

XI 因子抑制剂在心房颤动治疗中的研究现状

李文涛¹ 金雄杰*

(延边大学附属医院 心血管内科 吉林延吉)

【摘要】心房颤动是临床上最常见的心律失常之一，其可导致严重的血栓栓塞并发症，而预防房颤患者血栓栓塞事件的关键策略是抗凝治疗。抗凝治疗是预防房颤患者血栓栓塞事件的关键策略。近年来，作为凝血级联反应重要组成部分的XI因子成为抗凝治疗新靶点，XI因子抑制剂能抑制XI因子活性以阻断凝血过程，在抗凝效果和安全性方面有着独特的特点。本文旨在讨论XI因子抑制剂在房颤治疗中的临床研究进展，分析其作用机制、临床疗效、安全性，比较其与传统抗凝药物，探讨未来研究方向和临床应用前景，为房颤抗凝治疗提供更全面的理论依据和实践指导。

【关键词】XI因子抑制剂；心房颤动；抗凝治疗；出血风险；

The current research status of factor XI inhibitors in the treatment of atrial fibrillation

Li Wentao¹ Jin Xiongjie*

(Department of Cardiovascular Medicine, Yanbian University Affiliated Hospital, Yanji, Jilin)

[Abstract] Atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias in clinical practice, which can lead to severe thromboembolic complications. Anticoagulant therapy is a key strategy for preventing thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. In recent years, factor XI, an important component of the coagulation cascade, has emerged as a new target for anticoagulant therapy. Factor XI inhibitors can block the coagulation process by inhibiting the activity of factor XI, and exhibit unique characteristics in terms of anticoagulant efficacy and safety. This article aims to discuss the progress of clinical research on factor XI inhibitors in the treatment of atrial fibrillation, analyze their mechanism of action, clinical efficacy, and safety, compare them with traditional anticoagulants, explore future research directions and clinical application prospects, so as to provide a more comprehensive theoretical basis and practical guidance for anticoagulant therapy in atrial fibrillation.

[Key words] Factor XI inhibitor; Atrial fibrillation; Anticoagulant therapy; Bleeding risk

1、引言

心房颤动是临床最常见的心律失常之一，全世界估计有超过 5000 万人患有心房颤动，心房颤动具有高致残率、高病死率及高医疗负担的特点，其卒中风险是无心房颤动患者的 5 倍^[1]。血栓栓塞中尤其是缺血性脑卒中是房颤患者致死、致残的主要原因。因此，抗凝治疗在预防心源性脑卒中方面是治疗的基石。目前临床上常用的抗凝剂包括抗凝血酶激活剂（如肝素）、维生素 K 拮抗剂（如华法林）、凝血酶直接抑制剂（如达比加群酯）和凝血因子 Xa 抑制剂（如利伐沙班、阿哌沙班）。因为新型口服抗凝剂（new-oral-anticoagulants, NOACs）在降低缺血性卒中风险方面与维生素 K 拮抗剂一样有效，并且在减少颅内出血方面明显更安全，因此国内外诊断和治疗心房颤动的相关指南中优先考虑直接作用口服抗凝剂（DOACs）而不是维生素 K 拮抗剂^[2]。尽管如此，出血仍然是应用 DOACs 治疗的主要并发症，近年来，针对 XI 的抑制剂逐渐成为研究热点，

XI 因子抑制剂有望在有效预防血栓形成的同时，降低出血风险，为房颤抗凝治疗带来新的希望^[3]。

2、XI 因子抑制剂的作用机制

凝血因子 XI（coagulation factor XI, FXI）是一种在肝细胞中合成的血浆蛋白酶，主要参与内源性凝血途径，是激活启动血液凝固的接触系统中的一个重要组分^[4]。接触系统包括 FXII、FXI、激肽释放酶原 PK 和辅因子高分子量激肽原 HK^[4]。FXII 和 PK 相互激活并转化为活化形式的 FXII（FXIIa）和血浆激肽酶 PKa，FXIIa 和 PKa 进一步激活 FXI 为 FXIa^[4]。FXIa 介导生成的大量凝血酶，不仅可催化纤维蛋白原形成纤维蛋白，还可激活纤溶抑制物 TAFI 而抵抗纤维蛋白的纤维溶解^[4]。此外，凝血酶还可通过激活 FXI 导致自身形成增强，从而形成放大凝血效应的正反馈回路^[4]。因此，接触系统的凝血因子（例如 FXII、FXI）对于凝血过程及血栓的形成和稳定至关重要^[4]。而人们在研究中又逐渐发现，FXI 的放大途径在生理性止血中起着非必要的

作用^[5]。基因介导的 XI 因子缺乏症患者很少出现栓塞事件,自发性出血发生率也没有明显增加^[6]。因此,因子 XI 抑制剂在可能减少卒中同时避免出血,尤其适用于高出血风险 (HAS-BLED ≥ 3)、围手术期或需抗凝抗血小板联用患者的抗凝治疗中更具有潜力。

3、XI 因子抑制剂的分类

3.1 反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASOs):

反义寡核苷酸 (ASOs) 类 XI 因子抑制剂与编码 FXI 的 mRNA 互补结合形成 RNA-DNA 杂合体从而激活核糖核酸酶 H (RNaseH) 使 mRNA 降解、FXI 蛋白合成减少以间接抑制凝血过程^[7]。这类药物靶向性很强且主要对肝脏中的 FXImRNA 起作用,化学修饰 (像 2'-O-甲氧基乙基, 2'-O-MOE) 可增强其稳定性和靶向性。

3.2 小分子类

凝血因子 XIa (FXIa) 的活性位点被小分子 XI 因子抑制剂直接结合而其酶促功能被可逆性抑制,从而阻断内源性凝血途径的放大效应。

3.3 单克隆抗体

单克隆抗体 XI 因子抑制剂在抗凝方面靠的是特异性结合凝血因子 XI (FXI) 或者其活化形式 XIa (FXIa) 来阻断内源性凝血途径的级联反应。

4、XI 因子抑制剂在心房颤动中的相关临床实验

4.1 Abelaclimab 相关临床试验

4.1.1 AZALEA-TIMI 71 试验

此项研究纳入了 1287 例 55 岁及以上的房颤患者,CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 4 (若有抗血小板治疗意向或存在肾功能减退时 ≥ 3)^[8]。按 1:1:1 的比例将患者随机分组,使其分别接受月度皮下注射 Abelaclimab 90mg、Abelaclimab 150mg 或者每日口服利伐沙班 (20mg, 肾功能低下时为 15mg), 对两个剂量的 Abelaclimab 采用盲法进行对比,大出血或临床相关非大出血 (按 ISTH 标准定义) 被设为主要终点,单纯大出血、含轻度出血的复合终点、消化道出血、卒中或全因死亡复合终点等是次要终点,运用 Cox 比例风险模型分析结果,计算事件发生率按人年暴露,调整年龄、性别、BMI 以及治疗与抗血小板用药的交互作用。实验结果发现 Abelaclimab 在安全性方面优势明显,与利伐沙班相比,Abelaclimab 两种剂量都让出血风险大幅下降,在消化道大出血方面,Abelaclimab 组尤其是有抗血小板治疗的这种情况很

少见,有抗血小板治疗的 Abelaclimab 组是零事件,利伐沙班组却是 2.4 例/100 人年,在有效性上,两组缺血性卒中或者系统性栓塞事件数量少,没明显差别,而且净临床结果 (包括卒中/栓塞、大出血或者 CRNM 出血、死亡综合情况), Abelaclimab 比利伐沙班效果更好,研究证实,在房颤患者里,Abelaclimab 能很好地平衡抗凝疗效与出血风险,对高出血风险人群尤其适用。Abelaclimab 让患者治疗后的出血风险大幅降低。迄今为止,在把 XI 因子抑制剂和 DOAC 进行比较的临床试验是规模最大、时间最长,首次明确证实 Abelaclimab 能有效抑制 XI 因子,这为房颤患者抗凝治疗提供了更安全的新选择,因出血风险高而在传统抗凝治疗中受限的患者尤其如此,Abelaclimab 有望改变他们的治疗状况,增加临床净获益。

4.1.2 OCEANIC-AF 试验

此项研究是一项国际多中心的 III 期临床试验,采用随机双盲平行组方式,纳入标准为 18 岁以上的成年人、需口服抗凝剂长期治疗且 CHA₂DS₂-VASc 评分要求男性 ≥ 3 分、女性 ≥ 4 分或者男性为 2 分、女性为 3 分且至少符合一项补充入组条件的房颤患者,主要终点是卒中或体循环栓塞、ISTH 大出血以及卒中、体循环栓塞或 ISTH 大出血复合终点的时间,把患者随机分成两组,一组每日一次口服 50mg 的 Asundexian,另一组每日两次口服 5mg 阿哌沙班。试验结果显示 50mg 的 Asundexian 在高风险房颤患者中预防卒中和体循环栓塞,跟阿哌沙班比起来效果更差,安全性方面 Asundexian 的安全性特征和之前 PACIFIC-AF 研究结果一致 Asundexian 在预防卒中和体循环栓塞方面未达预期效果但试验显示其在安全性方面有一定参考价值,这一结果提醒房颤抗凝治疗时不同抗凝治疗背景患者选择 XI 因子抑制剂需谨慎考虑,也说明探索新型抗凝药物时要更深入研究药物剂量、患者人群特征等因素对疗效和安全性的影响。

4.1.3 PACIFIC-AF 2 期试验

此项实验是 Asundexian (50mg 每日一次) 与阿哌沙班 (5mg 每日两次) 用于 II 期剂量探索研究,该研究的观察对象为出血高危房颤患者。试验结果:与阿哌沙班比起来,ISTH 大出血和临床相关非大出血在出血高危房颤患者中可被 Asundexian 显著降低,而在探索性疗效终点 (心血管死亡、心梗、缺血性卒中和体循环栓塞的复合终点) 事件数方面,Asundexian 50mg 组和阿哌沙班组相差不大。在此项实验中 Asundexian 在房颤抗凝治疗中的安全性优势初步得到展示,这为后续的 III 期临床试验开展提供了重要依据。

5、临床应用面临的挑战

5.1 疗效不确定性: 部分 XI 因子抑制剂在降低出血风险方面成果显著, 但在预防血栓栓塞事件上疗效还不确定, asundexian 在 OCEANIC-AF 研究里因中风或全身性栓塞事件较多提前终止, 这表明目前 FXI 抑制剂抗栓效果仍需进一步探索优化, 需要多做研究来明确不同类型 FXI 抑制剂的最佳剂量、治疗时机、适用人群, 以确保其在预防血栓时有效且不增加出血风险。

5.2 价格与可及性: XI 因子抑制剂属于新型抗凝药物, 目前价格偏高, 这使其在临床的广泛应用受到限制, 且上市时间不长, 部分地区药品供应或许不足, 患者可及性受到影响, 药物进一步研发、生产规模进一步扩大以降低成本、提高可及性对推动 XI 因子抑制剂临床应用相当重要。

5.3 监测与逆转困难: 传统抗凝药物有有效的监测指标和特异性逆转剂, 而 XI 因子抑制剂却没有, 临床应用时准确监测其抗凝效果、在严重出血时及时逆转抗凝作用都是当前面临的挑战, 开发针对 XI 因子抑制剂的特异性监测方法和逆转剂对保障患者用药安全非常重要。

6、结论

心房颤动严重威胁人类健康, 对心房颤动患者而言, 抗凝治疗是预防血栓栓塞事件的关键措施, 传统抗凝药物在临床应用时因出血风险高、药物相互作用多等局限性使其疗效和安全性受限, XI 因子抑制剂属于新型抗凝药物, 能特异性抑制 FXI 或 FXIa 的活性, 在减少血栓形成风险的显著减少出血并发症的发生, 有着良好的应用前景。

目前, 多项 XI 因子抑制剂的临床研究正在推进且部分研究已收获鼓舞人心的成果, 不过 XI 因子抑制剂在 AF 治疗方面的运用还在探索之中且面临着疗效不确定、价格高昂、监测与逆转困难等挑战, 往后需要进一步开展大规模、长期临床研究并优化药物剂量与治疗方案、明确适用人群, 强化药物研发和生产以降低成本、提升药物可及性。

随着研究不断深入、技术不断进步, XI 因子抑制剂有望被当作心房颤动抗凝治疗的重要选项, 从而给 AF 患者带去更安全有效的治疗方案, 使患者预后和生活质量得到改善。

参考文献:

- [1]Hewage S, Jadamba A, Brain D, 等. Global and regional burden of ischemic stroke associated with atrial fibrillation, 2009–2019. *Prev Med*, 2023, 173: 107584
- [2]Carnicelli A P, Hong H, Connolly S J, 等. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation: patient-level network meta-analyses of randomized clinical trials with interaction testing by age and sex. *Circulation*, 2022, 145 (4): 242 ~ 255
- [3]Sussman M, Barnes G D, Guo J D, 等. The burden of undertreatment and non-treatment among patients with non-valvular atrial fibrillation and elevated stroke risk: a systematic review. *Curr Med Res Opin*, 2022, 38 (1): 7 ~ 18
- [4]张琴, 张冬颖, 王曦. 选择性凝血因子 XI 抑制剂在血栓性疾病治疗中的临床研究进展. *四川医学*, 2024, 45 (3): 309 ~ 314
- [5]Ho K M, Pavey W. Applying the cell-based coagulation model in the management of critical bleeding. *Anaesth Intensive Care*, 2017, 45 (2): 166 ~ 176
- [6]Preis M, Hirsch J, Kotler A, 等. Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. *Blood*, 2017, 129 (9): 1210 ~ 1215
- [7]Büller H R, Bethune C, Bhanot S, 等. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*, 2015, 372 (3): 232 ~ 240
- [8]Ruff C T, Patel S M, Giugliano R P, 等. Abrelcimab versus rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2025, 392 (4): 361 ~ 371

作者简介: 李文涛 (1996 年 10 月 27), 男, 汉族, 籍贯: 吉林省白城市, 学历: 在读硕士, 职称: 住院医师, 研究方向: 冠心病与心律失常介入方向。

通讯作者简介: 金雄杰 (1982 年 10 月 18), 男, 朝鲜族, 籍贯: 吉林省图们市, 学历: 博士, 职称: 副主任医师, 研究方向: 冠心病与心律失常介入方向。