DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2019.09.06

· 临床实验研究 ·

用凝血酶原时间监测利伐沙班安全性*

马睿[1],任静[1],王者香[2],门剑龙[1](1.天津医科大学总医院精准医学中心,天津 300052;2.天津医科大学检验学院,天津 300203)

摘要:目的 研究凝血酶原时间(PT)在监测利伐沙班安全性中的作用。**方法** 选择2018年5月至2019年2月天津医科大学总医院血栓疾病患者105例并随访,23例发生出血患者为出血组,其他82例为无出血组。用IL ACL TOP 700型血液凝固仪及其配套试剂检测PT,数据以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,两组间数据比对采用Mann-Whitney U 检验,多组间数据比对采用Kruskal-Wallis H 检验。用ROC曲线评价PT的诊断性能。**结果** 出血组患者用药后第1、3天,峰值PT均高于当天谷值水平;第3天无论峰值PT还是谷值均高于第1天。无出血组患者与出血组患者第1天峰值PT差异无统计学意义($P>0.05$),而出血组谷值PT高于无出血组($P<0.001$);第3天出血组峰值和谷值PT水平均高于无出血组($P<0.001$)。用药后第1、3天谷值PT预测出血风险的诊断性能均优于峰值PT,而第1天和第3天谷值PT预测出血事件的效果相近。就评估出血风险而言,谷值PT优于峰值PT,第3天优于第1天。**结论** PT在进行充分性能验证后,可有效评估利伐沙班的出血风险,为临床合理用药提供可靠依据。

关键词:凝血酶原时间;利伐沙班;出血

中图分类号:R446.5 **文献标志码:**A

Study on safety monitoring of rivaroxaban by prothrombin time

MA Rui[1], *REN Jing*[1], *WANG Zhexiang*[2], *MEN Jianlong*[1](1. *Precision Medicine Center, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin* 300052; 2. *School of Medical Laboratory, Tianjin Medical University, Tianjin* 300203, *China*)

Abstract: Objective To investigate the safety of rivaroxaban by detecting prothrombin time (PT). **Methods** 105 patients with thrombosis from May 2018 to February 2019 in Tianjin Medical University General Hospital were selected and followed up. 23 patients with hemorrhage were in the bleeding group and 82 others were in the non-bleeding group. PT was detected by IL ACL TOP 700 blood coagulation instrument and its supporting reagents. Data were expressed as $M(P_{25},P_{75})$. Mann-Whitney U test was used for data comparison between the bleeding and non-bleeding groups. Kruskal-Wallis H test was used for age data comparison among multiple groups. The diagnostic performance of PT was evaluated by a receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** In the bleeding group, PT changed significantly between before and after treatment of rivaroxaban. On the 1st and 3rd days after treatment, PT peak was significantly higher than the day's trough level, and on the 3rd day, both the peak value and the trough value were all significantly higher than the levels on the 1st day. There was no significant difference in peak PT between the patients in the non-bleeding group and the bleeding group on the 1st day ($P>0.05$), while the trough PT level in the bleeding group was significantly higher than that in the non-bleeding group ($P<0.001$). On the 3rd day, the levels of peak and trough PT in the bleeding group were significantly higher than those in non-bleeding ($P<0.001$). The diagnostic performance of the trough PT predicting bleeding risk on the day 1 and 3 after treatment was superior to the peak PT level, while the effects of the trough PT predicted on the 1st was similar to the 3rd days. In terms of assessing the risk of bleeding, the trough PT level should be superior to the peak PT, and the 3rd day should be better than the 1st day. **Conclusion** PT could effectively evaluate the bleeding risk of rivaroxaban after sufficient performance verification, and provide a reliable basis for clinical rational use for drug.

Key words: prothrombin time; rivaroxaban; bleeding

利伐沙班是一种新型的非维生素K拮抗口服抗凝药(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs),可通过抑制血中的活化因子X(FXa)以阻止凝血异常活化,实现治疗和预防血栓的效果。利伐沙班口服后迅速吸收,营养充足时的生物利用度很高,血药浓度通常在口服后2 h达到峰值,在给药后2~4 h产生对FXa的最大抑制效果。随着该药临床应用的普及,在特殊情况下(如肝肾损害、体重过轻、联合用药以及紧急溶栓等)的药代动力学异常现象开始引起医生重视[1-2],为了避免可能致

* **基金项目:**国家重点研发计划,精准医学研究专项(2016YFC0905600-2016YFC0905601);天津市自然科学基金(16JCYBJC17800)。

作者简介:马睿,1982年生,女,主管技师,硕士,主要从事血栓疾病实验室诊断研究。

通信作者:门剑龙,主任技师,博士,E-mail:thromhaemo@126.com。

命的出血事件,许多医生经验性下调药物剂量以降低出血风险,但又造成了由于抗凝不足所致的血栓隐患,因此如何实现有效监测对于安全抗凝治疗非常关键。本研究利用凝血酶原时间(prothrombin time,PT)对 105 例口服利伐沙班的患者进行监测和短期随访,初步获得 PT 评估利伐沙班安全性的临界值和预测出血风险的诊断性能,为进一步的利伐沙班药代动力学监测的队列研究提供支撑。

1　材料与方法

1.1　研究对象　选择 2018 年 5 月至 2019 年 2 月天津医科大学总医院收治的血栓疾病患者 105 例,包括非瓣膜房颤 54 例,下肢静脉血栓 41 例,肺栓塞 10 例,其中男 62 例,女 43 例,年龄(59±10)岁。利伐沙班给药方式为每日 1 次 20 mg,与饭同服。入组患者均未合并肝、肾疾病和胃肠道吸收障碍,未合并使用影响利伐沙班代谢的药物(如抗真菌药和抗癫痫药),无抗凝禁忌。根据利伐沙班药代动力学特征[3],在患者口服利伐沙班的第 1 天、第 3 天的峰值时间(口服后 4 h)和谷值时间(口服后 24 h)分别检测 PT,并自第 1 天检测开始对全部患者进行为期 7 天的短期随访,随访截止时间为 2019 年 2 月 28 日,以出血为终点事件,包括皮肤黏膜渗血、牙龈出血、消化道出血(以呕吐物或粪便潜血阳性为标准)。随访期内有 23 例患者发生出血,无致残和死亡病例,无失访病例。无出血与出血患者的临床特征见表 1。

表 1　研究对象的临床特征

项目	无出血患者组	出血患者组	统计值	*P* 值
性别(男/女)	50/32	12/11	$\chi^2=0.58$	>0.05
年龄(岁)	57±8	62±7	$t=1.89$	>0.05
体质指数	26.9±5.7	27.4±4.0	$t=0.25$	>0.05
ALT(U/L)	24.92(16.35,34.68)	27.05(16.83,40.11)	$Z=0.584$	>0.05
AST(U/L)	22.70(17.62,30.14)	24.29(19.05,35.57)	$Z=0.736$	>0.05
肌酐(Cr)(μmol/L)	64.39(55.98,73.41)	79.60(64.23,88.75)	$Z=8.315$	<0.001
估算肾小球滤过率(eGFR,mL/min/1.73 m^2)	99.52±13.94	84.21±22.37	$t=3.86$	<0.01

1.2　标本采集、处理与检测　采集静脉血标本,以枸橼酸钠(0.105 mol/L)抗凝,2 664×*g*(3 000 r/min)离心 15 min,取乏血小板血浆,2 h 内检测。用 IL ACL TOP 700 型血液凝固仪及其配套试剂检测 PT。PT 结果报告形式应使用“秒(s)”。

1.3　统计学分析　用 SPSS 17.0 统计软件进行。PT 结果经正态性检验均呈偏态分布,以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,两组资料的比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组资料的比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 ROC 曲线评价 PT 的诊断性能。

2　结果

2.1　利伐沙班用药前、后的 PT 检测结果　见表 2。患者用药前、第 1 天用药后 4 h(峰值)、第 1 天用药后 24 h(谷值)的 PT 水平差异有统计学意义($\chi^2=173.4$,$P<0.001$)。

第 1 天峰值 PT 水平高于谷值 PT($U=277$,$P<0.001$)。第 3 天峰值 PT 水平高于谷值 PT($U=786$,$P<0.001$)。第 1 天峰值 PT 水平与第 3 天差异有统计学意义($U=4\ 352$,$P=0.008$)。第 1 天谷值 PT 与第 3 天差异有统计学意义($U=3\ 818.5$,$P<0.001$)。

表 2　105 例患者利伐沙班用药前后 PT 水平的变化[$M(P_{25},P_{75})$]

检测时机	第 1 天(s)	第 3 天(s)
用药前	12.7(10.6,16.4)	—
用药后 4 h(峰值)	24.1(16.4,50.4)[ab]	27.3(17.9,51.1)[a]
用药后 24 h(谷值)	13.5(10.7,21.7)[c]	14.5(12.1,35.0)

注:a,与用药后 24 h 比较,$P<0.001$;b,与第 3 天用药后比较,$P=0.008$;c,与第 3 天用药后比较,$P<0.001$。

2.2　无出血患者与出血患者的 PT 结果分析　见表 3。无出血组患者用药前、第 1 天峰值 PT、第 1 天谷值 PT 水平差异有统计学意义($\chi^2=163.7$,$P<0.001$),第 1、3 天峰值 PT 均高于谷值 PT(*U* 值分别为 17.0 和 0.5,$P<0.001$);第 1 天峰值 PT 与第 3 天峰值 PT 差异无统计学意义($U=2\ 931.0$,$P=0.156$);无出血组患者第 1 天谷值 PT 与第 3 天谷值 PT 差异有统计学意义($U=2\ 063.0$,$P<0.001$)。

出血组患者用药前、第 1 天峰值 PT、第 1 天谷值 PT 结果间差异有统计学意义($\chi^2=55.0$,$P<0.001$),第 1、3 天峰值 PT 均高于谷值 PT(*U* 值分别为 45.0、70.0,$P<0.001$);出血组患者第 1 天峰值和

谷值 PT 分别与第 3 天差异有统计学意义（U 值分别为 126.0 和 50.5，P 值分别为 0.002 和<0.001）。

无出血组患者与出血组间第 1 天峰值 PT 差异无统计学意义（U=854.5，P=0.493）；比较两组间的第 1 天谷值 PT、第 3 天峰值 PT 和第 3 天谷值 PT，差异均有统计学意义（U 值分别为 82.5、531.0 和<0.1，P 均<0.001）。

表 3　无出血和出血患者 PT 结果比较

分组	n	检测时机	第 1 天(s)	第 3 天(s)
无出血患者	82	用药前	12.7(10.6,16.4)	—
		用药后 4 h(峰值)	24.1(16.4,50.4)[a]	25.4(17.9,50.3)[a]
		用药后 24 h(谷值)	13.2(10.7,18.2)[b]	13.9(12.1,17.9)[b]
出血患者	23	用药前	12.9(10.6,14.5)	—
		用药后 4 h(峰值)	26.4(17.4,41.6)[a]	31.3(24.5,51.1)[a]
		用药后 24 h(谷值)	17.7(13.6,21.7)	22.2(16.6,35.0)

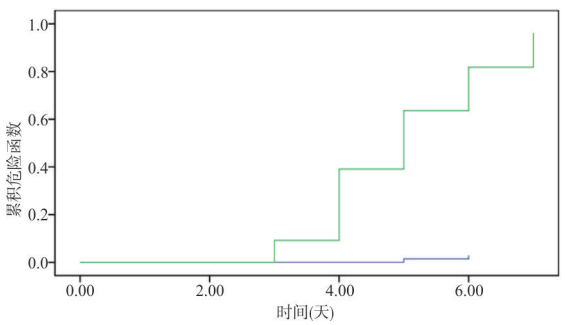
注：a，与谷值比较，P<0.001；b，与出血患者谷值比较，P<0.001。

2.3　用药后第 1、3 天峰值、谷值 PT 预测出血风险的 ROC 分析　见表 4。用药后第 3 天峰值 PT 和谷值 PT 的临界值均高于用药后第 1 天；用药后第 1、3 天谷值 PT 预测出血风险的诊断性能均优于峰值 PT。

表 4　用药后第 1、3 天的峰值、谷值 PT 预测出血风险的 ROC 分析

	曲线下面积(95%CI)	临界值(s)	敏感性(%)	特异性(%)
用药后第 1 天 4 h(峰值)	0.547(0.419~0.675)	25.30	56.5	56.1
用药后第 1 天 24 h(谷值)	0.956(0.918~0.995)	14.75	91.3	82.9
用药后第 3 天 4 h(峰值)	0.718(0.620~0.817)	27.55	78.3	59.8
用药后第 3 天 24 h(谷值)	0.985(0.963~1.000)	15.95	100.0	81.7

2.4　用药后第 3 天谷值 PT 预测出血风险的生存曲线分析　见图 1。用药后第 3 天谷值 PT 高于临界值（≥15.95 s）的患者与低于临界值（<15.95 s）的患者比较，出血风险的累计概率差异有统计学意义（Log-rank χ^2=53.409，P<0.001）。



注：绿线，用药后第 3 天谷值 PT 高于临界值（≥15.95 s）；蓝线，用药后第 3 天谷值 PT 低于临界值（<15.95 s）。

图 1　用药后第 3 天谷值 PT 预测出血风险的生存曲线

3　讨论

研究显示，基于发色底物原理的抗活化因子 X 活性试验（anti-F X a）[3] 能精确定量分析血药浓度，而 PT 则通过监测利伐沙班抗凝活性实现对出血风险的快速评估[1,3-5]。现阶段 PT 在监测利伐沙班过程中也存在一些亟待解决的问题，其中如何选择 PT 监测利伐沙班的合适时机（特别是选择峰值时间还是谷值时间）、临界值如何设定的问题尤为凸显。

基于利伐沙班的药代动力学特点，本研究将给药后 4 h 设定为血药浓度“峰值时间”，将给药后 24 h设定为“谷值时间”。表 2 显示，无出血组和出血组在第 1 天给药后 4 h（峰值）PT 水平高于用药后 24 h（谷值），说明本研究所采用的 PT 检测系统能反映高水平药物浓度时的抗凝效应。无出血组患者第 1 天用药后峰值 PT 水平与第 3 天差异无统计学意义（P=0.156），提示在初始给药阶段有稳定的抗凝活性，而第 3 天谷值 PT 高于第 1 天，则可能与血中利伐沙班开始出现蓄积有关。

利伐沙班能剂量依赖性地延长 PT（这种相关性很弱）[6-8]，当血药浓度处于 290 ng/mL 时（药物峰值浓度），敏感的 PT 可延长近 2 倍[6]。既往研究显示，利伐沙班在一些临床特殊情况下需要监测，包括高龄、营养摄入吸收不良、肝肾代谢能力变弱、体重过轻或超重等，这些因素可造成利伐沙班出现不同程度的药代动力学或药效学异常，造成药物蓄积，增加出血风险[4,8-9]。表 3 显示，出血组患者在给药后的第 1、3 天，峰值 PT 均高于当天的谷值水平；而且到第 3 天时，无论峰值 PT 还是谷值 PT 均高于第 1 天的水平，表明出血患者可能存在药物代谢异常所

致的过度抗凝。通过比较发现,无出血组患者与出血组患者在第 1 天的峰值 PT 差异无统计学意义(P>0.05),而出血组的谷值 PT 高于无出血组(P<0.001),在第 3 天时,出血组的峰值和谷值 PT 水平均高于无出血组(P<0.001),进一步说明出血患者的 PT 延长可能与药物蓄积有关,而且谷值浓度更能敏感反映药物对凝血系统是否存在过度抑制。

ROC 分析显示,用药后第 3 天峰值 PT 和谷值 PT 的临界值均高于第 1 天;用药后第 1、3 天谷值 PT 预测出血风险的诊断性能均优于峰值 PT,而第 1 天和第 3 天谷值 PT 预测出血事件的效果相近。生存分析显示,用药后第 3 天谷值 PT≥15.95 s 的患者有更高的出血风险。因此,就评估出血风险而言,谷值 PT 优于峰值 PT,第 3 天优于第 1 天,但考虑到期间的潜在出血风险,第 1 天给药后的谷值需要监测 PT。

应注意,不同品牌的 PT 试剂对利伐沙班的敏感性差异显著,不敏感的试剂无法反映血中利伐沙班的抗凝活性,因此应在使用 PT 监测利伐沙班之前评估检测性能[10-11]。综上所述,降低出血风险是抗凝治疗的基础,实验室监测是确保治疗安全性的重要手段。PT 作为常规凝血试验,在充分性能验证后,可有效评估利伐沙班的出血风险,为临床安全用药提供可靠依据。

4　参考文献

[1] Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J, *et al*. Laboratory monitoring or measurement of direct oral anticoagulants (DOACs): advantages, limitations and future challenges[J]. Curr Drug Metab, 2017, 18(7): 598-608.

[2] Salmonson T, Dogné JM, Janssen H, *et al*. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: Views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA)[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2017, 3(1): 42-47.

[3] 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.

[4] Douxfils J, Ageno W, Samama CM, *et al*. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(2): 209-219.

[5] Tripodi A, Chantarangkul V, Legnani C, *et al*. Interlaboratory variability in the measurement of direct oral anticoagulants: results from the external quality assessment scheme[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(3):565-570.

[6] Van Blerk M, Bailleul E, Chatelain B, *et al*. Influence of dabigatran and rivaroxaban on routine coagulation assays. A nationwide Belgian survey[J]. Thromb Haemost, 2015, 113(1): 154-164.

[7] Francart SJ, Hawes EM, Deal AM, *et al*. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of rivaroxaban. A cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels[J]. Thromb Haemost, 2014, 111(6): 1133-1140.

[8] Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, *et al*. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants: a systematic review[J]. Chest, 2017, 151(1): 127-138.

[9] Lippi G, Favaloro EJ. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? [J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(2): 185-197.

[10] 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.

[11] Ng Tsai HO, Goh JJN, Aw JWX, *et al*. Comparison of rivaroxaban concentrations between Asians and Caucasians and their correlation with PT/INR[J]. J Thromb Thrombolysis, 2018, 46(4): 541-548.

(收稿日期:2019-07-09)

(本文编辑:王海燕)