

XI 因子抑制剂的研究进展

熊中山 罗素新 黄毕

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】 抗凝药物在治疗和预防血栓栓塞性疾病中发挥着关键作用,通过干扰凝血级联反应的关键环节,有效控制血栓形成。然而,传统抗凝药物在减少血栓的同时,常伴有不同程度出血风险的增加。以凝血因子XI为靶点开发的新型抗凝药物——XI因子抑制剂可通过抑制XI因子来阻断凝血酶的生成,进而抑制血栓形成,且对生理性止血的影响较小,已成为最有潜力的新型抗凝药物之一。现对以XI因子为靶点的抗凝药物的病理生理机制及最新临床研究进展进行综述,以期对血栓栓塞性疾病的防治提供更多的选择。

【关键词】 XI因子抑制剂;抗凝药物;血栓栓塞性疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.05.015

Factor XI Inhibitors

XIONG Zhongshan, LUO Suxin, HUANG Bi

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Anticoagulant drugs play a crucial role in the treatment and prevention of thromboembolic diseases, effectively controlling thrombosis by interfering with key steps in the coagulation cascade. However, traditional anticoagulant drugs are often associated with an increased risk of bleeding to varying degrees while reducing thrombosis. Factor XI inhibitors, a new class of anticoagulants, target coagulation factor XI and block thrombin generation, thereby inhibiting thrombosis while having less impact on physiological hemostasis, which makes them as one of the most promising new anticoagulants. This article reviews the pathophysiological mechanisms and the latest clinical research progress of factor XI inhibitors, aiming to offer safer and more effective treatment options for patients with thromboembolic diseases.

【Keywords】 Factor XI inhibitors; Anticoagulant drug; Thromboembolic disease

抗凝药物在预防和治疗血栓栓塞性疾病中起着关键作用,从最早以维生素K拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)为传统的抗凝药物到如今的直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulant, DOAC),抗凝药物在提高抗凝效果、降低出血风险和使用便捷等方面取得了显著进展^[1]。

尽管DOAC已成为大多数血栓栓塞性疾病的首选抗凝药物,但其在临床实践中仍存在诸多局限性。首先,服用DOAC后血栓的残余风险和出血风险依然存在^[2];其次,部分高出血风险患者因担心出血导致抗凝药物使用不足或剂量不够,限制了抗凝治疗的临床获益^[3];第三,DOAC在一些特殊人群中使用受限,如患有慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)、严重二尖瓣狭窄、机械瓣置换术后心房颤动(atrial fibrillation, AF)的患者,如在RENAL-AF试验中,阿哌沙班在CKD患者中的出血率和死亡率均高于VKA,

进一步增加了DOAC在该人群中应用的不确定性^[4-5]。鉴于这些挑战,研发新型抗凝药物以填补现有抗凝治疗的不足成为新的研究热点。近年来,抑制XI因子的抗凝剂引起了广泛关注。现就XI因子抑制剂的研究进展做一综述。

1 凝血因子XI在凝血中的作用

传统的凝血级联反应分3条途径:外源性途径、内源性途径以及共同途径。凝血因子XI主要参与内源性途径,但研究^[6]显示其在生理性止血与病理性血栓形成的机制上存在差异。生理性止血主要通过血管壁内组织因子诱导生成少量凝血酶,最后形成少量纤维蛋白^[7],从而实现有效止血。在这一过程中,内源性途径作用微弱,这也解释了XI因子缺乏症患者通常仅表现为轻度出血或无临床显著的出血症状^[8]。与此不同,在病理性血栓形成过程中,XI因子通过反馈机制在血栓的扩展和稳定中发挥关键作用。当血管

内皮细胞受损或活化的单核细胞外分泌微囊上表达组织因子时,组织因子与 FVIIa 形成复合物触发凝血,反馈激活的 XI 因子进一步增加凝血酶和纤维蛋白的生成,从而促进血栓的增长和稳固。上述机制揭示了 XI 因子在病理性血栓形成和生理性止血中的差异作用,使其成为理想的抗凝治疗靶点,具有显著的临床开发潜力。

2 XI 因子抑制剂

目前各类 XI 因子抑制剂在药效和药代动力学特征上有明显差异。已完成 II 期研究的 XI 因子抑制剂主要包括反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO)、单克隆抗体 (monoclonal antibody, mAb) 和小分子抑制剂 3 类。ASO 通过与靶细胞信使 RNA 结合,阻碍其翻译并催化降解,进而抑制相关凝血因子的合成^[8]。ASO 类药物以皮下注射给药为主,起效较慢,通常需数周才能达到稳定疗效。这类药物的半衰期较长,可实现间隔较长的给药方案,适合有长期治疗需求的患者。目前正在研究的 ASO 类 XI 因子抑制剂包括 IONIS-FXI_{rx} 和 fesomersen。然而,ASO 的缓慢起效限制了其在需快速抗凝治疗情况下的应用。mAb 则是通过直接结合 XI 因子,抑制其在凝血级联反应中的活性。这类药物通过静脉注射给药,起效速度快,且半衰期较长^[8],作用持续时间显著长于其他类型的抑制剂,但对于急诊外科手术、大出血等急需终止抗凝效应的情况有一定的局限性。mAb 主要通过网状内皮系统代谢,对肾功能无明显依赖,尤其适用于伴有终末期肾病或严重肾功能损伤的患者^[7]。目前已有 mAb (abelacimab, osocimab 和 xisomab 3G3) 进入临床研究阶段。然而,mAb 的生产成本较高,且可能存在注射部位不适或免疫反应等不良反应,这可能降低患者对治疗的依从性。小分子抑制剂能迅速穿透细胞膜并特异性抑制 XIa 因子的活性。这类药物具有较高的口服生物利用度,可通过每日 1 次或 2 次的口服给药实现抗凝效果^[9]。目前,asundexian 和 milvexian 是正在研究的两种主要小分子抑制剂。这类药物的优势在于便捷可控,但其半衰期较短,需多次给药。此外,由于主要通过肝脏 CYP450 代谢和部分经肾脏清除,该类药物在肾功能受损患者中可能出现药物蓄积,且存在与其他药物相互作用的风险。此外,合成小分子、核酸适配体和天然肽类药物等新型 XI 因子抑制剂仍处于早期开发阶段^[7]。这些不同类型的 XI 因子抑制剂为开发新型抗凝药物提供了广阔的前景。

3 XI 因子抑制剂的临床应用

3.1 预防 AF 相关的卒中和系统性栓塞

AF 是临床最常见的持续性心律失常^[10],血栓栓

塞事件的预防是 AF 治疗的重点。尽管抗凝药物的应用降低了 AF 血栓事件的发生率,但仍有一定的出血风险,即便轻微的出血也会严重影响患者对抗凝治疗的依从性^[11]。XI 因子抑制剂是近年来 AF 抗凝研究新的潜在靶点,主要基于以下两点:一是临床观察到遗传性 XI 因子缺乏的患者卒中发生率较低^[12];二是内源性凝血途径在 AF 患者的血栓形成中发挥了重要作用^[13]。目前已开展了数项关于 XI 因子抑制剂用于预防 AF 血栓的临床试验。AZALEA-TIMI 71 (NCT04755283) 试验^[14] 是一项多中心、随机对照研究,旨在通过与利伐沙班相比,评估 XI 因子单抗 abelacimab 在 AF 患者中的安全性和有效性。该试验共纳入 1 287 例 AF 患者,随机分配至 abelacimab 90 mg 组、150 mg 组和利伐沙班 20 mg 组。研究结果显示,与利伐沙班相比,abelacimab 150 mg 组减少了 67% 的大出血或临床相关非大出血事件的发生。此外,不同剂量的 abelacimab 相较于利伐沙班均可降低 93% 的胃肠道出血事件。PACIFIC-AF 试验^[15] 是一项多中心、随机、双盲、剂量探索的 II 期临床试验,旨在比较 asundexian 与阿哌沙班在 AF 患者中的安全性。结果显示,较低剂量的 asundexian 能显著抑制 XIa 因子活性,且与标准剂量阿哌沙班相比,出血事件降低了 50% 以上。这些 II 期临床试验的主要目的是确定药物的最佳剂量和安全性,而 OCEANIC-AF 试验拟招募 18 000 例 AF 患者对比 50 mg asundexian 与阿哌沙班的疗效,但该试验数据监测委员会最近建议终止该试验,原因是 asundexian 在预防 AF 患者卒中方面的疗效不如阿哌沙班^[16]。因此,需更多的研究来证实 XI 因子抑制剂在 AF 卒中预防中的有效性及最佳药物剂量。

3.2 急性冠脉综合症的二级预防

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的标准治疗是使用阿司匹林和 P2Y₁₂ 受体抑制剂进行双联抗血小板治疗。尽管双联抗血小板治疗显著减少了 ACS 患者的血栓事件,但高危患者的残余血栓风险和血栓事件风险仍较高^[17]。COMPASS 和 ATLAS-ACS-2-TIMI 试验表明,低剂量利伐沙班联合阿司匹林可进一步降低 ACS 患者发生缺血性事件的风险,但联合使用增加了出血风险,削弱了整体的临床净获益^[18],而基础研究表明,XI 因子抑制剂在预防动脉血栓形成中具有多种益处^[19],包括减小梗死面积、减轻炎症、改善内皮功能等,因而,XI 因子抑制剂对 ACS 患者的二级预防可能具有重要作用。PACIFIC-AMI (NCT04304534) 试验^[20] 是一项评估 asundexian 对急性心肌梗死患者安全性和疗效的 II 期临床试验,该

试验纳入了 1 601 例接受标准双联抗血小板治疗的急性心肌梗死患者,主要终点事件为心血管死亡、卒中和支架内血栓形成的复合终点,结果显示,asundexian 能显著抑制 XIa 因子活性,未显著增高出血事件发生率,但 asundexian 组和安慰剂组之间的主要终点事件发生率无显著差异。这表明,尽管 asundexian 在抑制凝血方面表现出色,但不能改善 ACS 患者的长期预后。此外,另一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验 LIBREXIA-ACS(NCT05754957)^[21] 已启动,计划招募 16 000 例 ACS 患者,评估 milvexian 对 ACS 患者心血管死亡和缺血性卒中的复合事件的影响。该试验旨在确定 milvexian 能否在不增加出血风险的情况下进一步降低发生缺血事件的风险,该试验的结果将为 XI 因子抑制剂在 ACS 治疗中的应用提供重要证据。

3.3 非心源性栓塞性缺血性卒中的二级预防

非心源性栓塞性缺血性卒中的病理生理机制与动脉粥样硬化血栓形成相似。研究^[22]表明,患有 XI 因子缺乏症的患者缺血性卒中的发病率显著降低。非心源性栓塞性缺血性卒中的复发率高,特别是在卒中后第 1 年复发率大于 6%^[23]。因此,探索有效的干预措施对于减少卒中复发具有重要意义,然而至今尚无一项研究证明抗凝药物对非心源性缺血性卒中的二级预防有效。AXIOMATIC-SSP 试验^[24] 是一项全球、随机双盲、安慰剂对照研究,纳入了 2 366 例近期轻度卒中或高危短暂性脑缺血发作患者,旨在明确在阿司匹林和氯吡格雷的基础上加用口服 XI 因子抑制剂 milvexian 对预防卒中的再发是否优于标准的双联抗血小板治疗。结果显示,与安慰剂相比,milvexian 未显著降低新发缺血性卒中或隐匿性脑梗死的复合终点,但并未增加发生大出血或临床相关非大出血的风险。PACIFIC-STROKE 研究^[23] 旨在探究不同剂量 XI 抑制剂 asundexian 联合抗血小板治疗在非心源性脑卒中患者中的有效性和安全性。1 808 例非心源性脑卒中患者在抗血小板治疗的基础上,分为 asundexian 10 mg 组、20 mg 组、50 mg 组和安慰剂治疗组,结果显示,与安慰剂相比,在抗血小板治疗基础上加用 asundexian 未能进一步减少患者再发隐匿性脑梗死或缺血性脑卒中事件。目前正在进行的 III 期临床试验将进一步验证 XI 因子抑制剂在卒中二级预防中减少缺血性事件的疗效。LIBREXIA-STROKE(NCT05702034)^[25] 计划招募 15 000 例患者,评估 milvexian 联合单一或双联抗血小板治疗在急性缺血性卒中或高危短暂性脑缺血发作患者中的效果;OCEANIC-STROKE(NCT05686070) 试验^[26] 计划招募 9 600 例类似患者,进一步探索 asundexian 在卒中预防中的疗效。这些研

究结果将为 XI 因子抑制剂在非心源性缺血性卒中的二级预防中的地位提供重要的临床证据。

3.4 植入物的血栓预防

血液与异物表面接触时,血栓的形成风险显著增加,因此,患者使用机械瓣、体外膜肺氧合或透析等通常需抗凝治疗。异物表面缺乏内皮细胞层,易吸附蛋白质形成带负电荷的表面进而激活接触因子,最终形成血栓^[27]。因此,阻断凝血级联过程中的接触途径成为一个重要的抗凝靶点。目前,只有一项前瞻性单臂的 II 期临床试验(NCT04465760)^[28] 评估了 xisomab 3G3 在接受中心静脉导管置入的癌症患者中预防血栓的疗效。初步结果显示,xisomab 3G3 可降低中心静脉置管后导管血栓的发生率以及凝血酶-抗凝血酶复合物水平,且无显著的不良或出血事件。这一发现表明,XI 因子抑制剂可能成为预防异物相关血栓形成的一种安全有效的治疗选择,如能进一步在机械瓣置换术后的患者中证实 XI 因子抑制剂的有效性和安全性,则较目前选择华法林预防血栓的局面提供了更多的药物选择。

3.5 终末期肾病

终末期肾病患者发生缺血性事件和出血的风险均显著增加。对于这一特殊人群,因其肾功能受损,现有口服抗凝药物的应用存在一定的局限性。ASO 和 mAb 无法通过肾脏或透析清除,小分子抑制剂的肾脏清除率很低(8%~20%)^[8],因此,XI 因子抑制剂在终末期肾病的使用具有较大的潜力。目前,多种 XI 因子抑制剂正在进行 II 期或 III 期临床研究,包括 milvexian、osocimab、FXI-ASO、fesomersen、xisomab 3G3 和 MK2060。其中 EMERALD(NCT02553889) 试验^[29] 是一项随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验,旨在评估 IONIS-FXI_{RX} 在接受血液透析的终末期肾病患者中的安全性、药代动力学和药效学特征。结果显示,无论在透析前或透析后注射 IONIS-FXI_{RX},其药代动力学均保持一致,重复给药后未见血药浓度的累积。在第 85 d 时,200 mg 和 300 mg 剂量组中患者的 XI 因子活性较基线分别显著降低 56.0% 和 70.7%,同时未显著增加出血风险。这一结果表明 IONIS-FXI_{RX} 在终末期肾病患者中具备良好的安全性和抑制 XI 因子的稳定效果,为进一步的大规模临床研究提供了重要依据。

此外,LILAC-TIMI 76 试验(NCT05712200)^[30] 是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验,重点评估 abelacimab 在不适合目前抗凝药物治疗的 AF 患者中的安全性和有效性,尤其是伴有严重 CKD 且具有高出血风险的特殊人群。这一研究将为 abelacimab 在终末期肾病伴高出血风险人群中的出血风险及抗栓获

益提供关键数据,进一步明确其在高危患者中的临床应用潜力。

4 总结和展望

抗凝药物在血栓栓塞性疾病的预防与治疗中起着关键作用,尽管 DOAC 较传统的 VKA 有诸多优势,但仍有一定的出血风险和残余的血栓栓塞风险,尤其是对一些特殊人群,DOAC 的使用也会受到限制。因此,探索更加安全有效的抗凝药物成为临床研究的重要方向。XI 因子抑制剂在有效预防血栓形成的同时,对生理性止血过程影响较小,从而减少了大出血或临床相关的非大出血事件的发生。以凝血因子 XI 作为抗凝靶点,有望研发出既能有效抗凝治疗又能降低出血风险的新型抗凝药物。现有的 II 期临床数据显示, XI 因子抑制剂在预防血栓栓塞性疾病中具有良好安全性,不仅可降低血栓形成风险,而且在减少出血事件风险方面也有优势,有望提高抗凝治疗的获益风险比。

XI 因子抑制剂在安全性方面显示出显著的优势,但仍有若干问题亟待解决。(1) XIa 因子抑制剂的有效性,特别是对比目前临床广泛使用的 DOAC,尚未得到充分验证,尤其是 OCEANIC-AF 试验的提前终止也增加了对该类药物有效性的担忧。(2) 不同 XI 抑制剂在成本和治疗依从性方面存在差异,ASO 类药物和 mAb 类药物长期使用的成本较高,且多通过皮下注射或静脉注射给药,患者依从性可能受到影响。小分子药物需每日多次给药,且药代动力学特性易受肾功能变化和药物间相互作用的影响,对肾功能不全或合并使用多种药物患者的安全性有一定的挑战。(3) 药物可能的副作用或药物间相互作用,小分子抑制剂因经 CYP450 酶系统代谢而增加药物间相互作用的复杂性,特别是在合并多种疾病并接受多药联合治疗的患者中风险会进一步增加。(4) 对于一些特殊疾病和人群,如非心源性卒中、合并冠心病、机械瓣置换术后、终末期肾病患者,其安全性和有效性如何、是否优于目前使用的 VKA 或 DOAC、最佳剂量方案等问题值得 III 期临床试验进一步深入研究。但是, XI 抑制剂作为一种新型抗凝药物已曙光初现,有望成为更加安全有效的抗凝治疗选择,弥补现有抗凝药物的不足,为血栓栓塞性疾病的防治提供更多的选择。

参考文献

- [1] Long B, Gottlieb M. Direct oral anticoagulants versus conventional anticoagulants for deep vein thrombosis[J]. *Acad Emerg Med*, 2023, 30(9): 974-976.
- [2] Olie RH, Winckers K, Rocca B, et al. Oral anticoagulants beyond warfarin[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2024, 64:551-575.
- [3] Chan YH, Chan CY, Chen SW, et al. Comparisons of effectiveness and safety between on-label dosing, off-label underdosing, and off-label overdosing in Asian and non-Asian atrial fibrillation patients treated with rivaroxaban: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Europace*, 2023, 25(10): euad288.
- [4] Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, et al. Apixaban for patients with atrial fibrillation on hemodialysis: a multicenter randomized controlled trial[J]. *Circulation*, 2022, 146(23): 1735-1745.
- [5] Elenjickal EJ, Travlos CK, Marques P, et al. Anticoagulation in patients with chronic kidney disease[J]. *Am J Nephrol*, 2024, 55(2): 146-164.
- [6] Cohen O, Santagata D, Ageno W. Novel horizons in anticoagulation: the emerging role of factor XI inhibitors across different settings[J]. *Haematologica*, 2024, 109(10): 3110-3124.
- [7] Greco A, Laudani C, Spagnolo M, et al. Pharmacology and clinical development of factor XI inhibitors[J]. *Circulation*, 2023, 147(11): 897-913.
- [8] de Caterina R, Prisco D, Eikelboom JW. Factor XI inhibitors: cardiovascular perspectives[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(4): 280-292.
- [9] Fredenburgh JC, Weitz JI. News at XI: moving beyond factor Xa inhibitors[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(7): 1692-1702.
- [10] 刘少稳,魏勇. 重新认识心房颤动的心力衰竭并发症[J]. *临床心血管病杂志*, 2024, 40(11): 867-870.
- [11] Goodman SG, Roy D, Pollack CV Jr, et al. Current gaps in the provision of safe and effective anticoagulation in atrial fibrillation and the potential for factor XI-directed therapeutics[J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2024, 23(2): 47-57.
- [12] Dong Z, Hashizume K, Friedrichs F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the factor XIa-inhibiting antibody osocimab in healthy male East Asian volunteers: results from two phase 1 studies[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2024, 12(5): e70012.
- [13] Lip GYH, Proietti M, Potpara T, et al. Atrial fibrillation and stroke prevention: 25 years of research at EP *Europace journal* [J]. *Europace*, 2023, 25(9): euad226.
- [14] Koulas I, Spyropoulos AC. A review of FXIa inhibition as a novel target for anticoagulation[J]. *Hamostaseologie*, 2023, 43(1): 28-36.
- [15] Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, et al. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study[J]. *Lancet*, 2022, 399(10333): 1383-1390.
- [16] Hughes S. Asundexian Phase 3 AF Study Halted for Lack of Efficacy [EB/OL]. (2023-11-20) [2024-10-10]. <https://www.medscape.com/viewarticle/998665>.
- [17] Presume J, Ferreira J, Ribeiros R. Factor XI inhibitors: a new horizon in anticoagulation therapy[J]. *Cardiol Ther*, 2024, 13(1): 1-16.
- [18] Passacuale G, Sharma P, Perera D, et al. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease: current status and future directions[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(6): 2686-2699.
- [19] Wichaiyo S, Parichatikanond W, Visansirikul S, et al. Determination of the potential clinical benefits of small molecule factor XIa inhibitors in arterial thrombosis[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2023, 6(7): 970-981.
- [20] Rao SV, Kirsch B, Bhatt DL, et al. A multicenter, phase 2, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, dose-finding trial of the oral factor XIa inhibitor asundexian to prevent adverse cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2022, 146(16): 1196-1206.
- [21] Gibson CM, Bahit MC, Mehran R, et al. Oral factor xia inhibitor milvexian after a recent acute coronary syndrome: rationale and design of the phase 3 (Librexia ACS) [J]. *Am Heart J*, 2025, 285: 21-28.
- [22] Prisco D, Canfora M, Mazzetti M, et al. Factor XI inhibitors: perspectives in primary and secondary prevention of ischemic stroke[J]. *Intern Emerg Med*, 2024, 19(7): 1807-1819.

- [23] Shoamaneh A, Mundl H, Smith EE, et al. Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial [J]. *Lancet*, 2022, 400(10357): 997-1007.
- [24] Sharma M, Molina CA, Toyoda K, et al. Safety and efficacy of factor XI a inhibition with milvexian for secondary stroke prevention(AXIOMATIC-SSP): a phase 2, international, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(1): 46-59.
- [25] A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and safety of milvexian, an oral factor xia inhibitor, for stroke prevention after an acute ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack: NCT05702034 [R/OL]. *clinicaltrials.gov*, 2025 [2025-03-18]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05702034>.
- [26] A multicenter, international, randomized, placebo controlled, double-blind, parallel group and event driven phase 3 study of the oral fxia inhibitor asundexian(bay 2433334) for the prevention of ischemic stroke in male and female participants aged 18 years and older after an acute non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk TIA; NCT05686070[R/OL]. *clinicaltrials.gov*, 2025[2025-03-18]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05686070>.
- [27] Keeling NM, Wallisch M, Johnson J, et al. Pharmacologic targeting of coagulation factors XIII and XI by monoclonal antibodies reduces thrombosis in nitinol stents under flow[J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(5): 1433-1446.
- [28] Pfeffer MA, Kohs TCL, Vu HH, et al. Factor XI inhibition for the prevention of catheter-associated thrombosis in patients with cancer undergoing central line placement: a phase 2 clinical trial[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(1): 290-299.
- [29] Walsh M, Bethune C, Smyth A, et al. Phase 2 study of the factor XI antisense inhibitor IONIS-FXI_{RX} in patients with ESRD [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 7(2): 200-209.
- [30] A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of abelacimab in high-risk patients with atrial fibrillation who have been deemed unsuitable for oral anticoagulation(LILAC-TIMI 76): NCT05712200[R/OL]. *clinicaltrials.gov*, 2025[2025-03-18]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05712200>.

收稿日期:2024-11-08

(上接第 445 页)

- [30] Zhu X, Li S, Huang C, et al. LncRNA CRNDE inhibits cardiomyocytes apoptosis by YAP1 in myocardial ischaemia/reperfusion injury[J]. *Autoimmunity*, 2021, 54(4): 204-212.
- [31] Yun UJ, Yang DK. Sinapic acid inhibits cardiac hypertrophy via activation of mitochondrial Sirt3/SOD2 signaling in neonatal rat cardiomyocytes [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11): 1163.
- [32] Zhang Q, Li D, Dong X, et al. LncDACH1 promotes mitochondrial oxidative stress of cardiomyocytes by interacting with sirtuin3 and aggravates diabetic cardiomyopathy[J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(6): 1198-1212.
- [33] Song Y, Ren X, Gao F, et al. LINC01588 regulates WWP2-mediated cardiomyocyte injury by interacting with HNRNPL[J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(7): 1629-1641.
- [34] Nowak-Sliwinska P, Alitalo K, Allen E, et al. Consensus guidelines for the use and interpretation of angiogenesis assays [J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(3): 425-532.
- [35] Li X, Sun Y, Huang S, et al. Inhibition of AZIN2-sv induces neovascularization and improves prognosis after myocardial infarction by blocking ubiquitin-dependent talin1 degradation and activating the Akt pathway[J]. *EBioMedicine*, 2019, 39: 69-82.
- [36] Li X, He X, Wang H, et al. Loss of AZIN2 splice variant facilitates endogenous cardiac regeneration[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(12): 1642-1655.
- [37] Xie S, Xu SC, Deng W, et al. Metabolic landscape in cardiac aging: insights into molecular biology and therapeutic implications [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 114.
- [38] Zhang Y, Du W, Yang B. Long non-coding RNAs as new regulators of cardiac electrophysiology and arrhythmias: molecular mechanisms, therapeutic implications and challenges[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 203: 107389.
- [39] Manzella N, Santin Y, Maggiorani D, et al. Monoamine oxidase-A is a novel driver of stress-induced premature senescence through inhibition of parkin-mediated mitophagy[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(5): e12811.
- [40] Liu X, Bai X, Liu H, et al. LncRNA LOC105378097 inhibits cardiac mitophagy in natural ageing mice[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(6): e908.
- [41] Talukder MA, Kalyanasundaram A, Zuo L, et al. Is reduced SERCA2a expression detrimental or beneficial to posts ischemic cardiac function and injury? Evidence from heterozygous SERCA2a knockout mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(3): H1426-H1434.
- [42] Cai B, Zhang Y, Zhao Y, et al. Long noncoding RNA-DACH1 (dachshund homolog 1) regulates cardiac function by inhibiting SERCA2a (sarcoplasmic reticulum calcium ATPase 2a) [J]. *Hypertension*, 2019, 74(4): 833-842.

收稿日期:2024-10-07