

· 前沿进展 ·

新型口服抗凝药防治急性静脉血栓栓塞症的研究进展

汪志超, 方宏

【摘要】 急性静脉血栓栓塞症 (AVTE) 发病率较高, 是临床常见的三大致死性血管疾病之一。抗凝治疗是防治 AVTE 的重要措施, 传统抗凝药物包括肠外抗凝药物 (如普通肝素及低分子肝素等) 和维生素 K 拮抗剂, 但其临床应用受限。近年来, 新型口服抗凝药 (NOACs) 防治 AVTE 的有效性和安全性成为临床研究热点之一。本文对 NOACs 在 AVTE 治疗中的作用、NOACs 的分类及其临床推荐方案、特殊情况下 NOACs 的应用、NOACs 的实验室定性和定量分析、逆转 NOACs 相关性出血药物方面的最新研究进展进行综述。

【关键词】 抗凝药; 急性静脉血栓栓塞症; 综述

【中图分类号】 R 619.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.09.002

汪志超, 方宏. 新型口服抗凝药防治急性静脉血栓栓塞症的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (9): 7-12. [www.syxnf.net]

WANG Z C, FANG H. Progress on novel oral anticoagulant in the prevention and treatment of acute venous thromboembolism [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (9): 7-12.

Progress on Novel Oral Anticoagulant in the Prevention and Treatment of Acute Venous Thromboembolism WANG Zhi-chao, FANG Hong

Department of Cardiology, Shanghai Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China

Corresponding author: FANG Hong, E-mail: de_61@163.com

【Abstract】 Acute venous thromboembolism (AVTE) is one of top three Fatal vascular diseases on clinic, with high morbidity. Anticoagulant therapy is one of important measures in preventing and treating venous thromboembolism. In recent years, effectiveness and safety of new oral anticoagulants (NOACs) in the prevention and treatment of AVTE has been one of hot clinical topics. This paper mainly reviewed the latest research progress on treatment outcome, classification, clinical recommendations, application in particular cases, laboratory qualitative and quantitative analysis, related bleeding reversal drugs of NOACs.

【Key words】 Anticoagulant; Acute venous thromboembolism; Review

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 包括深静脉血栓形成和肺血栓栓塞症, 是具有多种危险因素潜在致死性疾病。VTE 发病后 5~10 d 属于急性阶段, 该阶段患者存在病情恶化、血流动力学改变、死亡等风险^[1], 如不及时治疗约 1/3 的患者会死亡。目前, VTE 的治疗方法较多, 但 VTE 仍是导致心血管疾病死亡的主要原因之一。美国每年新发 VTE 约 90 万人, 死亡约 30 万人^[2], 给社会造成巨大的经济损失及精神负担, 故引起临床医生的高度关注。近年来, 新型口服抗凝药 (novel oral anticoagulant, NOACs) 的出现对急性静脉血栓栓塞症 (acute venous thromboembolism, AVTE) 患者的抗凝管理具有重要意义。笔者通过检索既往文献, 对 NOACs 在 AVTE 治疗中的作用、NOACs 的分类及其临床推荐方案、特殊情况下 NOACs 的应用、NOAC 的实验室定性和定量分析、逆转 NOACs 相关性出血药物的最新研究进展进行综述。

1 NOACs 在 AVTE 治疗中的作用

抗凝治疗可预防 AVTE 患者早期死亡、复发或致死性 VTE 的发生, 在 AVTE 治疗中具有重要作用, 尤其是危险分层为低危的 AVTE 患者^[1-2]。传统抗凝药物有肠外抗凝药物 (如普通肝素及低分子肝素等) 和维生素 K 拮抗剂, 但其临床应用存在不足, 故给 VTE 急性期的治疗带来诸多困难^[3]。近年来, NOACs 的出现对 AVTE 患者的抗凝管理具有重要意义。大量临床研究证实, NOACs 的抗凝效果不劣于或优于传统抗凝药物, 且其起效快、剂量固定、出血风险小^[4], 故适合用于治疗 AVTE。目前的研究显示, NOACs 有作为非首选药物的临床因素及禁忌证, NOACs 作为非首选药物的临床因素包括获得性或遗传性易栓症、活动性出血或有其他抗凝禁忌证、活动性肿瘤 (包括再发后转移性肿瘤、治疗时间 >6 个月的肿瘤及基底细胞和鳞状上皮细胞癌)、年龄 <18 岁、妊娠期和哺乳期、采用双联抗血小板聚集治疗、肥胖、前期行溶栓治疗、特殊位置静脉血栓 (如远端血栓, 内脏、颅内静脉血栓)、肾功能不全 [内生肌酐清除率 (CrCl) <25~30 ml/min] 或高风险肾

200065 上海市, 同济大学附属上海市同济医院心内科

通信作者: 方宏, E-mail: de_61@163.com

功能不全、留置腔静脉滤器；NOACs 的禁忌证包括活动性或近期大出血（如胃肠道、中心静脉系统出血）、意识障碍、心力衰竭、血流动力学异常〔心率 > 110 次/min、收缩压 < 100 mm Hg（1 mm Hg = 0.133 kPa）、呼吸频率 > 20 次/min、血氧饱和度 < 90%〕、肝素诱导血小板减少、大面积肺栓塞及髂静脉血栓、血小板计数 < $50 \times 10^9/L$ 、近期手术（< 7 ~ 14 d）、收缩压 > 220 mm Hg 和/或舒张压 > 120 mm Hg 及拟行溶栓治疗^[5-6]，临床医师应充分评估患者具体情况后酌情选择 NOACs 治疗。

2 NOACs 的分类及其临床推荐方案

NOACs 根据作用靶点不同分为直接凝血酶（II a 因子）抑制剂和 Xa 因子抑制剂，直接凝血酶（II a 因子）抑制剂主要包括达比加群（dabigatran），直接 Xa 因子抑制剂主要包括利伐沙班（rivaroxaban）、阿哌沙班（apixaban）和依度沙班（edoxaban）。目前，达比加群、利伐沙班、阿哌沙班及依度沙班治疗 AVTE 已进入或完成了 III 期临床试验^[7]，详见表 1。临床研究显示，NOACs 无需常规监测、起效快、抗凝效果可预测、剂量固定、受食物与药物影响小^[8]，其药理特性见表 2。与传统抗凝药物相比，NOACs 更加安全、有效、使用方便^[9-10]，故得到越来越多的临床医生和相关研究者的青睐和关注，NOACs 的临床应用详见表 3。

2.1 直接凝血酶（II a 因子）抑制剂 凝血因子 II a 在凝血过程中可激活纤维蛋白原和血小板，直接凝血酶（II a 因子）抑制剂可特异性地抑制凝血因子 II a 活性，从而阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白，通过阻断凝血过程的终末步骤而发挥抗凝作用。目前，有两个重要的随机对照试验（RE-COVER 试验和 RE-COVER II 试验）评估了达比加群治疗 VTE 的抗凝效果和出血风险，结果显示，达比加群治疗 VTE 的抗凝效果与华法林相当〔RE-COVER 试验：HR = 1.10，95% CI（0.65，1.84）；RE-COVER II 试验：HR = 1.08，95% CI（0.64，1.80）〕，但达比加群治疗 VTE 的出血风险低于华法林〔RE-COVER 试验：HR = 0.63，95% CI（0.47，0.84）；RE-COVER II 试验：HR = 0.62，95% CI（0.45，0.84）〕，表明达比加群治疗 VTE 的抗凝效果与华法林相当，但安全性优于华法林^[11-12]。

目前，达比加群的临床推荐方案如下：采用达比加群治疗 AVTE 前 5 ~ 10 d 先使用肠外抗凝药物治疗，对 CrCl > 30 ml/min 的 AVTE 患者给予达比加群 150 mg/次，2 次/d；对 CrCl 为 15 ~ 30 ml/min 的 AVTE 患者给予达比加群 75 mg/次，2 次/d；对 CrCl < 15 ml/min 的 AVTE 患者建议慎用达比加群。骨科关节置换术后预防 VTE 时推荐患者术后 1 ~ 4 h 给予达比加群首剂量 110 mg，之后为 220 mg/d；膝关节或股关节术后患者给予达比加群至少治疗 10 d，如条件允许股关节术后患者达比加群治疗时间应延长至 28 ~ 35 d；VTE 二级预防时达比加群使用剂量为 150 mg/次，2 次/d^[13]。

2.2 直接 Xa 因子抑制剂 凝血因子 Xa 是外源性与内源性凝血途径的交汇点，直接 Xa 因子抑制剂可通过选择性地与 Xa 因子活性中心结合而阻止其与底物相互作用，从而阻止 Xa 因

子在磷脂膜表面形成凝血酶原复合物——FXa - FVa - Ca²⁺，阻止凝血酶原转变为凝血酶，进而发挥抗凝作用，且抗凝作用不依赖内源性抗凝血酶^[14]。

2.2.1 利伐沙班

EINSTEIN 等^[15] 研究结果显示，采用利伐沙班治疗者症状性 VTE 复发率低于采用低分子肝素桥接华法林治疗者（2.1% 比 3.0%），而两组患者大出血和临床相关性非大出血事件发生率间无差异。EINSTEIN-DVT 试验和 EINSTEIN-PE 试验中的中国患者亚组分析结果显示，采用利伐沙班单药治疗 AVTE 的临床疗效及安全性与依诺肝素联合华法林标准治疗方案相当^[16]，提示利伐沙班可能成为中国 AVTE 患者新的治疗方案。2016 年，美国胸科医师学会发布的《静脉血栓栓塞症抗凝治疗指南》推荐利伐沙班可作为肠外抗凝药物的替代药物治疗急性肺栓塞^[17]。

目前，利伐沙班的临床推荐方案如下：可作为单药治疗 AVTE，治疗前 3 周剂量为 15 mg/次、2 次/d，之后改为 20 mg/次、1 次/d，疗程 6 ~ 12 个月；预防 VTE 时剂量为 10 mg/次，1 次/d。骨科关节置换术后预防 VTE 时推荐术后 6 ~ 12 h 内给予利伐沙班，使用 35 d；膝关节术后推荐使用 12 d^[16]。但需要注意，当 CrCl 为 30 ~ 50 ml/min 时利伐沙班剂量应减少至 15 mg/d，而 CrCl < 30 ml/min 时建议慎用利伐沙班^[18]。

2.2.2 阿哌沙班

ADVANCE 试验主要评估了阿哌沙班预防膝关节置换术后患者 VTE 的有效性及其安全性，结果显示，阿哌沙班对 VTE 的预防效果与依诺肝素相当〔HR = 1.02，95% CI（0.78，1.32）〕，阿哌沙班和依诺肝素引起的严重出血事件发生率间无差异^[19]。AGNELLI 等^[20] 研究结果显示，阿哌沙班治疗 AVTE 的主要终点事件（再发栓塞及静脉栓塞相关死亡）发生率及大出血和相关非大出血事件发生率均低于传统抗凝药物（依诺肝素桥接华法林），提示阿哌沙班治疗 AVTE 的临床疗效不劣于传统抗凝药物。

目前，阿哌沙班的临床推荐方案如下：可作为单药治疗 AVTE，治疗前 7 d 使用剂量为 10 mg/次、2 次/d，之后改为 5 mg/次、2 次/d；预防 VTE 时使用剂量为 2.5 mg/次、2 次/d，骨科关节置换术后预防 VTE 时于术后 12 ~ 24 h 内给予首剂量 2.5 mg，膝关节置换术后推荐使用 10 ~ 14 d，股关节置换术后推荐使用 32 ~ 38 d^[20-21]。

2.2.3 依度沙班

STARS - E3 试验主要评估了依度沙班和依诺肝素预防膝关节置换术后患者 VTE 的有效性及其安全性，结果显示，主要终点事件发生率分别为 7.4%、13.9%，主要出血事件发生率分别为 1.1%、0.3%，提示依度沙班的抗凝效果优于依诺肝素^[22]。目前，比较依度沙班和华法林治疗 VTE 临床疗效的最大临床试验结果显示，依度沙班治疗 VTE 的临床疗效不劣于华法林，且总体出血风险低于华法林^[23]。

目前，依度沙班的临床推荐方案如下：治疗 AVTE 时先予以低分子肝素皮下注射 7 ~ 10 d，再予以依度沙班 60 mg/次，1 次/d；对于体质量 < 60 kg 或 CrCl 为 30 ~ 50 ml/min 的患者依度沙班使用剂量应减至 30 mg/次，1 次/d；预防用药时依度沙班为 30 mg/次，1 次/d^[22-23]。

表 1 NOACs 治疗 AVTE 的 III 期临床试验

Table 1 Phase III clinical trials for NOACs in treating AVTE

研究名称	设计	例数	研究组 治疗方法	对照组治 疗方法 ^a	疗程 (月)	主要疗效终点 [HR(95% CI)]	P 值	主要安全终点 [HR(95% CI)]	P 值
RE-COVER 试验	随机, 双盲, 非劣效性	2 564	达比加群 150 mg/次, 2 次/d	华法林	6	1.10(0.65, 1.84)	>0.05	0.63(0.47, 0.84)	0.002
RE-COVER II 试验	随机, 双盲, 非劣效性	2 564	达比加群 150 mg/次, 2 次/d	华法林	6	1.08(0.64, 1.80)	>0.05	0.62(0.45, 0.84)	-
EINATEIN-DVT 试验	随机, 双盲, 非劣效性	2 568	治疗前 21 d 利伐沙班 15 mg/次, 2 次/d; 之后 20 mg/次, 1 次/d	华法林	3, 6, 12	0.68(0.44, 1.04)	>0.05	0.97(0.76, 1.22)	0.770
EINATEIN-PE 试验	随机, 双盲, 非劣效性	2 568	治疗前 21 d 利伐沙班 15 mg/次, 2 次/d; 之后 20 mg/次, 1 次/d	华法林	3, 6, 12	1.12(0.75, 1.68)	>0.05	0.90(0.76, 1.07)	0.230
AMPLIFY 试验	随机, 双盲, 非劣效性	3 449	治疗前 7 d 阿哌沙班 10 mg/次, 2 次/d; 之后 5 mg/次, 2 次/d	华法林	6	0.84(0.60, 1.18)	>0.05	0.44(0.36, 0.55)	<0.001
HOUSAKI-VTE 试验	随机, 双盲, 非劣效性	4 832	依度沙班 ^b 60 mg/次或 30 mg/次, 1 次/d	华法林	3~12	0.89(0.70, 1.13)	>0.05	0.81(0.71, 0.94)	0.004

注:^a 为华法林治疗方法, 华法林剂量个体差异较大, 每个患者均需根据国际标准化比值 (INR) 调整华法林用量, 故文献均未提供华法林用量;^b 为体质量 > 60 kg 或内生肌酐清除率 (CrCl) > 50 ml/min 者给予依度沙班 60 mg/次, 体质量 < 60 kg 或 CrCl 为 30 ~ 50 ml/min 者给予依度沙班 30 mg/次; 主要疗效终点是指症状性静脉血栓栓塞症 (VTE) 复发或 VTE 相关死亡, 主要安全终点是指大出血或临床相关出血; “-” 表示无相关数据

表 2 NOACs 的药理特性

Table 2 Pharmacological properties of NOACs

NOACs	前体药	生物 利用度	高峰浓度 时间(h)	t _{1/2} (h)	肾脏清 除率(%)	代谢酶
达比加群	是	3% ~ 7%	1~3	12~17	80	P-糖蛋白
利伐沙班	否	80%	2~4	7~13	66	P-糖蛋白和 CYP3A4
阿哌沙班	否	50%	1~3	8~15	25	P-糖蛋白和 CYP3A4
依度沙班	否	62%	1~3	8~10	35	P-糖蛋白和 CYP3A4

注: NOACs = 新型口服抗凝药, CYP3A4 = 细胞色素 P₄₅₀ 3A4 酶

表 3 NOACs 的临床应用

Table 3 Clinical application of NOACs

NOACs	适应证	治疗 AVTE 的用法用量	是否单用
达比加群	非瓣膜性心房颤动的卒中预防, VTE 的预防和治疗	150 mg/次或 75 mg/次 ^a , 2 次/d	需联合胃肠外抗凝药物治疗 5~10 d
利伐沙班	非瓣膜性心房颤动的卒中预防, VTE 再发的预防与治疗	15 mg/次, 2 次/d, 治疗 3 周; 之后 20 mg/次, 1 次/d	可作为单药, 急性期加量
阿哌沙班	非瓣膜性心房颤动的卒中预防, 膝关节和髋关节置换术	10 mg/次, 2 次/d, 治疗 7 d; 之后 5 mg/次, 1 次/d	可作为单药, 急性期加量
依度沙班	非瓣膜性心房颤动的卒中预防, VTE 的治疗	60 mg/次或 30 mg/次 ^b , 1 次/d	需联合胃肠外抗凝药物治疗 7~10 d

注:^a 为 CrCl > 30 ml/min 时给药剂量为 150 mg/次, CrCl 为 15 ~ 30 ml/min 时给药剂量为 75 mg/次;^b 为体质量 > 60 kg 或 CrCl > 50 ml/min 时给药剂量为 60 mg/次, 体质量 < 60 kg 或 CrCl 为 30 ~ 50 ml/min 时给药剂量为 30 mg/次

3 特殊情况下 NOACs 的应用

3.1 肾功能不全 部分 NOACs 是通过肾脏清除, 对肾功能影响较大, 可增加出血风险, 故肾功能不全患者应慎用或禁用 NOACs。但一项合并分析了 8 个随机对照试验的 Meta 分析结果显示, NOACs 与华法林治疗合并肾功能不全 (CrCl 为 30 ~

50 ml/min) 患者的有效性和安全性无差异, 且临床推荐使用阿哌沙班治疗合并肾功能不全患者, 因阿哌沙班较其他 NOACs 对肾脏的影响更小^[24]。

3.2 妊娠与恶性肿瘤 由于缺乏安全性方面的研究, 妊娠期妇女不建议使用 NOACs^[25]。目前, NOACs 用于预防恶性肿瘤患者 AVTE 的相关研究报道较少。一项 III 期临床试验结果显示, 依度沙班可降低 VTE 复发率^[26]。另一项有关 NOACs 研究的 Meta 分析结果显示, 恶性肿瘤患者采用 NOACs 防治 AVTE 具有方便、安全、有效等优势^[27], 但该研究的入选对象为低危人群, 故所得结果仍存在局限性。

3.3 极端体质量 目前, 有关体质量 > 100 kg 的患者采用 NOACs 预防 AVTE 的研究报道较少。采用剂量相对固定的 NOACs 治疗不同体质量患者的临床疗效无法准确评估, 体质量较大者可能存在抗凝不充分, 体质量较小者可能存在抗凝过度。AMPLIFY 试验的亚组分析结果显示, 与华法林相比, 阿哌沙班治疗极端体质量患者 (体质量 > 100 kg) 更安全^[20]。但目前尚缺乏一种规范的、简便可行的、可靠性较高的实验方法来评价 NOACs 的抗凝效果, 故超重患者有效安全的用药剂量如何把握尚存在争议^[28]。

3.4 围术期或有创操作前后 NOACs 的应用 大型高质量临床试验均证实 NOACs 相较于传统抗凝药物起效快、t_{1/2} 短 (NOACs 达峰时间基本在 1 ~ 4 h^[29]), 能快速发挥抗凝作用, 利于围术期或有创操作前调节凝血功能。临床研究显示, 服用 NOACs 的同时需行手术治疗或无创操作患者, 手术出血风险较低时 (如牙科及皮肤科小手术、眼科治疗或无需取活检的内镜检查) 无需中断 NOACs, 手术出血风险中等时建议根据 CrCl 决定是否停用 NOACs, 手术出血风险较高时必须停用 NOACs, 并确定最后一次服药时间, 如可以拖延手术或无创操作建议利伐沙班至少停药 24 h、达比加群和阿哌沙班至少停药 1 ~ 2 d (CrCl < 50 ml/min 者推荐达比加群停药 3 ~ 5 d); 如需行紧急手术, 临床医生必须严格评估手术出血风险、充分权衡

手术利弊，以确定处理策略；术后应在充分止血、严密监测的基础上尽快使用 NOACs^[30-31]。目前，在我国已上市的 NOACs 包括达比加群和利伐沙班，其适应证均为预防骨科术后静脉血栓形成，如患者不能使用 NOACs，则应考虑采用肠外抗凝药物。

4 NOACs 的实验室定性和定量分析

虽然使用 NOACs 时不推荐行常规凝血功能检查，但患者处于急诊状态（如发生严重出血事件、眼内出血等关键部位出血、血栓栓塞事件、潜在药物过量、急诊手术）时仍需检查凝血功能。众所周知，华法林用药剂量是根据国际标准化比值（international normalized ratio, INR）进行调整，但目前临床上还没有方便可靠的实验室检查指标能准确评估 NOACs 用药剂量与出血风险之间的关系。CONWAY 等^[31] 研究结果显示，检测凝血酶抑制剂或 Xa 因子抑制剂可评估出血风险，但目前主要为商业用途，临床上还不能常规开展。凝血酶原时间（prothrombin time, PT）与利伐沙班浓度呈线性关系，故可作为监测达比加群药效的临床指标；在血药浓度低谷时测量凝血功能，如活化部分凝血活酶时间（active partial thromboplastin time, APTT）或稀释凝血活酶时间（dilute thrombin time, DTT）> 参考范围上限值（ULR）2 倍高度提示达比加群有出血风险，但 APTT 和 DTT 受检测试剂影响，故准确率和可重复操作性不高，且不能定性监测药物抗凝效果，故精确度有限^[32-33]。NOACs 的实验室定性和定量分析详见表 4。

5 逆转 NOACs 相关性出血的药物

NOACs 导致出血是其临床应用受限的一个重要因素，而拮抗剂可快速逆转出血，目前的拮抗剂分为非特异性拮抗剂和特异性拮抗剂，非特异性拮抗剂包括凝血酶原复合物（prothrombin complex concentrate, PCC）、活化的凝血酶原复合物（activated prothrombin complex concentrate, aPCC）、重组活化的 VII 因子（rFVIIa）。PCC 包括 III 因子 PCC 和 IV 因子 PCC，特异性拮抗剂包括 Idarucizumab、andexanet alfa、PER977。

5.1 非特异性拮抗剂 临床研究显示，非特异性拮抗剂的临床疗效存在矛盾^[34]。多项动物实验结果显示，PCC 能有效抑制达比加群相关性出血，但 PCC 无法终止达比加群过量引起的出血^[35-36]。一项以男性作为研究对象的随机双盲试验发现，IV 因子 PCC 不能逆转达比加群对 APTT、ECT 的影响，但可改

善利伐沙班导致的 PT 延长^[37]。另一项单中心研究显示，III 因子 PCC 和 IV 因子 PCC 可在一定程度上逆转利伐沙班的抗凝作用^[38]。目前的研究结果显示，拮抗剂对 Xa 因子抑制剂引起出血的临床疗效优于 II a 因子抑制剂。MARLU 等^[39] 研究结果显示，aPCC 可逆转达比加群、利伐沙班的抗凝作用，且临床疗效优于 PCC 和 rFVIIa。与 PCC 相似，rFVIIa 不仅无法在动物模型上逆转达比加群、利伐沙班相关性出血，人体研究结果也存在不确定性，但其可改善阿哌沙班、利伐沙班等所致部分凝血指标的改变，如 PT、凝固时间延长等。由于临床疗效差于 PCC 和 aPCC，故 rFVIIa 只考虑作为二线用药^[38,40]。

有文献报道，PCC 及 aPCC 或 rFVIIa 是治疗利伐沙班、阿哌沙班、达比加群相关性大出血的有效方法，不推荐用于治疗依度沙班相关性大出血^[41]，但基于目前有限的临床数据，上述药物的止血效果及再栓塞风险尚不明确，需进一步研究证实。

5.2 特异性拮抗剂 目前，有几种特异性拮抗剂正在研制。Idarucizumab 是一种人源化单克隆抗体片段，与凝血酶的亲和力是达比加群的 350 倍，但无促凝和抗凝作用，t_{1/2} 短，可有效逆转达比加群的抗凝作用，尚未发现不良反应，其是目前美国食品药品监督管理局（FDA）批准的唯一可用于临床的 NOACs 特异性拮抗剂^[42]。重整活化凝血因子 X（andexanet alfa、PRT064445、AnnexaTM - A）保留了与 Xa 因子抑制剂的高亲和性，但去除了原有的生物活性，从而逆转 Xa 因子抑制剂的抗凝作用^[43]。I 期和 II 期临床试验显示，andexanet alfa 具有起效快、作用时间长、逆转完全等优点。2015 年一项前瞻性开放性 III 期临床试验显示，andexanet alfa 能治疗 Xa 因子抑制剂所致的急性大出血^[44]，但急诊状态下如何选择合适用药剂量尚缺乏相关研究证据。蛋白结构改变可能影响免疫原性也需要关注。PER977（Aripazine）是一种小的、人工合成的、水溶性、阳离子型分子，以非共价结合的方式抗凝，通过氢键和电荷与电荷间的相互作用而抑制 Xa 因子抑制剂和达比加群等的抗凝作用^[45]。虽然有一些 I、II 期临床试验证实了 PER977 的安全性和有效性，但其临床疗效的证据还有限。GREINACHER 等^[46] 认为 PER977 存在的主要挑战是作用模式尚不清楚和逆转治疗如何监测。

表 4 NOACs 的实验室定性和定量分析
Table 4 Qualitative and quantitative analysis of NOACs in laboratory

NOACs	定性分析指标				定量分析方法 (商业用途)
	PT	APTT	DTT	ECT	
达比加群	能延长 PT, 但灵敏度较低, 结果受检测试剂影响	>2 × ULN 高度提示有出血风险 (在血药浓度低谷时测量); APTT 灵敏度有限, 不适合定量分析出血风险	>200 μg/L 或 >65 s 高度提示有出血风险 (在血药浓度低谷时测量)	>3 × ULN 高度提示有出血风险 (在血药浓度低谷时测量)	凝血酶抑制剂
利伐沙班	能延长 PT, 浓度呈线性相关, 但结果受检测试剂影响	能延长 APPT, 但不适合评估抗凝效果	不能应用	不能应用	Xa 因子抑制剂比色法
阿哌沙班	能延长 PT, 但灵敏度低, 结果受凝血活酶试剂影响	能延长 APPT, 但灵敏度较低, 结果受凝血活酶试剂影响	不能应用	不能应用	Xa 因子抑制剂比色法
依度沙班	能延长 PT, 但与出血风险对应关系不明确	能延长 APPT, 但与出血风险对应关系不明确	不能应用	不能应用	暂无相关试剂

注：PT = 凝血酶原时间，APTT = 活化部分凝血活酶时间，DTT = 稀释凝血酶时间，ECT = 蝰蛇毒凝血时间，ULN = 参考范围上限值

6 小结

NOACs 治疗 AVTE 的临床疗效、安全性及围术期抗凝管理方面均不劣于甚至优于传统抗凝药物,我国已批准将利伐沙班用于 AVTE 的治疗和预防,对于难以规律监测 INR 及因其他原因不适合使用华法林的 AVTE 患者可考虑使用利伐沙班。尽管短期内 NOACs 尚无法取代传统口服抗凝剂,但 NOACs 应用前景十分广阔。随着 NOACs 的进一步研究,更多的临床试验将开展,相关监测、拮抗剂等保护措施将不断完善,未来 AVTE 患者将会从 NOACs 获益更多。

参考文献

- [1] KONSTANTINIDES S V. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (45): 3145 - 3146. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehu393.
- [2] APRINI J A. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism [J]. *Am J Surg*, 2010, 199 (1): S3 - 10. DOI: 10. 1016/j. amjsurg. 2009. 10. 006.
- [3] SINDET - PEDERSEN C, PALLISGAARD J L, OLESEN J B, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants compared to warfarin for extended treatment of venous thromboembolism - a systematic review and meta - analysis [J]. *Thromb Res*, 2015, 136 (4): 732 - 738. DOI: 10. 1016/j. thromres. 2015. 07. 022.
- [4] FINKS S W, TRUJILLO T C, DOBESH P P. Management of Venous Thromboembolism [J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 50 (6): 486 - 501. DOI: 10. 1177/1060028016632785.
- [5] HIRSH J, HULL R D. Treatment of venous thromboembolism [J]. Springer International Publishing, 2014: 717 - 728.
- [6] HILLIS C, CROWTHER M A. Acute phase treatment of VTE: Anticoagulation, including non - vitamin K antagonist oral anticoagulants [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113 (6): 1193 - 1202. DOI: 10. 1160/TH14 - 12 - 1036.
- [7] SCHULMAN S. Advantages and limitations of the new anticoagulants [J]. *J Intern Med*, 2014, 275 (1): 1 - 11. DOI: 10. 1111/joim. 12138.
- [8] FRANCHINI M, MANNUCCI P M. Direct oral anticoagulants and venous thromboembolism [J]. *Eur Respir Rev*, 2016, 25 (141): 295 - 302. DOI: 10. 1183/16000617. 0025 - 2016.
- [9] MADAN S, SHAH S, DALE P, et al. Use of novel oral anticoagulant agents in venous thromboembolism [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2016, 6 (6): 570 - 581. DOI: 10. 21037/cdt. 2016. 11. 17.
- [10] TUN N M, OO T H. Prevention and treatment of venous thromboembolism with new oral anticoagulants: a practical update for clinicians [J]. *Thrombosis*, 2013: 183616. DOI: 10. 1155/2013/183616.
- [11] SCHULMAN S, KAKKAR A K, GOLDBERGER S Z, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis [J]. *Circulation*, 2014, 129 (7): 764 - 772. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 113. 004450.
- [12] SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR A K, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (24): 2342 - 2352. DOI: 10. 1056/NEJMoa0906598.
- [13] WELLS P S, FORGIE M A, RODGER M A. Therapies for venous thromboembolism - reply [J]. *JAMA*, 2014, 311 (24): 2543 - 2544. DOI: 10. 1001/jama. 2014. 6123.
- [14] ROMUALDI E, AGENO W. Investigational factor Xa inhibitors for thrombosis and acute coronary syndromes [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, 20 (4): 495 - 505. DOI: 10. 1517/13543784. 2011. 562190.
- [15] EINSTEIN INVESTIGATORS, BAUERSACHS R, BERKOWITZ S D, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (26): 2499 - 2510. DOI: 10. 1056/NEJMoa1007903.
- [16] WANG Y, WANG C, CHEN Z, et al. Rivaroxaban for the treatment of symptomatic deep - vein thrombosis and pulmonary embolism in Chinese patients: a subgroup analysis of the EINSTEIN DVT and PE studies [J]. *Thromb J*, 2013, 11 (1): 25. DOI: 10. 1186/1477 - 9560 - 11 - 25.
- [17] KEARON C, AKL E A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report [J]. *Chest*, 2016, 149 (2): 315 - 352. DOI: 10. 1016/j. chest. 2015. 11. 026.
- [18] ROMUALDI E, AGENO W. Investigational factor Xa inhibitors for thrombosis and acute coronary syndromes [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, 20 (4): 495 - 505. DOI: 10. 1517/13543784. 2011. 562190.
- [19] LASSEN M R, RASKOB G E, GALLUS A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (6): 594 - 604. DOI: 10. 1056/NEJMoa0810773.
- [20] AGNELLI G, BULLER H R, COHEN A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (9): 799 - 808. DOI: 10. 1056/NEJMoa1302507.
- [21] LASSEN M R, GALLUS A, RASKOB G E, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (26): 2487 - 2498. DOI: 10. 1056/NEJMoa1006885.
- [22] FUJI T, WANG C J, FUJITA S, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E - 3 trial [J]. *Thromb Res*, 2014, 134 (6): 1198 - 1204. DOI: 10. 1016/j. thromres. 2014. 09. 011.
- [23] HOKUSAI - VTE INVESTIGATORS, BÜLLER H R, DÉCOUSUS H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (15): 1406 - 1415. DOI: 10. 1056/NEJMoa1306638.
- [24] HAREL Z, SHOLZBERG M, SHAH P S, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25 (3): 431 - 442. DOI: 10. 1681/ASN. 2013040361.
- [25] ARMSTRONG E M, BELLONE J M, HORNSBYL B, et al. Pregnancy - Related Venous Thromboembolism [J]. *J Pharm Pract*, 2014, 27 (3): 243 - 252. DOI: 10.

- 1177/0897190014530425.
- [26] EINSTEIN – PE INVESTIGATORS, BÜLLER H R, PRINS M H, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (14): 1287 – 1297. DOI: 10. 1056/NEJMoal113572.
- [27] VEDOVATI M C, GERMINI F, AQNELLI G, et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta – analysis [J]. *Chest*, 2015, 147 (2): 475 – 483. DOI: 10. 1378/chest. 14 – 0402.
- [28] CUKER A, SIEGAL D M, CROWTHER M A, et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non – vitamin K oral anticoagulants [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (11): 1128 – 1139. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2014. 05. 065.
- [29] FINKS S W, TRUJILLO T C, DOBESH P P. Management of Venous Thromboembolism; Recent Advances in Oral Anticoagulation Therapy [J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 50 (6): 486 – 501. DOI: 10. 1177/1060028016632785.
- [30] RAVAL A N, CIGARROA J E, CHUNG M K, et al. Management of Patients on Non – Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135 (7): e604 – 633. DOI: 10. 1161/CIR. 000000000000477.
- [31] CONWAY S E, HWANG A Y, PONTE C D, et al. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know [J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37 (2): 236 – 248. DOI: 10. 1002/phar. 1884.
- [32] HAWES E M, DEAL A M, FUNK – ADCOCK D, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran; a crosssectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11 (8): 1493 – 1502. DOI: 10. 1111/jth. 12308.
- [33] SAMAMA M M, CONTANT G, SPIRO T E, et al. Laboratory assessment of rivaroxaban; a review [J]. *Thromb J*, 2013, 11 (1): 11. DOI: 10. 1186/1477 – 9560 – 11 – 11.
- [34] DICKNEITE G, HOFFMAN M. Reversing the new oral anticoagulants with prothrombin complex concentrates (PCCs): what is the evidence [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111 (2): 189 – 198. DOI: 10. 1160/TH13 – 05 – 0431.
- [35] ZHOU W, SCHWARTING S, ILLANES S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran [J]. *Stroke*, 2011, 42 (12): 3594 – 3599. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 111. 624650.
- [36] PRAGST I, ZEITLER S H, DOERR B, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10 (9): 1841 – 1848. DOI: 10. 1111/j. 1538 – 7836. 2012. 04859. x.
- [37] EERENBERG E S, KAMPHUISEN P W, SIJPKENS M K, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo – controlled, crossover study in healthy subjects [J]. *Circulation*, 2011, 124 (14): 1573 – 1579. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 111. 029017.
- [38] BROWN K S, WICKREMASINGHA P, PARASRAMPURIA D A, et al. The impact of prothrombin complex concentrate on the coagulopathy effects of edoxaban [J]. *JACC*, 2014, 63: A2095.
- [39] MARLU R, HODAJ E, PARIS A, et al. Effect of non – specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban; a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108: 217 – 224.
- [40] LEE F M, CHAN A K, LAU K K, et al. Reversal of new, factor – specific oral anticoagulants by rFVIIa, prothrombin complex concentrate and activated prothrombin complex concentrate: a review of animal and human studies [J]. *Thromb Res*, 2014, 133 (5): 705 – 713. DOI: 10. 1016/j. thromres. 2014. 01. 031.
- [41] CUKER A. Laboratory measurement of the nonvitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41 (2): 241 – 247. DOI: 10. 1007/s11239 – 015 – 1282 – 7.
- [42] SCHIELE F, VAN RYN J, CANADA K, et al. A specific antidote for dabigatran; functional and structural characterization [J]. *Blood*, 2013, 121 (18): 3554 – 3562. DOI: 10. 1182/blood – 2012 – 11 – 468207.
- [43] LU G, DEGUZMAN F R, HOLLENBACH S J, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa [J]. *Nat Med*, 2013, 19 (4): 446 – 451. DOI: 10. 1038/nm. 3102.
- [44] CROWTHER M, GOLD A, LU G, et al. ANNEXA™ – A PART 2: A phase 3 randomized, double – blind, placebo – controlled trial, demonstrating sustained reversal of apixabaninduced anticoagulation in older subjects by andexanet alfa (PRT064445), a universal antidote for factor Xa (FXa) inhibitors [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13 (Suppl 2): 84.
- [45] LAULICHT B, BAKHRU S, LEE C, et al. Small molecule antidote for anticoagulants [J]. *Circulation*, 2012, 126: 10021.
- [46] GREINACHER A, THIELE T, SELLENG K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113 (5): 931 – 942. DOI: 10. 1160/TH14 – 11 – 0982.

(收稿日期: 2017 – 06 – 25; 修回日期: 2017 – 09 – 18)

(本文编辑: 谢武英)