

严重高脂血症继发血色病1例报道 及相关文献复习

辛倩玉¹, 杨利波², 刘云婷³, 王雪梅⁴, 林 华¹, 崔宇琨¹, 张 芳¹, 王颜刚¹, 吕文山¹, 杨丽丽^{5*}

¹青岛大学附属医院内分泌与代谢性疾病科, 山东 青岛

²青岛大学附属泰安市中心医院内分泌科, 山东 青岛

³北京迈基诺空港医学检验室有限责任公司, 北京

⁴青岛大学附属医院内科学教研室, 山东 青岛

⁵青岛大学附属医院门诊部, 山东 青岛

收稿日期: 2024年3月25日; 录用日期: 2024年4月19日; 发布日期: 2024年4月25日

摘 要

目的: 报道高脂血症继发血色病1例, 总结患者临床资料, 探讨该类疾病临床特征及诊疗要点。方法: 收集1例反复严重脂代谢紊乱导致肝脏铁沉积的继发性血色病患者临床资料, 并对相关文献进行复习。结果: 患者老年男性, 以纳差、乏力、恶心为主要临床表现。实验室检查示, 血脂异常(以甘油三酯极重度升高及重度高胆固醇血症为主)、重度肝功能异常、铁蛋白升高、血糖升高, 上腹部MR检查示肝脏铁沉积, 给予调脂及护肝治疗后, 患者血脂、铁蛋白水平改善不理想。8个月后患者再次出现重度血脂代谢紊乱、肝功能异常及铁蛋白升高, 上腹部MRI检查仍显示肝脏铁沉积。基因全外显子测序发现PCSK9基因3号外显子存在c.503C > T (p.Ala168Val)错义变异, 加用阿利西尤单抗调脂治疗。7月后复查肝功能、血脂、铁代谢指标恢复正常, 铁沉积不显著。结论: 严重高脂血症继发血色病, 遗传学分析有助于指导临床精准治疗。

关键词

高脂血症, 血色病, 铁代谢紊乱, 酒精性肝病, PCSK9抑制剂

A Case Report of Hemochromatosis Secondary to Severe Hyperlipidemia and Review of Relevant Literature

Qianyu Xin¹, Libo Yang², Yunting Liu³, Xuemei Wang⁴, Hua Lin¹, Yukun Cui¹, Fang Zhang¹,
Yangang Wang¹, Wenshan Lv¹, Lili Yang^{5*}

*通讯作者。

文章引用: 辛倩玉, 杨利波, 刘云婷, 王雪梅, 林华, 崔宇琨, 张芳, 王颜刚, 吕文山, 杨丽丽. 严重高脂血症继发血色病 1 例报道及相关文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 1892-1898. DOI: 10.12677/acm.2024.1441241

¹Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Endocrinology, Tai'an Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong

³Beijing Maikino Airport Medical Laboratory Co., LTD., Beijing

⁴Department of Internal Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

⁵Outpatient Department, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 25th, 2024; accepted: Apr. 19th, 2024; published: Apr. 25th, 2024

Abstract

Objective: This study aims to report a case of hemochromatosis secondary to hyperlipidemia, summarize the patient's clinical data, and explore the clinical characteristics and key points of diagnosis and treatment of this type of disease. **Methods:** The clinical data of a patient with secondary hemochromatosis who suffered from repeated severe lipid metabolism disorders leading to hepatic iron deposition were collected, and the relevant literature was reviewed in this paper. **Results:** The patient was an elderly male with poor appetite, fatigue, and nausea as the main clinical manifestations. Laboratory tests showed abnormal blood lipids (mainly extremely elevated triglycerides and severe hypercholesterolemia), severe liver function abnormalities, elevated ferritin, and elevated blood sugar. MRI examination of the upper abdomen showed iron deposition in the liver. After lipid-lowering and liver-protecting treatment, the patient's blood lipid and ferritin levels did not improve satisfactorily. Eight months later, the patient again developed severe lipid metabolism disorder, abnormal liver function, and elevated ferritin. Upper abdominal MRI examination still showed iron deposition in the liver. Whole-exome sequencing of the gene revealed that there was a c.503C > T (p.Ala168Val) mis-sense mutation in exon 3 of the PCSK9 gene, and lipid-lowering treatment with alircizumab was added. After 7 months, the liver function, blood lipids, and iron metabolism indicators returned to normal, and iron deposition was not significant. **Conclusion:** For hemochromatosis secondary to severe hyperlipidemia, genetic analysis can help guide precise clinical treatment.

Keywords

Hyperlipidemia, Hemochromatosis, Iron Metabolism Disorders, Alcoholic Liver Diseases, PCSK9 Inhibitors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

继发性血色病(Secondary hemochromatosis, SHC)是一组由红细胞生成障碍性疾病、长期输血或慢性肝病等多种原因导致铁代谢紊乱的异质性疾病[1] [2]。该病总体发病率较低,且起病隐匿,缺乏特异性临床表现,极易误诊或漏诊而延误治疗,终至感染、出血、充血性心力衰竭、心律失常、肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌等不良结局[3] [4]。在一项意大利 SHC 患者回顾性队列研究中,最常见的死亡原因是心力衰竭(51%),其次是感染(31%)、出血(8%)及肝硬化(8%) [5]。本文报告 1 例在酒精性肝病(Alcoholic liver disease, ALD)合并代谢相关脂肪性肝病(Metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)基础上,以反复发作严重

混合型高脂血症为特征的继发性血色病患者，总结其临床特征及诊疗经过，并对其可能的发病机制进行初步分析，为该类游戏诊疗提供参考。

2. 临床资料

患者，男，62岁，于2022年6月2日因“纳差、乏力1周”于我院内分泌科就诊。患者1周前劳累后出现纳差、乏力，偶有腹胀、恶心、呕吐。既往无输血及铁剂服用史。否认高脂血症家族史，父母非近亲婚配。饮酒史40余年，每日饮白酒250~450 ml，折合酒精104~187.2 g/d，已戒酒5月余。相关辅助检查示，甘油三酯25.53 mmol/L (0.3~1.9 mmol/L)，总胆固醇18.72 mmol/L (2.32~5.62 mmol/L)，高密度脂蛋白3.97 mmol/L (0.8~1.8 mmol/L)，低密度脂蛋白5.44 mmol/L (1.90~3.12 mmol/L)；空腹血糖8.82 mmol/L (3.90~6.16 mmol/L)，空腹C肽5.05 ng/ml (1.1~4.4 ng/ml)，糖化血红蛋白7.2% (3.6%~6.0%)；谷丙转氨酶59.00 U/L (9~50 U/L)，谷草转氨酶500.00 U/L (15~40 U/L)。入院查体：皮肤及巩膜无黄染，浅表淋巴结未及肿大，未见出血点、蜘蛛痣。腹部平软，腹部移动性浊音阴性，肠鸣音未及明显亢进。腹壁未见曲张静脉，肝、脾肋下未及。无压痛及反跳痛，未及肿块。

入院后行上腹部CT平扫示轻度脂肪肝，肝被膜下多发低密度灶；上腹部MR平扫示肝脏铁沉积。进一步实验室检查提示铁蛋白>2000.00 ug/l (30~400 ug/L)，转铁蛋白2.82 g/L (2.0~3.6 g/L)。综合患者的临床症状、体格检查以及辅助检查结果，初步诊断为高脂血症、血色病、肝功能不全、脂肪肝、糖尿病。治疗上予低盐低脂糖尿病饮食，保肝降酶、血脂康及非诺贝特降脂，病程第10天复查甘油三酯1.68 mmol/L，总胆固醇6.12 mmol/L，高密度脂蛋白1.08 mmol/L，低密度脂蛋白4.31 mmol/L；谷丙转氨酶9 U/L，谷草转氨酶47 U/L，谷氨酰转肽酶304.00 U/L (10~60 U/L)，病情稳定后出院。出院后患者继续口服血脂康胶囊降脂及保肝治疗，多次门诊复查，转氨酶、血脂、血糖处于正常水平未再升高，2月后铁蛋白下降至588.00 ug/L。

2023年3月，患者“受凉”后，再次出现“纳差、乏力”，再次入院。期间完善血脂、血糖、铁蛋白和腹部MRI等相关检测。其甘油三酯高达48.58 mmol/L，总胆固醇为23.49 mmol/L；肝功能示：总胆红素为47.73 umol/L，谷草转氨酶为258 U/L，谷丙转氨酶为37 U/L，谷氨酰转肽酶为2206 U/L；空腹血糖4.98 mmol/L，空腹C肽6.36 ng/ml，糖化血红蛋白5.9%；铁蛋白再次>2000 ng/mL，转铁蛋白2.14 g/L。上腹部MR平扫显示肝脏铁沉积较前改善。根据患者临床症状、体格检查及辅助检查等结果，诊断为高脂血症、肝脏铁沉积、血色病、肝功能不全、脂肪肝。患者入院后予以保肝降酶，非诺贝特、依折麦布降脂等治疗。采集患者外周血，行全外显子测序未发现遗传性血色病相关基因致病性变异。患者PCSK9基因3号外显子存在c.503C>T (p.Ala168Val)错义变异，用AlphaFold (Alpha Fold Protein Structure Database)、SMART (Simple Modular Architecture Research Tool)数据库进行预测，Pymol软件(version 2.5.4)可视化分析提示c.503C>T (p.Ala168Val)变异使第168号氨基酸由脯氨酸变为亮氨酸，野生型翻译产物与171位的酪氨酸形成1个氢键，c.503C>T (p.Ala168Val)突变产物与171位的酪氨酸、169位的天冬氨酸各形成1个氢键，可能会引起蛋白空间结构及功能变化(见图1)。

结合患者临床资料及基因检测结果，确诊为ALD合并MAFLD、继发性血色病。在生活方式干预等基础上，加用PCSK9抑制剂阿利西尤单抗治疗，患者乏力、纳差逐渐改善，2周后复查甘油三酯0.74 mmol/L，总胆固醇3.24 mmol/L，高密度脂蛋白1.50 mmol/L，低密度脂蛋白1.26 mmol/L；总胆红素为16.03 umol/L，谷草转氨酶为38 U/L，谷丙转氨酶为10 U/L，谷氨酰转肽酶为681 U/L。出院后定期门诊复查，肝功、血脂、血糖、铁蛋白等指标持续好转，2月余后铁蛋白由>2000 ng/mL降至198 ng/mL，7月后复查上腹部MR平扫示铁沉积不显著(见图2)。

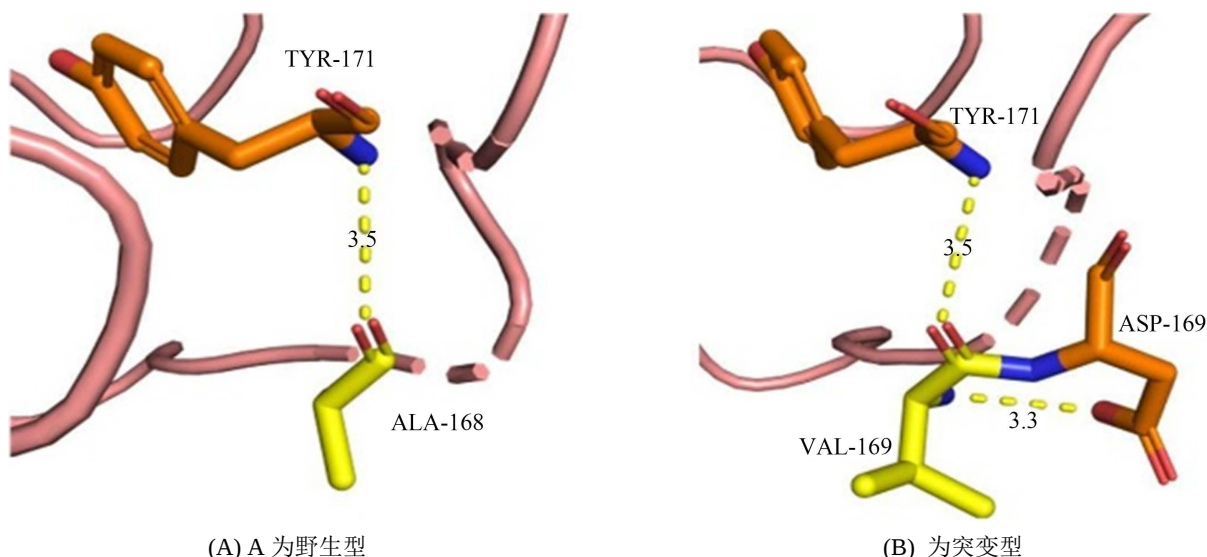
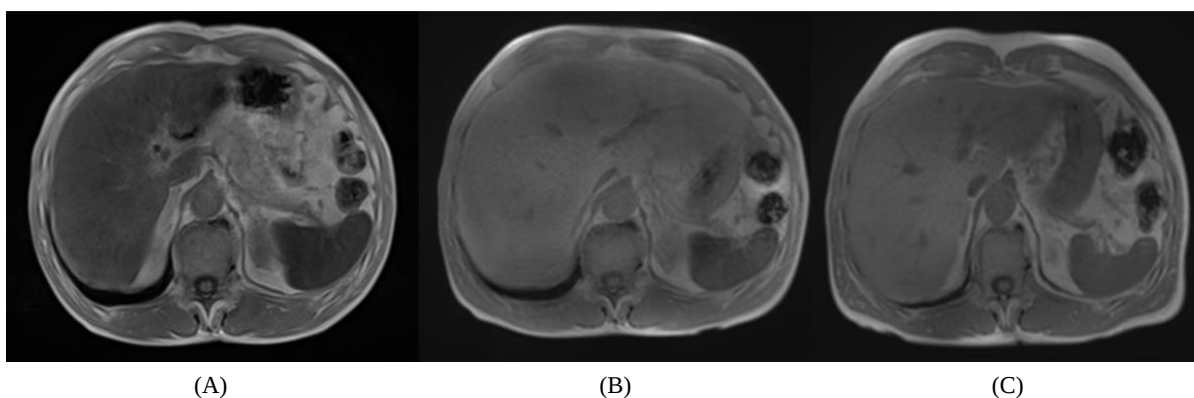


Figure 1. 3D structure prediction of PCSK9 gene c.503C > T (p.Ala168Val) protein

图 1. PCSK9 基因 c.503C > T (p.Ala168Val)蛋白三维结构预测图



(A) 2022 年 6 月 13 日腹部 MRI 平扫示肝脏、脾脏信号弥漫性降低；(B) 2023 年 3 月 30 日腹部 MRI 平扫示肝脏、脾脏信号较初次升高；(C) 2023 年 11 月 19 日腹部 MRI 平扫示肝脏、脾脏信号较 2022 年 6 月 13 日、2023 年 3 月 30 日升高。

Figure 2. T1-weighted results of abdominal MRI plain scan of patients at different time points

图 2. 患者不同时间点的腹部 MRI 平扫 T1 加权像结果

3. 讨论

继发性血色病主要是由骨髓增生异常综合征(MDS)、镰状细胞病(SCD)、重型地中海贫血、造血干细胞移植、慢性肾病、ALD、慢性丙型肝炎和 MAFLD 等造成过量铁沉积所致[2] [3] [4]。近年来关于血脂代谢异常影响铁代谢的基础研究日益增多[6]，但血脂异常继发血色病的临床病例尚未见报道。本文报道 1 例长期饮酒导致 ALD 合并 MAFLD 基础上，反复严重混合型血脂代谢异常继发血色病的患者，并对其临床诊疗过程予以总结，为临床提供参考。

本例患者为老年男性，既往大量饮酒史，在劳累、受凉、感染等诱因下，反复出现重度混合型高脂血症、铁蛋白升高。影像学检查提示脂肪肝、肝脏铁沉积。患者病史及辅助检查结果符合继发性血色病诊断标准[7]：1) 具有导致铁过载的基础疾病，即 ALD 合并 MAFLD [8] [9]；2) 生化学检查发现血清铁参数、氨基转移酶升高，腹部 MRI 示肝铁沉积，提示铁负荷增加；3) 基因检测排除原发性血色病的基

因变异特点。虽然 ALD 合并 MAFLD 为该患者铁过载的基础病,但病程中,患者铁代谢相关指标与高脂血症密切相关,血脂紊乱可能是诱发该患者铁代谢紊乱加剧的危险因素。近年关于血脂代谢异常影响铁代谢的研究日益增多。王琳等[6]通过将 Fpn1 Tek-cre 小鼠随机分为普通饮食组和高脂饮食组,连续喂养 8 周发现,相比于普通饲料组,高脂饮食组 Fpn1 Tek-cre 小鼠明显出现肝脏铁沉积。Dongiovanni P 等[10]将大鼠分为喂食常规饲料组、高脂肪饲料(HFD)和 HFD 加铁补充剂三个实验组,饲喂 12 周后发现到肝脏铁积累增加,提示可能与引发铁调素相关信号通路表达异常变化有关,但尚未见有血脂代谢改善后铁代谢改善的研究。

针对患者血脂紊乱的治疗是该患者综合治疗的重要举措。患者血脂代谢异常波动与“高脂饮食”、“劳累”、“受凉”等因素密切相关。患者首次入院即在生活方式干预基础上,予以口服血脂康、非诺贝特及保肝降酶等治疗,但复查铁蛋白指标仍高。患者二次入院时,遗传学分析提示患者 PCSK9 基因编码区存在 c.503C > T (p.Ala168Val)错义变异。PCSK9 基因编码前蛋白转换酶枯草溶菌素 9,该蛋白包括信号肽(signal peptide, 1-30)、前结构域(prodomain, 31-152)、催化结构域(catalytic domain, 153-421)以及铰链-CHRD 域(The hinge-CHRD domain, 422-692)结构域[11]。Abifadel 等[12]于 2003 年首次揭示了 PCSK9 基因突变与常染色体显性家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)的相关性。PCSK9 蛋白参与低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)降解过程。在正常情况下,细胞表面的 LDLR 与血液中的游离低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)结合,促使其被内吞至细胞内,随后在细胞内发生降解代谢。LDLR 经过运输后返回细胞膜以进行循环利用。当细胞内胆固醇浓度升高时,PCSK9 前体蛋白的表达水平上调。PCSK9 前体蛋白在内质网中发生剪切,形成结合亚基和催化亚基,二者组成复合体,该复合体具有抑制催化亚基酶活性,并可分泌至胞外调控脂代谢。在细胞外,上述复合体与 LDLR 结合,形成新复合体(PCSK9-LDLR-LDL-C 复合物),后者被转运至溶酶体降解,可阻断 LDLR 返回细胞膜重复利用过程[13]。因此,PCSK9 过度表达或过度激活,可诱导细胞膜 LDLR 快速内吞和降解,阻碍细胞对 LDL-C 的有效清除,致使血液中 LDL-C 水平异常升高[14]。

文献报道,PCSK9 基因(c.503C > T (p.Ala168Val))突变可能与家族性高胆固醇血症 3 型相关[15],相关家系患者表现为血低密度脂蛋白颗粒选择性增加,肌腱和皮肤黄色瘤、角膜弓和冠状动脉疾病[16],该类患者常伴极高甘油三酯血症[17]。三维结构分析显示 PCSK9 基因 p.Ala168Val 突变使其目的蛋白第 168 号氨基酸由脯氨酸变为亮氨酸,除与 171 位的酪氨酸形成 1 个氢键外,还与第 169 位的天冬氨酸形成 1 个新的氢键,进而对其空间结构和功能产生影响(见图 1),这可能是该突变导致患者出现严重血脂异常的机制。综合考虑,该患者血脂代谢异常可能为 PCSK9 基因缺陷背景下,长期饮酒等不良生活方式导致 ALD 合并 MAFLD 基础上,“劳累”、“受凉”等应激因素等多重打击诱发的严重混合型血脂代谢异常。在首次入院治疗基础上,加用 PCSK9 抑制剂阿利西尤单抗调脂治疗,后复查肝功、血脂、铁代谢指标恢复正常,无明显铁沉积影像证据。本例患者既往通过生活方式和口服调脂药物治疗,血脂代谢异常改善同时,其铁代谢紊乱改善不明显。PCSK9 抑制剂的应用,使其血脂紊乱进一步改善,且长期稳定,患者铁代谢指标也恢复正常,且在最近的随访中可见铁沉积显著改善。

该例患者另一个特点是在胆固醇极度升高同时伴甘油三酯极度升高,既往应用非诺贝特及血脂康胶囊,但反复出现高胆固醇及甘油三酯极度升高,在第二次入院时给予 PCSK9 抑制剂-阿利西尤单抗治疗,降胆固醇同时降甘油三酯效果显著。国内外研究[18] [19]表明,PCSK9 抑制剂作为最强效的降胆固醇药物之一,尚有降甘油三酯作用,其对重度甘油三酯血症患者改善尤为显著[20]。此外,在一项针对酒精使用障碍患者的全表观基因组关联研究中发现,PCSK9 可能为酒精摄入量表观遗传调控的首要靶点,其与胆固醇调节元件结合蛋白 2 (SREBP-2)和肝细胞核因子-1 α 结合的 PCSK9 启动子区域的甲基组学表达变化有关。轻度酒精暴露 PCSK9 表达下调,而慢性酒精暴露会导致 PCSK9 表达上调[21]。该患者既往长期大

量饮酒史,可能也是影响其 PCSK9 相关功能的重要因素。鉴于慢性酒精摄入对肝脏脂质代谢和炎症的影响,PCSK9 有望成为 ALD 相关治疗的新靶点。Ji Soo Lee 等[22]在一项慢性酒精流食诱导的 ALD 大鼠模型研究中发现,PCSK9 抑制剂治疗可能通过调节脂质代谢,减少酒精诱导的肝甘油三酯积累,进而减弱肝脏氧化应激和肝毒性,从而减少肝细胞损伤降低肝酶。本例患者以 PCSK9 基因异常为特点的继发性血色病,PCSK9 抑制剂是否通过调节脂质代谢与改善肝脏炎症等多重通路发挥治疗继发性血色病的作用,尚需进一步研究。

4. 结论

综上所述,严重高脂血症可能为继发性血色病的诱发因素。对反复高脂血症伴铁代谢异常患者的继发血色病患者,在积极生活方式干预和药物调脂同时,可考虑完善血脂代谢相关遗传分析,指导患者精准诊疗。

参考文献

- [1] Gattermann, N. (2009) The Treatment of Secondary Hemochromatosis. *Deutsches Arzteblatt International*, **106**, 499-504. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0499>
- [2] Crawford, D.H.G., Ramm, G.A., Bridle, K.R., et al. (2023) Clinical Practice Guidelines on Hemochromatosis: Asian Pacific Association for the Study of the Liver. *Hepatology International*, **17**, 522-541. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10510-3>
- [3] Hsu, C.C., Senussi, N.H., Fertrin, K.Y., et al. (2022) Iron Overload Disorders. *Hepatology Communications*, **6**, 1842-1854. <https://doi.org/10.1002/hep4.2012>
- [4] Pinyopornpanish, K., Tantiworawit, A., Leerapun, A., et al. (2023) Secondary Iron Overload and the Liver: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **11**, 932-941.
- [5] Malcovati, L., Porta, M.G., Pascutto, C., et al. (2005) Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **23**, 7594-7603. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.7038>
- [6] 王琳. 活血化痰配伍对高脂血症合并铁代谢异常小鼠的保护效应研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 甘肃中医药大学中西医结合临床, 2016.
- [7] Bacon, B.R., Adams, P.C., Kowdley, K.V., et al. (2011) Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **54**, 328-343. <https://doi.org/10.1002/hep.24330>
- [8] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会消化病学分会. 酒精性肝病基层诊疗指南(2019 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(11): 990-996.
- [9] 薛芮, 范建高. 代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1224-1227.
- [10] Dongiovanni, P., Lanti, C., Gatti, S., et al. (2015) High Fat Diet Subverts Hepatocellular Iron Uptake Determining Dysmetabolic Iron Overload. *PLOS ONE*, **10**, e0116855. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116855>
- [11] Horton, J.D., Cohen, J.C. and Hobbs, H.H. (2009) PCSK9: A Convertase That Coordinates LDL Catabolism. *Journal of Lipid Research*, **50**, S172-S177. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800091-JLR200>
- [12] Abifadel, M., Varret, M., Rabès, J.P., et al. (2003) Mutations in PCSK9 Cause Autosomal Dominant Hypercholesterolemia. *Nature Genetics*, **34**, 154-156. <https://doi.org/10.1038/ng1161>
- [13] Cunningham, D., Danley, D.E., Geoghegan, K.F., et al. (2007) Structural and Biophysical Studies of PCSK9 and Its Mutants Linked to Familial Hypercholesterolemia. *Nature Structural & Molecular Biology*, **14**, 413-419. <https://doi.org/10.1038/nsmb1235>
- [14] 封思琴, 王一斐, 陈沛沛. PCSK9 抑制剂多效性的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(3): 313-318.
- [15] Varret, M., Rabès, J.P., Saint-Jore, B., et al. (1999) A Third Major Locus for Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Maps to 1p34.1-p32. *American Journal of Human Genetics*, **64**, 1378-1387. <https://doi.org/10.1086/302370>
- [16] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化及冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(2): 99-103.

-
- [17] Hori, M., Ohta, N., Takahashi, A., *et al.* (2019) Impact of LDLR and PCSK9 Pathogenic Variants in Japanese Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Patients. *Atherosclerosis*, **289**, 101-108. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.004>
- [18] 彭彦人, 陈国军, 郑华. PCSK9 抑制剂对不同基线水平的甘油三酯降低效果不同[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(8): 1141-1147.
- [19] Sabatine, M.S., Giugliano, R.P., Keech, A.C., *et al.* (2017) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- [20] Peng, Y., Guo, D., Jiang, S., *et al.* (2022) Application of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitor, Evolocumab, in Patients with Severe Hypertriglyceridemia. *Chinese Medical Journal*, **135**, 730-731. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001896>
- [21] Lohoff, F.W., Sorcher, J.L., Rosen, A.D., *et al.* (2018) Methylomic Profiling and Replication Implicates Dereglulation of PCSK9 in Alcohol Use Disorder. *Molecular Psychiatry*, **23**, 1900-1910. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.168>
- [22] Lee, J.S., Mukhopadhyay, P., Matyas, C., *et al.* (2019) PCSK9 Inhibition as a Novel Therapeutic Target for Alcoholic Liver Disease. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 17167. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53603-6>