

新型口服抗凝药的拮抗剂研究进展

谭培艺, 刘芳*

(天津中医药大学第一附属医院药学部, 天津 300193)

[摘要] 新型口服抗凝药可用于心房颤动患者的卒中预防和静脉血栓栓塞性疾病的治疗。与维生素 K 拮抗剂相比, 新型口服抗凝药的相关出血事件较少, 但当出血发生时, 医生评估和管理新型口服抗凝药相关性出血的能力仍值得关注。简介依达赛珠单抗、andexanet alfa、ciraparantag、凝血酶原复合物、活化凝血酶原复合物和重组因子 VII a 等用于止血或逆转新型口服抗凝药抗凝作用的药物研究进展, 以期新型口服抗凝药的临床应用及相关出血事件的处理提供参考。

[关键词] 新型口服抗凝药; 拮抗剂; 依达赛珠单抗; 凝血酶原复合物; 活化凝血酶原复合物; 重组因子 VII a

[中图分类号] R973.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2019) 08-0614-07

Recent Advances in Antagonist of New Oral Anticoagulants

TAN Peiyi, LIU Fang

(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[Abstract] New oral anticoagulants (NOACs) are used for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism. Although the incidence of bleeding induced by NOACs is lower than that induced by vitamin K antagonists, the physicians' assessment and management of NOAC-related bleeding still remain a concern. This paper briefly reviews the research advances in the application of idarucizumab, andexanet alfa, ciraparantag, prothrombin complex concentrate (PCC), activated PCC (aPCC) and recombinant factor VIIa (rF VIIa) in hemostasis or reversal of anticoagulant effects of NOACs in order to provide reference for the clinical application of NOACs and treatment of related bleeding events.

[Key words] new oral anticoagulants; antagonist; idarucizumab; prothrombin complex concentrate; activated prothrombin complex concentrate; recombinant factor VIIa

新型口服抗凝药 (new oral anticoagulants, NOACs) 是通过抑制凝血酶促反应中特定凝血因子的路径来预防和治疗血栓的药物, 主要包括直接凝血酶抑制剂 (达比加群) 和 Xa 抑制剂 (利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班及贝曲沙班等)。NOACs 广泛应用于心房颤动患者的卒中预防和静脉血栓栓塞性疾病 (venous thromboembolic disease, VTE) 的治疗^[1-5]。与维生素 K 拮抗剂 (vitamin K antagonists, VKAs) 相比, NOACs 具有起效快、半衰期短、剂量固定、治疗窗宽、药动学行为可预测、无需监测常规凝血指标及与其他药物间相互作用少等特点^[6]。虽然应用 NOACs 引发的出血发生率较低, 轻中度出血可通过暂停使用药物或采取止血措施来处理, 但严重出血或需要紧急手术时, 如处理不当仍可导致致命性结果, 如颅内出血 (intracranial

hemorrhage, ICH)^[1-3, 7-8], 故对于 NOACs 诱发的出血事件的处理仍需重点关注^[9]。众所周知, 维生素 K、凝血酶原复合物 (prothrombin complex concentrate, PCC) 以及新鲜冰冻血浆均可以逆转 VKAs 的抗凝血作用^[10]。然而, 用于 NOACs 的拮抗剂及相关研究相对较少, 极大地限制了 NOACs 在临床的应用^[11]。

NOACs 的拮抗剂大体可分为两大类: 第 1 类是 NOACs 的特异性拮抗剂, 包括已批准上市的达比加群的拮抗剂依达赛珠单抗以及尚在 III 期临床试验阶段的 andexanet alfa 和 ciraparantag; 第 2 类是非特异性拮抗剂, 如 PCC、活化凝血酶原复合物 (aPCC) 和重组因子 VIIa (rF VIIa)。本文就这 2 类 NOACs 拮抗剂的研究进展进行综述。

1 NOACs 的特异性拮抗剂

1.1 达比加群的拮抗剂——依达赛珠单抗

达比加群是一种直接凝血酶抑制剂, 主要用于预防非瓣膜性房颤患者的缺血性脑卒中及治疗

接受日期: 2019-05-15

* 通讯作者: 刘芳, 副主任药师;

研究方向: 医院药事管理、临床药学、中药鉴定等;

Tel: 022-27987211; E-mail: tjcs008@163.com

VTE。依达赛珠单抗是一种能够特异性拮抗达比加群的人源单克隆抗体片段, 已于2015年10月16日由美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于接受达比加群治疗的患者^[11-13], 商品名为Praxbind, 由勃林格殷格翰公司生产和销售, 其为静脉注射剂, 推荐剂量为每次5 g。依达赛珠单抗已于2019年3月在我国获批上市, 商品名为泰必安(依达赛珠单抗注射液), 其与达比加群具有极高的亲和力(约为凝血酶的350倍), 从而可有效阻止达比加群与其治疗靶点的结合^[14]。依达赛珠单抗能迅速并完全逆转达比加群的抗凝血作用, 主要体现在降低游离型达比加群的浓度, 以及部分修正了稀释凝血酶时间(dilute thrombin time, dTT)和蛇静脉酶凝结时间(ecarin clotting time, ECT)^[15]。动物实验显示, 在达比加群血药浓度为 $200\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的小鼠中注射依达赛珠单抗1 min内, 抗凝作用完全逆转, 并可维持25 min^[14]。一项名为REVERSE-AD的前瞻性队列研究评价了依达赛珠单抗(静脉注射5 g)用于达比加群导致的大出血患者($n=301$)和需要紧急手术患者($n=202$)的止血效果, 结果显示依达赛珠单抗止血效果好, 有98%的患者抗凝作用得到了逆转, 且大多数患者的逆转作用维持了24 h^[16-17]。另有一些报道称, 在严重肾功能衰竭的情况下, 使用标准剂量5 g的依达赛珠单抗无法完全逆转达比加群的抗凝作用^[18-19]。在这种情况下, 可以选择依达赛珠单抗重复给药联合血液透析的方法加以解决^[18]。

除了逆转达比加群的抗凝作用外, 尚无充足证据显示依达赛珠单抗具有导致血栓形成的作用。Glund等^[20-21]研究结果显示, 应用依达赛珠单抗逆转抗凝作用30 d后血栓并发症的发生率为4.8%, 其中, 给药72 h内发生血栓并发症的情况均出现于未重新启动抗凝治疗的患者。Raco等^[22]研究显示, 使用依达赛珠单抗后血栓事件的发生率升高, 原因可能是患者主要为老年人, 且很多有卒中病史或部分房颤患者卒中风险评分($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$)较高导致。

1.2 Xa抑制剂的拮抗剂——andexanet alfa

Andexanet alfa是一种重组人Xa因子蛋白, 可直接与Xa抑制剂(如利伐沙班、阿哌沙班、依度

沙班、贝曲沙班)或间接凝血酶抑制剂(如低分子肝素、普通肝素)中的Xa因子发生结合^[23]。在结合过程中, andexanet alfa充当“诱饵”蛋白, 与具有Xa抑制作用的抗凝药物竞争性结合。由于andexanet alfa缺乏催化活性和膜结合区, 因此阻断了抗凝药物对内源性Xa因子的作用, 从而发挥抗凝逆转。Andexanet alfa的半衰期约为1 h, 需经静脉推注再静脉滴注的方式产生持续的抗凝逆转作用。Andexanet alfa已被证实能够快速逆转利伐沙班(ANNEXA-R试验)和阿哌沙班(ANNEXA-A试验)对健康老年受试者的抗凝作用^[24]。

ANNEXA-4试验是一项正在进行的多中心、开放、前瞻性研究, 用来评估大出血患者应用andexanet alfa逆转Xa抑制剂的效果^[25]。ANNEXA-4试验的中期结果分析显示, 使用过不同抗凝药物的67例患者接受andexanet alfa逆转治疗, 在andexanet alfa静脉推注结束时, 患者体内抗Xa活性均有所下降, 其中利伐沙班组下降89%, 阿哌沙班组下降93%, 且均维持了整个2 h的静脉滴注过程; 在47例参与评估的病例中, 37例患者被认定为止血效果“优秀”或“良好”; 此外, 利伐沙班和阿哌沙班这2种药物的抗Xa活性在andexanet alfa静脉滴注结束后的第4 h的测试中均出现了反弹。另有研究显示, 正常人给予andexanet alfa后, D-二聚体和“凝血酶原片段1+2”水平均短暂升高^[24]。因此, 进一步研究andexanet alfa的潜在血栓风险很有必要。

1.3 Ciraparantag

Ciraparantag (PER977, aripazine)是一种人工合成、设计精巧的阳离子小分子, 其可直接与普通肝素、低分子肝素、达比加群、利伐沙班、阿哌沙班或依度沙班特异性结合^[26]。Ciraparantag的特点是通过非共价键发生作用, 而非与人凝血蛋白或白蛋白结合。在一项人体外血浆研究中, ciraparantag可以减少利伐沙班或阿哌沙班诱导的血浆抗Xa活性的增加; 在经达比加群、利伐沙班、阿哌沙班或依度沙班处理后的鼠尾横断实验中, ciraparantag可减少小鼠出血量达90%, 并将凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, aPTT)和

TEG (thromboelastography) 凝血时间等参数恢复到基线水平, 但在这 2 项实验中均未见 ciraparantag 的促凝血作用^[27]。

在一项由 80 例健康受试者参与的空白对照、双盲、剂量爬坡试验中, 采用全血凝血时间 (whole-blood clotting time, WBCT) 来评估依度沙班的抗凝作用和 ciraparantag 的抗凝逆转作用, 结果显示给予剂量 60 mg 的依度沙班 3 h 后静脉注射 ciraparantag (100~300 mg) 可在 10 min 内将 WBCT 降至基线的 10% 以内, 疗效持续 24 h^[26]。在一项由 40 例健康受试者参与的试验中, 给予剂量 1.5 mg·kg⁻¹ 的依诺肝素 4 h 后静脉注射 ciraparantag (100~300 mg), 在扫描电镜下可见血块结构迅速恢复到基线水平^[28], 纤维蛋白结构呈剂量依赖性增长^[29]。目前, ciraparantag 正处在 II 期临床试验 (NCT03288454、NCT03172910) 阶段, 进一步研究结果有待公布。

2 NOACs 的非特异性拮抗剂

PCC 是从人血浆中制备而来, 其中含有维生素 K 依赖的凝血因子。三因子 PCC (three-factor PCC, 3FPCC) 包含凝血因子 II、凝血因子 IX 和凝血因子 X, 而四因子 PCC (four-factor PCC, 4FPCC) 除包含上述 3 种凝血因子外, 还包含相应水平的凝血因子 VII。不同 PCC 产品之间的凝血因子含量相差甚远, 而凝血因子 IX 的含量则是不同产品标准化判断的依据指标^[30]。新型 PCC 还包括不同含量的天然抗凝血物质蛋白 C、蛋白 S 以及少量作为稳定剂的肝素, 因此它们对于肝素诱导的血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 患者是禁用的。aPCC 含有大量的活化因子 VII。rF VIIa 常联合凝血因子 VIII 和凝血因子 IX 的抑制剂, 用于治疗血友病患者的出血并发症。

2.1 PCC、aPCC 和 rF VIIa 用于逆转达比加群抗凝作用

4 项动物模型研究显示, PCC 逆转了达比加群对内源性凝血酶电位 (endogenous thrombin potential, ETP) 的影响, 同时提高了凝血酶峰值^[31-34]。Honickel 团队和 Pragst 团队的研究显示, PCC 能完全逆转达比加群抗凝作用, 减少 ROTEM (rotational thromboelastometry) 和 TEG 凝血时间^[34-35]。另有研

究显示, aPCC 能够减少达比加群造成的 aPTT^[34] 和 ECT^[31, 36] 这 2 个凝血指标的升高。Lambourne 等^[37] 研究显示, 当 aPCC 结合 rF VIIa 后, aPTT 和凝血酶时间 (thrombin time, TT) 也得到一定程度的修正。另有研究显示, aPCC 逆转了达比加群对 ETP 的作用^[31], 并部分恢复了 ROTEM 凝血时间^[38]。aPCC 对止血的影响尚不确定。大部分研究显示, rF VIIa 对 aPTT、TT、dTT 和 ECT 并无影响^[31]。另有 3 项研究评估了 rF VIIa 的止血效果, 结果显示服药患者均有明显获益^[31-32, 38]。

人体研究显示, 凝血酶生成试验 (thrombin generation assays, TGA) 可以评价达比加群的抗凝逆转效果, 给予 PCC 处理后 ETP 和凝血酶峰值等指标均得到了显著改善^[39-41]。aPCC 凝血功能研究显示, aPCC 至少部分恢复了 TGA 中的动力学指标参数和定量参数^[40-42]。3 项评估 rF VIIa 的人体研究表明, rF VIIa 对 TGA 的动力学指标参数有显著影响, 但对 TGA 定量参数影响较小^[39-40, 42]。

Schulman 等^[43] 评估了 14 例达比加群相关出血患者应用 aPCC 的治疗情况, aPCC 的中位剂量为 44 IU·kg⁻¹ (剂量范围 24~98 IU·kg⁻¹), 其中 9 例患者的止血效果被评定为“良好”, 5 例患者被评定为“一般”, 所有患者在 30 d 随访中均无血栓栓塞事件发生; 另外, 给予 aPCC 后第 3 天出现 1 例颅内大面积出血病例, 患者在撤除生命支持后死亡。

2.2 PCC、aPCC 和 rF VIIa 用于逆转 Xa 抑制剂作用

动物模型研究方面, 有 6 项研究显示给予 4FPCC 处理后 PT 得到了部分修正^[44-49], Herzog 等^[46-47, 49] 研究显示, 给予 4FPCC 处理后模型动物凝血酶生成指数得到了修正。另有研究显示, 4FPCC 还修正了模型动物 ROTEM/TEG 凝血时间^[44, 50]。5 项研究显示, 4FPCC 减少了失血量, 缩短了出血时间, 同时缩小了血肿范围^[45-47, 49, 51], 使止血功能得到了改善。Perzborn 等^[45] 和 Fukuda 等^[48] 研究显示, aPCC 使延长的 PT 得到了恢复, 同时缩短了止血时间, 改善了止血功能。多项研究结果均显示, 给予 rF VIIa 处理后 PT 得到了修正^[44-45, 48, 50-51]。另外研究发现, ROTEM/TEG 凝血时间在给予 rF VIIa 处理后得到了修正, 从而证实了 rF VIIa 逆转了 Xa 抑制剂的抗凝作

用^[44, 50]。rF VIIa在一定程度上可缩短出血时间, 缩小血肿范围, 改善止血功能^[44-45, 48, 50-51]。

人体研究显示, 经Xa抑制剂治疗的患者在体内给予4FPCC^[52-57]和3FPCC^[53, 58]处理后, PT的延长得到了部分修正, 而异常抗Xa因子活性没有得到修正^[53, 56]。4项研究显示, PCC部分逆转了ROTEM/TEG凝血时间^[42, 59-61]。Zahir等^[57]研究显示, 4FPCC(50 IU·kg⁻¹)缩短了经依度沙班治疗的患者组织穿孔的出血时间。Levy等^[62]研究显示, 服用利伐沙班的健康受试者再服用4FPCC或氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)后, 皮肤穿孔的出血时间和出血量并无变化。6项研究显示, aPCC经体外给药后, 一定程度上修正了PT的延长^[39-40, 63-66]及异常抗Xa因子活性^[66]。9项体外研究显示, aPCC恢复了凝血酶生成指数^[39-40, 42, 59-61, 63-64, 67]。多项体外研究还显示, aPCC修正了ROTEM凝血时间^[18, 59-61, 64-65, 67]。然而, 到目前为止, aPCC尚无人类受试者的体内研究。大多数体外研究显示, rF VIIa部分修正了PT的延长^[40, 63-64, 66, 68]。Halim等^[66]研究显示, rF VIIa减弱了抗Xa因子活性。所有评估ROTEM/TEG相关参数的研究均显示, rF VIIa修正了ROTEM/TEG凝血时间^[42, 59-61, 63-65, 67]。

Majeed等^[69]研究评估了4FPCC对利伐沙班和阿哌沙班相关出血事件的治疗效果, 84例患者中45例应用利伐沙班, 39例应用阿哌沙班, 4FPCC以26.7 IU·kg⁻¹的中位剂量给予治疗。结果显示, 依据国际血栓与止血学会的评价标准, 58例(69.1%)

患者的止血效果被评定为“有效”, 26例(30.9%)患者的止血效果被评定为“无效”; 2例患者分别在给予4FPCC后的第5天和第10天出现了缺血性脑卒中; 在给予4FPCC的30 d内共出现15例(18%)死亡, 其中1例死于给药5 d后的脑梗死, 其余14例均死于大出血, 颅内出血有13例。

3 结语

综上所述, NOACs的特异性拮抗剂与非特异性拮抗剂很大程度上提高了NOACs的安全性, 为NOACs相关性出血的处理提供了参考, 也增加了患者血栓治疗的成功率。但上述研究在某些方面还是存在着一定的局限性。比如, 依达赛珠单抗的止血研究结果是止血成功, 但血流的终止通常难以界定, 特别是颅内出血的止血效果很难评估, 故对于止血的临床评价可能存在主观性。Andexanet alfa作为Xa抑制剂的拮抗剂目前已进入Ⅲ期临床研究阶段, 其止血效果较好但潜在血栓风险情况未知。Ciraparantag作为一种通用的抗凝药物拮抗剂, I期临床试验显示出较好的逆转作用, 但Ⅱ期临床试验结果仍有待公布, 仍需要大规模的临床试验加以论证。PCC、aPCC和rF VIIa对NOACs有一定的逆转作用, 但各研究报道的药动学参数不甚相同, 这可能与不同研究的实验设计、分析方法、试剂品种和剂量不统一有关, 有待大规模临床试验研究结果的支持。

【参考文献】

- [1] Connolly S J, Ezekowitz M D, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151.
- [2] Giugliano R P, Ruff C T, Braunwald E, *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22): 2093-2104.
- [3] Granger C B, Alexander J H, McMurray J J, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-992.
- [4] Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz S D, *et al.* Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26): 2499-2510.
- [5] Patel M R, Mahaffey K W, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883-891.
- [6] Douketis J D, Spyropoulos A C, Spencer F A, *et al.* Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(Suppl 2): e326S-e350S.
- [7] Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, *et al.* Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(11): 2012-2020.
- [8] Castellucci L A, Cameron C, Le Gal G, *et al.* Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2014, 312(11): 1122-1135.
- [9] Southworth M R, Reichman M E, Unger E F. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(14): 1272-1274.
- [10] Ansell J, Hirsh J, Hylek E, *et al.* Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)[J]. *Chest*, 2008, 133(Suppl 6): 160S-198S.
- [11] 杨君义, 王艳芝, 徐飞. 达比加群酯抗凝作用特异性逆转药物——idarucizumab[J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35(10): 709-712.
- [12] Das A, Liu D. Novel antidotes for target specific oral anticoagulants[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2015, 4: 25. Doi: 10.1186/s40164-015-0020-3.
- [13] 曾莉莉, 张云琛, 陈惠弟, 等. 达比加群酯用于预防心房颤动患者卒中时致消化道出血的危险因素与预防措施[J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35(4): 248-251.
- [14] Schiele F, van Ryn J, Canada K, *et al.* A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization[J]. *Blood*, 2013, 121(18): 3554-3562.
- [15] Glund S, Stangier J, Schmohl M, *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9994): 680-690.
- [16] 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.
- [17] 冯霞飞, 谢强丽, 周希, 等. 达比加群酯特异性逆转剂依达赛珠单抗应用一例[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(2): 198-199.
- [18] Simon A, Domanovits H, Ay C, *et al.* The recommended dose of idarucizumab may not always be sufficient for sustained reversal of dabigatran[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(7): 1317-1321.
- [19] Steele A P, Lee J A, Dager W E. Incomplete dabigatran reversal with idarucizumab[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2018, 56(3): 216-218.
- [20] Glund S, Stangier J, van Ryn J, *et al.* Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase I study[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(1): 41-54.
- [21] Glund S, Moschetti V, Norris S, *et al.* A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(5): 943-951.
- [22] Raco V, Ahuja T, Green D. Assessment of patients post reversal with idarucizumab[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 46(4): 466-472.
- [23] Lu G, DeGuzman F R, Hollenbach S J, *et al.* A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa[J]. *Nat Med*, 2013, 19(4): 446-451.
- [24] 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.
- [25] Connolly S J, Milling T J Jr, Eikelboom J W, *et al.* Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(12): 1131-1141.
- [26] Ansell J E, Bakhru S H, Laulicht B E, *et al.* Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(22): 2141-2142.
- [27] Laulicht B, Bakhru S, Lee C, *et al.* Small molecular antidote for anticoagulants[J]. *Circulation*, 2012, 126(Suppl 21): A11395. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs308.1078.
- [28] Ansell J E, Bakhru S H, Laulicht B E, *et al.* Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(2): 238-245.
- [29] Ansell J E, Laulicht B E, Bakhru S H, *et al.* Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin[J]. *Thromb Res*, 2016, 146: 113-118.
- [30] Key N S, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future[J]. *Lancet*, 2007, 370(9585): 439-448.
- [31] van Ryn J, Schurer J, Kink-Eiband M, *et al.* Reversal of dabigatran-induced bleeding by coagulation factor concentrates in a rat-tail bleeding model and lack of effect on assays of coagulation[J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(6): 1429-1440.
- [32] Hoffman M, Volovyk Z, Monroe D M. Reversal of dabigatran effects in models of thrombin generation and hemostasis by factor VIIa and prothrombin complex concentrate[J].

- Anesthesiology*, 2015, 122(2): 353-362.
- [33] Honickel M, Treutler S, van Ryn J, *et al.* Reversal of dabigatran anticoagulation *ex vivo*: porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(4): 728-740.
- [34] Honickel M, Braunschweig T, van Ryn J, *et al.* Prothrombin complex concentrate is effective in treating the anticoagulant effects of dabigatran in a porcine polytrauma model[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(6): 1350-1361.
- [35] Pragst I, Zeitler S H, Doerr B, *et al.* Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(9): 1841-1848.
- [36] Zhou W, Schwarting S, Illanes S, *et al.* Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran[J]. *Stroke*, 2011, 42(12): 3594-3599.
- [37] Lambourne M D, Eltringham-Smith L J, Gataiance S, *et al.* Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(9): 1830-1840.
- [38] Grottke O, van Ryn J, Spronk H M, *et al.* Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective *ex-vivo* in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model[J]. *Crit Care*, 2014, 18(1): R27. Doi: 10.1186/cc13717.
- [39] Marlu R, Hodaj E, Paris A, *et al.* Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover *ex vivo* study in healthy volunteers[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(2): 217-224.
- [40] Herrmann R, Thom J, Wood A, *et al.* Thrombin generation using the calibrated automated thrombinoscope to assess reversibility of dabigatran and rivaroxaban[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(5): 989-995.
- [41] Khoo T L, Weatherburn C, Kershaw G, *et al.* The use of FEIBA® in the correction of coagulation abnormalities induced by dabigatran[J]. *Int J Lab Hematol*, 2013, 35(2): 222-224.
- [42] Arellano-Rodrigo E, Lopez-Vilchez I, Galan A M, *et al.* Coagulation factor concentrates fail to restore alterations in fibrin formation caused by rivaroxaban or dabigatran in studies with flowing blood from treated healthy volunteers[J]. *Transfus Med Rev*, 2015, 29(4): 242-249.
- [43] Schulman S, Ritchie B, Nahirniak S, *et al.* Reversal of dabigatran-associated major bleeding with activated prothrombin concentrate: a prospective cohort study[J]. *Thromb Res*, 2017, 152: 44-48.
- [44] Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, *et al.* Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model[J]. *Anesthesiology*, 2012, 116(1): 94-102.
- [45] Perzborn E, Gruber A, Tinel H, *et al.* Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(1): 162-172.
- [46] Herzog E, Kaspereit F, Krege W, *et al.* Correlation of coagulation markers and 4F-PCC-mediated reversal of rivaroxaban in a rabbit model of acute bleeding[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(3): 554-560.
- [47] Herzog E, Kaspereit F, Krege W, *et al.* Four-factor prothrombin complex concentrate reverses apixaban-associated bleeding in a rabbit model of acute hemorrhage[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(12): 2220-2226.
- [48] Fukuda T, Honda Y, Kamisato C, *et al.* Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(2): 253-259.
- [49] Herzog E, Kaspereit F, Krege W, *et al.* Effective reversal of edoxaban-associated bleeding with four-factor prothrombin complex concentrate in a rabbit model of acute hemorrhage[J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(2): 387-398.
- [50] Martin A C, Le Bonniec B, Fischer A M, *et al.* Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate, and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model of bleeding and thrombosis[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 4228-4233.
- [51] Zhou W, Zorn M, Nawroth P, *et al.* Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with rivaroxaban[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 771-778.
- [52] Eerenberg E S, Kamphuisen P W, Sijpkens M K, *et al.* Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects[J]. *Circulation*, 2011, 124(14): 1573-1579.
- [53] Levi M, Moore K T, Castillejos C F, *et al.* Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates

- regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(9): 1428-1436.
- [54] Barco S, Whitney Cheung Y, Coppens M, *et al.* *In vivo* reversal of the anticoagulant effect of rivaroxaban with four-factor prothrombin complex concentrate[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(2): 255-261.
- [55] Cheung Y W, Barco S, Hutten B A, *et al.* *In vivo* increase in thrombin generation by four-factor prothrombin complex concentrate in apixaban-treated healthy volunteers[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(10): 1799-1805.
- [56] Nagalla S, Thomson L, Oppong Y, *et al.* Reversibility of apixaban anticoagulation with a four-factor prothrombin complex concentrate in healthy volunteers[J]. *Clin Transl Sci*, 2016, 9(3): 176-180.
- [57] Zahir H, Brown K S, Vandell A G, *et al.* Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate[J]. *Circulation*, 2015, 131(1): 82-90.
- [58] Brown K S, Wickremasingha P, Parasrampur D A, *et al.* The impact of a three-factor prothrombin complex concentrate on the anticoagulatory effects of the factor Xa inhibitor edoxaban[J]. *Thromb Res*, 2015, 136(4): 825-831.
- [59] Escolar G, Arellano-Rodrigo E, Lopez-Vilchez I, *et al.* Reversal of rivaroxaban-induced alterations on hemostasis by different coagulation factor concentrates - *in vitro* studies with steady and circulating human blood[J]. *Circ J*, 2015, 79(2): 331-338.
- [60] Schenk B, Würtinger P, Streif W, *et al.* *Ex vivo* reversal of effects of rivaroxaban evaluated using thromboelastometry and thrombin generation assay[J]. *Br J Anaesth*, 2016, 117(5): 583-591.
- [61] Schultz N H, Tran H T T, Bjørnsen S, *et al.* The reversal effect of prothrombin complex concentrate (PCC), activated PCC and recombinant activated factor VII against anticoagulation of Xa inhibitor[J]. *Thromb J*, 2017, 15: 6. Doi: 10.1186/s12959-017-0129-1.
- [62] Levy J H, Moore K T, Neal M D, *et al.* Rivaroxaban reversal with prothrombin complex concentrate or tranexamic acid in healthy volunteers[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(1): 54-64.
- [63] van Veen J J, Gatt A, Makris M. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet?[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(6): 889-903.
- [64] Perzborn E, Heitmeier S, Laux V, *et al.* Reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII *in vitro*[J]. *Thromb Res*, 2014, 133(4): 671-681.
- [65] Körber M K, Langer E, Kaufner L, *et al.* *In vitro* reversal of supratherapeutic rivaroxaban levels with coagulation factor concentrates[J]. *Blood Transfus*, 2016, 14(5): 481-486.
- [66] Halim A B, Samama M M, Mendell J. *Ex vivo* reversal of the anticoagulant effects of edoxaban[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(4): 909-913.
- [67] Escolar G, Fernandez-Gallego V, Arellano-Rodrigo E, *et al.* Reversal of apixaban induced alterations in hemostasis by different coagulation factor concentrates: significance of studies *in vitro* with circulating human blood[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78696. Doi: 10.1371/journal.pone.0078696.
- [68] Körber M K, Langer E, Ziemer S, *et al.* Measurement and reversal of prophylactic and therapeutic peak levels of rivaroxaban: an *in vitro* study[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(7): 735-740.
- [69] Majeed A, Agren A, Holmström M, *et al.* Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study[J]. *Blood*, 2017, 130(15): 1706-1712.



【专家介绍】刘芳: 天津中医药大学第一附属医院药学部主任。从事医院药事管理、临床药学、中药鉴定等相关工作。全国中药特色传承人才, 师从“国医大师”金世元先生。

中国药师协会中药临床药师分会副主任委员、中药材基地共建共享联盟医院药房主业委员会副主任委员、中国中药协会精准中药专业委员会副主任委员、中国中医药信息研究会调配与监测分会常务理事、世界中联中药专业委员会理事、中华中医药学会医院药学会分会委员、中华中医药学会中药制药工程分会委员、天津市中医药学会中药专业委员会副主任委员、天津药学会青年委员会副主任委员、天津市中西医结合学会中药学专业委员、天津市中药质控中心委员、天津市感染质控中心委员等。