

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.13.046

# 利伐沙班作用机制及实验室检测研究进展

杨益锋<sup>1</sup>综述,曾 丹<sup>2△</sup>审校

1. 广西壮族自治区桂林市人民医院检验科,广西桂林 541002;

2. 桂林医学院附属医院优生遗传科,广西桂林 541001

关键词:利伐沙班; 药物代谢动力学;  $\text{Xa}$  因子

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)13-1932-03

近年来,血栓性疾病发病率逐年增高,抗凝是预防和治疗血栓性疾病的主要方法。肝素及华法林是主要的治疗药物,但由于个体差异大,且肝素易诱导患者发生血小板减少症(HIT)、起效慢,与食物及药物可产生相互作用,同时需要频繁监测国际标准化比值(INR)等,限制了其在临床的应用。新型口服抗凝药(NOACs)具有无须监测、固定剂量、可预期的药物代谢动力学、药物及食物间的相互作用少等诸多优点,在临床的应用越来越广泛。NOACs 包括直接凝血酶抑制剂达比加群酯,以及  $\text{Xa}$  因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班等。利伐沙班可抑制  $\text{Xa}$  因子,从而发挥抗凝作用,具有生物利用度高、疗效确切、安全性好、使用方便、无须频繁监测凝血指标等特点,广泛应用于髌(或膝)关节置换术、深静脉血栓、肺栓塞、瓣膜性房颤等多种疾病的预防和治疗<sup>[1-5]</sup>。但利伐沙班也存在一定不足,如发生严重出血时缺乏特异性的拮抗剂逆转抗凝效应。因利伐沙班药物代谢动力学机制明确,临床使用时无须根据实验室指标调整剂量,可能会导致治疗不足或药物过量。本文对利伐沙班的作用机制及检测方法进行分析,讨论可用于评估利伐沙班抗凝效应的指标,为临床的合理用药提供参考。

## 1 利伐沙班的作用机制

$\text{Xa}$  因子是共同凝血途径的起始因子,是凝血途径的关键环节,每 1 分子的  $\text{Xa}$  因子活化将产生 1 000 分子的凝血酶,  $\text{Xa}$  因子抑制凝血酶生成,但不影响已经生成的凝血酶活性,对生理性止血效果影响较小,因此,抑制  $\text{Xa}$  因子活性比抑制凝血酶更能发挥重要的抗凝作用。利伐沙班抑制游离和结合的  $\text{Xa}$  因子,通过与其活性部位的可逆竞争作用抑制凝血酶的生成而达到抗凝作用。利伐沙班口服后迅速吸收,2~4 h 达到最大药物浓度( $C_{\text{max}}$ ),口服几乎完全吸收,且不受食物影响,10 mg 片剂口服时间不受就餐时间限制,而 20 mg 的片剂需与食物同服,才会有较高的生物利用度<sup>[3]</sup>。半衰期 5~13 h,较华法林短。因此,疑似药物过量所致的出血时,停药后即可快速纠正<sup>[4]</sup>。利伐沙班的吸收取决于药物在胃肠道中释放的部位,应避免在胃远端进行利伐沙班给药。老年患

者由于其肾脏清除率稍低,因此,老年患者利伐沙班的血浆浓度比年轻患者高,药物半衰期较长,为 11~13 h。国外相关研究显示,利伐沙班的受试者工作特征曲线下面积(AUC)和  $C_{\text{max}}$  呈剂量依赖性,受试者在任何剂量下均未出现蓄积效应,表明利伐沙班在健康人群中大剂量范围内有着较高的安全性和耐受性<sup>[6]</sup>。

## 2 利伐沙班实验室检测指标和方法

利伐沙班为  $\text{Xa}$  因子抑制剂,对  $\text{Xa}$  因子的作用与其血浆药物浓度密切相关。由于其可预测的药物代谢动力学和药物效应动力学,所以常规剂量的利伐沙班无须检测,然而特殊情况下仍需监测,如疑似药物过量引发的出血,或者在治疗过程中发生了血栓事件而疑似用药不足,肝、肾功能异常导致药物代谢及排泄障碍,以及应用于急诊手术患者等情况。

凝血酶原时间(PT)是抗凝治疗中重要的监测指标,可以反映凝血途径中外源性凝血因子和共同凝血因子的活性,这些途径中存在相应的凝血因子抑制物,则会导致 PT 延长,通过国际敏感指数(ISI)校准 INR 后可用于华法林的检测,具有良好的线性关系。然而 MORISHIMA 等<sup>[7]</sup> 研究显示,利伐沙班虽以浓度依赖性的方式延长 PT,但是不同的试剂 PT 延长(或者 INR 增高)的幅度有很大的差异。与华法林相比,利伐沙班的半衰期短,因此 1 d 内,PT 会出现较大的变化。此外,检测 PT 的试验受到诸多因素的影响,如肝功能异常、脓毒症、急性创伤以及维生素 K 缺乏等。因此,对于没有使用抗凝药物的患者,PT 也存在增高的现象,利伐沙班治疗过程中 PT 的延长不仅取决于药物的浓度,还取决于患者的临床情况。马睿等<sup>[8]</sup> 研究显示,谷值的 PT 可以用于评估服用利伐沙班患者的出血风险,但却无法定量检测其药物活性。

活化部分凝血酶原时间(APTT)通常反映内源性凝血因子活性,若凝血因子缺乏或者存在凝血因子抑制物也会引起 APTT 的延长。由于利伐沙班抑制  $\text{Xa}$  因子,从而抑制凝血酶的生成,导致 APTT 的延长,然而对 APTT 的延长作用弱于 PT,且在不同的试剂之间有着明显的变化<sup>[9]</sup>。有研究评价了利伐沙班对 APTT 的影响,虽然利伐沙班以剂量依赖性的方式延长

APTT,但利伐沙班血药浓度与 APTT 之间的总体关系是非线性的<sup>[10]</sup>,与 LINDHOFF-LAST 等<sup>[11]</sup>研究结论一致。在一项多中心研究中发现,不同试剂之间和不同实验室之间利伐沙班对 APTT 的延长作用也存在显著差异<sup>[12]</sup>。

凝血酶时间(TT)是在血浆中加入定量的凝血酶,测定血浆凝固所需的时间,是评价凝血酶抑制剂的敏感方法,由于利伐沙班不影响凝血酶活性,所以 TT 不受影响。

高效液相色谱-质谱法测定具有分析性能强、分析速度快,灵敏度高等优点,部分学者尝试使用该方法检测利伐沙班药物浓度<sup>[13-16]</sup>,在 1~500 ng/mL 时具有良好的线性,批间精密度较好,但由于该方法手工操作步骤较多,耗时耗力,费用昂贵等导致该方法不适合实验室常规开展和急诊检测。

在体内和体外研究中发现,显色底物抗 Xa 因子活性对利伐沙班较为敏感且与药物浓度存在线性关系<sup>[9]</sup>。抗 Xa 因子活性测定试验最早主要用于检测血浆中肝素类药物的抗凝水平,现有研究发现,它与血浆中利伐沙班水平相关性良好,用标准品绘制抗 Xa 因子标准曲线可以测定利伐沙班血浆浓度,在 20~660 μg/L 时具有良好的线性关系<sup>[11]</sup>。一项多中心研究发现,除了检测下限 20 μg/L 外,抗 Xa 因子活性测定试验具有良好的室内和室间精密度<sup>[17]</sup>。

YATES 等<sup>[18]</sup>研究也发现,PT 与利伐沙班的血药浓度线性较差( $R^2=0.03$ ),与抗 Xa 因子活性的相关性较好( $R^2=0.92$ )。高效液相色谱-质谱是目前利伐沙班测定的最佳方法,抗 Xa 因子活性测定试验与高效液相色谱-质谱法相关性良好,可作为临床决策的重要参考试验,但浓度低于 50 μg/L 时,其准确度和精密度较差,存在高估的风险<sup>[19]</sup>。

### 3 小 结

利伐沙班在健康受试者体内药物代谢动力学特征明确,年龄和性别对其影响较小<sup>[20-21]</sup>,常规使用无须监测。但是,在特殊情况下,如疑似过量、急诊手术、发生严重的出血事件、需要溶栓或者患者依从性差、肝功能和肾功能异常的患者,可测定抗 Xa 因子活性或者采用对利伐沙班较为敏感的试剂测定 PT 以评估发生抗凝和(或)血栓的风险。近年来,关于服用利伐沙班致出血及肝损伤等不良反应的案例时有报道<sup>[22-24]</sup>。因此,利伐沙班抗凝活性的监测尤为重要。目前,PT、APTT 与利伐沙班存在剂量反应关系,但与体内的血药浓度不呈线性关系,且不同试剂间的可比性较差。近年来,临床逐渐开展的抗 Xa 因子活性测定试验有望成为利伐沙班活性监测的重要方法,为患者出血风险评估提供重要参考。当发生因药物过量而引起的出血时,可用 Andexxa® 逆转抗凝效应,它是 Xa 因子的特异性逆转剂,可用于 Xa 因子抑制剂引起的严重出血或需要紧急手术患者的抗凝逆转<sup>[25]</sup>。

### 参考文献

- [1] 崔建双,兰福全.利伐沙班治疗老年下肢深静脉血栓的临床疗效及安全性评价[J].重庆医学,2019,48(20):3598-3600.
- [2] 陈俊华,张淳,张存新,等.急性缺血性脑卒中合并非瓣膜性心房颤动患者启用利伐沙班抗凝治疗时机的探讨[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(6):605-608.
- [3] 邢宇,栗印军.利伐沙班、达比加群酯和华法林用于高龄非瓣膜性房颤病人抗凝治疗的有效性和安全性对比研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(3):411-413.
- [4] 中华心血管病杂志血栓循证工作组.非瓣膜病心房颤动患者应用新型口服抗凝药物中国专家建议[J].中华心血管病杂志,2014,42(5):362-369.
- [5] 车志,宋华锋,邹月柳,等.利伐沙班与华法林治疗中国人群血栓性疾病的疗效及安全性对比的 Meta 分析[J].循证医学,2018,18(1):48-54.
- [6] KUBITZA D, BECKA M, WENSING G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2005, 61(12):873-880.
- [7] MORISHIMA Y, KAMISATO C. Laboratory measurements of the oral direct factor Xa inhibitor edoxaban; comparison of prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and thrombin generation assay[J]. Am J Clin Pathol, 2015, 143(2):241-247.
- [8] 马睿,任静,王者香,等.用凝血酶原时间监测利伐沙班安全性[J].临床检验杂志,2019,37(9):666-669.
- [9] DOUXFILS J, GOSSELIN R C. Laboratory Assessment of Direct Oral Anticoagulants[J]. Semin Thromb Hemost, 2017, 43(3):277-290.
- [10] EIKELBOOM J W, QUINLAN D J, HIRSH J, et al. Laboratory Monitoring of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation; A Review[J]. JAMA Cardiol, 2017, 2(5):566-574.
- [11] LINDHOFF-LAST E, ANSELL J, SPIRO T, et al. Laboratory testing of rivaroxaban in routine clinical practice; when, how, and which assays[J]. Ann Med, 2013, 45(5/6):423-429.
- [12] HELIN T A, PAKKANEN A, LASSILA R, et al. Laboratory assessment of novel oral anticoagulants; method suitability and variability between coagulation laboratories [J]. Clin Chem, 2013, 59(5):807-814.
- [13] 何佳珂,陈志青,万蓉,等.超高效液相色谱-串联质谱法测定人血浆利伐沙班浓度[J].医药导报,2019,38(3):384-387.
- [14] 张学琴,尹星烁,王好雨,等. LC-MS/MS 测定大鼠血浆中辛伐他汀、辛伐他汀酸和利伐沙班浓度的方法建立[J].中国临床药理学杂志,2019,35(7):682-685.
- [15] 崔文宁,王淑梅,杨秀岭,等.大鼠血浆中利伐沙班的 LC-MS/MS 法测定及其药动学[J].中国医药工业杂志,2015,46(7):722-725.
- [16] 吴婷婷,夏霄彤,傅静兰,等.液质联用法同时测定人血浆中达比加群和利伐沙班的浓度[J].中国临床药理学杂志

志,2019,35(10):1038-1041.

[17] 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.

[18] YATES S G,SMITH S,THARPE W,et al. Can an anti- $\chi$  a assay for low-molecular-weight heparin be used to assess the presence of rivaroxaban? [J]. Transfus Apher Sci,2016,55(2):212-215.

[19] STUDDT J D, ALBERIO L, ANGELILLO-SCHERRER A,et al. Accuracy and consistency of anti- $\chi$  a activity measurement for determination of rivaroxaban plasma levels[J]. J Thromb Haemost,2017,15(8):1576-1583.

[20] 堵芳,耿婕. 利伐沙班在老年患者中的临床应用及研究新进展[J/CD]. 中华老年病研究电子杂志,2018,5(1):17-22.

[21] 李莹,都丽萍,陈跃鑫,等. 利伐沙班药动学及临床监测

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.13.047

[22] CALISKAN F,AKDEMIR H U,NURATA H,et al. Rivaroxaban-induced severe diffuse intracerebral hemorrhage[J]. Am J Emerg Med,2015,33(3):e1-e5.

[23] STOLLBERGER C,BASTOVANSKY A,FINSTERER J. Fatal intracerebral bleeding under rivaroxaban[J]. Int J Cardiol,2015,201:110-112.

[24] PURRUCKER J C,CAPPER D,BEHRENS L,et al. Secondary hematoma expansion in intracerebral hemorrhage during rivaroxaban therapy[J]. Am J Emerg Med,2014,32(8):e3-e5.

[25] SIEGAL D M,CURNUTTE J T,CONNOLLY S J,et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity[J]. N Engl J Med,2015,373(25):2413-2424.

(收稿日期:2020-01-10 修回日期:2020-04-02)

## 儿童社区获得性肺炎病原学研究进展

涂秀英<sup>1</sup>综述,夏万敏<sup>2</sup>审校

1. 重庆市巴南区第二人民医院儿科,重庆 400054;
2. 四川省成都市妇女儿童中心医院儿童呼吸内科,四川成都 200080

**关键词:**下呼吸道感染; 病原学; 社区获得性肺炎  
**中图法分类号:**R725.6 **文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2020)13-1934-03

急性下呼吸道感染(ALRTI)是儿童的常见病和多发病,包括急性支气管炎、肺炎、毛细支气管炎、支气管扩张等。据 WHO 最新统计,呼吸道感染是世界范围内 5 岁以下儿童的主要致死原因,2016 年肺炎造成 92 万 5 岁以下儿童死亡,其中 98% 来自发展中国家<sup>[1]</sup>。肺炎也是当前我国 5 岁以下儿童死亡的主要原因之一,其中绝大部分儿童肺炎为社区获得性肺炎(CAP)<sup>[2-3]</sup>。2013 年,全球疾病负担(GBD)分析表明,CAP 可能导致大约 90 万儿童死亡<sup>[4]</sup>。儿童 CAP 病死率高与营养不良、母乳喂养不足、暴露于家庭污染、过度生育等危险因素有关<sup>[5]</sup>。除此以外,CAP 还可导致肺功能下降、哮喘、慢性阻塞性肺疾病<sup>[6]</sup>。因此,熟悉了解儿童 CAP 病原微生物的构成,对指导临床合理用药具有重要的意义。

### 1 CAP 的定义

CAP 的定义是指在医院外(社区)发病的感染性肺炎,包括在医院外(社区)感染了具有明确潜伏期的病原体而在入院后发病的肺炎。CAP 可由多种微生物引起,其中以细菌和病毒最为常见。不同地区之间,其病原学分布存在较大差异,在发达国家病毒感染者占 CAP 的 80% 左右,而在发展中国家细菌感染的比例较高<sup>[7]</sup>。

### 2 导致儿童感染 CAP 的病原微生物

**2.1 呼吸道病毒** 呼吸道病毒是导致婴幼儿乃至学龄前期儿童感染 CAP 的主要病原体。常见的病毒包

括呼吸道合胞病毒(RSV)、流感病毒(IFV)、腺病毒(ADV)、副流感病毒(PIV)和鼻病毒等。朱耿超等<sup>[8]</sup>采用直接免疫荧光法检测 2 151 例呼吸道感染患儿的 ADV、流感病毒 A 型(IVA)、流感病毒 B 型(IVB)、副流感病毒 1 型(PIV1)、副流感病毒 2 型(PIV2)、副流感病毒 3 型(PIV3)及 RSV 共 7 种常见病毒,结果显示,7 种病毒阳性率分别为 ADV 1.39%、IVA 1.07%、IVB 1.16%、PIV1 0.51%、PIV2 0.33%、PIV3 3.63%、RSV 26.96%;主要感染季节是冬季,主要感染病毒是 RSV,主要感染婴儿组(28 d 至<1 岁),两两混合感染多为 RSV+IVB(16.94%)、RSV+ADV(14.52%),和其他病毒混合感染比例最高的是 RSV(58.06%)。李向雪等<sup>[9]</sup>利用多重 PCR 法检测 300 例急性下呼吸道感染患儿的 12 种病毒核酸,结果显示,以呼吸道合胞病毒 B 型(RSVB)阳性检出率最高(27.61%),其次为 PIV1、PIV3、IVA、鼻病毒、ADV、冠状病毒 NL63、RSV A 型、人偏肺病毒,混合感染 32 例,以 RSVB 合并其他病毒感染为主,冬、春季较多。杨琴等<sup>[10]</sup>用 PCR 法在 3 682 例下呼吸道感染患儿鼻咽分泌物标本中检出病毒阳性 2 530 例,检出率为 68.71%,其中 RSV 检出率最高(27.51%),其次是 IVA(14.64%)、IVB(8.28%)、ADV(5.84%)。马拉维的一项研究表明,在呼吸道感染患儿鼻咽分泌物中 RSV、人偏肺病毒和 PIV 与下呼吸道感染的关系更为密切,而与冠状病毒等其他病毒无关<sup>[11]</sup>。有研究报道,超过 65% 的