



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.009

· 论著 ·

应用抗活化因子 X 活性试验评估合并肾功能不全的非瓣膜性房颤患者口服利伐沙班的出血风险

程思帅 蒋靖波 杨益锋 潘迪光 谢淑芸 姚瑶

[摘要] **目的** 探讨合并肾功能不全的非瓣膜性房颤(AF)患者服用利伐沙班抗凝治疗期间,应用抗活化因子X活性(anti-FXa)试验监测的利伐沙班血药浓度与临床相关出血事件的相关性。**方法** 纳入2020年1月~2021年1月在我院住院或门诊确诊为非瓣膜性AF且合并肾功能不全患者96例,均选择利伐沙班进行抗凝治疗。根据随访期间是否发生临床相关出血事件将所有患者分为出血组(21例)和未出血组(75例)。比较两组患者一般临床资料、实验室检查指标及anti-FXa试验相关数据。采用多因素logistic回归分析评估临床相关出血事件发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析利伐沙班血药浓度评估临床相关出血事件发生风险的诊断效能。**结果** 所有患者随访期间共发生临床相关出血事件21例[21.9%,其中临床相关大出血1例(1.0%),临床相关非大出血事件20例(20.8%)]。出血组患者血清Ccr显著低于未出血组($P < 0.05$)。服药后3h患者利伐沙班血药浓度及凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和国际标准化比率(INR)均显著高于服药后24h($P < 0.05$)。出血组患者服药后3h利伐沙班血药浓度峰值及服药后24h利伐沙班血药浓度谷值均显著高于同一服药时间段未出血组,服药后3hPT、APTT和INR均显著高于同一服药时间段未出血组;未出血组患者服药后24h利伐沙班血药浓度及PT均显著低于同组服药后3h,FX:C高于同组服药后3h;出血组患者服药后24h利伐沙班血药浓度显著低于同组服药后3h,FX:C高于同组服药后3h($P < 0.05$)。多因素logistic回归分析结果显示,利伐沙班血药浓度峰值和Ccr均为临床相关出血事件发生的独立影响因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,取利伐沙班血药浓度峰值277.9 ng/ml作为最佳截断值时曲线下面积(AUC)为0.843,预测合并肾功能不全的非瓣膜性AF患者临床相关出血事件发生的敏感度为0.905,特异度为0.707。**结论** Anti-FXa试验监测利伐沙班血药浓度可用于评估合并肾功能不全的非瓣膜性AF患者服用利伐沙班抗凝治疗期间临床相关出血事件的发生风险。

[关键词] 利伐沙班; 非瓣膜性房颤; 肾功能不全; 抗活化因子X活性试验; 出血

[中图分类号] R541.7 **[文献标识码]** A

Evaluate the bleeding risk of oral rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation and renal insufficiency by anti-Xa activity test Cheng Sishuai*, Jiang Jingbo, Yang Yifeng, Pan Diguang, Xie Shuyun, Yao Yao. * Department of Cardiology, Guilin People's Hospital, Guilin 541002, China

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between rivaroxaban plasma concentration measured by anti-Xa activity test(anti-FXa) test and clinically relevant bleeding events in patients with non-valvular atrial fibrillation(AF) and renal insufficiency during anticoagulant therapy with rivaroxaban. **Methods** A total of 96 patients diagnosed with non-valvular AF and renal insufficiency in our hospital from January 2020 to January 2021 were enrolled, which received rivaroxaban for anticoagulation therapy. All patients were divided into bleeding group(21 cases) and non-bleeding group(75 cases) according to whether clinically relevant bleeding events occurred during the follow-up period. General clinical data, laboratory indicators and anti-FXa test data of two groups were collected. Multivariate logistic regression analysis was used to evaluate the influencing factors of clinically relevant bleeding events; Receiver operating

基金项目:桂林市技术与推广计划(20210227-10-2)

作者单位:541002 广西壮族自治区桂林市人民医院心血管内科(程思帅、蒋靖波、潘迪光、姚瑶、杨义羽), 检验科(杨益锋)

通讯作者:蒋靖波, E-mail:jjb90@163.com

characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic performance of rivaroxaban plasma concentration in predicting the risk of clinically relevant bleeding events. **Results** A total of 21 cases of clinically relevant bleeding events occurred in all patients during the follow-up period [21.9%, including 1 case of clinically relevant major bleeding event (1.0%) and 20 cases of relevant non-major bleeding events (20.8%)]. Serum Ccr in bleeding group was significantly lower than that in non-bleeding group ($P < 0.05$). Blood concentration, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), international standard ratio (INR) of rivaroxaban at 3 h after administration were significantly higher than those at 24 h after administration ($P < 0.05$). The peak blood concentration of rivaroxaban at 3 h after administration and the trough blood concentration of rivaroxaban at 24 h after administration in bleeding group were significantly higher than those in non-bleeding group at the same period of administration; PT, APTT and INR at 3 h after administration in bleeding group were significantly higher than those in non-bleeding group at the same period of administration; In non-bleeding group, the plasma concentration and PT of rivaroxaban at 24 h after administration were significantly lower than those at 3 h after administration, and FX:C was higher than that at 3 h after administration; In bleeding group, the plasma concentration of rivaroxaban at 24 h after administration was significantly lower than that at 3 h after administration, and FX:C was higher than that at 3 h after administration ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that plasma concentration of rivaroxaban and Ccr were independent influencing factors for clinically relevant bleeding events ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that when the peak blood concentration of rivaroxaban was 277.9 ng/ml, area under the curve (AUC) was 0.843, sensitivity and specificity for predicting clinically relevant bleeding events were 0.905 and 0.707 respectively. **Conclusion** The plasma concentration of rivaroxaban monitored by anti-FXa assay can be used to evaluate the risk of clinically relevant bleeding events during rivaroxaban anticoagulation therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation complicated with renal dysfunction.

[Key words] Rivaroxaban; Non-valvular atrial fibrillation; Renal insufficiency; Anti-Xa activity test; Bleeding

心房颤动 (AF) 是一种严重且较常见的快速性房性心律失常^[1], 左心房血栓脱落所致的心源性脑卒中是 AF 患者最常见和最严重的并发症之一^[2]。国内外专家指南及共识一致推荐非瓣膜性 AF (NVAf) 患者首选新型口服抗凝药物 (NOACs) 进行抗凝治疗^[3-5]。利伐沙班是 NOACs 的代表药物之一, 然而其临床应用尚缺乏可靠的凝血功能监测指标。已有报道了少数服用利伐沙班进行抗凝治疗的患者出现颅内出血、消化道大出血等严重出血并发症, 且合并肾功能不全患者出血发生率显著高于肌酐清除率 (Ccr) 正常患者, 提示利伐沙班的用药安全性问题仍不容忽视^[6-8]。近年来, 有研究显示使用经利伐沙班校准后的抗活化因子 X 活性 (anti-FXa) 试验可用于定量检测血药浓度 > 30 ng/ml 的利伐沙班, 其线性相关性显著强于传统凝血功能指标^[9-11]。本研究拟探讨合并肾功能不全的 NVAf 患者服用利伐沙班抗凝治疗期间, 采用 anti-FXa 试验监测的利伐沙班血药浓度与发生临床出血事件的相关性。

对象与方法

1. 对象: 纳入 2020 年 1 月 ~ 2021 年 1 月在我院住院或门诊确诊为非瓣膜性 AF 且合并肾功能不全患者 96 例, 其中男 55 例、女 41 例, 年龄 50 ~ 93 岁, 平均年龄 (75.5 ± 8.6) 岁。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 均诊断为非瓣膜性 AF (非心脏机械瓣膜或中重度二尖瓣狭窄所致 AF)^[4]; (3) 均符合肾功能不全诊断标准^[8],

且 $15 \text{ ml/min} \leq$ 内生肌酐清除率 (Ccr) $< 50 \text{ ml/min}$; (4) 均具备抗凝治疗指征 (CHA₂DS₂-VASc 卒中风险评分: 男性 ≥ 2 分, 女性 ≥ 3 分)^[4], 且选择利伐沙班进行抗凝治疗。排除标准: (1) 严重肝功能不全; (2) 严重凝血功能障碍; (3) 同时使用其他抗凝药物或抗血小板药物; (4) 已证实左心房血栓形成; (5) 既往出血性脑卒中史; (6) 1 个月内有外科手术史、重大外伤史或 1 周内活动性自发出血史; (7) 不能按医嘱规范服药或拒绝抽血复查; (8) 同时服用与利伐沙班有明显相互作用的药物^[4]; (9) 酗酒史 (男性酒精摄入 $> 40 \text{ g/d}$, 女性酒精摄入 $> 20 \text{ g/d}$)。根据随访期间患者是否发生临床相关出血事件将所有患者分为出血组 (21 例) 和未出血组 (75 例)。本研究经我院医学伦理委员会审核批准 (2021-042KY), 所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1) 利伐沙班治疗及一般临床资料、实验室检查指标收集: 所有患者早餐时服用利伐沙班 15 mg 每日 1 次, 连续服药 7 日后行 anti-FXa 试验。收集患者入院时的一般临床资料 [年龄、性别、BMI、基础疾病 (高血压病、冠心病、糖尿病、脑梗死、心功能不全)、HAS-BLED 出血评分^[4]、CHA₂DS₂-VASc 卒中评分、AF 类型]、实验室检查指标 [Hb、PLT 计数、血清总胆红素 (TBil)、ALT、血清 Ccr]、药物使用情况和随访时间。

(2) anti-FXa 试验: 采用 Sta R Max 凝血分析仪及经利伐沙班校准血浆校准的抗活化因子 X 测定试剂 (LIQUID Anti-Xa 试剂, 北京思塔高诊断产品贸易有限

责任公司),应用发色底物法定量分析利伐沙班血药浓度。分别在患者服用利伐沙班后第 3 h(服药后 3 h)和第 24 h(服药后 24 h)采静脉血检测 anti-FXa 获得利伐沙班血药浓度(峰值及谷值)、血浆凝血因子 X 活性(FX:c)和常规凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和国际标准化比值(INR)]。

(3)随访及临床终点事件的定义:严密随访 12 个月,随访方式及内容包括门诊随访及安排专业的医护人员通过电话、短信或微信远程随访。按照出血程度将随访期间发生的临床相关出血事件分为临床相关非大出血事件和临床相关大出血事件^[12]。临床相关非大出血事件指无血流动力学障碍,无需输血治疗的自发出血;临床相关大出血事件指具有生命危险的关键部位出血、导致血流动力学不稳定(Hb 下降≥2 g/dl)或需要输血治疗(需要输入红细胞≥2 U 或全血)的自发大出血。

3. 统计学处理:应用 SPSS 28.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验和配对样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析评估临床相关出血事件发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析利伐沙班血药浓度评估临床相关出血事件发生风险的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 所有患者的临床特征和临床终点事件:本研究中,持续性 AF 患者 44 例(45.8%)、阵发性 AF 患者 52 例(54.2%);平均 Ccr(40.2 ± 8.3) ml/min、平均 CHA₂DS₂-VASc 卒中评分(3.8 ± 1.4)分、平均 HAS-BLED 出血评分(2.2 ± 0.9)分;平均随访时间(378.3 ± 16.6)天,共发生临床相关出血事件 21 例[21.9%,其中临床相关大出血 1 例(1.0%),临床相关非大出血事件 20 例(20.8%)] ,共发生血栓栓塞 2 例(2.1%)。
2. 出血组和未出血组患者一般临床资料及实验室检查结果比较:出血组患者血清 Ccr 显著低于未出血组($P < 0.05$),两组患者其余资料比较差异均无统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。
3. 服药后 3 h 与服药后 24 h 患者利伐沙班血药浓度及凝血功能指标比较:服药后 3 h 患者利伐沙班血药浓度及 PT、APTT、INR 均显著高于服药后 24 h($P < 0.05$),两组患者 TT 比较差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。
4. 出血组和未出血组患者服药后 3 h 与服药后 24 h 利伐沙班血药浓度及凝血功能指标比较:出血组患者服药后 3 h 利伐沙班血药浓度峰值及服药后 24 h 利伐沙班血药浓度谷值均显著高于同一服药时间段未出血组,服药后 3 h PT、APTT 和 INR 均显著高于同一服药时间段未出血组;未出血组患者服药后 24 h 利伐沙班血药浓度及 PT 均显著低于同组服药后 3 h,FX:C 高于同组服药后 3 h;出血组患者服药后 24 h 利伐沙班

表 1 出血组和未出血组患者一般临床资料及实验室检查结果比较[例,(%)]

| 组别 | 例数 | 年龄 (岁) | 男性 | BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$) | Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$) | PLT 计数 (×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$) | 基础疾病 | | | | |
|----------------|----|------------|----------|---|-------------------------------|---|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | | | | | | 高血压病 | 糖尿病 | 脑梗死 | 冠心病 | 心功能不全 |
| 未出血组 | 75 | 75.5 ± 8.5 | 12(57.1) | 24.0 ± 3.3 | 132.6 ± 19.4 | 205.7 ± 57.0 | 52(66.7) | 12(16.0) | 16(21.3) | 30(40.0) | 35(46.7) |
| 出血组 | 21 | 75.7 ± 9.4 | 12(57.1) | 23.1 ± 3.9 | 127.5 ± 23.6 | 214.0 ± 62.0 | 11(52.4) | 5(23.8) | 6(28.6) | 8(38.1) | 6(28.6) |
| $t/\chi^2/z$ 值 | | -0.093 | 0.056 | 1.053 | 1.013 | -0.580 | 2.090 | 0.255 | 0.163 | 0.025 | 2.196 |
| <i>P</i> 值 | | 0.926 | 0.814 | 0.295 | 0.314 | 0.563 | 0.148 | 0.613 | 0.686 | 0.875 | 0.138 |

| 组别 | 例数 | CHA ₂ DS ₂ - | HAS-BLED | TBil[μmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$] | ALT[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$] | 血清 Ccr (ml/min, $\bar{x} \pm s$) | 抗心律失常药物 | | | 肾功能不全治疗药物 | | |
|----------------|----|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---|----------|----------|----------|-----------|-----------|------------|
| | | VASc 卒中 评分(分, $\bar{x} \pm s$) | 出血评分 (分, $\bar{x} \pm s$) | | | | 胺碘酮 | 决奈达隆 | 普罗帕酮 | 尿毒清 颗粒 | 肾衰宁 胶囊 | 海昆肾 喜胶囊 |
| 未出血组 | 75 | 3.8 ± 1.5 | 2.3 ± 0.8 | 10.2(7.5,14.0) | 16.0(10.0,24.0) | 41.2 ± 8.0 | 23(30.7) | 27(36.0) | 19(25.3) | 56(74.7) | 36(48.0) | 32(42.7) |
| 出血组 | 21 | 3.5 ± 1.2 | 2.0 ± 1.0 | 9.5(7.8,13.2) | 12.0(9.0,23.5) | 36.1 ± 8.1 | 8(38.1) | 6(28.6) | 4(19.0) | 18(85.7) | 11(52.4) | 8(38.1) |
| $t/\chi^2/z$ 值 | | 0.845 | 1.188 | -0.239 | -0.665 | 2.598 | 0.414 | 0.401 | 0.356 | 0.594 | 0.126 | 0.141 |
| <i>P</i> 值 | | 0.400 | 0.238 | 0.811 | 0.506 | 0.011 | 0.520 | 0.526 | 0.551 | 0.441 | 0.723 | 0.707 |

表 2 服药后 24 h 与服药后 3 h 患者利伐沙班血药浓度及凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 利伐沙班血药浓度(ng/ml) | FX:C(%) | PT(s) | APTT(s) | TT(s) | INR |
|------------|----|-----------------|-------------|------------|-------------|------------|-----------|
| 服药后 24 h | 96 | 60.2 ± 77.6 | 79.6 ± 17.3 | 12.6 ± 1.5 | 20.1 ± 8.0 | 17.4 ± 2.0 | 1.2 ± 1.0 |
| 服药后 3 h | 96 | 278.3 ± 152.1 | 66.0 ± 17.0 | 18.1 ± 3.3 | 44.2 ± 11.4 | 17.3 ± 2.0 | 1.6 ± 0.3 |
| <i>t</i> 值 | | -18.298 | 9.671 | -19.559 | -17.704 | -1.336 | -3.868 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.185 | <0.001 |

表 3 出血组和未出血组患者服药后 3 h 与服药后 24 h 利伐沙班血药浓度及凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

| | 组别 | 例数 | 利伐沙班血药浓度 (ng/ml) | FX:C (%) | PT(s) | APTT(s) | TT(s) | INR |
|------|----------|----|----------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|------------|------------------------|
| 未出血组 | 服药后 3 h | 75 | 238.9 ± 123.1 ^a | 67.6 ± 17.0 | 17.7 ± 3.2 ^a | 42.8 ± 11.1 ^a | 18.0 ± 1.2 | 1.6 ± 0.3 ^a |
| | 服药后 24 h | 75 | 47.3 ± 49.2 ^{ab} | 80.4 ± 17.3 ^b | 12.5 ± 1.4 ^b | 29.6 ± 7.8 | 17.3 ± 2.1 | 1.2 ± 1.1 |
| 出血组 | 服药后 3 h | 21 | 419.1 ± 164.9 | 60.1 ± 15.6 | 19.4 ± 3.3 | 49.5 ± 11.0 | 17.0 ± 3.7 | 1.8 ± 0.3 |
| | 服药后 24 h | 21 | 106.3 ± 129.5 ^b | 76.9 ± 17.3 ^b | 13.0 ± 1.7 | 31.5 ± 9.1 | 17.8 ± 1.0 | 1.2 ± 0.2 |

注:与同一服药时间段出血组比较,^a $P < 0.05$;与同组服药后 3 h 比较,^b $P < 0.05$

血药浓度显著低于同组服药后 3 h,FX:C 高于同组服药后 3 h($P < 0.05$)。两组患者其余指标比较差异均无统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

5. 非瓣膜性 AF 合并肾功能不全患者临床相关出血事件发生的影响因素分析:将表 1 和表 3 中两组患者比较差异有统计学意义的因素纳入多因素 logistic 回归分析,结果显示利伐沙班血药浓度峰值和 Ccr 均为临床相关出血事件发生的独立影响因素($P < 0.05$),见表 4。

表 4 非瓣膜性 AF 合并肾功能不全患者临床相关出血事件发生影响因素的多因素 logistic 回归分析

| 因素 | β 值 | 95% CI | OR 值 | P 值 |
|---------------|-----------|----------------|---------|-------|
| 年龄 | -0.007 | 0.919 ~ 1.074 | 0.993 | 0.867 |
| 男性 | 0.232 | 0.298 ~ 5.333 | 1.261 | 0.753 |
| 利伐沙班血药浓度 | | | | |
| 谷值(服药后 24 h) | -0.001 | 0.983 ~ 1.015 | 0.999 | 0.884 |
| 峰值(服药后 3 h) | 0.015 | 1.006 ~ 1.024 | 1.015 | 0.002 |
| FX:C | | | | |
| 服药后 24 h | 0.017 | 0.966 ~ 1.071 | 1.017 | 0.518 |
| 服药后 3 h | -0.004 | 0.948 ~ 1.047 | 0.996 | 0.880 |
| PT(服药后 3 h) | -0.932 | 0.011 ~ 14.049 | 0.394 | 0.609 |
| APTT(服药后 3 h) | 0.028 | 0.953 ~ 1.109 | 1.028 | 0.469 |
| INR(服药后 3 h) | 6.693 | 0.000 ~ 9.061 | 806.732 | 0.723 |
| Ccr | -0.095 | 0.842 ~ 0.983 | 0.910 | 0.017 |

6. 利伐沙班血药浓度和血清 Ccr 对合并肾功能不全的非瓣膜性 AF 患者临床相关出血事件发生的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,利伐沙班血药浓度峰值预测合并肾功能不全的非瓣膜性 AF 患者临床相关出血事件发生的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.843($P < 0.01$),取 277.9 ng/ml 作为最佳截断值时,敏感度为 0.905,特异度为 0.707;血清 Ccr 预测合并肾功能不全的非瓣膜性 AF 患者临床相关出血事件发生的 AUC 为 0.693($P < 0.01$),取 43.97 ml/min 作为最佳截断值时,敏感度为 0.467,特异度为 0.905。

讨 论

约 15% ~ 20% 的慢性肾功能不全患者合并 AF,而 AF 患者中约 50% 合并有肾功能不全^[13],伴有慢性肾脏病的非瓣膜性 AF 患者脑卒中的发生率较肾功能正常 AF 患者高^[14]。既往研究证实肾脏功能不全对利

伐沙班血药浓度的影响明显^[15],肾功能不全的严重程度与临床相关出血事件的发生亦密切相关^[6,16]。本研究中出血组患者的 Ccr 明显低于非出血组,且多因素 logistic 回归分析结果显示,血清 Ccr 可能为影响非瓣膜性房颤患者临床出血事件发生的独立影响因素之一;然而,血清 Ccr 的 ROC 曲线下面积为 0.693(< 0.700),且其预测敏感度仅为 0.467,诊断准确性较低,无法用于指导临床实践。本研究中合并肾功能不全的非瓣膜性 AF 患者的总体临床相关出血事件发生率为 21.9%,与 ROCKET AF 试验^[12]的 20.7% 相仿,而大出血事件的发生率相对较低,考虑与本研究样本量较小,随访时间相对较短等因素有关。

李莹等^[10]的研究结果表明年龄和性别对利伐沙班在人体内的药代动力学和药效学影响甚微。本研究也发现出血组及非出血组患者的年龄、性别、基础疾病、心律失常及肾功能不全治疗药物、BMI、CHA₂DS₂-VASc 卒中评分、HAS-BLED 出血评分、Hb 和 PLT 计数等临床基线资料比较差异均无统计学意义,且多因素分析的结果也显示以上因素均未成为合并肾功能不全的非瓣膜性 AF 患者临床出血事件的独立影响因素。

利伐沙班通过直接抑制 Xa 因子活性,从而达到阻断凝血酶生成的作用,但对已经形成的凝血酶影响不大,因此,服用利伐沙班后可导致 PT、INR 和 APTT 升高,但相关性较低,不适用于监测和指导利伐沙班的抗凝疗效^[9,17]。本研究中患者服用利伐沙班后 3 h 检测的 PT、APTT 及 INR 均显著高于服用利伐沙班后 24 h(下次服药前),而服药前后的 TT 无明显差异。出血组患者服用利伐沙班后 3 h 的 PT、APTT 和 INR 均略高于未出血组,两组患者服用利伐沙班后的 TT 比较无明显差异。因此,我们认为 TT 可能是最不适合用于监测利伐沙班抗凝强度的凝血功能指标。

尽管高效液相色谱-质谱法可准确测定利伐沙班的血药浓度,是反映利伐沙班抗凝强度的“金标准”,但因其检验步骤复杂,费用昂贵,无法在临床广泛开展应用^[18-19]。近年来,有研究报道通过 anti-FXa 试验检测的抗 Xa 因子活性与利伐沙班血药浓度有良好的相关性,特别是血药浓度在 20 ~ 660 ng/ml 区间有良好的线性关系^[20-21]。

Jiang 等^[22]的研究结果表明,利伐沙班血药峰浓度及 Xa 因子活性的最大抑制出现在给药后 3 h,因此,本研究选择在患者服用利伐沙班后第 3 h 采血检测 anti-FXa 获得利伐沙班血药峰值浓度。Kubitza 等^[23]的研究发现利伐沙班的清除半衰期在老年患者中相对延长(11~13 h),而本研究入选的患者平均年龄为(75.5±8.6)岁,且合并肾功能不全,清除半衰期可能进一步延长,鉴于此,本研究所有患者均于单剂量服用利伐沙班 15 mg 连续 7 天后进行 anti-FXa 试验。此外,本研究已排除了同时服用与利伐沙班有明显相互作用的药物的患者,且食物对利伐沙班的血药浓度影响较小,因此我们采取单次采集静脉血进行 anti-FXa 试验,而不是定期重复测定。

本研究中患者服用利伐沙班后 3 h 的利伐沙班血药浓度峰值显著高于服用利伐沙班后 24 h 的利伐沙班血药浓度谷值,这与 Kaserer 等^[24]的结果一致。与马睿等^[17,25]的研究结果相似,本研究出血组患者的利伐沙班血药浓度峰值显著高于未出血患者($P=0.001$),多因素 logistic 分析结果显示,凝血功能指标中仅利伐沙班血药浓度峰值升高成为临床相关出血事件发生的独立危险因素。ROC 曲线分析结果表明将利伐沙班血药浓度峰值 277.9 ng/ml 作为最佳截断值,AUC 为 0.843,预测临床出血事件发生的敏感度为 90.5%,特异度为 70.7%。因此,本研究认为对于合并肾功能不全的患者,为降低其临床相关出血事件发生的风险,可考虑通过 anti-FXa 试验监测服药后利伐沙班血药浓度峰值,并将其控制在 277.9 ng/ml 以内可能有助于减少临床相关出血事件的发生。本研究的样本量有限,随访时间较短,有必要进一步开展大样本、多中心的随机对照临床研究来验证研究结果。

综上所述,本研究结果提示与传统凝血功能指标相比,anti-FXa 试验检测的利伐沙班血药浓度在实时精确地反映利伐沙班的抗凝活性方面更具有优势。anti-FXa 试验监测的利伐沙班血药浓度可用于评估合并肾功能不全的非瓣膜性 AF 患者服用利伐沙班抗凝治疗期间发生临床相关出血事件的风险。

参 考 文 献

- [1] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association [J]. Circulation, 2019, 139(10): e56-e528.
- [2] Zulkifly H, Lip G, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation[J]. Int J Clin Pract, 2018, 72(3): e13070.
- [3] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(1): 104-132.
- [4] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [J]. Eur Heart J, 2021, 42(5): 373-498.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中国生物医学工程学会心律分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(6): 572-618.
- [6] De Vriese AS, Caluwe R, Van Der Meersch H, et al. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial [J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(6): 1474-1483.
- [7] de Jong Y, Fu EL, van Diepen M, et al. Validation of risk scores for ischaemic stroke in atrial fibrillation across the spectrum of kidney function [J]. Eur Heart J, 2021, 42(15): 1476-1485.
- [8] Fox K, Eikelboom JW, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Vascular Disease and Renal Dysfunction: From the COMPASS Trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(18): 2243-2250.
- [9] Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants [J]. Thromb Haemost, 2021, 121(8): 1008-1020.
- [10] 李莹, 都丽萍, 陈跃鑫, 等. 利伐沙班药动学及临床监测 [J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(4): 80-85.
- [11] Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants [J]. Thromb Haemost, 2018, 118(3): 437-450.
- [12] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2011, 365(10): 883-891.
- [13] Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, et al. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project [J]. Chest, 2014, 145(6): 1370-1382.
- [14] Ding WY, Lip G, Pastori D, et al. Effects of Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease on Major Adverse Cardiovascular Events [J]. Am J Cardiol, 2020, 132: 72-78.
- [15] Padriani R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2019, 44(1): 1-12.
- [16] Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment [J]. Eur Heart J, 2011, 32(19): 2387-2394.
- [17] Colombini MP, Derogis P, de Aranda VF, et al. Comparison of different laboratory tests in the evaluation of hemorrhagic risk of patients using rivaroxaban in the critical care setting: diagnostic accuracy study [J]. Thromb J, 2017, 15: 21.
- [18] Margetic S, Goreta SS, Celap I, et al. Direct oral anticoagulants (DOACs): From the laboratory point of view [J]. Acta Pharm, 2022, 72(4): 459-482.
- [19] de Oliveira AC, Davanco MG, de Campos DR, et al. Sensitive LC-MS/MS method for quantification of rivaroxaban in plasma: Application to pharmacokinetic studies [J]. BMC, 2021, 35(9): e5147.
- [20] Yates SG, Smith S, Tharpe W, et al. Can an anti-Xa assay for low-molecular-weight heparin be used to assess the presence of rivaroxaban? [J]. Transfus Apher Sci, 2016, 55(2): 212-215.
- [21] Liu Z, Xie Q, Xiang Q, et al. Anti-FXa-IIa activity test in Asian and its potential role for drug adherence evaluation in patients with direct oral anticoagulants: a nationwide multi-center synchronization study [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2020, 10(5): 1293-1302.
- [22] Jiang J, Hu Y, Zhang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—in elderly Chinese subjects [J]. Thromb Haemost, 2010, 103(1): 234-241.
- [23] Kubitza D, Becka M, Roth A, et al. The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct Factor Xa inhibitor [J]. J Clin Pharmacol, 2013, 53(3): 249-255.
- [24] Kaserer A, Schedler A, Seifert B, et al. Standard coagulation assays alone are not sufficient to exclude surgically relevant rivaroxaban plasma concentrations [J]. Perioper Med (Lond), 2019, 8: 15.
- [25] 马睿, 任静, 李杨, 等. 采用抗活化因子 X 活性试验评估利伐沙班血药浓度的研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(3): 291-295.

(收稿日期: 2023-10-08)

(本文编辑: 高婷)