

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂与血小板功能

李天瑜 袁晋青

(中国医学科学院北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院心内科, 北京 100037)

【摘要】 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂能显著地降低血浆低密度脂蛋白胆固醇水平, 是高脂血症治疗和高危心血管疾病患者二级预防有潜力的手段。越来越多的证据表明, PCSK9 抑制剂降低心血管事件的作用可能部分归因于其对血小板功能的影响。PCSK9 抑制剂既可通过抑制 PCSK9 直接降低血小板功能, 也可通过调节脂质水平间接降低血小板功能。PCSK9 抑制剂对血小板高反应性的改善以及在缺血性心血管疾病急性期的保护作用是值得研究的方向。

【关键词】 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂; 血小板功能; 脂质代谢

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.01.005

Proprotein Convertase Subtilisin/kexin Type 9 Inhibitors and Platelet Function

LI Tianyu, YUAN Jinqing

(Department of Cardiology, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, CAMS & PUMC, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors are novel therapeutic strategies significantly lowering plasma level of low density lipoprotein cholesterol, with great potential for the treatment of hyperlipidaemia and secondary prevention of cardiovascular disease patients at high-risk. Accumulating evidence shows that PCSK9 inhibitors reduce cardiovascular events partially due to their inhibitory effect on platelet function. PCSK9 inhibitors may directly attenuate platelet function through inhibiting PCSK9, or indirectly affect platelet function through influencing lipid levels. The efficacy of PCSK9 inhibitors on improving platelet hyperreactivity and the potential benefit of administering PCSK9 inhibitors at acute phase of ischaemic cardiovascular disease are worthy of further study.

【Key words】 PCSK9 inhibitor; Platelet function; Lipid metabolism

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 是由肝脏合成的丝氨酸蛋白酶, 通过分子内自身催化剪切后分泌到循环中, 在肠道、胰腺、肾脏和发育中的中枢神经系统少量表达, 参与多种生物学功能^[1]。正常情况下, 肝细胞表面的低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR), 即载脂蛋白 B/E 受体与循环中的低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 结合形成 LDLR-LDL 复合物, 通过胞吞作用进入肝细胞, 随后 LDLR 与 LDL-C 解离, 重新回到肝细胞表面。PCSK9 与 LDLR 的结合使 PCSK9-LDLR-LDL 复合物被靶向到溶酶体降解, 阻止了 LDLR 的重复利用, 导致肝细胞表面 LDLR 减少, LDL-C 吸收降低, 血浆 LDL-C 水平升高。

尽管 PCSK9 抑制剂对心血管疾病患者的益处主要归因于显著降低 LDL-C, 但一些线索提示其也可能

影响血小板功能和血栓形成。现对 PCSK9 和 PCSK9 抑制剂与血小板功能方面的研究进展综述如下。

1 PCSK9 和 PCSK9 抑制剂相关研究概述

基因修饰动物模型和基因突变疾病表型证实 PCSK9 调节血浆 LDL-C 水平的作用。腺病毒诱导 PCSK9 过表达下调了小鼠肝脏 LDLR, 升高了血浆 LDL-C 水平; PCSK9 的功能获得性突变可导致家族性高胆固醇血症, 表现为高 LDL-C 水平和早期动脉粥样硬化; 而 PCSK9 的功能丧失性突变则与低 LDL-C 水平和低心血管风险有关。因此, 抑制 PCSK9 成为降低血浆 LDL-C 水平的新策略。目前已有的 PCSK9 抑制剂包括单克隆抗体、疫苗、类抗体支架蛋白类药物、多肽、小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 和小分子抑制剂等。单克隆抗体是研究最成熟的 PCSK9 抑制剂, 在降低血浆 LDL-C 水平, 延缓动脉粥样硬化进展, 减少心血管事件^[2-3] (心肌梗死、卒中和不稳定型心绞痛

痛/血运重建)方面显示出优异的疗效。两种全人源单克隆抗体 evolocumab 和 alirocumab 已投入临床使用,作为心血管疾病患者的二级预防和原发性高脂血症(包括杂合子家族性高胆固醇血症)患者进一步降低 LDL-C 的辅助治疗;此外,evolocumab 还可作为纯合子家族性高胆固醇血症患者进一步降低 LDL-C 的辅助治疗。

除了 evolocumab 和 alirocumab 已用于临床外,其他研发中的单克隆抗体包括 LY3015014^[4] 和 RG7652^[5]。疫苗可引起 PCSK9 自身抗体的产生,已有两种疫苗在动物研究中显示出显著降低胆固醇、抗血管炎症和抗动脉粥样硬化的作用^[6-7]。BMS-962476 是一种 Adnectin 类 PCSK9 抑制剂(属于类抗体支架蛋白类药物),能迅速降低 PCSK9 和 LDL-C 水平^[8]。此外,某些合成多肽也能阻止 PCSK9 与 LDLR 结合,其对血浆 LDL-C 水平的影响有待进一步研究^[9-10]。与上述在细胞外影响 PCSK9 功能的抑制剂不同,inclisiran 是一种 siRNA,在肝细胞内诱导 PCSK9 信使 RNA (messenger RNA, mRNA)裂解,抑制 PCSK9 合成,每年需两次给药即可长期和显著地降低 LDL-C,最近发表的临床试验结果为 inclisiran 在临床使用中的安全性提供了证据支持^[11]。此外,胆固醇酯转移蛋白抑制剂(如 K-312 和 10-去氢姜二酮)也能进入肝细胞,影响 PCSK9 启动子活性,抑制 PCSK9 合成,降低 PCSK9 和 LDL-C 水平^[12-13]。

2 PCSK9 和 PCSK9 抑制剂与血小板功能的相关性

有研究发现血浆 PCSK9 水平与血小板计数和血小板压积呈正相关^[14],后者能反映残余血小板反应性。ATHERO-AF 研究^[15]发现,心房颤动患者血浆 PCSK9 水平与尿液 11-去氢-血栓烷 B₂水平相关,后者是反映体内血小板活化的指标,能预测心血管事件的风险,随访结果证实血浆 PCSK9 水平与心房颤动患者的心血管事件(包括心源性死亡、心肌梗死、血运重建、缺血性脑卒中及短暂性脑缺血发作)相关。PCSK9-REACT 研究^[16]观察了经皮冠脉介入术后服用替格瑞洛或普拉格雷的急性冠脉综合征患者,发现血浆 PCSK9 水平升高与血小板反应性升高明显相关,随访结果显示高 PCSK9 患者的心血管事件(心源性死亡、心肌梗死、不稳定型心绞痛、血运重建、支架内血栓及缺血性脑卒中)发生率显著高于低水平 PCSK9 患者(22.03% vs 3.39%, *HR* 2.62, 95% *CI* 1.24 ~ 5.52)。Camera 等^[17]通过氯化铁诱导小鼠颈动脉损伤来评估 PCSK9 对动脉血栓形成的影响,结果发现与 PCSK9^{+/+}小鼠相比,PCSK9^{-/-}小鼠颈动脉血栓形成减少,且为不稳定的非阻塞性血栓,进一步检测血小板活化标志物

发现,糖蛋白 IIb/IIIa 受体激活、P 选择素表达及血小板-白细胞复合物生成均显著减少。在体外将 PCSK9 与血小板共同孵育可增强阈值以下肾上腺素诱导的聚集^[17],直接证明了 PCSK9 对血小板功能的正向调节作用。

此外,冠心病患者活化的血小板能释放 sortilin^[18],该蛋白可促进 PCSK9 的分泌,在两项回顾性研究及大鼠心肌梗死模型中均观察到心肌梗死急性期血浆 PCSK9 水平短暂性升高^[19-20]。据此推测 PCSK9 分泌与血小板活化相互放大的恶性循环可能促进了心血管事件的发生和发展。

上述研究结果表明,PCSK9 可能通过增强血小板的活化和聚集,参与动脉粥样硬化血栓形成事件的发生,PCSK9 抑制剂对血小板功能的影响可能是其降低心血管事件发生率的原因之一。

一项前瞻性队列研究^[21]评估了 PCSK9 单克隆抗体对家族性高胆固醇血症患者血小板功能的影响,研究表明 evolocumab 或 alirocumab 治疗 2 ~ 12 个月后,血小板活化和聚集显著减少,血小板对阿司匹林抑制作用的敏感性显著提高。一项针对健康汉族人群的研究发现,PCSK9 的单核苷酸多态性 rs2495477 显著影响普拉格雷的药代动力学^[22],以上研究结果为 PCSK9 抑制剂在改善血小板高反应性方面的应用提供了思路。

冠心病合并 2 型糖尿病患者,其血小板中 PCSK9 含量是健康人群、单纯糖尿病患者和单纯冠心病患者的两倍^[23],以此推测血小板中 PCSK9 含量可能与 2 型糖尿病相关的血小板活化增加和血小板高反应性有关。PCSK9 抑制剂是否对冠心病合并 2 型糖尿病患者的血小板功能有额外的抑制作用及相关机制,仍需进一步探索研究。

3 PCSK9 抑制剂对血小板功能的直接影响

血小板表达 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)-2 和 TLR-4 配体可通过激活 TLR/核因子 κ B(NF- κ B)通路引起血小板活化。PCSK9 可上调巨噬细胞表达 TLR-4,增强 TLR/NF- κ B 通路介导的炎症因子释放^[24],可假设 PCSK9 能通过上调血小板 TLR 的表达促进血小板活化。最近一项研究发现将血小板与 PCSK9 共同孵育时,PCSK9 能引起剂量依赖性的血小板活化,这一作用可被分化簇 36(cluster of differentiation 36, CD36)和 NADPH 氧化酶 2(NADPH oxidase 2, NOX2)抑制剂所抑制,表明 PCSK9 通过与 CD36 结合直接作用于血小板,引起 NOX2 介导的血小板活化,LDL 的存在可放大这一作用^[25]。另外,血小板中 PCSK9 含量升高可能与血小板活化增加和血小板高反应性相关^[23]。人血小板中未

发现 PCSK9 mRNA, 而巨核细胞表达少量的 PCSK9 mRNA, 因此血小板中的 PCSK9 可能来自于巨核细胞^[26], 以上研究提示 PCSK9 抑制剂可能通过抑制 PCSK9 对血小板的作用, 干扰 PCSK9 的合成而直接影响血小板功能。

4 PCSK9 抑制剂对血小板功能的间接影响

血脂异常可影响血小板功能。PCSK9 抑制剂除了显著地降低血浆 LDL-C 水平外, 还能调节脂蛋白 a [lipoprotein(a), Lp(a)] 和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 等脂质的血浆水平, 因此 PCSK9 抑制剂可能通过对多种脂质的调节间接影响血小板功能。

4.1 胆固醇

血小板质膜中胆固醇的积聚可能会改变膜结构并影响膜受体的信号传导^[27], 增强血小板对激动剂的反应; 反之, 质膜中胆固醇的消耗则引起血小板对激动剂的反应下降。此外, Panes 等^[28] 观察到高胆固醇血症患者的血小板膜胆固醇含量更高, 血小板组织因子及活化凝血因子 X 增多, 表明膜胆固醇含量与血小板促凝活性相关, 使用瑞舒伐他汀治疗可减少血小板膜胆固醇含量并降低其促凝活性。值得注意的是, 该研究并未观察到他汀类药物对血小板对低浓度激动剂的反应性, 提示调节血小板促凝活性能预防动脉血栓形成而不增加出血风险。PCSK9 抑制剂能显著地减少血浆胆固醇, 可能具有类似的耗竭血小板膜胆固醇和降低血小板活性的作用。

4.2 LDL

天然 LDL (native LDL, n-LDL) 和氧化型 LDL (oxidized LDL, ox-LDL) 都可调节血小板功能, 其中 ox-LDL 起主要作用。循环中的 n-LDL 与血小板表面的载脂蛋白 E 受体 2 结合, 促进血栓烷 A₂ 产生从而激活血小板, 但这一过程是暂时性的, 因为 n-LDL 与血小板内皮细胞黏附分子-1 的结合抑制了上述反应^[29]。ox-LDL 则通过提高血小板活性, 增强炎症反应, 促进内皮细胞与血小板黏附等多种途径影响血小板功能。

ox-LDL 提高血小板活性主要是通过 CD36 结合, 增加血小板内 NOX2 介导的活性氧合成, 降低环鸟苷酸抑制信号的强度, 导致血小板功能亢进^[30]。此外, TLR-2 和 TLR-6 与高脂血症相关的血小板功能亢进相关, 其中 TLR-2 可能通过独立于 CD36 的途径增加血小板的反应性^[31]。活化的血小板表达凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like oxidized LDL receptor-1, LOX-1), 使用 LOX-1 抑制剂可显著地抑制血小板聚集^[32]。以上研究提示 ox-LDL 与血小板 TLR 和 LOX-1 结合能增强血小板功能, 而活化的血小板本身也可将 n-LDL 氧化为 ox-LDL, 形成正反馈通路^[33]。

PCSK9 抑制剂可通过下调血浆 ox-LDL 水平, 减弱后者对血小板活化的促进作用, 同时中断血小板活化-ox-LDL 生成的恶性循环。在急性冠脉综合征患者中观察到 ox-LDL 与血小板的结合增加^[34], 说明 ox-LDL 可能在急性血栓形成中起作用, 这为 PCSK9 抑制剂在动脉血栓性事件急性期潜在的保护作用提供了理论支持。

ox-LDL 激活巨噬细胞 LOX-1, 通过 NF- κ B 通路促进炎症因子的分泌和 PCSK9 的表达^[35], PCSK9 也可反过来增强 ox-LDL 诱导巨噬细胞释放炎症因子, 使用 PCSK9 siRNA 能抑制 ox-LDL 对巨噬细胞的促炎作用。ox-LDL 结合内皮细胞 LOX-1 引起内皮功能障碍^[32], 使内皮表现为促凝特性。内皮细胞上的 LOX-1 还可直接介导血小板黏附^[32]。研究显示 PCSK9 和 LOX-1 可正向调节彼此的表达^[35], 因此, 除了降低血浆 ox-LDL 水平, PCSK9 抑制剂还可通过下调 LOX-1 的表达减轻其促炎症相关性血栓形成的作用。

4.3 Lp(a)

Lp(a) 是氧化磷脂 (oxidized phospholipids, oxPL) 的主要载体, oxPL 通过作用于 TLR-2 激活血小板^[36]。然而 Lp(a) 对血小板功能的直接影响尚存争议。已知多种受体可介导 Lp(a) 的清除, 包括 LDLR、脂蛋白受体相关蛋白 1 和清道夫受体-B1 等, PCSK9 可介导这些受体的降解, 因此使用 PCSK9 抑制剂可显著降低血浆 Lp(a) 水平, 从而减少 oxPL 对血小板的刺激。

4.4 HDL

HDL 可通过非受体依赖的机制促进血小板膜胆固醇的流出^[37]。此外, HDL 与 ApoER2 结合增加了血小板一氧化氮的合成, 上调血小板内环鸟苷酸, 从而抑制血小板聚集^[38]。天然 HDL 和氧化型 HDL 均可结合清道夫受体-B1 影响血小板功能, 且氧化型 HDL 能更有效地抑制胶原、二磷酸腺苷和凝血酶诱导的血小板聚集^[39], PCSK9 抑制剂可能通过升高血浆 HDL 水平间接调节血小板功能。

5 小结与展望

PCSK9 单克隆抗体在降低血浆 LDL-C 水平, 延缓动脉粥样硬化进展和减少心血管事件方面疗效显著。疫苗、类抗体支架蛋白类药物、胆固醇酯转移蛋白抑制剂及 siRNA 等已在动物实验或临床试验中显示了初步疗效, 与单克隆抗体相比, 可能具有价格低廉和给药次数少等优势, 是未来有望应用于临床的 PCSK9 抑制剂。越来越多的证据表明 PCSK9 抑制剂降低心血管事件的作用可能部分归因于其对血小板功能的影响。PCSK9 抑制剂能直接或间接地影响血小板功能, 可能的机制包括抑制 PCSK9 对血小板的作用, 减少血小板 PCSK9 含量, 减少血小板膜胆固醇, 降低 LDL 和 Lp(a)

对血小板活化的促进作用,增强 HDL 对血小板聚集的抑制,减轻巨噬细胞和内皮细胞的促炎症相关血栓形成作用。

阐明 PCSK9 抑制剂对血小板功能的影响可能会拓宽这类药物的适应证,如 PCSK9 抑制剂可作为辅助抗血小板药物用于合并高脂血症和糖尿病等血小板活性升高的代谢性疾病的患者,改善血小板对阿司匹林和氯吡格雷等经典抗血小板药物的高反应性。另外,由于在急性冠脉综合征患者中观察到血浆 PCSK9 水平的升高和 ox-LDL 与血小板结合的增加,PCSK9 抑制剂在缺血性心血管疾病急性期治疗中的潜在作用也是值得研究的方向。

参考文献

- [1] Stoeckenbroek RM, Lambert G, Cariou B, et al. Inhibiting PCSK9—Biology beyond LDL control[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 15(1):52-62.
- [2] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18):1713-1722.
- [3] 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.
- [4] Kastelein JJ, Nissen SE, Rader DJ, et al. Safety and efficacy of LY3015014, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a randomized, placebo-controlled Phase 2 study[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(17):1360-1369.
- [5] Baruch A, Mosesova S, Davis JD, et al. Effects of RG7652, a monoclonal antibody against PCSK9, on LDL-C, LDL-C subfractions, and inflammatory biomarkers in patients at high risk of or with established coronary heart disease (from the phase 2 EQUATOR study)[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(10):1576-1583.
- [6] Crossey E, Amar MJA, Sampson M, et al. A cholesterol-lowering VLP vaccine that targets PCSK9[J]. *Vaccine*, 2015, 33(43):5747-5755.
- [7] Landlinger C, Pouwer MG, Juno C, et al. The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE * 3/Leiden. CETP mice[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32):2499-2507.
- [8] Mitchell T, Chao G, Sitkoff D, et al. Pharmacologic profile of the Adnectin BMS-962476, a small protein biologic alternative to PCSK9 antibodies for low-density lipoprotein lowering[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 350(2):412-424.
- [9] Zhang Y, Eigenbrot C, Zhou L, et al. Identification of a small peptide that inhibits PCSK9 protein binding to the low density lipoprotein receptor[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(2):942-955.
- [10] Schroeder CI, Swedberg JE, Withka JM, et al. Design and synthesis of truncated EGF-A peptides that restore LDL-R recycling in the presence of PCSK9 in vitro[J]. *Chem Biol*, 2014, 21(2):284-294.
- [11] 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.
- [12] Miyosawa K, Watanabe Y, Murakami K, et al. New CETP inhibitor K-312 reduces PCSK9 expression; a potential effect on LDL cholesterol metabolism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 309(2):E177-E190.
- [13] El-Seweid MM, Sarhan Amin R, Hussein Attia H, et al. Dyslipidemia induced inflammatory status, platelet activation and endothelial dysfunction in rabbits: protective role of 10-Dehydrogingerdione[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110:456-464.
- [14] Li S, Zhu CG, Guo YL, et al. The relationship between the plasma PCSK9 levels and platelet indices in patients with stable coronary artery disease[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(1):76-84.
- [15] Pastori D, Nocella C, Farcomeni A, et al. Relationship of PCSK9 and urinary thromboxane excretion to cardiovascular events in patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(12):1455-1462.
- [16] Navarese EP, Kolodziejczak M, Winter MP, 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.
- [17] Camera M, Rossetti L, Barbieri SS, et al. PCSK9 as a positive modulator of platelet activation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(8):952-954.
- [18] Hu D, Yang Y, Peng DQ. Increased sortilin and its independent effect on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in statin-naïve patients with coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227:61-65.
- [19] Almontashiri NA, Vilmundarson RO, Ghasemzadeh N, et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e106294.
- [20] Zhang Y, Liu J, Li S, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression is transiently up-regulated in the acute period of myocardial infarction in rat[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14:192.
- [21] 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.
- [22] Liu Z, Xiang Q, Zhao X, et al. Candidate gene and pathway analyses identifying genetic variations associated with prasugrel pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Thromb Res*, 2019, 173:27-34.
- [23] Rossetti L, Ferri N, Marchiano S, et al. PCSK9 beyond its role in cholesterol homeostasis: co-activator of platelet function[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(suppl):446-447.
- [24] Momtazi-Borojeni AA, Sabouri-Rad S, Gotto AM, et al. PCSK9 and inflammation: a review of experimental and clinical evidence[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2019, 5(4):237-245.
- [25] Cammisotto V, Pastori D, Nocella C, et al. PCSK9 regulates Nox2-mediated platelet activation via CD36 receptor in patients with atrial fibrillation[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(4):296.
- [26] 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.
- [27] Wang N, Tall AR. Cholesterol in platelet biogenesis and activation[J]. *Blood*, 2016, 127(16):1949-1953.
- [28] Panes O, Gonzalez C, Hidalgo P, et al. Platelet tissue factor activity and membrane cholesterol are increased in hypercholesterolemia and normalized by rosuvastatin, but not by atorvastatin[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 257:164-171.
- [29] Akkerman JW. From low-density lipoprotein to platelet activation[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(11):2374-2378.
- [30] Magwenzi S, Woodward C, Wraith KS, et al. Oxidized LDL activates blood platelets through CD36/NOX2-mediated inhibition of the cGMP/protein kinase G signaling cascade[J]. *Blood*, 2015, 125(17):2693-2703.
- [31] Biswas S, Zimman A, Gao D, et al. TLR2 plays a key role in platelet hyperreactivity and accelerated thrombosis associated with hyperlipidemia[J]. *Circ Res*, 2017, 121(8):951-962.
- [32] Xu S, Ogura S, Chen J, et al. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(16):2859-2872.
- [33] Carnevale R, Bartimoccia S, Nocella C, et al. LDL oxidation by platelets propagates platelet activation via an oxidative stress-mediated mechanism[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(1):108-116.

(下转第 25 页)

- off-pump coronary artery bypass grafting; comparative effectiveness analysis with long-term follow-up[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(24): e014204.
- [16] Harskamp RE, Vassiliades TA, Mehta RH, et al. Comparative effectiveness of hybrid coronary revascularization vs coronary artery bypass grafting[J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 221(2): 326-334. e1.
- [17] Leacche M, Byrne JG, Solenkova NS, et al. Comparison of 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting surgery versus hybrid coronary revascularization stratified by SYNTAX and euroSCORE[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(4): 1004-1012.
- [18] Panoulas VF, Colombo A, Margonato A, et al. Hybrid coronary revascularization: promising, but yet to take off[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(1): 85-97.
- [19] Ganyukov V, Kochergin N, Shilov A, et al. Randomized clinical trial of surgical vs. percutaneous vs. hybrid revascularization in multivessel coronary artery disease: residual myocardial ischemia and clinical outcomes at one year—Hybrid coronary REvascularization Versus Stenting or Surgery (HREVS) [J]. *J Interv Cardiol*, 2020, 2020: 5458064.
- [20] Esteves V, Oliveira MAP, Feitosa FS, et al. Late clinical outcomes of myocardial hybrid revascularization versus coronary artery bypass grafting for complex triple-vessel disease: long-term follow-up of the randomized MERGING clinical trial [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, Jan 10. DOI: 10.1002/ccd.28710. Online ahead of print.
- [21] Giambruno V, Jones P, Khaliel F, et al. Hybrid coronary revascularization versus on-pump coronary artery bypass grafting[J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 105(5): 1330-1335.
- [22] Kitahara H, Hirai T, McCrorey M, et al. Hybrid coronary revascularization: midterm outcomes of robotic multivessel bypass and percutaneous interventions [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157(5): 1829-1836. e1.
- [23] Balkhy HH, Kitahara H, Hirai T, et al. Residual SYNTAX score after advanced hybrid robotic totally endoscopic coronary revascularization [J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 109(6): 1826-1832.
- [24] Zhao DX, Leacche M, Balaguer JM, et al. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and 1-stop hybrid revascularization results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(3): 232-241.
- [25] Zhou S, Fang ZR, Xiong H, et al. Effect of one-stop hybrid coronary revascularization on postoperative renal function and bleeding: a comparison study with off-pump coronary artery bypass grafting surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(5): 1511-1516. e1.
- [26] Choi HJ, Kang J, Song H, et al. Comparison of coronary artery bypass graft-first and percutaneous coronary intervention-first approaches for 2-stage hybrid coronary revascularization[J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 50(4): 247-254.
- [27] Bagiella E. Hybrid Coronary Revascularization Trial [EB/OL]. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03089398. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03089398>, assessed September 23, 2019.

收稿日期: 2020-07-04

(上接第 20 页)

- [34] Stellos K, Sauter R, Fahrleitner M, et al. Binding of oxidized low-density lipoprotein on circulating platelets is increased in patients with acute coronary syndromes and induces platelet adhesion to vascular wall in vivo—brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(8): 2017-2020.
- [35] Ding Z, Liu S, Wang X, et al. Cross-talk between LOX-1 and PCSK9 in vascular tissues[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(4): 556-567.
- [36] Biswas S, Xin L, Panigrahi S, et al. Novel phosphatidylethanolamine derivatives accumulate in circulation in hyperlipidemic ApoE^{-/-} mice and activate platelets via TLR2[J]. *Blood*, 2016, 127(21): 2618-2629.
- [37] Calkin AC, Drew BG, Ono A, et al. Reconstituted high-density lipoprotein attenuates platelet function in individuals with type 2 diabetes mellitus by promoting cholesterol efflux[J]. *Circulation*, 2009, 120(21): 2095-2104.
- [38] Riddell DR, Graham A, Owen JS. Apolipoprotein E inhibits platelet aggregation through the L-arginine; nitric oxide pathway. Implications for vascular disease [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(1): 89-95.
- [39] Valiyaveetil M, Kar N, Ashraf MZ, et al. Oxidized high-density lipoprotein inhibits platelet activation and aggregation via scavenger receptor BI[J]. *Blood*, 2008, 111(4): 1962-1971.

收稿日期: 2020-06-06