

- ical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy [J]. Cytokine, 2015, 72(1):86-96.
- [22] TSAVARIS N, KOSMAS C, VADIKA M, et al. Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes [J]. Br J Cancer, 2002, 87(1):21-27.
- [23] DA CR, PASSOS GF, NLM Q, et al. Taxane-induced neurotoxicity: pathophysiology and therapeutic perspectives [J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(14):3127-3146.
- [24] LI Z, ZHAO S, ZHANG HL, et al. Proinflammatory factors mediate paclitaxel-induced impairment of learning and memory [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 3941840. DOI: 10.1155/2018/3941840.
- [25] LIAO PC, TAN SK, LIEU CH, et al. Involvement of endoplasmic reticulum in paclitaxel-induced apoptosis [J]. J Cell Biochem, 2008, 104(4):1509-1523.
- [26] TANIMUKAI H, KANAYAMA D, OMI T, et al. Paclitaxel induces neurotoxicity through endoplasmic reticulum stress [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 437(1):151-155.
- [27] LANGE M, JOLY F, VARDY J, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors [J]. Ann Oncol, 2019, 30(12):1925-1940.
- [28] CALLAGHAN CK, O'MARA SM. Long-term cognitive dysfunction in the rat following docetaxel treatment is ameliorated by the phosphodiesterase-4 inhibitor, rolipram [J]. Behav Brain Res, 2015, 290:84-89.
- [29] HUEHNCHEN P, BOEHMERLE W, SPRINGER A, et al. A novel preventive therapy for paclitaxel-induced cognitive deficits: preclinical evidence from C57BL/6 mice [J/OL]. Transl Psychiatry, 2017, 7(8): e1185. DOI: 10.1038/tp.2017.149.
- [30] CHEN LX, NI XL, ZHANG H, et al. Preparation, characterization, in vitro and in vivo anti-tumor effect of thalidomide nanoparticles on lung cancer [J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13: 2463-2476.
- [31] SHI DD, HUANG YH, CSW L, et al. Ginsenoside rg1 prevents chemotherapy-induced cognitive impairment: associations with microglia-mediated cytokines, neuroinflammation, and neuroplasticity [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(8):5626-5642.
- [32] SHI DD, DONG CM, HO LC, et al. Resveratrol, a natural polyphenol, prevents chemotherapy-induced cognitive impairment: Involvement of cytokine modulation and neuroprotection [J]. Neurobiol Dis, 2018, 114:164-173.
- [33] KUDO T, KANEMOTO S, HARA H, et al. A molecular chaperone inducer protects neurons from ER stress [J]. Cell Death Differ, 2008, 15(2):364-375.
- [34] TANIMUKAI H, KUDO T. Fluvoxamine alleviates paclitaxel-induced neurotoxicity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 4:202-206.

(收稿日期:2021-01-04,修回日期:2021-02-27)

引用本文:刘凯,李婧.新型降脂药人前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂与动脉粥样硬化性心血管疾病、静脉血栓栓塞疾病关系的研究进展[J].安徽医药,2022,26(11):2141-2144.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.11.005.

◇综述◇



## 新型降脂药人前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂与动脉粥样硬化性心血管疾病、静脉血栓栓塞疾病关系的研究进展

刘凯,李婧

作者单位:武汉科技大学临床学院,湖北 武汉 430064

通信作者:李婧,女,教授,硕士生导师,研究方向为高血压病的基础与临床,Email:444616325@qq.com

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2018CFC817)

**摘要:** 随着生活方式的改变,心脑血管疾病逐渐成为全人类死亡的“头号杀手”,高于恶性肿瘤、糖尿病等。血脂的升高尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的升高与动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的发生、发展息息相关。现有的专家共识、指南提出他汀类药物是降低LDL-C的一线用药,但仍可能会发生复发性缺血事件。人前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)抑制剂作为一类新型降脂药,有显著降低血LDL-C水平,同时又可降低脂蛋白(a)的水平,又与ASCVD与静脉血栓栓塞疾病(VTE)的发病可能相关。本文将系统地阐述新型降脂药PCSK9抑制剂与ASCVD、VTE的关系研究进展。

**关键词:** 降血脂药物; 人前蛋白转化酶枯草溶菌素9; 人前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂; 低密度脂蛋白胆固醇; 脂蛋白(a); 动脉粥样硬化性心血管疾病; 静脉血栓栓塞症

### Research progress on the relationship between the new lipid-lowering drug PCSK9 inhibitor and ASCVD and VTE

LIU Kai, LI Jing

Author Affiliation: Clinical College, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430064, China

**Abstract:** With changes in lifestyle, cardiovascular and cerebrovascular diseases have gradually become the "no. 1 killer" of all human deaths, higher than malignant tumors and diabetes. The increase in blood lipids, especially the increase in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is closely related to the occurrence and development of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Existing expert consensus and guidelines suggest that statins are the first-line drugs for lowering LDL-C, but recurrent ischemic events may still occur. Human proprotein convertase subtilisin 9 (PCSK9) inhibitors, as a new class of lipid-lowering drugs, can significantly reduce blood LDL-C levels and reduce lipoprotein (a) levels and are related to ASCVD and venous thromboembolic disease (VTE). This article systematically describes the research progress on the relationship between new lipid-lowering drug PCSK9 inhibitors and SCVD and VTE.

**Key words:** Hypolipidemic agents; Human proprotein convertase subtilisin 9; Human proprotein convertase subtilisin 9 inhibitor; Low-density lipoprotein cholesterol; Lipoprotein (a); Atherosclerotic cardiovascular disease; Venous thromboembolism

进入新世纪以来,动静脉血栓性疾病逐渐成为我国居民死亡的主要原因,对于动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)而言,血脂升高是其独立且主要的危险因素,尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的升高,目前控制LDL-C的首选药物是他汀类,大多数研究证明他汀类药物可降低心脑血管疾病的病死率,然而该类药物服用后可能出现“横纹肌损害、转氨酶升高、肌痛”等副反应,部分病人不得不停止治疗。新型非他汀类药物前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)抑制剂可有效降低LDL-C,并有可能降低某些具有ASCVD高风险的病人的死亡率和不良事件的风险。同时PCSK9也有降Lp(a)的作用,可能与静脉栓塞疾病(VTE)的风险有关。现系统地阐述新型降脂药PCSK9抑制剂与ASCVD、VTE的关系。

## 1 PCSK9与血脂

**1.1 PCSK9的发现** 早在2003年有学者在研究家族性高胆固醇血症(FH)时无意中首次在脑细胞中发现了前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9型(PCSK9),是前蛋白转化酶大家族的第九号成员,它通过1号染色体上的PCSK9基因编码,肝细胞是PCSK9产生的主要部位,在许多组织和细胞中普遍表达。PCSK9作为一种丝氨酸蛋白酶,主要存在形式是溶性酶原前体,它是一种无活性结合蛋白质,在内质网被催化后,可转化为具有活性的PCSK9蛋白,同时产生前结构域、蛋白质末端结构域片段复合物后,经胞吞作用到达到肝细胞中发挥作用。

**1.2 PCSK9与LDL-C** PCSK9可黏附到低密度脂蛋白受体(LDLR)的表皮生长因子样重复序列A(EGF-A)结构域,通过固醇调节元件结合蛋白2(SREBP-2)和翻译后阶段,在转录水平上调节LDLR的表达<sup>[1]</sup>。一般情况下,当血液经过肝脏时,肝细胞表面的LDLR会结合低密度脂蛋白(LDL),LDL/LDLR复合物被溶酶体吞噬将进而降解,之后LDLR会返回细胞去结合更多循环血液中的LDL颗粒,进一步降低LDL-C的水平。在正常情况,内质网的酸性pH降低了LDL对LDLR的亲合力,同时LDLR的胞

外域重排成发夹结构,有助于其循环回到溶酶体<sup>[2]</sup>。但PCSK9与LDLR的竞争性结合干扰了这一变化,并将LDLR锁定在开放的构象中,从而阻止其回收回溶酶体,从而干扰LDLR的再循环,进而降低肝脏代谢LDL-C的能力,导致体内LDL-C的堆积。同时肝细胞PCSK9蛋白的上调导致LDLR降解增加,也可导致载脂蛋白B等(apoB脂蛋白)的摄取减少,导致非LDL-C类脂蛋白[包括载脂蛋白B(apob)和乳糜微粒残留物]的血浆浓度升高。PCSK9的遗传信息具有广泛的多样性,普遍认为PCSK9基因的LOF突变是导致常染色体遗传性高胆固醇血症(FH)的致病因素之一<sup>[3]</sup>。目前根据基因突变导致PCSK9影响LDL-C水平的差异,突变可分为两大类,其一是获得功能突变,此类突变可显著增强PCSK9与LDLR的结合能力,导致高胆固醇血症;另一类为基因突变导致功能丧失,此类突变可减弱PCSK9与LDLR的结合能力,导致低胆固醇血症。鉴于此,我们可以认为降低PCSK9的活性是控制LDL-C的重要方法。

**1.3 PCSK9与Lp(a)** 脂蛋白(a)是一种LDL样颗粒,由肝脏合成的apo(a)组成,这是一种纤溶酶原样糖蛋白,与循环LDL的apoB部分二硫键连接,具有促动脉粥样硬化,促血栓形成和促炎特性,存在于肝细胞表面。最近有研究表明,PCSK9可能有潜在地降低Lp(a)的作用,LAPLACE(结合PCSK9单克隆抗体抑制作用的LDL-C评估与他汀类药物疗法相结合)的一个研究表明,在治疗12周后,已在他汀类药物的高胆固醇血症病人注射evolocumab单克隆抗体可使Lp(a)降低高达32%。当分析仅限于Lp(a)高于检测极限的受试者时,evolocumab可使Lp(a)降低36%,这一作用在年龄、性别、种族和糖尿病中均保持一致,在涉及家族性高胆固醇血症(FH)病人的试验中,PCSK9抑制剂使Lp(a)降低也很明显<sup>[4]</sup>。因此我们认为PCSK9不仅可能降低LDL-C水平,也可降低Lp(a)水平,降低Lp(a)幅度可能Lp(a)的基线水平有关。他汀类药物疗法一直是降低LDL-C并降低ASCVD事件风险的基础疗法,但似乎并未明显可降低Lp(a)的水平,实际上可能

会增加 Lp(a) 的水平。当前,美国食品和药物管理局(FDA)尚未批准针对成人或儿童降低 Lp(a) 的药物。尚未确定抑制 PCSK9 从而降低 Lp(a) 的具体机制,但潜在的机制包括:减少 apoB 合成、降低含 apoB 的脂蛋白(LDL)连接性到脂蛋白(a)、通过 LDL 受体相关蛋白 1 (LRP1)、分化簇 36 受体(CD36)、toll 样受体 2 (TLR2)、清道夫受体 B1 (SR-B1))提高了 Lp(a) 的清除率和纤溶酶原受体<sup>[5]</sup>。最近发表在新英格兰杂志的论著突出了脂蛋白(a)的作用,实验结果证据表明脂蛋白(a)水平升高与动脉粥样硬化血栓形成风险增加有关,并建议将其作为心血管疾病事件的中等危险因素<sup>[6]</sup>。PCSK9 降低 Lp(a) 的机制需要进一步的临床研究,以及 Lp(a) 测量需要统一性和标准化。

## 2 PCSK9 抑制剂

**2.1 单克隆抗体** PCSK9 单克隆抗体是 PCSK9 抑制剂的主要用药。2015 年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准将 evolocumab (Repatha) 和 alirocumab (Praluent) 用于需要进一步降低 LDL-C 的 FH 病人和心血管疾病病人。PCSK9 单克隆抗体类药物是通过减弱 PCSK9 的活性从而降低血清 LDL-C 水平,它可与 LDLR 特异性结合,导致 LDLR 与 PCSK9 的竞争性结合减少,从而使肝 LDLR 的表达增加,降低血液循环血液中的血脂水平;国内已于两年前批准了 Alirocumab 和 evolocumab 的上市,由于国内上市时间短,目前应用尚不广泛。

**2.2 反义寡核苷酸** 抑制 PCSK9 分泌的常用方法是控制 PCSK9 的 mRNA,可以通过应用反义寡核苷酸(ASO)来完成,通过连接到 mRNA 上并抑制翻译过程的快速核苷酸序列。基于反义寡核苷酸的治疗方法的优势在于候选药物可靶向到达 RNA 的高度特定区域,该区域编码的蛋白质反过来又调节脂质和脂蛋白的代谢<sup>[7]</sup>。使用靶向 PCSK9 的反义寡核苷酸来降低血脂已成为一种有价值的治疗方法。但目前处于前临床研究阶段,离进入临床使用还需要很长的路要走。

**2.3 siRNA** 使用小分子干扰 RNA 靶向抑制肝 PCSK9 的合成是一种有前景的方案。为此开发的第一个小干扰 RNA 是 inclisiran,是一种长效沉默 RNA,旨在靶向 PCSK9 mRNA 的 3'UTR,可阻止 PCSK9 信使 RNA 的翻译,从而导致蛋白质浓度降低和血脂浓度降低<sup>[8]</sup>。siRNA 技术可延长作用时间(给药间隔为第 0、90 天,然后每 180 d 给药一次),它具有诱人的药代动力学特性,可避免药物依从性,Inclisiran 在接受背景他汀类药物治疗的病人中实现了 LDL-C 额外 50% 的降低,并可以通过不频繁的给

药方案(每年两次注射)维持 LDL-C 的降低<sup>[9]</sup>。由 PCSK9 抑制引起的 Lp(a) 降低效应也是与 inclisiran 有关的特征,给予最大耐受剂量的 inclisiran [单次(200、300 和 500 mg)或两剂方案(在第 1 和 90 d 为 100、200 mg)的 LDL-C 升高的 CVD 高危病人 Lp(a) 下降的趋势,在试验结束时 80% 的参与者显示 Lp(a) 水平降低<sup>[10]</sup>。在 II 期和 III 期试验中都研究了针对脂蛋白(a)的 RNA 干扰剂和反义寡核苷酸疗法。

## 3 PCSK9 与 CAD 关系

一项 Meta 分析表明,加入最大他汀类药物耐受剂量疗法时,evolocumab 降低了 ASCVD 病人发生急性心血管事件的风险;急性冠状动脉综合征后心血管结果的评估(ODYSSEY OUTCOMES)试验的最新数据表明,最大耐受性他汀类药物疗法(±其他降脂药物)中添加的 alirocumab 降低了最近患有急性冠脉综合征的病人发生心血管事件的风险<sup>[11]</sup>。2020 年发表在循环杂志上的一篇研究表明冠心病病人 Alirocumab 的降脂效果好、安全且能使急性心血管事件获益,该 ODYSSEY 实验纳入比较了在优化他汀类药物治疗下的急性冠脉综合征和动脉粥样硬化脂蛋白升高的病人中的 alirocumab 或安慰剂。主要终点(MACE)包括 CAD 死亡,非致命性心肌梗死,缺血性中风或需要住院治疗的不稳定型心绞痛,结果表明:与安慰剂相比,Alirocumab 降低了 MACE 的绝对值和相对值均更大<sup>[12]</sup>。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是 CAD 的独立的危险因素已确定,PCSK9 抑制剂可通过降低 LDL-C 改善 ASCVD 预后,同时 PCSK9 可通过其对调节斑块巨噬细胞的 LDLR 相关蛋白 1(LRP1)对血管壁发挥的促炎作用,血浆中循环的 PCSK9 也被假定流经动脉斑块,PCSK9 单克隆抗体可与其特异性结合,从而控制斑块中 LDLR 的表达并降低 LRP1 的水平<sup>[13]</sup>。

## 4 PCSK9 与 VTE 关系

他汀类药物可降低 LDL-C 但与 Lp(a) 无明显相关,研究表明他汀类可通过潜在的抗炎机制,而不是降低 LDL-C 来降低静脉血栓栓塞(VTE)风险,致动脉粥样硬化和血栓形成前的颗粒脂蛋白(a) [Lp(a)] 可能与 VTE 风险的相关<sup>[14]</sup>。PCSK9(前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 型 9)抑制剂的出现使人们有机会直接测试降低 LDL-C 和 Lp(a) 的一类药物对 VTE 风险的益处,而无需其他已知的非脂质抗炎药或抗血栓作用<sup>[15]</sup>。PCSK9 可能有降低静脉血栓栓塞性疾病(VTE)风险的作用,具体机制尚不明确,但 Lp(a) 可能是这种机制的介体。一项纳入 57 个国家的 18 924 例对 ODYSSEY 结果随机对照临床试验(急性冠状动脉综合征后心血管结果的评估)的研

究结果表明 PCSK9 与 VTE 显著相关, 该实验的研究对象被随机分配至 PCSK9 抑制剂 alirocumab 组或安慰剂, 每 2 周一次皮下注射 75 mg 的 alirocumab 或安慰剂, 随访 12 月后, 使用 alirocumab 时, 中位数相对减少分别为 23.5% 和 70.6%, 结果表明 Alirocumab 使 VTE 事件的发生率降低 [ $HR=0.67$ ,  $95\% CI:(0.44, 1.01)$ ,  $P=0.06$ ], 高于对照组<sup>[16]</sup>。载脂蛋白(a)是 Lp(a) 的蛋白成分, 与纤溶酶原同源, 因此 Lp(a) 可能具有抗纤溶和血栓形成的倾向, 且 Lp(a) 基因具有显著的多态性, 尤其是 KIV-2 重复序列核苷酸多态性, 可能与原发性下肢 DVT 易感性相关, 一项纳入 443 例首发 VTE 和 304 例健康对照者进行了实验室血栓形成筛查, 在所有病人中均发现脂蛋白(a)水平升高, 且 DVT 病人的凝血酶原 G20210A 多态性患病率和 Lp(a) KIV-2 重复序列核苷酸高于对照组<sup>[17-18]</sup>。鉴于有效的 Lp(a) 抑制剂的不断开发, 需要进一步的研究来明确 PCSK9 抑制引起 VTE 降低的机制。可能是 Lp(a) 具有促血栓潜在作用, 但累积发生率曲线的后期差异不同于在动脉粥样硬化介导的机制中观察到的模式<sup>[19]</sup>。如果 PCSK9 具有抗血栓作用, 这种益处可能不会遵循经典的抗血小板或抗凝作用, 若联用经典抗栓药可有意想不到的益处。

## 5 总结

尽管足量的他汀类药物可减少 ASCVD 事件并有利于动脉粥样硬化的易损斑块, 但部分病人仍然存在相当大的残留风险和斑块负担。PCSK9 抑制剂作为一类新型降脂药, 具有明显降低 LDL-C 作用, 尤其有益于存在的严重动脉粥样硬化脂质残留风险的病人。PCSK9 抑制剂同时还有降低脂蛋白(a)、降低 VTE 事件的优点, 尽管具体机制尚不明了, 但已有大数据支持。现今 PCSK9 抑制剂进入临床应用的时间较短, 其长期疗效及安全性尚需要更长期的随访, 此外新药进入市场必然费用不菲, 距离大范围应用还需要很长的路要走。

## 参考文献

- [1] LI X, HU XL, PAN TF, et al. Kanglexin, a new anthraquinone compound, attenuates lipid accumulation by activating the AMPK/SREBP-2/PCSK9/LDLR signalling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 133: 110802. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110802.
- [2] QIN Y, TING F, KIM MJ, et al. Phosphatidylinositol-(4, 5)-bisphosphate regulates plasma cholesterol through LDL (low-density lipoprotein) receptor lysosomal degradation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(5):1311-1324.
- [3] SAFAROVA MS, SATTERFIELD BA, FAN X, et al. A genome-wide association study to discover pleiotropic effects of PCSK9, APOB, and LDLR [J]. *NPJ Genom Med*, 2019, 4:3.
- [4] DESAI NR, KOHLI P, GIUGLIANO RP, et al. AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: an analysis from the LDL-C assessment with proprotein convertase subtilisin kexin type 9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 57 trial [J]. *Circulation*, 2013, 128(9):962-969.
- [5] WATTS GF, CHAN DC, PANG J, et al. PCSK9 Inhibition with alirocumab increases the catabolism of lipoprotein(a) particles in statin-treated patients with elevated lipoprotein(a) [J]. *Metabolism*, 2020, 107:154221. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154221.
- [6] TSIMIKAS S, KARWATOWSKA-PROKOPCZUK E, GOUNIBERTHOLD I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(3):244-255.
- [7] VINEY NJ, YEANG C, YANG X, et al. Relationship between "LDL-C", estimated true LDL-C, apolipoprotein B-100, and PCSK9 levels following lipoprotein(a) lowering with an antisense oligonucleotide [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(3):702-710.
- [8] LALEITER, TEOH H, KALLEND D, et al. Inclisiran lowers LDL-C and PCSK9 irrespective of diabetes status: the orion1 randomized clinical trial [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(1):173-176.
- [9] RAAL FJ, KALLEND D, RAY KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16):1520-1530.
- [10] RAY KK, WRIGHT RS, KALLEND D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated ldl cholesterol [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16):1507-1519.
- [11] STEFFENS D, BRAMLAGE P, SCHEEFF C, et al. PCSK9 inhibitors and cardiovascular outcomes [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(1):35-47.
- [12] DAMASK A, STEG PG, SCHWARTZ GG, et al. Patients with high genome-wide polygenic risk scores for coronary artery disease may receive greater clinical benefit from alirocumab treatment in the odyssey outcomes trial [J]. *Circulation*, 2020, 141(8):624-636.
- [13] GIUNZIONI I, TAVORI H, COVARRUBIAS R, et al. Local effects of human PCSK9 on the atherosclerotic lesion [J]. *J Pathol*, 2016, 238(1):52-62.
- [14] SAMAL S, SINGHANIA N, BANSAL S, et al. Acute pulmonary embolism in a healthy male with elevated lipoprotein(a) [J/OL]. *Cureus*, 2020, 12(5):e8005. DOI: 10.7759/cureus.8005.
- [15] JUKEMA JW, SZAREK M, ZIJLSTRA LE, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: odyssey outcomes trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(9):1167-1176.
- [16] SCHWARTZ GG, STEG PG, SZAREK M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22):2097-2107.
- [17] GRIFONI E, MARCUCCI R, CIUTI G, et al. The thrombophilic pattern of different clinical manifestations of venous thromboembolism: a survey of 443 cases of venous thromboembolism [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2012, 38(2):230-234.
- [18] STICCHI E, MAGI A, KAMSTRUP PR, et al. Apolipoprotein(a) kringle-VI type 2 copy number variation is associated with venous thromboembolism [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0149427. DOI: 10.1371/journal.pone.0149427.
- [19] MARSTON NA, GURMU Y, MELLONI GEM, 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:2020-12-06,修回日期:2021-01-25)