

## 凝血因子XI——靶向抗凝治疗新策略

侯 凯<sup>1\*</sup>, 李 平<sup>2</sup>, 张金莲<sup>2</sup>, 王 芳<sup>2</sup>, 杨 宇<sup>2</sup><sup>(1)</sup> 东南大学附属中大医院药学部, 南京 210009; <sup>(2)</sup> 上海交通大学医学院附属新华医院药学部, 上海 200092

**摘 要** 血栓性疾病是全球发病率和病死率的主要原因。尽管近十年抗凝治疗取得了突破性进展, 传统的维生素 K 拮抗剂被选择性靶向凝血因子 Xa 或 IIa 的直接口服抗凝剂 (DOACs) 所取代。然而, 对于伴发疾病不断增长的人群而言, 仍然缺乏令人满意的治疗方案。凝血靶向治疗是一项具有挑战性的任务, 因为它干扰了促凝和抗凝活性之间的微妙平衡。流行病学和动物研究已将因子 XI 确定为更安全的抗凝潜在靶点, 因为因子 XI 缺乏或抑制可预防血栓形成, 且与少量或无出血相关。基于接触性止血概念, 回顾凝血因子 XI 抑制剂开发基本原理、阐述现有 FXI 抑制剂药理学特征、总结临床试验研究现状, 以期新型抗凝药物研发及临床抗凝治疗提供思路。

**关键词** 抗凝治疗; 血栓; 凝血; 凝血因子 XI; 新靶点

中图分类号 P973;R965 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2024)05-0708-07

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2023050101

引用本文 侯凯, 李平, 张金莲, 等. 凝血因子 XI——靶向抗凝治疗新策略 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(5): 708–714.

Cite this article as: HOU Kai, LI Ping, ZHANG Jinlian, et al. Blood coagulation factor XI: new strategy of targeted anticoagulant therapy[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(5): 708–714.

## Blood coagulation factor XI: new strategy of targeted anticoagulant therapy

HOU Kai<sup>1\*</sup>, LI Ping<sup>2</sup>, ZHANG Jinlian<sup>2</sup>, WANG Fang<sup>2</sup>, YANG Yu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009; <sup>2</sup>Department of Pharmacy, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200092, China

**Abstract** Thrombotic disease remains a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Despite breakthroughs in anticoagulant therapy over the past decade, traditional vitamin K antagonists have been replaced by direct oral anticoagulants (DOACs) that selectively target coagulation factor Xa or IIa. However, for the growing population with concomitant diseases, there is still a lack of satisfactory treatment options. Coagulation-targeted therapy is a challenging task because it interferes with the delicate balance between procoagulant and anticoagulant activities. Epidemiological and animal studies have identified factor XI as a potential target for anticoagulation, because factor XI deficiency or inhibition can prevent thrombosis and is associated with little or no bleeding. Based on the concept of contact hemostasis, this review describes the basic principles of the development of coagulation factor XI inhibitors, elaborates on the pharmacological characteristics of existing factor XI inhibitors, and summarizes the current situation of clinical trial research, to provide some insight for the development of new anticoagulant drugs and clinical anticoagulant treatment.

**Key words** anticoagulant therapy; thrombosis; coagulation; factor XI; novel target

This study was supported by the Hospital Pharmaceutical Research Project of Nanjing Pharmaceutical Society and Changzhou Siyao Pharm(No.2022YX003)

收稿日期 2023-05-01 \* 通信作者 Tel: 15189801665 E-mail: iamcin@sina.com

基金项目 南京药学会常州四药医院药学科研基金项目 (No.2022YX003)

凝血靶向治疗是一项艰巨的挑战,因为它会干扰促凝和抗凝活性间微妙平衡。全球每年约有数百万血栓形成倾向的患者使用抗凝剂,以限制血液凝固的基本功能,这种干预不可避免地增加了意外出血的风险。

抗凝剂是预防和治疗血栓形成的主要药物。过去的 20 年中,抗凝治疗策略已经从多靶点抑制发展为靶向治疗。半个多世纪以来,肝素和维生素 K 拮抗剂(VKA)如华法林是唯一可用的抗凝剂<sup>[1]</sup>。VKA 通过减弱维生素 K 依赖性的凝血因子,包括凝血酶原、FⅦ、FⅨ和 FⅩ的活性,靶向凝血级联的多个步骤。肝素则通过结合抗凝血酶产生抑制作用,从而抑制凝血因子。随着低分子肝素和磺达肝癸钠的开发,这类肝素衍生物的研究结果表明,凝血因子 Xa(FⅩa)选择性逐渐增强的抗凝血剂对于预防和治疗血栓是有效和安全的。基于靶向特定凝血因子是可行方法的证据,结构功能研究产生了凝血酶或 FⅩa 的强效选择性小分子抑制剂。从凝血酶的肠外抑制剂,如阿加曲班和比伐卢丁,到直接口服抗凝剂(DOACs),包括抑制凝血酶的达比加群,以及抑制 FⅩa 的利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班。DOAC 现在已取代 VKA 用于许多适应证<sup>[2]</sup>。

凝血接触系统是内源性凝血途径的初始部分,由前激肽释放酶(PK)、高相对分子质量激肽原(HMWK)、凝血因子 XI(FⅪ)以及凝血因子 XII(FⅫ)组成。接触系统一直以来被忽视,因为先天缺乏 FⅫ、PK、HMWK 与出血无关,缺乏 FⅪ只与轻度出血相关。因此,接触系统在很大程度上被认为是一种体外现象,因为其生理激活因子是未知的。大量动物模型已经证实凝血接触系统对血栓形成的重要性<sup>[3]</sup>。因此,FⅪ已成为开发新型抗凝血药物的靶点<sup>[4]</sup>。

## 1 抗凝治疗

目前静脉血栓栓塞(VTE)的防治正处于快速发展的阶段。FⅩa 抑制剂利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班、贝曲沙班或凝血酶原(活化凝血因子 II, FⅡa)抑制剂达比加群,正在逐渐取代传统的 VKA, DOAC 的优点包括可预测的药代动力学特征、治疗窗广泛、起效快速、血浆半衰期更短、食物与药物或药物与药物相互作用更少且在大多数情况下无需实验室监测<sup>[5]</sup>。大型临床试验表明,DOAC 在治疗

VTE 的疗效和安全性方面均优于 VKA<sup>[6-7]</sup>。DOAC 选择性抑制 FⅩa 改善了近期急性或稳定冠状动脉综合征患者的心血管结局,降低了心肌梗死或脑卒中死亡的风险<sup>[8]</sup>。然而,尽管有这些改善,出血仍然是 DOAC 最常报告的不良事件。在选定的患者亚组中,DOAC 在 VTE 复发和出血风险方面未显示明显益处。对于在 DOAC 治疗中表现出出血风险增加的合并疾病人群,如阿哌沙班和利伐沙班禁用于重度肾功能损害或晚期肝病者,目前仍缺乏令人满意的治疗方案<sup>[9]</sup>。

DOAC 克服了华法林的许多局限性,例如它们可以在不监测凝血酶原时间(PT)的情况下给予固定剂量。然而,在机械心脏瓣膜、抗磷脂抗体综合征或风湿性心房颤动患者中,DOAC 的效果不如 VKA,在晚期肾脏或肝脏疾病患者中尚未得到严格的评估<sup>[10]</sup>。越来越多的研究报道达比加群酯与食管炎、胃溃疡相关,提示该药物可能直接损伤胃肠道黏膜<sup>[11]</sup>。由于 DOAC 的摄取和代谢依赖于 P-糖蛋白和细胞色素 P450 酶(CYP3A4),因此与 CYP3A4 和 P-糖蛋白抑制剂联合用药可显著改变 DOAC 浓度并增加出血风险<sup>[12]</sup>,这可能影响了 DOAC 服用的肠道吸收和患者依从性。房颤患者对 DOAC 出血的担忧导致用药剂量不足,低剂量 DOAC 方案过度使用,以及冠心病或外周动脉疾病高危患者不愿意在阿司匹林的基础上加用利伐沙班进行二级预防。因此,抗凝治疗仍然需要更安全的抗凝剂。

## 2 抗凝治疗新靶点——接触系统

外源性凝血途径起始阶段,凝血的主要触发因子——组织因子(TF)暴露在血管病变部位,TF 途径的激活催化凝血因子Ⅲ与因子Ⅶa 形成复合物,导致因子Ⅸ和Ⅹ的后续激活(图 1)。与防止出血所必需的外源性途径不同,接触激活系统(内源性)途径主要用于级联放大血液凝固过程。血浆 PK、HMWK、FⅪ和 FⅫ暴露于血小板衍生的多聚磷酸盐和胶原蛋白的带负电荷的分子中,导致 PK 转化为激肽释放酶(KK),从而激活 FⅫ,被激活的 FⅫ(FⅫa)能反馈性激活 FⅪ,并促进额外的 PK 转化为 KK,从而相互级联放大,这一过程激活因子Ⅸ(FⅨ),导致因子Ⅹ的蛋白水解从而被激活,最终两种凝血途径聚合。

DOAC 靶点 FⅡa 和 FⅩa 位于共同通路的下

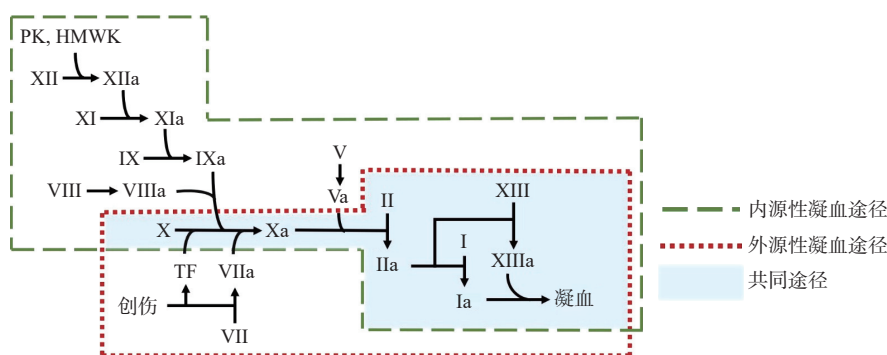


图1 内外源性途径凝血因子级联放大瀑布式简图

II-XIII: 凝血因子 II-XIII; IIa: 因子 II 的活化形式, 以此类推; TF: 组织因子; PK: 激肽释放酶原; HMWK: 高相对分子质量激肽原

游,在生理性止血中发挥重要作用。靶向任何一个都会破坏内源性和外源性凝血途径,通过抑制 FIIa,阻止对 FXI、因子 VIII(FVIII)和因子 V(FV)的正反馈激活。因此,DOAC 对凝血过程有强烈影响,并导致出血风险增加。因此它们的临床应用仍然受到限制,治疗监测要求也存在争议<sup>[13]</sup>。

虽然生理性止血主要依赖 TF 因子途径,但研究者认为内源性途径并不是体内止血所必需的,尽管其组成部分与血栓形成的机制有关。流行病学研究表明 FXI 水平与血栓风险之间存在相关性。先天性 FXI 缺乏患者在很大程度上可以预防静脉和动脉血栓形成,且通常不会出现自发性出血<sup>[1]</sup>。此外,与严重创伤或手术相关的出血往往是相对轻微的,通常不需要治疗。Presume 等<sup>[14]</sup>的研究表明,血浆中 FXI 水平升高与 P450 和缺血性卒卒中险增加有关。相反,较低的 FXI 水平与 VTE 和缺血性卒中的风险降低相关,但没有证据表明 FXI 水平降低与大出血风险相关。在动物模型中,缺乏 FXII 或 FXI 的小鼠在尾端截肢后出血正常,但在动静损伤部位

血栓形成减弱。类似地,FXII 或 FXI 的抗体可消除这些模型中的血栓形成<sup>[15]</sup>。在灵长类动物模型中,FXI 抗体可减少血管移植术上的纤维蛋白和血小板沉积<sup>[16]</sup>。同样,用反义寡核苷酸(ASO)敲低 FXI 基因水平可减少狒狒的动静脉分流血栓形成,敲低 FXII 或 FXI 基因可减轻家兔的导管血栓形成<sup>[17]</sup>。

研究表明,FXI 水平是血栓形成的重要因素。在新型冠状病毒感染(COVID-19)的全身炎症患者中<sup>[18]</sup>,FXI 的治疗靶向也可能与干预血管功能障碍、动脉高血压和动脉粥样硬化病变中血栓的形成有关。

### 3 FXI 抑制剂

抑制 FXI 靶点的药物可分为: ASO、单克隆抗体、小分子化合物。此外,靶向 FXI 的天然抑制剂和核酸适配体正在进行临床前开发。不同的作用方式、药理学特性及药代动力学特征赋予了 FXI 抑制剂不同的优缺点(表 1)。抗体和天然抑制剂及 ASO 需要肠外给药,而小分子化合物可以口服给药。

表 1 靶向凝血因子 XI 抑制剂药理学特性及代表药物

| 特性         | 天然抑制剂                 | 小分子化合物                                                                                                                                          | 单克隆抗体                                                                                                                                 | 反义寡核苷酸(ASO)                                                 | 适配体                    |
|------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------|
| 机制         | 结合靶蛋白                 | 可逆结合活性位点                                                                                                                                        | 结合靶蛋白                                                                                                                                 | 阻断合成                                                        | 结合靶蛋白                  |
| 给药方式       | 静脉注射/皮下               | 静脉注射/口服                                                                                                                                         | 静脉注射/皮下                                                                                                                               | 皮下                                                          | 静脉注射                   |
| 给药频次       | 每日 1 次                | 每日 1 次                                                                                                                                          | 每月 1 次                                                                                                                                | 每周/每月 1 次                                                   | 每日 1 次                 |
| 起效速度(时间单位) | 快(min)                | 快(min~h)                                                                                                                                        | 较快(h~d)                                                                                                                               | 慢(周)                                                        | 快(min)                 |
| 消除速度(时间单位) | 较快(h)                 | 快(min~h)                                                                                                                                        | 慢(周)                                                                                                                                  | 慢(周)                                                        | 较快(h)                  |
| 经肾排泄       | 尚未确定                  | 是                                                                                                                                               | 否                                                                                                                                     | 否                                                           | 不确定                    |
| CYP 酶系代谢   | 否                     | 是                                                                                                                                               | 否                                                                                                                                     | 否                                                           | 否                      |
| 药物相互作用     | 未知                    | 有                                                                                                                                               | 无                                                                                                                                     | 无                                                           | 未知                     |
| 代表药物       | Ir-CP <sup>[27]</sup> | Milvexian (BMS-986177) <sup>[21]</sup> ,<br>Asundexian (BAY 2433334) <sup>[22]</sup> ,<br>ONO-7684 <sup>[23]</sup> ,<br>SHR2285 <sup>[31]</sup> | Osocimab (BAY 1213790) <sup>[28]</sup> ,<br>Abelacimab (MAA868) <sup>[29]</sup> ,<br>Xisomab 3G3 (AB023) <sup>[30]</sup> ,<br>MK-2060 | IONIS-FXIRX <sup>[19]</sup> ,<br>Fesomersen <sup>[20]</sup> | FELIAP <sup>[26]</sup> |



FXI天然抑制剂从天然产物中分离得到,通常来自线虫、蛇、蝙蝠和蓖麻硬蜱。目前只有 Ir-CPI 达到临床研究阶段。Ir-CPI 是一种从蓖麻硬蜱唾液腺中分离出的 FXII 和 FXI 丝氨酸蛋白酶抑制剂。需要通过皮下或静脉注射给药,具有起效迅速和作用抵消较快的特点,因此应每日给药。随着体内外研究的良好结果,目前评估 Ir-CPI 在健康男性受试者中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学的临床试验正在进行中(ClinicalTrials.gov, NCT04653766)。

ASO 是与细胞 mRNA 结合的 RNA 分子,阻止翻译过程从而降低蛋白表达水平。IONIS-FXIRX<sup>[19]</sup> 和 Fesomersen<sup>[20]</sup> 是两种 FXI 的 ASO,目前已在临床试验阶段。皮下给药的 ASO 需要 3~4 周才能将 FXI 水平降低到治疗范围,而单克隆抗体的作用则很快,尤其是静脉给药。ASO 具有较长的半衰期,一旦达到目标抑制水平,即可每月给药 1 次。由于 ASO 和单克隆抗体并非 P 糖蛋白的底物,不通过细胞色素 P450 酶系代谢,也不通过肾脏排泄的特性,并且有着较少的药物相互作用,是终末期肾病(ESRD)患者的理想选择。

小分子抑制剂如 BMS-986177<sup>[21]</sup>、BAY2433334<sup>[22]</sup> 和 ONO-7684<sup>[23]</sup> 可以口服,具有快速起效和抵消作用,每日可给药 1~2 次。由于经过 CYP450 代谢和肾脏消除,肾损害患者的药物相互作用和药物蓄积是这类药物的缺点。另外两种可口服的小分子药物 ONO-7684 和 SHR2285 目前正在临床试验中。最近发表的一项在中国进行纳入 52 名健康受试者的单中心随机对照试验中,SHR2285 与阿司匹林、氯吡格雷或替格瑞洛的相关性耐受良好。对 PT 无显著影响,出血风险亦无增加<sup>[24]</sup>。

FXI 抑制剂的药理学特征差异,对其治疗适应证及其安全性具有潜在的影响<sup>[25]</sup>。除了出血风险,还需考虑与药理学特征相关的不良事件。例如单克隆抗体具有免疫原性,可能引发注射部位急性免疫反应;ASO 可发挥促炎作用,诱导肝、肾毒性和血小板减少症。尽管如此,ASO、单克隆抗体、小分子和天然化合物已经在早期临床试验中通过安全评估,而 FXI 核酸适体尚未在人体中进行测试。

FXI 抑制性适体(FELIAP)是一种 DNA 适配体,通过高亲和力结合在 FXI 催化的 S2366 活性位点或附近抑制其裂解,从而抑制 XI 因子激活以

及肝素介导的 FXIa 与抗凝血酶之间的相互作用。12.7 和 11.16 是两个主要的 RNA 适体,它们非竞争性地结合 FXI 和/或 FXIa。作用快、半衰期短,虽然其作用有限,但 FELIAP 已被认为是开发更有效的 FXI 抑制剂类似物的先导化合物<sup>[26]</sup>。但目前这类药物存在药代动力学限制,且易被机体清除,使得临床评估的难度增加,目前尚无关于 FXI 抑制剂适体的人体研究报道。

#### 4 FXI 抑制剂临床试验

抑制 FXI 的药物目前处于不同的发展和测试阶段,表 2 是部分在研和已完成的以 FXI 为抑制靶点的临床试验项目。

目前进展较快的药物是 IONIS-FXI<sub>RX</sub> (IONIS 416858),作为一种减弱 FXI 生物合成的 ASO,皮下注射 3~4 周,FXI 可降低至最低水平,在治疗停止后需要数周时间,FXI 才能恢复到基线水平。在一项评估 ASO 与依诺肝素术后血栓预防效果的 II 期临床试验中<sup>[32]</sup>,300 例接受膝关节置换术(TKA)的患者在术前 35 d 被随机分配到 IONIS-FXI<sub>RX</sub> 治疗组(皮下注射 200、300 mg,每周 3 次)或依诺肝素(皮下注射 40 mg/d)。术后 8~12 d,双侧静脉造影示,依诺肝素组和 IONIS-FXI<sub>RX</sub> 200 mg 组分别有 30% 和 27% 的 VTE 发生率;而 IONIS-FXI<sub>RX</sub> 300 mg 组的 VTE 发生率显著降低至 4%。在安全性方面,200 mg IONIS-FXI<sub>RX</sub>、300 mg IONIS-FXI<sub>RX</sub> 和依诺肝素组中分别有 3%、3% 和 8% 的患者发生了重大或非主要出血事件。这项研究首次表明,降低选择性原发性单侧 TKA 患者的 FXI 水平是预防静脉血栓栓塞的一种有效和安全的方法。

Milvexian 是 Janssen 和 BMS 制药联合开发的小分子抑制剂,口服后药物达峰时间为 2~4 h,半衰期为 8~14 h,主要经肝脏代谢,少于 20% 经肾脏清除<sup>[33]</sup>。在一项平行组 II 期临床试验中,Weitz 等<sup>[34]</sup> 对 FXIa 抑制剂对 TKA 术后静脉血栓栓塞症预防作用进行了系统研究,将接受 TKA 的 1242 名患者随机分组,接受不同的术后预防方案:每日口服两次 milvexian 25、50、100、200 mg,或每日口服 1 次 milvexian 25、50、200 mg 或每日 1 次皮下注射依诺肝素 40 mg。结果显示,口服 milvexian 25、50、100 和 200 mg 每日两次的患者中,VTE 发生率分别为 21.1%、11.1%、9% 和 8%;口服 25、50 和 200 mg

表 2 靶向凝血因子 XI 抑制剂临床试验

| 化合物                        | 适应证           | 患者人数 | 对照组       | 研究阶段    | 注册号                       | 制药商                                   |
|----------------------------|---------------|------|-----------|---------|---------------------------|---------------------------------------|
| IONIS-FXI-Rx               | 全膝关节置换术       | 300  | 依诺肝素      | 已完成     | NCT01713361               | Ionis Pharmaceuticals                 |
|                            | 终末期肾病         | 213  | 安慰剂       | 已完成     | NCT03358030               |                                       |
| Fesomersen<br>(BAY2976217) | 终末期肾病         | 307  | 安慰剂       | II 期在研  | NCT04534114               | Bayer/ Ionis Pharmaceuticals          |
| Asundexian<br>(BAY2433334) | 心房颤动          | 753  | 阿哌沙班      | III 期启动 | NCT04218266               | Bayer Pharmaceuticals                 |
|                            | 缺血性卒中         | 1808 | 安慰剂       | III 期启动 | NCT04304508               |                                       |
|                            | 急性心肌梗死        | 1600 | 安慰剂       | III 期启动 | NCT04304534               |                                       |
| Milvexian<br>(BMS-986177)  | 全膝关节置换术       | 1242 | 依诺肝素      | II 期在研  | NCT03891524               | Janssen/Bristol Myers<br>Squibb       |
|                            | 缺血性卒中         | 2366 | 安慰剂       | II 期在研  | NCT03766581               |                                       |
|                            | 终末期肾病         | 32   | 依诺肝素      | II 期在研  | NCT03000673               |                                       |
| Abelacimab (MAA868)        | 全膝关节置换术       | 412  | 依诺肝素      | III 期在研 | EudraCT<br>2019-003756-37 | Novartis                              |
|                            | 心房颤动          | 18   | 安慰剂       | III 期在研 | NCT04213807               |                                       |
|                            | 心房颤动          | 1200 | 利伐沙班      | II 期在研  | NCT04755283               |                                       |
|                            | 癌症(胃肠道/泌尿系)   | 1020 | 达肝素钠      | III 期在研 | NCT05171075               |                                       |
| Osocimab<br>(BAY1213790)   | 全膝关节置换术       | 813  | 依诺肝素/阿哌沙班 | 已完成     | NCT03276143               | Bayer Pharmaceuticals                 |
|                            | 终末期肾病         | 686  | 安慰剂       | II 期在研  | NCT04523220               |                                       |
| AB023 (Xisomab 3G3)        | 终末期肾病         | 24   | 安慰剂       | 已完成     | NCT03612856               | Oregon Health & Science<br>University |
| MK-2060                    | 终末期肾病         | 489  | 安慰剂       | II 期在研  | NCT05027074               | Merck Sharp & Dohme                   |
| EP-7041                    | COVID-19 血栓预防 | 90   | —         | II 期在研  | NCT05040776               | eXIthera Pharmaceuticals              |

每日 1 次的患者中, VTE 发生率分别为 25.0%、24.7% 和 7%, 而皮下注射依诺肝素组的患者中, 静脉血栓栓塞发生率为 21%。此项临床试验对 milvexian 的剂量与给药频率进行探索, 发现 milvexian 抗凝效果具有剂量依赖性且不明显增加出血风险的优势。目前正在进行的 milvexian 二级卒中预防 (AXIOMATIC-SSP) II 期研究的结果有望尽快公布。

Abelacimab 是一种全人源化单抗药物, 通过结合 FXI 的催化结构域, 将其锁定在不活跃的前体构象中, 阻止其被 FXIIa 或凝血酶活化, 使该药具有同时针对 FXI 及其活化形式因子 FXIa 的双重抑制活性。在降低凝血风险的同时, 通过非耦合的凝血机制保护了生理性凝血功能。Yi 等<sup>[29]</sup>的研究显示, 静脉给药后, 消除半衰期为 25~30 d。静脉输注 1 h 后观察到游离 FXI 水平下降大于 99%。相较于传统抗凝药物需要每日服药的高用药频率, abelacimab 每月皮下给药 1 次后, 游离 FXI 水平持续显著降低。肠外给药显示出良好的安全性, 无临床相关出血事件。一项随机、多中心的 II 期临床试验<sup>[35]</sup>纳入 412 名接受 TKA 的患者, 旨在评估 3 种

剂量的 abelacimab (30、75、150 mg) 与依诺肝素相比, 预防术后血栓发生的疗效和安全性。主要疗效结果是 VTE 的发生率, 主要安全性结果是术后 30 d 内出现临床相关的出血。结果显示, abelacimab 可剂量依赖地增加活化部分凝血活酶时间 (APTT), 而依诺肝素不增加。同时, FXI 活性和游离因子 XI 水平与 abelacimab 的血浆浓度呈负相关。

小分子 EP-7041, 是目前唯一可用于在重症监护病房的 COVID-19 患者, 无论是否正在使用或预计使用机械通气。已经完成的一项单中心、随机、双盲临床试验 (NCT04945616) 共纳入健康受试者 52 例, 分别与阿司匹林、氯吡格雷或替格瑞联合给予连续 6 d 的口服治疗。并对其安全性、耐受性、药代动力学和药效学参数进行了评估, 结果显示整体安全性和耐受性良好<sup>[24]</sup>。

## 5 总结与展望

在过去的十几年中, DOACs 替代 VKA 彻底改变了抗凝治疗的传统模式。从早期的普通肝素、华法林、低分子肝素、磺达肝癸钠等, 到近期的利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班、达比加群酯等, 抗凝药物

的发展经历了约百年的时间,药物选择性越来越强、有效性和安全性越来越好,方便性及患者顺应性也不断提高,为血栓栓塞疾病的防治带来突飞猛进的发展。

尽管如此,出血仍然是血栓预防过程中最大的风险,寻找一种既能有效预防血栓形成又不增加出血并发症的预防手段,是目前抗凝药物研发关注的焦点。多项研究表明 FXI 不参与启动血栓形成,而主要是通过激活的凝血酶对 FXI 的正反馈作用从而激活稳定、已形成的血栓。基于最近的研究结果,与其他抗凝药物比较,FXI 靶向抗凝疗效呈剂量依赖性增强,且不增加出血风险。既往临床研究也证明了其他 FXI 抑制剂药物在 TKA 术后患者 VTE 预防的有效性与安全性<sup>[28,35]</sup>。

尽管靶向 FXI 的抗凝药物与 DOACs 的头对头试验还需要大量的患者来评估和比较,FXI 靶向药物仍然有足够的其他适应证<sup>[36]</sup>。在未来,抗凝治疗也许会取得超越 DOAC 的进展,靶向凝血因子 XI 的成功可能预示着凝血酶和 FXa 作为抗凝血剂靶点的 70 多年据点的终结。

## References

- Braunwald E. Inhibitors of factor XI: game changers of anti-thrombotic therapy[J]. *Eur Heart J*, 2023, **44**(12): 1018-1019.
- Milling TJ Jr, Ziebell CM. A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, **30**(2): 86-90.
- Zhang L, Li Z, Ye XR, et al. Mechanisms of thrombosis and research progress on targeted antithrombotic drugs[J]. *Drug Discov Today*, 2021, **26**(10): 2282-2302.
- Poenou G, Dumitru DT, Lafaie L, et al. Factor xi inhibition for the prevention of venous thromboembolism: an update on current evidence and future perspectives[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2022, **18**: 359-373.
- Jansson M, Sjölander S, Sjögren V, et al. Direct comparisons of effectiveness and safety of treatment with Apixaban, Dabigatran and Rivaroxaban in atrial fibrillation[J]. *Thromb Res*, 2020, **185**: 135-141.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, **369**(9): 799-808.
- Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, **369**(15): 1406-1415.
- Naito R, Miyauchi K, Yasuda S, et al. Rivaroxaban monotherapy vs combination therapy with antiplatelets on total thrombotic and bleeding events in atrial fibrillation with stable coronary artery disease: a post hoc secondary analysis of the AFIRE trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2022, **7**(8): 787-794.
- Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues[J]. *Lancet*, 2020, **396**(10264): 1767-1776.
- Roberti R, Iannone LF, Palleria C, et al. Direct oral anticoagulants: from randomized clinical trials to real-world clinical practice[J]. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 684638.
- Lau WCY, Torre CO, Man KKC, et al. Comparative effectiveness and safety between apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban among patients with atrial fibrillation: a multinational population-based cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2022, **175**(11): 1515-1524.
- Aloysius MM, Perisetti A, Goyal H, et al. Direct-acting oral anticoagulants versus warfarin in relation to risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Gastroenterol*, 2021, **34**(5): 651-659.
- Dunois C. Laboratory monitoring of direct oral anticoagulants (DOACs)[J]. *Biomedicines*, 2021, **9**(5): 445.
- Presume J, Ferreira J, Ribeiros R, et al. Achieving higher efficacy without compromising safety with factor XI inhibitors versus low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery-Systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, **20**(12): 2930-2938.
- Grover SP, Mackman N. Intrinsic pathway of coagulation and thrombosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, **39**(3): 331-338.
- Tillman BF, Gruber A, McCarty OJT, et al. Plasma contact factors as therapeutic targets[J]. *Blood Rev*, 2018, **32**(6): 433-448.
- Yau JW, Liao P, Fredenburgh JC, et al. Selective depletion of factor XI or factor XII with antisense oligonucleotides attenuates catheter thrombosis in rabbits[J]. *Blood*, 2014, **123**(13): 2102-2107.
- Shatzel JJ, DeLoughery EP, Lorentz CU, et al. The contact activation system as a potential therapeutic target in patients with COVID-19[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2020, **4**(4): 500-505.
- Walsh M, Bethune C, Smyth A, et al. Phase 2 study of the factor XI antisense inhibitor IONIS-FXI<sub>Rx</sub> in patients with ESRD[J]. *Kidney Int Rep*, 2021, **7**(2): 200-209.
- Willmann S, Marostica E, Snelder N, et al. PK/PD modeling of FXI antisense oligonucleotides to bridge the dose-FXI activity relation from healthy volunteers to end-stage renal disease patients[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2021, **10**(8): 890-901.
- Perera V, Wang ZQ, Luetgen J, et al. First-in-human study of

- milvexian, an oral, direct, small molecule factor XIa inhibitor[J]. *Clin Transl Sci*, 2022, **15**(2): 330-342.
- [22] Thomas D, Kanefendt F, Schwes S, *et al.* First evaluation of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of BAY2433334, a small molecule targeting coagulation factor XIa[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, **19**(10): 2407-2416.
- [23] Beale D, Dennison J, Boyce M, *et al.* ONO-7684 a novel oral FXIa inhibitor: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in a first-in-human study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, **87**(8): 3177-3189.
- [24] Ma TT, Dong YL, Huang L, *et al.* SHR2285, the first selectively oral FXIa inhibitor in China: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics combined with aspirin, clopidogrel or ticagrelor[J]. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 1027627.
- [25] Greco A, Laudani C, Spagnolo M, *et al.* Pharmacology and clinical development of factor XI inhibitors[J]. *Circulation*, 2023, **147**(11): 897-913.
- [26] Liu M, Zaman K, Fortenberry YM. Overview of the therapeutic potential of aptamers targeting coagulation factors[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(8): 3897.
- [27] Sachetto ATA, Mackman N. Modulation of the mammalian coagulation system by venoms and other proteins from snakes, arthropods, nematodes and insects[J]. *Thromb Res*, 2019, **178**: 145-154.
- [28] Weitz JI, 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.
- [29] Yi BA, Freedholm D, Widener N, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Abelaclimab (MAA868), a novel dual inhibitor of Factor XI and Factor XIa[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, **20**(2): 307-315.
- [30] Lorentz CU, Tucker EI, Verbout NG, *et al.* The contact activation inhibitor AB023 in heparin-free hemodialysis: results of a randomized phase 2 clinical trial[J]. *Blood*, 2021, **138**(22): 2173-2184.
- [31] Chen R, Guan XD, Hu P, *et al.* First-In-human study to assess the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of SHR2285, a small-molecule factor XIa inhibitor in healthy subjects[J]. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 821363.
- [32] Büller HR, Bethune C, Bhanot S, *et al.* Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis[J]. *N Engl J Med*, 2015, **372**(3): 232-240.
- [33] Perera V, Abelian G, Li DS, *et al.* Single-dose pharmacokinetics of milvexian in participants with mild or moderate hepatic impairment compared with healthy participants[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2022, **61**(6): 857-867.
- [34] Weitz JI, Strony J, Ageno W, *et al.* Milvexian for the prevention of venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2021, **385**(23): 2161-2172.
- [35] Verhamme P, Yi BA, Segers A, *et al.* Abelaclimab for prevention of venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2021, **385**(7): 609-617.
- [36] Visser M, Heitmeier S, Ten Cate H, *et al.* Role of factor XIa and plasma kallikrein in arterial and venous thrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 2020, **120**(6): 883-993.