

· 专家论坛 ·



专家简介: 彭礼飞, 教授, 博士研究生导师, 博士后合作导师, 荣获“南粤优秀教师”称号, 为广东省高校“千百十工程”省级培养对象。就职于广东医科大学, 主要研究领域: 抗凝、抗心肌缺血再灌注损伤、抗脑缺血再灌注损伤相关新药研发。主持完成国家自然科学基金面上项目1项、广东省新药创制重大科技专项1项、广东省自然科学基金重点项目1项、省市共建重点项目1项, 省级其它项目及市厅级重点项目6项。以第一发明人获授权发明专利13项, 其中欧洲发明专利和美国发明专利各1项。发表论文50多篇, 其中SCI论文10余篇。

静脉血栓栓塞症抗凝靶点的研究现状与前景

崔咏诗¹, 邓莉², 彭礼飞²



扫描二维码
查看更多

【摘要】 静脉血栓栓塞症(VTE)包括深静脉血栓形成(DVT)和肺血栓栓塞症(PTE), 其是住院患者非预期死亡的重要原因, 已构成医疗质量和患者安全的潜在风险, 且近10年来其造成的疾病负担逐年增加。目前, 抗凝治疗是防治VTE的关键措施, 尽管直接口服抗凝药(DOACs)较传统抗凝药更有效、安全且便利, 但仍无法平衡治疗期间的抗栓与出血风险, 故寻找更安全的抗凝靶点是VTE抗凝药研发的重点。本文以抗凝靶点为切入点总结了VTE抗凝药的研究现状, 即凝血酶和凝血因子Xa抑制剂虽已广泛用于临床, 但适用人群受限, 组织因子/凝血因子VIIa复合物、凝血因子VIIIa及凝血因子IXa抑制剂存在出血风险, 凝血因子Va、凝血因子XIIIa及凝血因子XIIa抑制剂的抗栓效果仍有待进一步评估, 凝血因子XIa可能是当前最有希望的抗凝靶点之一。

【关键词】 静脉血栓栓塞; 抗凝药; 凝血因子; 综述

【中图分类号】 R 619.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.109

Research Status and Prospect of Anticoagulants Targets for Venous Thromboembolism CUI Yongshi¹, DENG Li², PENG Lifen²

1.School of Medical Technology, Guangdong Medical University, Dongguan 523000, China

2.Department of Parasitology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China

Corresponding author: DENG Li, E-mail: dengli@gdmu.edu.cn; PENG Lifen, E-mail: lifpeng@hotmail.com

【Abstract】 Venous thromboembolism (VTE), including deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism (PTE), is an important cause of unexpected death in hospitalized patients. It has become a potential risk to medical quality and patient safety, and its disease burden has increased year by year in the past 10 years. At present, anticoagulant therapy is the key measure to prevent and treat VTE. Although direct oral anticoagulants (DOACs) are more effective, safe and convenient than traditional anticoagulants, they still cannot balance the antithrombotic and risk of bleeding during the treatment. Therefore, finding safer anticoagulant targets is the focus of VTE anticoagulant drug development. In this paper, the research status of VTE anticoagulants is summarized from the perspective of anticoagulant targets. Although thrombin and factor Xa inhibitors have been widely used in clinical practice, but their application groups are limited. Tissue factor/factor VIIa compound, factor VIIIa and factor IXa inhibitors have the bleeding risk. The antithrombotic effects of factor Va, factor XIIIa and factor XIIa inhibitors still need to be further evaluated. Factor XIa may be one of the most promising anticoagulant targets.

【Key words】 Venous thromboembolism; Anticoagulants; Coagulation factors; Review

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(31101639); 广东省科技发展专项资金项目(2017A010105022)

作者单位: 1.523000广东省东莞市, 广东医科大学医学技术学院 2.524023广东省湛江市, 广东医科大学寄生虫学教研室

通信作者: 邓莉, E-mail: dengli@gdmu.edu.cn 彭礼飞, E-mail: lifpeng@hotmail.com

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 包括深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 和肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE)。有研究者对2007—2016年我国90家医院的数据进行分析发现, 10年来我国VTE的住院率从3.2/10万上升到17.5/10万; 其中DVT住院率从2.0/10万上升到10.5/10万, PTE住院率从1.2/10万上升到7.1/10万^[1]。一项覆盖全球1/3以上人口的调查研究显示, PTE的每年年龄标化死亡率为(0~24)/10万^[2]。在世界范围内, VTE是导致患者死亡的第三位血管疾病, 故有效防控VTE非常必要。目前研究表明, VTE的发病机制包括血液高凝、血流迟缓、血管壁损伤及促凝因子过度表达等^[3], 其主要预防和治疗手段是抗凝治疗, 但目前的抗凝药均存在出血风险, 故寻找安全、有效的抗凝靶点是VTE抗凝治疗领域的研究重点。本文以抗凝靶点为切入点, 主要综述了抗凝机制、抗凝靶点及其靶向药物, 总结了VTE抗凝药的研究现状, 以期能为抗凝药的研发提供参考。

1 抗凝机制

凝血级联反应是一系列凝血因子按一定次序被先后激活的过程, 故抗凝药可通过干扰凝血级联反应中各个凝血因子的功能而发挥作用, 具体包括靶向组织因子 (tissue factor, TF)/凝血因子VII (factor VII, FVII) a复合物或凝血因子XII (factor XII, FXII) a而阻断凝血级联反应的启动, 抑制凝血因子XI (factor XI, FXI) a、凝血因子IX (factor IX, FIX) a和凝血因子X (factor X, FX) a或FIXa和FXa的辅因子〔凝血因子VIII (factor VIII, FVIII) a和凝血因子V (factor V, FV) a〕而阻断通路活化, 此外抗凝药还可将凝血酶作为靶点直接抑制纤维蛋白的生成, 又或者通过抑制凝血因子XIII (factor XIII, FXIII) a而降低纤维蛋白的稳定性及改变血栓大小。凝血级联反应过程见图1。

2 抗凝靶点及其靶向药物

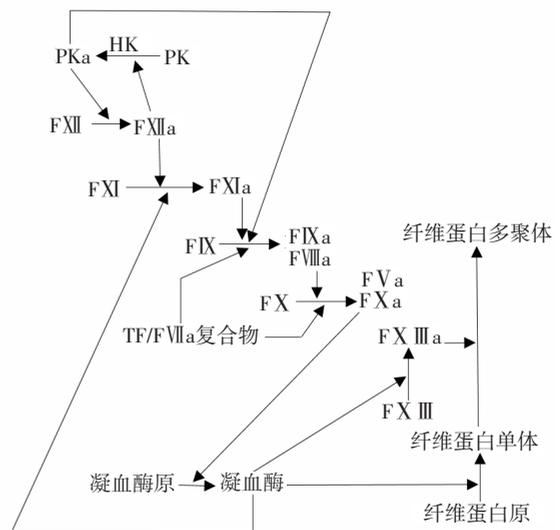
2.1 凝血酶、FXa及其靶向药物

2.1.1 凝血酶、FXa 凝血酶是血液凝固的最终效应器, 其可将可溶性纤维蛋白原转化为纤维蛋白单体。研究表明, 凝血酶与纤维蛋白网络密切相关, 随着凝血酶水平升高, 机体会形成更薄、更致密的纤维蛋白网络, 从而降低血栓的渗透性^[4]。因此, 凝血酶是负责生理性纤维蛋白凝块形成的关键酶, 在静脉血栓形成过程中具有重要作用。FXa为凝血酶生成的限制因子, 与直接凝血酶抑制剂不同, FXa抑制剂不会阻断凝血酶介导的蛋白C活化^[5]。MAYER等^[6]研究发现, FXa抑制剂对止血的影响可能小于直接凝血酶抑制剂。因此, 抑制FXa可能较抑制凝血酶能更有效且安全地减少血栓形成。

2.1.2 直接口服抗凝药 (direct oral anticoagulants, DOACs) 以FXa或凝血酶为单靶点的DOACs属于新

专家说:

近10年来我国静脉血栓栓塞症 (VTE) 的防治虽然取得了显著成效, 但VTE疾病负担逐年增加, VTE的预防严重不足, 其防治形势依然严峻。从临床角度分析, 关于VTE的抗凝治疗仍有以下问题困扰着临床医师: (1) 对于出血风险高的VTE患者缺乏安全、有效的抗凝药; (2) 对于不同诱因导致的VTE缺乏个体化及针对性的抗凝药。而本文以抗凝因子作为切入点, 系统地梳理了各抗凝靶点及其靶向药物的研究现状, 并总结了各抗凝靶点的优势和劣势, 这对VTE患者精准抗凝治疗策略的制定具有较高的参考价值, 对抗凝药的研发也具有重要的借鉴作用。



注: PKa=血浆激肽释放酶, HK=高分子量激肽原, PK=前激肽释放酶, FVII=凝血因子VII, FXI=凝血因子XI, FIX=凝血因子IX, FVIII=凝血因子VIII, FX=凝血因子X, FV=凝血因子V, TF=组织因子, FVIIa=凝血因子VIIa, FXIII=凝血因子XIII

图1 凝血级联反应过程
Figure 1 Coagulation cascade reaction process

型抗凝药, 其包括抑制凝血酶的达比加群酯和抑制FXa的利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班、贝曲沙班, 其不需要监测凝血功能和调整用药剂量, 故近年来其逐步取代传统抗凝药并成为VTE预防和治疗的方案^[7]。研究表明, DOACs的 $t_{1/2}$ 较短, 出血风险较低, 可采取停药、局部压迫止血等方式控制非致命性出血^[8]。此外, DOACs的逆转剂可治疗致命性出血, 如单克隆抗体片段idarucizumab可特异性地逆转达比加群酯的抗凝作用^[9], 重组人FXa的非活性形式——Andexanet alfa对采用FXa抑制剂治疗后发生急性大出血的患者具有良好的止血效果^[10]。尽管DOACs在一定程度上克服了传统抗凝药的出血劣势, 但其是小分子, 可自由通过胎盘, 故应用于病情复杂的患者时仍存在局限性, 如有研究报告, 新生儿出生缺陷可能与母亲使用DOACs有关^[11]。

此外,有研究表明,在慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者中使用维生素K拮抗剂治疗和使用DOACs治疗的出血率相当,但使用DOACs治疗的患者血栓发生率更高^[12]。

综上,随着DOACs特异性逆转剂的出现,DOACs正在逐步取代传统抗凝药,其治疗效果虽较好,但适用人群有限。因此,以FXa或凝血酶为靶标的抗凝药可能会被其他更安全的抗凝药所替代。

2.2 TF/FVIIa复合物及其靶向药物

2.2.1 TF/FVIIa复合物

血管损伤时,TF暴露于流动的血液中与FVII形成复合物,进而成为外源性凝血的启动器,故TF/FVIIa复合物在止血中发挥着重要作用^[13]。研究表明,一个TF可以产生92 000个凝血酶分子和超过200 000个纤维蛋白单体^[14],即TF/FVIIa复合物启动凝血级联反应后会使得下游凝血因子扩增数千倍,故理论上抑制TF/FVIIa复合物的抗凝药可能较抑制下游凝血因子的抗凝药更具有优势。

2.2.2 重组线虫抗凝蛋白c2 (recombinant nematode anticoagulant protein c2, rNAPc2)

rNAPc2是从犬钩虫中分离出的TF/FVIIa复合物抑制剂,其在全膝关节置换术后预防VTE的临床试验中展现出比低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)更好的抗栓效果^[15]。但另一项临床试验表明,非ST段抬高型急性冠脉综合征患者接受rNAPc2治疗后96 h内行冠状动脉旁路移植术后大出血发生率升高^[16]。研究表明,TF在重要器官如脑、肺脏和心脏中特异性高表达^[17],研究者可能担心抑制TF/FVIIa复合物会导致重要器官出血,故靶向TF/FVIIa复合物的抗凝药的研发趋势降低。但近年研究发现,TF/FVIIa可能为病毒介导的高凝状态疾病提供新的治疗靶点,如一项II期临床试验表明,rNAPc2可通过抗凝和非抗凝机制降低COVID-19住院患者的静脉血栓形成发生率^[18],但该临床试验结果尚未公开发表,故rNAPc2在COVID-19住院患者中的作用尚未知。炎症反应和VTE之间存在因果关系,内皮细胞、血小板和白细胞活化后可引发炎症反应,随后形成微粒并通过诱导TF而触发凝血系统^[19]。但目前抗炎治疗并未被纳入VTE的治疗方案,这或许可以解释抗凝药无法完全预防血栓形成的原因。

综上,选择性靶向TF/FVIIa复合物的抗凝药的抗凝效果较好,但同时也存在不可避免的出血风险,鉴于rNAPc2具有抗凝和抗炎的双重作用^[20],其可有效减轻血栓炎症反应,这为VTE的治疗提供了新思路。因此,未来仍需要确定rNAPc2的安全剂量以降低抑制TF/FVIIa复合物可能带来的出血风险。

2.3 FVIIIa、FIXa及其靶向药物

2.3.1 FVIIIa、FIXa

细胞凝血模型研究表明,凝血发生在各凝血因子启动、扩增和传播的三个重叠步骤中,其

中FIXa能从承载TF的细胞中扩散到血小板,其与FVIIIa结合后可加速FVa/FXa复合物的生成,从而使凝血酶暴发性生成,故FIXa是启动凝血机制的关键因子^[21]。VISSER等^[22]研究发现,在凝血级联反应中还存在独立于FXI的FIX激活途径,即FXII活化后可以通过血浆激肽释放酶(plasma kallikrein, PKa)直接激活FIX,进而生成凝血酶。HEIKAL等^[23]研究表明, FIX活性与VTE发生风险相关, FIX活性每增加1%, VTE发生风险增加5.8%。FVIII作为FIX的辅因子,在FX激活中其可提高FIXa的催化效率,从而有助于生理性止血,但其水平或活性升高与VTE发生风险增加相关。研究表明, F8基因近端存在的23.4 kb的串联重复可导致FVIII水平升高,这是VTE的遗传性危险因素之一^[24], FVIII活性升高增加了患者首发VTE的风险^[25], 血浆FVIII活性>2 000 U/L与DVT复发相关^[26]。但血友病患者出血风险与FIX、FVIII水平密切相关^[27], 故部分抑制FVIIIa和FIXa以降低出血风险或许是研发新抗凝药的可行策略。

2.3.2 FIX脂质纳米粒子 (lipid nanoparticle, LNP) - siRNA、Mab-LE2E9Q及TTP889

METZGER等^[28]将FIX siRNAs包裹在LNP中并注射给大鼠,以沉默肝脏FIX mRNA,结果显示,大鼠血浆FIX活性降低,血栓形成减少,且角质层出血时间未延长。JACQUEMIN等^[29]研究发现,一种人单克隆抗体Mab-LE2E9Q可适度抑制FVIII活性,同时降低狒狒静脉血栓形成发生率,且无出血趋势。上述临床前研究似乎支持FVIIIa和FIXa是有吸引力的抗凝靶点,但其又不适用于血友病A和血友病B患者。首先,血友病A和血友病B患者具有明显的出血倾向,不恰当地抑制FVIIIa和FIXa极可能导致患者出现出血症状;其次,即使血友病患者血液处于低凝状态,也不能阻止血栓形成,甚至与一般人群相比,该类患者DVT发生率略高^[30-31]。FIXa抑制剂TTP889是一种口服小分子化合物,其抗栓作用已在动物动静脉分流血栓模型中得到证实^[32],但临床试验发现,给予TTP889(300 mg/d)仅可部分抑制FIXa,仍不能有效预防患者髋部骨折术后VTE的发生^[33],可见动物实验结果不能直接推广到人类,故靶向FIXa对人体的抗栓效果尚不可知。

综上,尽管诸多证据表明人类血浆FIX和FVIII水平升高与VTE存在关联,但以FVIIIa或FIXa为靶点的抗凝药存在出血和抗栓作用无效的可能,故仍需要更多的临床试验来确定以FVIIIa或FIXa为抗凝靶点的可行性。

2.4 FVa及其靶向药物

2.4.1 FVa

在FVa/FXa复合物中,FVa是FXa的必需辅因子,其可以调节凝血酶原酶复合物的催化活性,并以比蛋白酶低很多的浓度存在于血液循环中,这似乎使FVa成为一个有希望的抗凝靶点。但FV除了具有促凝血作用外,还具有抗凝辅因子作用,其与蛋白S和活

化蛋白C协同作用可介导FVIIIa的失活^[34]。因此,在人体中直接抑制FVa可能使天然抗凝剂活化蛋白C失去靶点,进而无法发挥抗栓作用。

2.4.2 T18.3 SOULE等^[35]分离了一种RNA适配体——T18.3,在体外实验中,其对正常人的血浆和COVID-19患者的高凝血浆均表现出有效的抗凝作用,分析其抗凝机制可能为:通过破坏FV/FVa的膜对接而中断蛋白质-膜的相互作用,从而实现抗凝作用,这克服了凝血辅因子缺乏活性位点的难题。

综上,尽管FVa抑制剂在体外实验中展现出良好的抗凝作用,但鉴于其也在抗凝途径中发挥作用,故T18.3是否在体内具有活性仍需进一步探究。

2.5 FXⅢa及其靶向药物

2.5.1 FXⅢa 血浆中FXⅢ在凝血酶的作用下可转化为具有活性的谷氨酰胺转氨酶(FXⅢa),其可以交联纤维蛋白 γ 链和 α 链以稳定纤维蛋白,促进红细胞滞留,同时将抗纤溶蛋白(如 α 2抗纤溶酶)与纤维蛋白交联,以保护血栓免受纤溶系统的生化降解^[36]。研究表明,止血需要收缩血凝块,而收缩后的血凝块外部富含纤维蛋白和血小板,血凝块核心存在紧密堆积、扭曲的红细胞,这些红细胞被压缩成多面体,在损伤血管中形成几乎不透水的屏障,同时使纤维蛋白溶解延迟^[37]。血栓中红细胞与FXⅢ的变化相关,研究表明,FXⅢ-A Val34Leu基因多态性可通过减少血栓中的红细胞滞留而减少血栓形成,从而预防静脉血栓形成^[38]。动物实验也证实了上述观点,如ALEMAN等^[39]研究发现,在下腔静脉结扎模型小鼠中,与野生型小鼠相比,F13a^{-/-}小鼠在血凝块收缩过程中红细胞滞留减少,进而产生红细胞含量较低的小血栓,而对于FXⅢ缺陷患者血凝块中红细胞减少可通过增加FXⅢ来纠正,表明FXⅢa可以通过改变血栓中的红细胞含量而改变血栓组成及大小,这也使其成为潜在的防治VTE的抗凝靶点。KATTULA等^[40]进一步研究发现,降低整体FXⅢ水平不会影响凝血酶生成和血小板收缩,且在小鼠静脉血栓模型中,部分降低血浆FXⅢ可以缩小血栓,而在隐静脉出血模型中未发现出血的不良后果,可见通过部分抑制FXⅢ而防治VTE具有安全性和有效性,其不会干扰纤维蛋白的正常生成,故不会影响机体的正常止血功能,这也是抑制其他凝血因子无法实现的优势。鉴于FXⅢa在血栓稳定性中的重要作用,FXⅢa抑制剂或许能通过降低血栓稳定性和促进血栓溶解而减少VTE的后遗症。从另外一个角度看,血栓从静脉壁脱落会导致DVT最严重的并发症——PTE,故补充FXⅢ也是稳定血栓、减少栓塞的治疗方法。SHAYA等^[41]通过小鼠静脉血栓稳定性模型发现,FXⅢ补充剂单独使用或与抗凝药联合使用可稳定DVT并降低栓子脱落造成

的PTE风险。

2.5.2 ZED3197 在抗凝药研发方面,ZED3197可选择性抑制人FXⅢa;在兔静脉淤积与再灌注模型中,在不延长出血时间的情况下,ZED3197可有效减轻血凝块重量,促进血流恢复,但其存在 $t_{1/2}$ 较短的缺点^[42]。

综上,FXⅢa抑制剂可通过减少血栓中的红细胞滞留而降低静脉血栓形成发生率,FXⅢa定位于凝血级联反应的下游,可允许凝血酶的正常生成,故理论上会降低抗凝治疗中的出血风险。但目前还没有FXⅢa抑制剂进入临床试验阶段,FXⅢa是否是防治人类VTE的理想靶点还有待探究。

2.6 FXIa、FXIIa及其靶向药物

2.6.1 FXIa、FXIIa 接触系统(contact system, CS)由FXII、血浆前激肽释放酶(prekallikrein, PK)和高分子量激肽原(high-molecular weight kininogen, HK)组成,其是内源性凝血机制的启动器。近年研究表明,CS具有血栓形成前的炎症递质作用,一些潜在的触发因素如活化血小板释放的多聚磷酸盐能促进FXII的活化,随后PKa裂解HK并促进血管活性肽缓激肽的释放^[43]。由FXIIa激活的FXI形成了CS和内源性凝血之间的直接连接,而凝血酶通过反馈激活FXI使血凝块过度生成,从而诱发病理性血栓形成。有流行病学调查显示,多数遗传性FXI缺乏症患者无出血症状或出血症状轻微^[44],同时FXI缺乏还与VTE发病率降低有关^[45]。相反,随着FXI水平升高,DVT的栓子可能不稳定,进而造成致命性PTE^[46]。而FXII与VTE之间的关系却存在一定争议。既往研究发现,有VTE病史的患者FXII水平较健康人群降低^[47];但近年又有研究发现,FXII缺乏与静脉血栓发生风险增加无关^[48],且FXII缺乏症患者即使经历手术也无出血倾向^[49]。由此可见,FXII和FXI在血栓形成中的作用比其止血作用更明显,动物实验也证明了这一观点。AY等^[50]研究发现,FXI^{-/-}小鼠与野生型小鼠在断尾出血模型中的出血时间和腹壁出血模型中的出血量比较无统计学差异,但在隐静脉出血模型中,FXI^{-/-}小鼠表现出轻微的止血功能受损。RENNÉ等^[51]研究发现,在致死性PTE模型中,FXII^{-/-}小鼠较野生型小鼠幸存数量多,但FXII^{-/-}小鼠与野生型小鼠在断尾出血模型中的出血时间比较无统计学差异。

2.6.2 rFasxiator_{N17R.L19E}、ALN-F12、osocimab、Milvexian及Asundexian CHNG等^[52]研究发现,从带状金环蛇毒液中分离出的FXIa抑制剂rFasxiator_{N17R.L19E}在小鼠静脉血栓模型中以10 mg/kg皮下注射时的效果、出血量及出血时间与LMWH相似。LIU等^[53]研究发现,以肝脏FXII为靶点的药物(ALN-F12)在没有出血风险的情况下可剂量依赖性地减少小鼠的静脉血栓。FXIa抑制剂在临床试验中已取得重大进展,如一种抑制FXIa

的单克隆抗体osocimab的第2阶段随机临床试验表明, osocimab预防膝关节置换术后VTE的效果优于依诺肝素^[54]; 接受膝关节置换术的患者口服Milvexian后可有效预防VTE, 且出血风险较低^[55]; 与标准剂量阿哌沙班相比, 采用Asundexian (20 mg/d或50 mg/d) 治疗的心房颤动患者出血发生率较低^[56]。另外一项临床试验表明, Asundexian、阿司匹林与P2Y12抑制剂联合用于急性心肌梗死患者二级预防时, 不会增加出血风险^[57]。

综上, 从出血风险考虑, 除FⅩⅡ外, 靶向其他凝血因子后需要止血治疗, 故FⅩⅡ可能是较FⅩⅠ更安全的抗凝靶点。但目前靶向FⅩⅠa抗凝药的研发比靶向FⅩⅡa抗凝药的研发多, 这可能与循证医学证据支持FⅩⅠ在血栓形成中的作用较FⅩⅡ更强有关。此外, 靶向FⅩⅡa时, 由TF/FⅦa复合物启动的外源性凝血系统生成的凝血酶仍会激活FⅩⅠ, 从而使抑制FⅩⅡa变得无效^[58]。总之, FⅩⅠa可能是目前研发理想抗凝药最有希望的抗凝靶点。

3 小结与前景

DOACs的问世是抗凝治疗史上的一个重要的里程碑。对于研发者, 针对凝血因子靶标研发安全、有效的抗凝药仍是当前的热点。近年来, 凝血因子功能缺失基因敲除小鼠和凝血因子先天性缺乏人群研究揭示了凝血因子对生存的重要性, 如在动物实验中, TF、FⅦ、FⅤ、FⅩ和凝血酶原缺失小鼠在胚胎发育时期或出生后不久普遍死亡^[59-63], FⅧ、FⅨ及FⅩⅢ缺失小鼠尽管能存活, 但在出血试验中存在明显的止血功能受损现象^[40, 64-65], FⅩⅠ缺失小鼠仅有轻微的止血功能受损, FⅩⅡ缺失小鼠止血功能正常^[50-51]。在人群中, FⅧ、FⅨ缺乏可导致常见的出血性疾病如血友病A和血友病B, 凝血酶原、FⅦ、FⅤ、FⅩ、FⅩⅢ缺乏患者较罕见, TF缺乏患者尚未见报道^[66]; FⅩⅠ和FⅩⅡ缺乏患者虽然罕见, 但其出血症状轻微甚至没有出血^[67-68]。

综上所述, 凝血酶和FⅩa抑制剂虽已广泛用于临床, 但适用人群有限, TF/FⅦa复合物、FⅧa及FⅨa抑制剂存在出血风险, FⅤa、FⅩⅢa、FⅩⅡa抑制剂的抗栓效果仍有待进一步评估, 而FⅩⅠa抑制剂凭借其优越的获益风险比, 可能解决抗栓与出血风险相矛盾的难题, 故FⅩⅠa可能是当前满足理想抗凝药最有希望的抗凝靶点。

作者贡献: 崔咏诗进行文章的构思与设计, 文献的收集与整理, 撰写论文; 邓莉、彭礼飞负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] ZHANG Z, LEI J, SHAO X, et al. Trends in hospitalization and in-hospital mortality from VTE, 2007 to 2016, in China [J]. *Chest*, 2019, 155 (2): 342-353. DOI: 10.1016/j.chest.2018.10.040.
- [2] BARCO S, VALERIO L, GALLO A, et al. Global reporting of pulmonary embolism-related deaths in the World Health Organization mortality database: vital registration data from 123 countries [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2021, 5 (5): e12520. DOI: 10.1002/rth2.12520.
- [3] WOLBERG A S, ROSENDAAL F R, WEITZ J I, et al. Venous thrombosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15006. DOI: 10.1038/nrdp.2015.6.
- [4] SABRA A, LAWRENCE M J, CURTIS D, et al. In vitro clot model to evaluate fibrin-thrombin effects on fractal dimension of incipient blood clot [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019, -1: 147-153. DOI: 10.3233/CH-190615.
- [5] YIN L, QI Y, GE Z R, et al. Effects of direct oral anticoagulants dabigatran and rivaroxaban on the blood coagulation function in rabbits [J]. *Open Life Sci*, 2022, 17 (1): 1-9. DOI: 10.1515/biol-2022-0002.
- [6] MAYER A, SCHUSTER P, FINK B. A comparison of apixaban and dabigatran etexilate for thromboprophylaxis following hip and knee replacement surgery [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2017, 137 (6): 797-803. DOI: 10.1007/s00402-017-2697-8.
- [7] BERTOLETTI L, GUSTO G, KHACHATRYAN A, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a nationwide comparative cohort study in France [J]. *Thromb Haemost*, 2022, 122 (8): 1384-1396. DOI: 10.1055/a-1731-3922.
- [8] 张广求, 张美祥, 王树平. 新型口服抗凝药物适应证及指南推荐意见 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26 (9): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.09.001.
- [9] POLLACK C V Jr, REILLY P A, VAN RYN J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (5): 431-441. DOI: 10.1056/NEJMoa1707278.
- [10] CONNOLLY S J, CROWTHER M, EIKELBOOM J W, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (14): 1326-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1814051.
- [11] BEYER-WESTENDORF J, TITTL L, BISTERVELS I, et al. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7 (12): e884-891. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30327-6.
- [12] HUMBERT M, SIMONNEAU G, PITTRROW D, et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2022, 41 (6): 716-721. DOI: 10.1016/j.healun.2022.02.002.
- [13] CIMMINO G, CIRILLO P. Tissue factor: newer concepts in thrombosis and its role beyond thrombosis and hemostasis [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018, 8 (5): 581-593. DOI: 10.21037/cdt.2018.10.14.
- [14] ZHU S, CHEN J, DIAMOND S L. Establishing the transient mass balance of thrombosis: from tissue factor to thrombin to fibrin under venous flow [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (7): 1528-1536. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310906.
- [15] LEE A, AGNELLI G, BÜLLER H, et al. Dose-response study of recombinant factor VIIa/tissue factor inhibitor recombinant nematode anticoagulant protein c2 in prevention of postoperative venous thromboembolism in patients undergoing total knee replacement [J]. *Circulation*, 2001, 104 (1): 74-78.

- [16] FLUTURE A, GIUGLIANO G R, GIUGLIANO R P. Recombinant nematode anticoagulant protein c2 in non-ST segment elevation acute coronary syndrome and beyond [J]. *Future Cardiol*, 2007, 3 (4) : 365–375. DOI: 10.2217/14796678.3.4.365.
- [17] GROVER S P, MACKMAN N. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (4) : 709–725. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309846.
- [18] HESS C N, CAPELL W H, BRISTOW M R, et al. Rationale and design of a study to assess the safety and efficacy of rNAPc2 in COVID-19: the phase 2b ASPEN-COVID-19 trial [J]. *Am Heart J*, 2022, 246: 136–143. DOI: 10.1016/j.ahj.2021.12.010.
- [19] BRANCHFORD B R, CARPENTER S L. The role of inflammation in venous thromboembolism [J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 142. DOI: 10.3389/fped.2018.00142.
- [20] GEISBERT T W, HENSLEY L E, JAHRLING P B, et al. Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: a study in rhesus monkeys [J]. *Lancet*, 2003, 362 (9400) : 1953–1958. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15012-X.
- [21] HOFFMAN M. Remodeling the blood coagulation cascade [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2003, 16 (1/2) : 17–20. DOI: 10.1023/B:THRO.0000014588.95061.28.
- [22] VISSER M, VAN OERLE R, TEN CATE H, et al. Plasma kallikrein contributes to coagulation in the absence of factor XI by activating factor IX [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40 (1) : 103–111. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313503.
- [23] HEIKAL N M, MURPHY K K, CRIST R A, et al. Elevated factor IX activity is associated with an increased odds ratio for both arterial and venous thrombotic events [J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 140 (5) : 680–685. DOI: 10.1309/AJCPAGOR4Q2IHKUG.
- [24] SIMIONI P, CAGNIN S, SARTORELLO F, et al. Partial F8 gene duplication (factor VIII Padua) associated with high factor VIII levels and familial thrombophilia [J]. *Blood*, 2021, 137 (17) : 2383–2393. DOI: 10.1182/blood.2020008168.
- [25] RIETVELD I M, LIJFERING W M, LE CESSIE S, et al. High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17 (1) : 99–109. DOI: 10.1111/jth.14343.
- [26] SALEEM T, BURR B, ROBINSON J, et al. Elevated plasma factor VIII levels in a mixed patient population on anticoagulation and past venous thrombosis [J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2021, 9 (5) : 1119–1127. DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.12.071.
- [27] KLOOSTERMAN F R, ZWAGEMAKER A F, BAGOT C N, et al. The bleeding phenotype in people with nonsevere hemophilia [J]. *Blood Adv*, 2022, 6 (14) : 4256–4265. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007620.
- [28] METZGER J M, TADIN-STRAPPS M, THANKAPPAN A, et al. Titrating haemophilia B phenotypes using siRNA strategy: evidence that antithrombotic activity is separated from bleeding liability [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113 (6) : 1300–1311. DOI: 10.1160/TH14-06-0505.
- [29] JACQUEMIN M, STASSEN J M, SAINT-REMY J M, et al. A human monoclonal antibody inhibiting partially factor VIII activity reduces thrombus growth in baboons [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7 (3) : 429–437. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03271.x.
- [30] FAGHMOUS I, NISSEN F, KUEBLER P, et al. Estimating the risk of thrombotic events in people with congenital hemophilia A using US claims data [J]. *J Comp Eff Res*, 2021, 10 (18) : 1323–1336. DOI: 10.2217/cer-2021-0120.
- [31] GIROLAMI A, BERTOZZI I, DE MARINIS G B, et al. Discrepant ratios of arterial versus venous thrombosis in hemophilia A as compared with hemophilia B [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2014, 37 (3) : 293–297. DOI: 10.1007/s11239-013-0943-7.
- [32] ROTHLEIN R, SHEN J M, NASER N, et al. TTP889, a novel orally active partial inhibitor of FIXa inhibits clotting in two A/V shunt models without prolonging bleeding times [J]. *Blood*, 2005, 106 (11) : 1886. DOI: 10.1182/blood.V106.11.1886.1886.
- [33] ERIKSSON B I, DAHL O E, LASSEN M R, et al. Partial factor IXa inhibition with TTP889 for prevention of venous thromboembolism: an exploratory study [J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6 (3) : 457–463. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02872.x.
- [34] NICOLAES G A F, DAHLBÄCK B. Factor V and thrombotic disease: description of a Janus-faced protein [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22 (4) : 530–538. DOI: 10.1161/01.atv.0000012665.51263.b7.
- [35] SOULE E E, YU H X, OLSON L, et al. Generation of an anticoagulant aptamer that targets factor V/Va and disrupts the FVa-membrane interaction in normal and COVID-19 patient samples [J]. *Cell Chem Biol*, 2022, 29 (2) : 215–225. e5. DOI: 10.1016/j.chembiol.2022.01.009.
- [36] ALSHEHRI F S M, WHYTE C S, MUTCH N J. Factor X III-A: an indispensable factor in haemostasis and wound healing [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (6) : 3055. DOI: 10.3390/ijms22063055.
- [37] CINES D B, LEBEDEVA T, NAGASWAMI C, et al. Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin [J]. *Blood*, 2014, 123 (10) : 1596–1603. DOI: 10.1182/blood-2013-08-523860.
- [38] KATTULA S, BAGOLY Z, TÓTH N K, et al. The factor X III-A Val34Leu polymorphism decreases whole blood clot mass at high fibrinogen concentrations [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18 (4) : 885–894. DOI: 10.1111/jth.14744.
- [39] ALEMAN M M, BYRNES J R, WANG J G, et al. Factor X III activity mediates red blood cell retention in venous thrombi [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (8) : 3590–3600.
- [40] KATTULA S, BYRNES J R, MARTIN S M, et al. Factor X III in plasma, but not in platelets, mediates red blood cell retention in clots and venous thrombus size in mice [J]. *Blood Adv*, 2018, 2 (1) : 25–35. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017011890.
- [41] SHAYA S A, GANI D M, WEITZ J I, et al. Factor X III prevents pulmonary emboli in mice by stabilizing deep vein thrombi [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119 (6) : 992–999. DOI: 10.1055/s-0039-1685141.
- [42] PASTERNAK R, BÜCHOLD C, JÄHNIG R, et al. Novel inhibitor ZED3197 as potential drug candidate in anticoagulation targeting coagulation FX IIIa (F13a) [J]. *J Thromb Haemost*,

- 2020, 18 (1): 191–200.DOI: 10.1111/jth.14646.
- [43] OEHMCKE-HECHT S, BERLIN P, MÜLLER-HILKE B, et al.The versatile role of the contact system in cardiovascular disease, inflammation, sepsis and cancer [J].*Biomedicine Pharmacother*, 2022, 145: 112429.DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112429.
- [44] 王夕妍, 张冬雷, 刘晓帆, 等.遗传性凝血因子XI缺乏症80例临床分析 [J].*中华血液学杂志*, 2021, 42 (3): 205–209. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.005.
- [45] PREIS M, HIRSCH J, KOTLER A, et al.Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events [J].*Blood*, 2017, 129 (9): 1210–1215.DOI: 10.1182/blood-2016-09-742262.
- [46] MENG Y, LI Y, YE Y J, et al.Associations between coagulation factor XIII, coagulation factor XI, and stability of venous thromboembolism: a case-control study [J].*World J Clin Cases*, 2022, 10 (9): 2700–2709.DOI: 10.12998/wjcc.v10.i9.2700.
- [47] GALLIMORE M J, HARRIS S L, JONES D W, et al.Plasma levels of factor XIII, prekallikrein and high molecular weight kininogen in normal blood donors and patients having suffered venous thrombosis [J].*Thromb Res*, 2004, 114 (2): 91–96. DOI: 10.1016/j.thromres.2004.05.005.
- [48] GIROLAMI A, FERRARI S, COSI E, et al.Thrombotic events in severe FXIII deficiency in comparison with unaffected family members during a long observation period [J].*J Thromb Thrombolysis*, 2019, 47 (3): 481–485.DOI: 10.1007/s11239-019-01819-8.
- [49] FERNANDES H D, NEWTON S, RODRIGUES J M.Factor XIII deficiency mimicking bleeding diathesis: a unique presentation and diagnostic pitfall [J].*Cureus*, 2018, 10 (6): e2817.DOI: 10.7759/cureus.2817.
- [50] AY C, HISADA Y, COOLEY B C, et al.Factor XI-deficient mice exhibit increased bleeding after injury to the saphenous vein [J].*J Thromb Haemost*, 2017, 15 (9): 1829–1833.DOI: 10.1111/jth.13766.
- [51] RENNÉ T, POZGAJOVÁ M, GRÜNER S, et al.Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XIII [J].*J Exp Med*, 2005, 202 (2): 271–281.DOI: 10.1084/jem.20050664.
- [52] CHNG W S, LI A W L, LIM J J M, et al.A factor XIa inhibitor engineered from banded krait venom toxin: efficacy and safety in rodent models of arterial and venous thrombosis [J].*Biomedicines*, 2022, 10 (7): 1679.DOI: 10.3390/biomedicines10071679.
- [53] LIU J X, COOLEY B C, AKINC A, et al.Knockdown of liver-derived factor XIII by GalNAc-siRNA ALN-F12 prevents thrombosis in mice without impacting hemostatic function [J].*Thromb Res*, 2020, 196: 200–205.DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.040.
- [54] WEITZ J I, BAUERSACHS R, BECKER B, et al.Effect of osocimab in preventing venous thromboembolism among patients undergoing knee arthroplasty: the FOXTROT randomized clinical trial [J].*JAMA*, 2020, 323 (2): 130–139.DOI: 10.1001/jama.2019.20687.
- [55] WEITZ J I, STRONY J, AGENO W, et al.Milvexian for the prevention of venous thromboembolism [J].*N Engl J Med*, 2021, 385 (23): 2161–2172.DOI: 10.1056/NEJMoa2113194.
- [56] PICCINI J P, CASO V, CONNOLLY S J, 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.DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00456-1.
- [57] RAO S V, KIRSCH B, BHATT D L, 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. DOI: 10.1161/circulationaha.122.061612.
- [58] FREDENBURGH J C, WEITZ J I.New anticoagulants: moving beyond the direct oral anticoagulants [J].*J Thromb Haemost*, 2021, 19 (1): 20–29.DOI: 10.1111/jth.15126.
- [59] BUGGE T H, XIAO Q, KOMBRINCK K W, et al.Fatal embryonic bleeding events in mice lacking tissue factor, the cell-associated initiator of blood coagulation [J].*Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93 (13): 6258–6263.DOI: 10.1073/pnas.93.13.6258.
- [60] ROSEN E D, CHAN J C, IDUSOGIE E, et al.Mice lacking factor VII develop normally but suffer fatal perinatal bleeding [J].*Nature*, 1997, 390 (6657): 290–294.DOI: 10.1038/36862.
- [61] CUI J, O'SHEA K S, PURKAYASTHA A, et al.Fatal haemorrhage and incomplete block to embryogenesis in mice lacking coagulation factor V [J].*Nature*, 1996, 384 (6604): 66–68. DOI: 10.1038/384066a0.
- [62] DEWERCHIN M, LIANG Z, MOONS L, et al.Blood coagulation factor X deficiency causes partial embryonic lethality and fatal neonatal bleeding in mice [J].*Thromb Haemost*, 2000, 83 (2): 185–190.
- [63] SUN W Y, WITTE D P, DEGEN J L, et al.Prothrombin deficiency results in embryonic and neonatal lethality in mice [J].*Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95 (13): 7597–7602.DOI: 10.1073/pnas.95.13.7597.
- [64] BI L, LAWLER A M, ANTONARAKIS S E, et al.Targeted disruption of the mouse factor VIII gene produces a model of haemophilia A [J].*Nat Genet*, 1995, 10 (1): 119–121. DOI: 10.1038/ng0595-119.
- [65] KUNDU R K, SANGIORGI F, WU L Y, et al.Targeted inactivation of the coagulation factor IX gene causes hemophilia B in mice [J].*Blood*, 1998, 92 (1): 168–174.
- [66] ACHARYA S S, COUGHLIN A, DIMICHELE D M, et al.Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias [J].*J Thromb Haemost*, 2004, 2 (2): 248–256.DOI: 10.1111/j.1538-7836.2003.t01-1-00553.x.
- [67] ZHANG X R, LEWANDOWSKA M, ALDRIDGE M, et al.Global epidemiology of factor XI deficiency: a targeted review of the literature and foundation reports [J].*Haemophilia*, 2023, 29 (2): 423–434.DOI: 10.1111/hae.14687.
- [68] ALQAHTANY F S, ALGAHTANI F H, ALSHEBLY M M, et al.Factor XIII deficiency in asymptomatic Saudi population: a retrospective cohort study [J].*Saudi J Biol Sci*, 2021, 28 (3): 2004–2006.DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.01.002.

(收稿日期: 2022-11-25; 修回日期: 2023-03-21)

(本文编辑: 谢武英)