关指标预测糖尿病SCH^[4]。脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)是心血管炎症标志物的一种,有研究证实,冠心病患者SCH的发生与Lp-PLA2水平密切相关^[5-6]。循环前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)是一种分泌蛋白,近年研究发现,PCSK9可能通过影响血脂代谢,参与甲状腺功能的调控,有研究证实,冠心病患者PCSK9水平与促甲状腺激素呈正相关,提示PCSK9与甲状腺相关激素关系密切^[7-9]。基于上述研究推测Lp-PLA2、PCSK9可能参与SCH的发生。但目前关于围绝经期女性糖尿病患者并发SCH的研究较少,本研究对此进行分析,探究Lp-PLA2、PCSK9与绝经期女性糖尿病患者并发SCH的关系,以期尽早实施针对性干预,降低SCH的发生风险。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年3月至2024年3月如皋市人民医院收治的245例处于围绝经期的女性糖尿病患者进行前瞻性研究,年龄40~53岁,平均(46.50±3.21)岁;2型糖尿病(T2DM)病程1~10年,平均(7.48±2.26)年;合并症:高血压55例,冠心病37例,高脂血症43例。

纳入标准:(1)患者均确诊为T2DM^[10];(2)年龄40~53岁;(3)T2DM病程≥1年;(4)患者均处于围绝经期(40岁左右开始至绝经12个月内);(5)严格规律服用控糖药物。排除标准:(1)已确诊甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进等内分泌系统疾病;(2)甲状腺手术史;(3)患糖尿病前已存在SCH或其他原因引起的SCH;(4)近3个月服用过影响甲状腺激素水平的药物;(5)卵巢切除或患有卵巢相关疾病;(7)患有免疫系统或血液系统疾病;(8)患有恶性肿瘤;(9)患有认知功能障碍。本研究所有患者均签署知情同意书,且本研究已获得如皋市人民医院医学伦理委员会审批(批件号:ZL2021-01)。

1.2 方法

1.2.1 血清Lp-PLA2、PCSK9水平检测 入院时采集患者空腹肘静脉血液标本5 mL,离心提取上层血清(离心参数:3 000 r/min,15 min,离心半径10 cm),采用酶联免疫吸附试验检测Lp-PLA2、PCSK9水平,试剂盒购自江西江蓝纯生物试剂有限公司(Lp-PLA2货号:JLC22456;PCSK9货号:JLC20487),严格按照对应试剂盒说明书进行操作,采用德国byonoy公司Absorbance 96全自动酶标仪检测Lp-PLA2、PCSK9水平。

1.2.2 临床资料收集 收集患者病例,统计患者年龄、体重指数(BMI)、T2DM病程、合并症(高血压、冠心病、高脂血症)、血糖控制情况(血糖控制良好:糖化血红蛋白<7%、血糖控制不佳:糖化血红蛋白≥7%)、控糖用药情况(双胍类、胰岛素、其他)等一般资料,收集患者入院时血糖、血常规及常规生化检查结果,统计收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FBG)、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)、尿素氮(BUN)及血清肌酐(Scr)水平,根据FBG计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

1.2.3 SCH评估及分组 患者2~3个月重复测量血清TSH、游离甲状腺素(FT_4)及总甲状腺素(TT_4)水平,TSH水平升高(5.1~10.0 mIU/L,正常范围:0.3~4.8 mIU/L),而 FT_4 、 TT_4 水平处于正常范围(TT_4 :64~154 nmol/L; FT_4 :9~25 pmol/L),可诊断为SCH^[11],纳入SCH组,其余患者纳入非SCH组。

1.3 统计学处理 采用SPSS26.0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,两组比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归模型分析围绝经期女性糖尿病并发SCH的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析Lp-PLA2、PCSK9水平对围绝经期女性糖尿病并发SCH的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组Lp-PLA2、PCSK9水平比较 245例围绝经期女性糖尿病患者SCH患病率17.14%(42/245),与非SCH组比较,SCH组血清Lp-PLA2、PCSK9水平升高($P<0.05$),见表1。

表 1 两组 Lp-PLA2、PCSK9 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	Lp-PLA2	PCSK9
非 SCH 组	203	22.73 ± 4.26	3.86 ± 1.24
SCH 组	42	35.95 ± 5.17	7.79 ± 2.31
t		17.617	15.707
P		<0.001	<0.001

2.2 两组临床资料比较 两组年龄、BMI、血糖控制情况、合并症(高血压、冠心病、高脂血症)、控糖用药情况、SBP、SDP、FPG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、BUN、Scr、TT₄、FT₄ 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与非 SCH 组比较,SCH 组 T2DM 病程延长,HOMA-IR、血糖控制不佳占比升高($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 将 T2DM 病程、

HOMA-IR、Lp-PLA2 及 PCSK9 作为自变量,围绝经期女性糖尿病并发 SCH 作为因变量(并发 SCH=1,未并发 SCH=0)纳入多因素 Logistic 回归模型,结果显示,校正了血糖控制情况外,T2DM 病程长及 HOMA-IR、Lp-PLA2、PCSK9 高水平是围绝经期女性糖尿病并发 SCH 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 Lp-PLA2、PCSK9 对围绝经期女性糖尿病并发 SCH 的预测价值 以 SCH 组($n=203$)为阳性样本,以非 SCH 组($n=42$)为阴性样本,进行 ROC 曲线分析,结果显示,Lp-PLA2、PCSK9 单独及二者联合预测围绝经期女性糖尿病并发 SCH 的曲线下面积(AUC)及 95%CI 分别为 0.749(0.689~0.802)、0.730(0.669~0.784)及 0.851(0.800~0.893),其中二者联合检测的预测效能高于单独检测($Z=1.969$ 、 2.314 ,均 $P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	非 SCH 组($n=203$)	SCH 组($n=42$)	χ^2/t	P
年龄(岁)	46.39 ± 3.16	47.05 ± 3.49	1.210	0.228
BMI(kg/m ²)	23.85 ± 2.21	23.91 ± 2.33	0.159	0.874
T2DM 病程(年)	6.56 ± 2.59	7.44 ± 2.71	1.989	0.048
合并症				
高血压	43(21.18)	12(28.57)	1.091	0.296
冠心病	29(14.29)	8(19.05)	0.615	0.433
高脂血症	33(16.26)	10(23.81)	1.372	0.241
血糖控制情况			3.520	0.061
血糖控制良好	170(83.74)	30(71.43)		
血糖控制不佳	33(16.26)	13(28.57)		
控糖用药情况				
双胍类	151(74.38)	27(64.29)	1.786	0.181
胰岛素类	66(32.51)	16(38.10)	0.487	0.485
其他	63(31.03)	17(40.48)	1.441	0.235
SBP(mmHg)	136.95 ± 12.74	138.04 ± 13.32	0.501	0.617
DBP(mmHg)	84.33 ± 10.59	85.91 ± 9.76	0.892	0.374
FPG(mmol/L)	7.56 ± 1.46	7.85 ± 1.66	1.144	0.254
HOMA-IR	3.29 ± 0.79	4.27 ± 1.14	6.729	<0.001
TC(mmol/L)	3.67 ± 0.56	3.73 ± 0.77	0.589	0.556
TG(mmol/L)	2.27 ± 0.46	2.33 ± 0.52	0.752	0.453
HDL-C(mmol/L)	1.23 ± 0.35	1.14 ± 0.26	1.578	0.116
LDL-C(mmol/L)	2.86 ± 0.79	3.01 ± 0.87	1.101	0.272
BUN(mmol/L)	4.62 ± 0.79	4.78 ± 0.86	1.177	0.241
Scr(μmol/L)	59.33 ± 12.26	62.08 ± 13.30	1.309	0.192
TSH(mU/L)	4.95 ± 1.86	2.02 ± 0.26	10.242	<0.001
TT ₄ (pmol/L)	103.69 ± 15.26	104.21 ± 13.79	0.204	0.838
FT ₄ (pmol/L)	15.76 ± 3.39	16.05 ± 3.27	0.508	0.612

表 3 多因素 Logistic 回归分析

项目	回归变量赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常数项	—	-0.102	0.049	3.848	—	—	—
T2DM 病程	连续变量	0.931	0.317	4.752	0.002	1.996	1.072~3.715
HOMA-IR	连续变量	0.712	0.286	6.198	<0.001	2.038	1.164~3.570
Lp-PLA2	连续变量	0.689	0.291	5.606	<0.001	1.992	1.126~3.523
PCSK9	连续变量	0.559	0.255	4.806	<0.001	1.749	1.061~2.883

注：—为此项无数据。

表 4 Lp-PLA2、PCSK9 对围绝经期女性糖尿病并发 SCH 的预测价值

项目	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI	约登指数
Lp-PLA2	27.95 ng/mL	78.57	74.88	0.749	0.689~0.802	0.535
PCSK9	5.02 ng/mL	71.43	80.79	0.730	0.669~0.784	0.522
二者联合	—	90.48	73.40	0.851	0.800~0.893	0.639

注：—为此项无数据。

3 讨论

在雌二醇等性激素的作用下,机体通过下丘脑-垂体-卵巢轴对月经进行调节,由于甲状腺同样受到下丘脑-垂体的调节,因此围绝经期女性性激素紊乱易引起甲状腺功能异常,引发 SCH。甲状腺功能异常会加重糖脂代谢异常及胰岛素抵抗,同时甲状腺功能异常还会影响细胞线粒体功能,导致胰岛 β 细胞衰竭,减少胰岛素分泌,进而导致糖尿病病情进展^[12-13]。目前研究认为甲状腺功能异常与血脂代谢紊乱有关,Lp-PLA2、PCSK9 分别通过影响 LDL 及 LDL-C 水平参与糖脂代谢过程,基于此本研究对围绝经期糖尿病患者的 Lp-PLA2、PCSK9 水平进行分析,探究二者与围绝经期糖尿病患者并发 SCH 的关系,有利于为围绝经期糖尿病患者提供更加合理、有效的治疗。

本研究中 245 例围绝经期女性糖尿病患者的 SCH 患病率为 17.14%,提示围绝经期糖尿病患者并发 SCH 的风险较高,临床应有效预防 SCH 的发生,降低糖尿病相关并发症的发生风险。本研究结果显示,SCH 组血清 Lp-PLA2、PCSK9 水平均高于非 SCH 组,与宋圆华等^[14]、王梅等^[15] 研究结果一致,提示 Lp-PLA2、PCSK9 水平的升高可能与 SCH 的发生有关。经多因素 Logistic 回归分析显示,血清 Lp-PLA2 及 PCSK9 高水平是围绝经期女性糖尿病并发 SCH 的独立危险因素。分析原因为,Lp-PLA2 是由巨噬细胞、淋巴细胞等炎症细胞分泌的白细胞衍生物,该指标可水解 LDL 中的氧化磷脂,产生溶血卵磷脂等脂类促炎物质诱导炎症反应的发生,加重糖尿病患者糖代谢紊乱所致的炎症反应,增加围绝经期女性糖尿病患者并发 SCH 的风险^[14-16]。李薇薇等^[17] 研究表明,SCH 可能通过慢性炎症诱导 Lp-PLA2 等炎症因子水平升高,诱导动脉粥样硬化,从而增加缺血性脑卒中的发生风险。甲状腺功能异常同样与血脂代谢紊乱有关,尤其是与 LDL-C 水平有关。麦伟华

等^[18] 研究表明,血清 PCSK9 水平被证明与甲状腺功能障碍有关。LDL-C 与 LDL 受体结合参与脂代谢过程,发挥调节血脂的作用^[19]。本研究中 PCSK9 高水平是围绝经期女性糖尿病并发 SCH 的独立危险因素。分析原因为,LDL-C 代谢在肝脏中进行,PCSK9 由肝细胞内分泌,PCSK9 活化后与肝细胞表面的 LDL 受体结合,进入肝细胞内,在溶酶体的作用下 LDL 受体被水解,无法返回细胞表面清除 LDL 颗粒,导致 LDL-C 水平升高^[19-20]。另外,PCSK9 能够促进肝脏及肠道合成 LDL 蛋白 apoB 表达,进一步升高 LDL-C 水平,加重脂代谢紊乱^[21]。由此可知,血清 Lp-PLA2、PCSK9 高水平可能通过影响 LDL 水平,诱导炎症反应发生,加重糖、脂代谢异常,从而增加并发 SCH 的风险。但本研究两组 LDL-C 水平差异无统计学意义可能是由于 SCH 患者机体可能通过其他代谢途径暂时维持 LDL-C 稳定,也可能受到样本容量的影响,未来需扩大样本进行深入探究。

为进一步探究 Lp-PLA2、PCSK9 对围绝经期女性糖尿病并发 SCH 的预测价值,本研究进行 ROC 曲线分析,Lp-PLA2、PCSK9 二者联合预测围绝经期女性糖尿病并发 SCH 的 AUC 为 0.851,大于单独检测的 0.749、0.730,提示二者联合检测的预测效能高于单独检测。因此临床上对于 Lp-PLA2、PCSK9 水平较高的围绝经期女性糖尿病人群应予以重点关注,及时干预以降低围绝经期女性糖尿病患者并发 SCH 风险。另外,本研究结果显示,T2DM 病程长、HOMA-IR 高同样是并发 SCH 的危险因素。分析原因为,T2DM 患者的发病机制主要是胰岛素相对分泌不足及患者存在胰岛素抵抗,导致机体内分泌紊乱。甲状腺也是内分泌系统的重要内分泌器官,长期的胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗均会导致甲状腺功能受损,影响甲状腺素的合成及分泌,从而增加 SCH 发生风险,临床可根据患者 T2DM 病程辅助预测围绝经期女性

糖尿病并发 SCH 的风险。

综上所述, Lp-PLA2、PCSK9 高水平是影响围绝经期女性糖尿病患者并发 SCH 的危险因素, 二者联合对于围绝经期女性糖尿病并发 SCH 具有较高的预测效能, 临床可对 Lp-PLA2、PCSK9 高水平的围绝经期女性糖尿病患者给予相应的治疗干预, 以减少 SCH 的发生。但本研究仍存在不足之处, 首先, 本研究为单中心研究, 未来将纳入来自不同医院围绝经期糖尿病患者的数据进行深入探究, 以增强本研究结论的普遍性; 其次, 本研究未对甲状腺功能减退患者的血清 Lp-PLA2、PCSK9 进行分析, 未来会增加甲状腺功能减退患者作为对照, 进一步探究 Lp-PLA2、PCSK9 在 SCH 向甲状腺功能减退进展中的具体作用, 为围绝经期甲状腺异常的临床防控提供依据。

参考文献

[1] MOTACHIM M N M, JAGDEWSING D R, JI X, et al. Association between different thyroid-stimulating hormone levels and macrovascular complications in subclinical hypothyroidism patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Cureus*, 2025, 17(2): e79186.

[2] DE-MELO S A, GOULART A C, DE-ALMEIDA-PITITO B, et al. The association of diabetes, subclinical hypothyroidism and carotid intima-media thickness: results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil) [J]. *Clinics*, 2023, 78: 100154.

[3] ZHANG X, ZHANG G, WANG S, et al. The change in thyroid function categories with time in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Endocr Disord*, 2024, 24(1): 224.

[4] CHANG X, WANG Y, LIU Y, et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism in a pre-diabetes population and an analysis of related factors [J]. *Ann Med*, 2023, 55(1): 643-651.

[5] ZHANG L, LI Z, LI N. Serum IMA and LP-PLA2 levels in patients with coronary heart disease and their correlation with the degree of myocardial ischaemia and their diagnostic value [J]. *Emerg Med Int*, 2022, 2022: 1698315.

[6] 王利娟, 杨旭明, 吴苑苑, 等. 冠心病患者亚临床甲状腺功能减退与血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平的相关性 [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(6): 536-540.

[7] HUMMELGAARD S, VILSTRUP J P, GUSTAFSEN C, et al. Targeting PCSK9 to tackle cardiovascular disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 249: 108480.

[8] SADIK N A, RASHED L A, EL-SAWY S S. The relationship of circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with TSH and lipid profile in newly diagnosed patients with subclinical and overt hypothyroidism

[J]. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 2022, 15: 11795514221093317.

[9] YILDIRIM A M, KOCA A O, BEYAN E, et al. Association of serum proprotein convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) level with thyroid function disorders [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(17): 5511-5517.

[10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.

[11] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(2): 167-180.

[12] SAFARI F, NABAVIZADEH A, VARDANJANI H M. The association between thyroid function and insulin resistance as measured by the metabolic score for insulin resistance (METS-IR): insights from NHANES 2007-2012 [J]. *BMC Endocr Disord*, 2024, 24(1): 267.

[13] WAN H, YU G, HE Y, et al. Associations of thyroid feedback quantile-based index with diabetes in euthyroid adults in the United States and China [J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2318418.

[14] 宋圆华, 刘霞, 李祯, 等. 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2、新饱食分子蛋白-1 水平对 2 型糖尿病患者并发亚临床甲状腺功能减退症的预测价值 [J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(12): 1593-1596.

[15] 王梅, 李艳芳, 郭彦青, 等. 未行调脂治疗的冠心病患者血浆前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平与促甲状腺激素的相关性分析 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(11): 1153-1156.

[16] ZHAI Y, CAO X, LIU S, et al. The diagnostic value of lipoprotein-associated phospholipase A2 in early diabetic nephropathy [J]. *Ann Med*, 2023, 55(2): 2230446.

[17] 李薇薇, 李惠勉. 缺血性卒中中合并亚甲减血清 TSH 水平与 TNF- α 、Lp-PLA2、IL-6 水平的相关性分析 [J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(11): 1124-1130.

[18] 麦伟华, 刘天, 林晓璇, 等. 血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(10): 733-736.

[19] MOMTAZI-BOROJENI A A, PIRRO M, XU S, et al. PCSK9 inhibition-based therapeutic approaches: an immunotherapy perspective [J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(6): 980-999.

[20] PATRIKI D, SARAVI S S S, CAMICI G G, et al. PCSK9: a link between inflammation and atherosclerosis [J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(2): 251-267.

[21] 赵德龙, 周海燕, 岳凤娟, 等. 不同前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂在高胆固醇血症中的应用研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2024, 28(9): 29-33.