

• 综 述 •

PCSK9 抑制剂对动脉粥样硬化斑块影响的研究进展

雷浩浩 综述, 陈运清[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400010)

[摘要] 降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)一直是减少和预防动脉粥样硬化性(AS)心血管疾病的主要手段,前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)抑制剂可显著降低 LDL-C 水平并减少心血管相关事件发生。同时, PCSK9 抑制剂可促进 AS 斑块消退,其通过降低脂蛋白 a 水平、改善内皮细胞功能、减轻炎症反应、抑制血小板活化等途径发挥抗 AS 作用。该文就 PCSK9 抑制剂对 AS 斑块的影响及其抗 AS 作用机制进行综述,以期更全面地了解 PCSK9 抑制剂作用,从而为 PCSK9 抑制剂的临床应用提供参考。

[关键词] PCSK9 抑制剂; 动脉粥样硬化斑块; 斑块稳定性

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.16.023 **中图法分类号:**R543.5

文章编号:1009-5519(2023)16-2817-05 **文献标识码:**A

Research progress on the effect of PCSK9 inhibitors on atherosclerotic plaques

LEI Haohao, CHEN Yunqing[△]

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) has always been the main means to reduce and prevent atherosclerotic (AS) cardiovascular diseases. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) inhibitors can significantly reduce LDL-C and reduce cardiovascular related events. At the same time, PCSK9 inhibitors can promote the regression of atherosclerotic plaques, and play an anti-AS role by reducing lipoprotein a, improving endothelial cell function, reducing the inflammatory response, and inhibiting platelet activation. In this paper, the effects of PCSK9 inhibitors on AS plaques and their anti-AS mechanism were reviewed to understand the role of PCSK9 inhibitors more comprehensively and provide a reference for the clinical application of PCSK9 inhibitors.

[Key words] PCSK9 inhibitors; Atherosclerotic plaque; Plaque stability

动脉粥样硬化性(AS)心血管疾病(ASCVD)是导致我国居民死亡的最主要原因^[1]。目前研究认为该病病理基础为 AS 斑块的形成,而低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)作为人体内最主要的胆固醇载脂蛋白,是引起 AS 斑块的重要因素。虽他汀类药物的出现可有效降低人体内 LDL-C 水平,但该药仍对部分患者作用有限,从而无法避免 AS 的发展。因此,目前需要作用范围更广的降脂药物来进一步调控血脂。

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)抑制剂的出现有效地弥补了他汀类药物的局限性。PCSK9 主要在肾脏、肝脏、肠道中表达,其在低密度脂蛋白受体(LDLR)的降解中发挥重要作用^[2]。LDLR 负责清除肝脏中循环的 LDL-C 颗粒,抑制 PCSK9 后可减少 LDLR 的降解,进而增加 LDL-C 的清除,使血浆中 LDL-C 水平降低。此外,多项研究发现 PCSK9 抑制

剂可降低脂蛋白 a[LP(a)]水平、改善内皮细胞功能、减轻炎症反应、抑制血小板活化等。本文就 PCSK9 抑制剂对 AS 斑块的影响及其抗 AS 作用机制进行综述。

1 PCSK9 抑制剂对 AS 斑块的影响

1.1 对冠状动脉 AS 斑块的影响 FOURIER 研究^[3]与 ODYSSEY OUTCOMES 研究^[4]在心血管领域中具有里程碑式意义,证实了 PCSK9 抑制剂可以显著降低 LDL-C 水平,并减少主要不良心血管事件发生,具有良好的安全性。近年来,关于 PCSK9 抑制剂对冠状动脉 AS 斑块影响的研究也逐渐出现, GLAGOV 研究^[5]通过血管内超声(IVUS)显示了 PCSK9 抑制剂可以逆转冠状动脉 AS 斑块。此后,通过 IVUS、光学相干断层显像(OCT)、近红外光谱(NIRS)等不同检测方法评估 PCSK9 抑制剂对冠状

[△] 通信作者, E-mail: chenyunqing.88@163.com。

动脉 AS 斑块影响的研究逐渐开展, 现有 GLAGOV 研究、ODYSSEY J-IVUS 研究、PACMAN-AMI 研究、HUYGENS 研究、ALTAIR 研究等多个临床研究。

GLAGOV 研究^[5]于 2016 年发布, 其主要研究终点为治疗前后斑块体积百分比(PAV)的变化, 次要终点为斑块总体积(TAV)的变化, 以及 PAV 和 TAV 较基线下降的患者比例。结果显示, 在依洛尤单抗治疗 76 周后, PAV(0.95% vs. 0.05%, $P < 0.001$)及 TAV(5.8 mm^3 vs. 0.9 mm^3 , $P < 0.001$)显著降低, 且 PAV 及 TAV 消退患者的比例显著增加, 这表明较单独使用他汀, PCSK9 抑制剂联合他汀治疗可显著缩小冠状动脉 AS 斑块体积。而 ODYSSEY J-IVUS 研究^[6]显示不同的试验结果, 该研究发现阿利西尤单抗没有改善主要终点 TAV 变化百分比(4.8% vs. 3.1%, $P > 0.05$)及次要终点 PAV(1.4% vs. 1.3%, $P = 0.79$), 不过 TAV 绝对值变化具有显著差异(8.3 mm^3 vs. 5.1 mm^3 , $P = 0.02$), 试验得到的阴性结果可能与依折麦布的使用、有限的样本量及较短的治疗期有关。

与 IVUS 相比, OCT 可以观察到 AS 斑块的纤维帽和脂质池。ALTAIR 研究^[7]通过 OCT 来评估阿利西尤单抗对冠状动脉 AS 斑块的影响, 结果显示, 与单独应用他汀治疗相比, 阿利西尤单抗使主要终点斑块纤维帽厚度(FCT)的增长值($140 \mu\text{m}$ vs. $45 \mu\text{m}$, $P = 0.002$)与增长百分比(273% vs. 100% , $P = 0.004$)均显著增加。我国的 GAO 等^[8]也使用 OCT 作为评估工具, 发现阿利西尤单抗可显著增加 FCT, 且能降低最大脂弧和增加最小管腔面积, 这提示 PCSK9 抑制剂可通过增加斑块纤维及减少斑块脂质来稳定 AS 斑块。

PACMAN-AMI 研究^[9]则首次同时使用 IVUS、OCT、NIRS 来评估阿利西尤单抗对急性心肌梗死患者冠状动脉 AS 斑块的影响, 结果发现, 阿利西尤单抗使主要终点 PAV 显著降低(2.13% vs. 0.92%, $P < 0.001$), 2 个次要终点最小 FCT 值显著增加($62.67 \mu\text{m}$ vs. $33.19 \mu\text{m}$, $P = 0.001$)、NIRS 的 4 mm 内最大脂质核心负荷指数显著降低(79.42 vs. 37.60 , $P = 0.006$), 这进一步证明 PCSK9 抑制剂可减少斑块脂质及缩小斑块体积。

AS 斑块中大的脂质池、薄的纤维帽是导致斑块破裂引起冠脉事件的基础^[10], 上述研究表明 PCSK9 抑制剂可以缩小斑块脂质池、增加 FCT、减小斑块体积, 进而提高冠状动脉 AS 斑块的稳定性。

1.2 对颈 AS 斑块的影响 脑卒中为导致我国居民死亡的主要疾病之一, 其中颈 AS 是导致脑卒中的重

要影响因素, 此外, 还会增加心血管疾病的风险。LEPOR 等^[11]通过增强 MRI 来评估颈动脉 AS 斑块, 结果显示, 阿利西尤单抗使颈动脉 AS 斑块脂质核心减少了 20%, 并且斑块脂质耗竭发生较快, 在第 3 个月时出现显著减少。另一项研究同样观察到阿利西尤单抗使颈 AS 斑块脂质核心显著减少, 这表明 PCSK9 抑制剂可通过减少颈 AS 斑块脂质以增加颈 AS 斑块稳定性, 且在使用早期即发挥作用^[12]。此外, 颈动脉内中膜厚(IMT)亦与脑卒中、缺血性心脏病密切相关。一项回顾性分析显示, 使用依洛尤单抗 12 个月后患者 IMT 从治疗前的(0.09 ± 0.13)mm 改善到治疗后的(0.04 ± 0.16)mm, 差异有统计学意义($P < 0.001$)^[13]。不仅如此, 研究发现, PCSK9 抑制剂还可显著降低缺血性卒中的发生风险, 猜测其原因可能与其稳定颈 AS 斑块及降低 IMT 相关^[14-15]。

1.3 对外周 AS 的影响 外周动脉疾病(PAD)是指除脑血管和冠状动脉外的周围血管发生 AS 性疾病, 主要是指下肢 AS。ODYSSEY OUTCOMES 研究^[16]分析发现近期发生 ACS 的患者, 在使用他汀及抗血小板治疗的基础上, 发生 PAD 事件的风险仍然较大, 这与基线 LP(a)水平相关, 而阿利西尤单抗可以减少 PAD 事件发生, 猜测可能与其降低 LP(a)水平有关。此外, FOURIER 研究^[17]数据显示依洛尤单抗可降低试验组 42% 不良肢体事件, 包括急性肢体缺血、大截肢或因缺血而行紧急外周血运重建。综上所述, PCSK9 抑制剂可显著减少 PAD 事件, 但目前关于 PCSK9 抑制剂对下肢 AS 斑块特性影响的研究较少, 需更多临床研究来明确 PCSK9 抑制剂对下肢 AS 斑块是否会产生类似于对冠状动脉及颈 AS 斑块的影响。

2 PCSK9 抑制剂的抗 AS 作用机制

2.1 PCSK9 抑制剂可降低 LP(a)水平 脂质代谢障碍是 AS 的病变基础, 其中以 LDL-C 的作用最为明确, PCSK9 抑制剂可显著降低 LDL-C 水平, 此外, LP(a)亦与 AS 的发生相关。LP(a)是由载脂蛋白 A 和载脂蛋白 B 通过二硫键所组成的特殊脂蛋白, 其会通过分子孔进入动脉内膜形成活性氧, 进而增加内皮细胞通透性、产生细胞因子诱导炎症反应, 导致内皮功能障碍和脂质堆积, 导致 AS 发生^[18]。LP(a)是 AS 的独立危险因素。LP(a)的靶向治疗一直比较困难, 而抑制 PCSK9 可降低血液中的 LP(a)水平^[19]。一项荟萃分析发现, PCSK9 抑制剂可显著降低 LP(a)水平(21.9%, $P < 0.001$)^[20]。来自 ODYSSEY 研究^[21]的结果显示, 阿利西尤单抗可使 LP(a)水平显著降低, 且基线 LP(a)水平越高则降低幅度越大, LP(a)的降低还与心血管事件发生率降低相关^[21-22]。降低 LP

(a)水平是 PCSK9 抑制剂较传统降脂药物的另一大优势,但目前具体机制尚未完全明确,需要更多的基础研究来进一步探索。

2.2 PCSK9 抑制剂可改善内皮细胞功能 内皮细胞屏障受损与 AS 发生有关,血流的低剪切应力、循环中高水平的炎症因子、活性氧的过度产生和细胞凋亡都可能破坏内皮细胞的完整性而导致 AS^[23]。PCSK9 的表达与低剪切应力、活性氧的产生之间存在较大关系^[24],且 PCSK9 还可调节内皮细胞凋亡^[25],这提示 PCSK9 与内皮细胞屏障受损相关。有研究发现,短期使用依洛尤单抗后可使肱动脉血管反应性增加^[26]。此外,LEUCKER 等^[27]发现 PCSK9 抑制剂还可改善血脂异常及人类免疫缺陷病毒携带者的冠状动脉内皮细胞功能。以上研究均提示 PCSK9 抑制剂可改善内皮细胞舒缩功能,这可能是 PCSK9 抑制剂的抗 AS 作用机制之一。

2.3 PCSK9 可减轻 AS 炎性反应 除了 LDL-C,AS 的残余炎症风险为当前学术研究热点,FERNANDEZ-FRIERA 等^[28]通过 PET/MRI 明确了亚临床 AS 患者的动脉壁炎症特征,提示在 AS 早期阶段即存在炎症状态。CANTOS 研究^[29]发现,使用 IL-1 β 单克隆抗体 Canakinumab 的抗感染治疗可降低 ASCVD 患者的心血管事件发生率,表明炎症参与了 ASCVD,而 PCSK9 与 AS 形成的多个炎性反应相关。PCSK9 可刺激血管平滑肌细胞分化为巨噬细胞,巨噬细胞在吞噬氧化型 LDL 后变成泡沫细胞,最终沉积于动脉壁后形成粥样斑块,PCSK9 还可激活 TLR4/NF- κ B 通路,使动脉内巨噬细胞产生 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子来促进 AS 发生^[30]。HOOGEVEEN 等^[31]通过 18FDGPET/CT 来评估动脉壁炎症,发现在使用阿利西尤单抗 14 周后患者动脉壁炎症显著减轻。另一项研究也通过 18FDGPET/CT 进行评估,结果显示,在使用 PCSK9 抑制剂 12 月后,动脉壁的 FDG 摄取显著减少,且血浆中高敏 IL-1 β 也减少^[32],这均表明 PCSK9 抑制剂可减轻炎性反应。

2.4 PCSK9 抑制剂可抑制血小板活化 AS 斑块的破裂会使血小板活化而引起血栓形成,导致 ACS、缺血性卒中等血栓性疾病,并且血小板越来越被认为是连接炎症和血栓形成的多功能效应细胞,活化的血小板会分泌大量的趋化因子促进血管受损部位的炎性反应,进而促进 AS 的发生^[33],而 PCSK9 与血小板活化及血栓形成有关。有研究发现,血浆中的 PCSK9 与血小板的 CD36 结合会增强血小板活化和促进体内血栓形成^[34]。一项动物实验结果发现,PCSK9 基因敲出后的小鼠动脉血栓形成明显减少^[35]。此外,一项前瞻性研究显示,每天服用抗血小板药物的 ACS 患

者的高血小板反应性与高 PCSK9 水平相关,并且 PCSK9 水平高的患者更容易发生血栓性疾病^[36],这均提示 PCSK9 会促进血小板活化及血栓形成。BARALE 等^[37]发现使用 PCSK9 抑制剂可降低家族性胆固醇血症患者血小板的活化能力,并且提高阿司匹林抗血小板作用的敏感性。另外,一项荟萃分析显示,PCSK9 抑制剂可显著降低静脉血栓栓塞风险^[38],这表明 PCSK9 抑制剂可以抑制血小板活化及减少血栓事件发生,猜测可能与延缓 AS 进展相关。

3 小结与展望

降脂药物对 AS 斑块的影响一直受学者的密切关注,通过影像学评估 AS 斑块的研究从未间断,从他汀的 REVERSAL 研究到依折麦布的 PRECISE-IVUS 研究,再到 PCSK9 抑制剂的 GLAGOV 研究,LDL-C 的降低幅度及 AS 斑块的逆转程度逐渐增强。PCSK9 抑制剂作为新生代最强大的降脂药物,其可通过缩小斑块脂质核、增加 FCT 及缩小斑块体积等方式,表现出较单独使用他汀药物更强有力的稳定 AS 斑块作用。另外,PCSK9 抑制剂可通过降低 LP(a)水平、改善内皮细胞功能、减轻炎性反应、抑制血小板活化来发挥抗 AS 作用。2022 年 1 月,依洛尤单抗及阿利西尤单抗正式成为我国医保目录用药,其价格的大幅降低使 PCSK9 抑制剂在临床中可以得到更广泛应用,进而让更多患者从中获益。

目前,关于 PCSK9 抑制剂对颅内动脉、肾 AS 影响的相关临床研究较匮乏,目前一项临床研究(NCT05001984)通过 MRI 评估 PCSK9 抑制剂对缺血性脑卒中患者颅内 AS 斑块的影响,该研究预计在 2024 年初步完成,期待这项研究成果为 PCSK9 抑制剂的临床应用提供更多数据指导。此外,从泛血管的角度认识和管理血管疾病越来越受到重视,观察 PCSK9 抑制剂对同一患者心、脑、颈、肾等多部位血管的影响可能会成为今后的研究热点与方向。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 非传统血脂指标与动脉粥样硬化性心血管疾病风险管理中国专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2022,56(4):405-421.
- [2] HADJIPHILIPPOU S, RAY K K. PCSK9 inhibition and atherosclerotic cardiovascular disease prevention: Does reality match the hype? [J]. Heart, 2017,103(21):1670-1679.
- [3] 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.
- [4] SCHWARTZ G G, STEG P G, SZAREK M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22):2097-2107.
- [5] 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.
- [6] AKO J, HIBI K, TSUJITA K, et al. Effect of alirocumab on coronary atheroma volume in Japanese patients with acute coronary syndrome—the oDYSSEY J-IVUS trial[J]. *Circ J*, 2019, 83(10):2025-2033.
- [7] SUGIZAKI Y, OTAKE H, KAWAMORI H, et al. Adding alirocumab to rosuvastatin helps reduce the vulnerability of thin-cap fibroatheroma: An aLTAIR trial report[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(6):1452-1454.
- [8] GAO F, WANG Z J, MA X T, et al. Effect of alirocumab on coronary plaque in patients with coronary artery disease assessed by optical coherence tomography [J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1):106.
- [9] RÄBER L, UEKI Y, OTSUKA T, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: The PACMAN-AMI randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2022, 327(18):1771-1781.
- [10] LIBBY P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(21):2004-2013.
- [11] LEPOR N E, SUN J, CANTON G, et al. Regression in carotid plaque lipid content and neovasculature with PCSK9 inhibition: A time course study [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 327:31-38.
- [12] SUN J, LEPOR N E, CANTON G, et al. Serial magnetic resonance imaging detects a rapid reduction in plaque lipid content under PCSK9 inhibition with alirocumab[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021, 37(4):1415-1422.
- [13] HIRAI K, IMAMURA S, HIRAI A, et al. Effects of evolocumab on carotid intima-media thickness and clinical parameters in patients taking a statin [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7):2256.
- [14] GIUGLIANO R P, PEDERSEN T R, SAVER J L, et al. Stroke prevention with the PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis [J]. *Stroke*, 2020, 51(5):1546-1554.
- [15] JUKEMA J W, ZIJLSTRA L E, BHATT D L, et al. Effect of alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES [J]. *Circulation*, 2019, 140(25):2054-2062.
- [16] SCHWARTZ G G, STEG P G, SZAREK M, et al. Peripheral artery disease and venous thromboembolic events after acute coronary syndrome: Role of lipoprotein(a) and modification by alirocumab: Prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial [J]. *Circulation*, 2020, 141(20):1608-1617.
- [17] BONACA M P, NAULT P, GIUGLIANO R P, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: Insights from the FOURIER trial (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk) [J]. *Circulation*, 2018, 137(4):338-350.
- [18] DUARTE L F, GIUGLIANO R P. Lipoprotein (a) and its significance in cardiovascular disease: A review [J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(7):760-769.
- [19] WATTS G F, CHAN D C, SOMARATNE R, et al. Controlled study of the effect of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibition with evolocumab on lipoprotein(a) particle kinetics [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(27):2577-2585.
- [20] CAO Y X, LIU H H, LI S, et al. A meta-analysis of the effect of PCSK9-monoclonal antibodies on circulating Lipoprotein (a) levels [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2019, 19(1):87-97.
- [21] BITTNER V A, SZAREK M, AYLWARD P E, et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(2):

- 133-144.
- [22] O'DONOGHUE M L, FAZIO S, GIUGLIANO R P, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk[J]. *Circulation*, 2019, 139(12):1483-1492.
- [23] RAGUSA R, BASTA G, NEGLIA D, et al. PCSK9 and atherosclerosis: Looking beyond LDL regulation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(4): e13459.
- [24] DING Z, LIU S, DENG X, et al. Hemodynamic shear stress modulates endothelial cell autophagy: Role of LOX-1 [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184:86-95.
- [25] 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.
- [26] MAULUCCI G, CIPRIANI F, RUSSO D, et al. Improved endothelial function after short-term therapy with evolocumab [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(3):669-673.
- [27] LEUCKER T M, GERSTENBLITH G, SCHAR M, et al. Evolocumab, a PCSK9-mono-clonal antibody, rapidly reverses coronary artery endothelial dysfunction in people living with HIV and people with dyslipidemia[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(14):e16263.
- [28] FERNANDEZ-FRIERA L, FUSTER V, LOPEZ-MELGAR B, et al. Vascular inflammation in subclinical atherosclerosis detected by hybrid PET/MRI[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(12):1371-1382.
- [29] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12):1119-1131.
- [30] PUNCH E, KLEIN J, DIABA-NUHOHO P, et al. Effects of PCSK9 targeting: Alleviating Oxidation, inflammation, and atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(3):e23328.
- [31] HOOGEVEEN R M, OPSTAL T, KAISER Y, et al. PCSK9 antibody alirocumab attenuates arterial wall inflammation without changes in circulating inflammatory markers [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(12):2571-2573.
- [32] VLACHOPOULOS C, KOUTAGIAR I, SKOUMAS I, et al. Long-term administration of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors reduces arterial FDG uptake [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(12):2573-2574.
- [33] BAKOGIANNIS C, SACHSE M, STAMATELOPOULOS K, et al. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis[J]. *Cytokine*, 2019, 122:154157.
- [34] QI Z, HU L, ZHANG J, et al. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin 9) enhances platelet activation, thrombosis, and myocardial infarct expansion by binding to platelet CD36 [J]. *Circulation*, 2021, 143(1):45-61.
- [35] PACIULLO F, MOMI S, GRESELE P. PCSK9 in haemostasis and thrombosis: Possible pleiotropic effects of PCSK9 inhibitors in cardiovascular prevention [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(3):359-367.
- [36] NAVARESE E P, KOLODZIEJCZAK M, WINTER M P, et al. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: The PCSK9-REACT study [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227:644-649.
- [37] BARALE C, BONOMO K, FRASCAROLI C, et al. Platelet function and activation markers in primary hypercholesterolemia treated with anti-PCSK9 monoclonal antibody: A 12-month follow-up [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(2):282-291.
- [38] MARSTON N A, GURMU Y, MELLONI G, et al. The effect of PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibition on the risk of venous thromboembolism [J]. *Circulation*, 2020, 141(20):1600-1607.

(收稿日期:2022-11-08 修回日期:2023-07-08)