以凝血因子Ⅺ作为靶点的抗凝血药研究进展Δ

苑新文[1*]，赵振宇[2#]（1.天津市西青医院药剂科，天津 300380；2.天津医科大学朱宪彝纪念医院天津市内分泌研究所国家卫健委激素与发育重点实验室/天津市代谢性疾病重点实验室，天津 300134）

中图分类号 R973+.2 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2024）17-2165-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.17.19

摘 要 抗凝血药是预防和治疗血栓栓塞性疾病的基石。现有的肠外和口服抗凝血药通过干扰凝血级联反应的关键环节，实现了对血栓的有效控制，但同时也伴随着出血风险的增加。以凝血因子Ⅺ（FⅪ）为靶点的抗凝血药——FⅪ抑制剂可通过抑制FⅪ来阻断凝血酶生成过程中的扩增阶段，减少血栓生成，且对正常止血作用的影响较小，已成为最有潜力的新型抗凝血药之一。目前尚无上市的FⅪ抑制剂类药物，而处于Ⅱ期或Ⅲ期临床试验阶段的FⅪ抑制剂包括3类——反义寡核苷酸、单克隆抗体和小分子抑制剂。另外，靶向FⅪ的天然抑制剂和核酸适配体大多正在进行临床前研发。作为抗凝治疗的新靶点药物，FⅪ抑制剂有望成为更安全、有效的治疗选择，弥补当前抗凝血药的局限性，在减少出血风险的同时为患者提供更有效的血栓预防和治疗方案。
关键词 抗凝血药；凝血因子Ⅺ；血栓形成；FⅪ抑制剂；血栓栓塞性疾病

Research progress of anticoagulant drugs targeting coagulation factor Ⅺ

YUAN Xinwen[1], ZHAO Zhenyu[2]（1. Dept. of Pharmacy, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China; 2. NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital, Tianjin Institute of Endocrinology/Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin 300134, China）

ABSTRACT Anticoagulants are the cornerstone of the prevention and treatment of thromboembolic diseases. Existing parenteral and oral anticoagulants achieve effective control of thrombosis by interfering with key aspects of the coagulation cascade reaction, but this is accompanied by an increased risk of bleeding. FⅪ inhibitors, anticoagulants targeting coagulation factor Ⅺ (FⅪ), can block the amplification phase of the thrombin generation process by inhibiting FⅪ, reducing thrombogenesis with less impact on normal hemostatic effects, and have become one of the most promising new anticoagulants. There are currently no marketed FⅪ inhibitor drugs, while FⅪ inhibitors in phase Ⅱ or phase Ⅲ clinical trials include 3 classes: antisense oligonucleotide, monoclonal antibody and small molecule inhibitors. In addition, most of the natural inhibitors and nucleic acid aptamers targeting FⅪ are under preclinical development. As new target drugs for anticoagulation therapy, FⅪ inhibitors are expected to become a safer and more effective therapeutic option, compensating for the limitations of current anticoagulants and providing patients with more effective thromboprophylaxis and therapeutic options while reducing the risk of bleeding.
KEYWORDS anticoagulants; coagulation factor Ⅺ; thrombosis; FⅪ inhibitors; thromboembolic disease

血栓栓塞性疾病严重威胁人类生命健康，成为导致全球人口死亡的首位原因[1]。抗凝血药在预防和治疗血栓栓塞性疾病中是不可或缺的治疗药物，其研发经历了从作用于凝血级联反应中多靶点的传统抗凝血药（如肝素和维生素K拮抗剂）到作用于单一靶点的新型抗凝血药[如直接口服抗凝药（direct oral anticoagulants，DOACs）、阿加曲班、磺达肝癸钠]。虽然相比传统抗凝血药，新型抗凝血药既保证了抗凝疗效，又相对降低了出血风险，但对于特殊人群（如癌症、房颤、肾功能不全患者等）、需要双重或三重抗血栓治疗的患者，以及具有高出血风险的手术患者，其出血风险仍不可小觑。

大量临床前研究、临床试验以及遗传性和后天性的凝血因子Ⅺ（coagulation factor Ⅺ，FⅪ）缺乏症的流行病学数据表明，活化的FⅪ（activated FⅪ，FⅪa）对血栓形成起到关键作用，而对止血过程作用较小，是具有潜力的新的抗凝血药靶点，有望开发出预防血栓而不增加出血风险的抗凝血药[2-3]。目前，以FⅪ为靶点的抗凝血药——FⅪ抑制剂通过抑制FⅪ来阻断凝血酶生成过程中的扩增阶段，减少血栓形成，且对正常止血作用的影响较小，已成为最有潜力的新一代抗凝血药。本文重点介绍了以FⅪ为靶点的抗凝血药的理论框架以及FⅪ抑制剂从基础研究到临床试验的最新进展，以期为抗凝血药的进一步开发和应用提供参考依据。

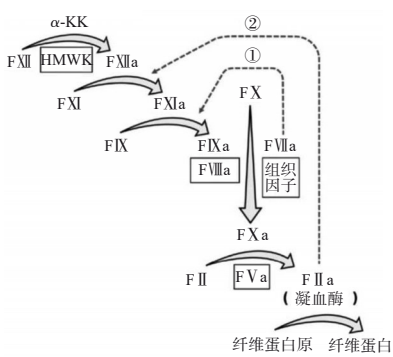
Δ **基金项目** 天津市医学重点学科建设项目（No.TJYXZDXK-032A）

＊**第一作者** 主管药师，硕士研究生。研究方向：临床药学。电话：022-27960298。E-mail：yuanxinwen88@sina.com

＃**通信作者** 主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：医院药学。电话：022-59562083。E-mail：zhaozhenyu0858@163.com

1　FⅪ在凝血级联反应中的作用

凝血过程极为复杂，涉及一系列特定蛋白质的水解激活，这些蛋白质通过有序的步骤被激活，最终形成纤维蛋白，从而实现对受损血管的凝血。参与这一过程的所有蛋白质均被统称为凝血因子（coagulation factor，F），各个蛋白质用罗马数字表示，被激活的蛋白质被称为活化的凝血因子（activated coagulation factor，Fa）。凝血级联反应包括内源性途径和外源性途径，二者共同启动FⅩa并生成FⅡa，最后形成纤维蛋白。一方面，组织因子与FⅦa结合形成复合物，启动外源性凝血途径并催化生成FⅩa；另一方面，内源性凝血途径的启动源于FⅫ的接触激活机制，该机制可由负电荷表面（如RNA、DNA及聚磷酸盐）所触发，进而激活激肽释放酶原（prekallikrein，PKK）和高分子量激肽原（high molecular weight kininogen，HMWK）。最初生成的FⅫa可激活PKK，使其转化成α-激肽释放酶（α-kallikrein，α-KK），后者进一步激活FⅫ，构成正反馈循环；而HMWK可通过与FⅫ和PKK结合，促进FⅫ的激活。随后，FⅪ和FⅨ依次被活化，FⅧa与FⅨa结合形成复合物，催化FⅩa的生成。FⅩa与其辅因子FⅤa结合形成凝血酶原复合物，催化凝血酶原裂解为有活性的FⅡa。FⅡa通过裂解可溶性纤维蛋白原激活FⅩⅢa，催化不溶性纤维蛋白的形成，起到凝血作用。此外，FⅡa还可通过反馈机制进一步活化FⅪ并激活血小板，从而加快凝血进程[4]。凝血级联反应示意图见图1。



注：①代表外源性途径；②代表内源性途径；虚线表示扩增途径，涉及外源性或共同途径的组分与内源性途径之间的相互作用。

图1　凝血级联反应示意图

虽然止血和血栓形成都依赖于FⅡa的生成和纤维蛋白的形成，但二者的途径不同。当血管前壁内的组织因子暴露就会激发止血——高浓度的组织因子诱导FⅡa急剧产生，形成止血栓。在止血过程中，FⅡa对FⅪ的反馈激活作用微弱。不同于止血过程，血栓形成通常是由暴露在动脉粥样硬化斑块破坏部位的低浓度组织因子或表达在活化的单核细胞或与内皮细胞相连的微囊上的组织因子所引发。血栓的生长和稳定依赖于FⅡa对FⅪ的反馈激活，而FⅪ的反馈激活会扩大FⅡa的生成和纤维蛋白的形成。此外，天然存在的多磷酸盐可增强FⅡa对FⅪ的反馈激活。因此，FⅪ的反馈激活对血栓形成至关重要，而对止血的影响相对较小[5]。

2　FⅪ作为抗凝血药新靶点的潜力

FⅪ是FⅪa的酶原形式。FⅪa是凝血级联反应过程中的一种丝氨酸蛋白酶，是由两个相同亚基的二硫键组成的同源二聚体，总分子量约为160 kDa，主要在肝细胞中进行生物合成，在血栓形成中起重要作用，在止血过程中起次要辅助作用[5]。流行病学和临床前研究发现，FⅪ水平升高者较正常人群发生静脉血栓形成和卒中的风险更高[2]。遗传性及后天性的FⅪ缺乏症都不会延长出血时间，只会导致轻微出血和罕见的自发性出血，而不会导致与缺乏或减少其他促凝因子（如FⅧ或FⅨ）相关的严重出血[3]。鉴于FⅪ抗血栓的潜力和较低的出血风险特性，其已被视为新一代抗凝血药的潜在靶点[5]。因此，针对FⅪ作为新靶点的药物研发，可为抗凝治疗方案提供更安全的选择，有望实现预防血栓而不增加出血风险的治疗目标。

3　以FⅪ为靶点的抗凝血药——FⅪ抑制剂的临床前及临床研究进展

目前尚无上市的FⅪ抑制剂类药物，而处于临床研究阶段的FⅪ抑制剂包括3类：反义寡核苷酸（antisense oligonucleotide，ASO）、单克隆抗体（monoclonal antibody，MAb）和小分子抑制剂，并且均已进入Ⅱ期或Ⅲ期临床试验阶段，这预示着其潜在的临床应用前景。另外，靶向FⅪ的天然抑制剂和核酸适配体大多正在进行临床前研发[6]。不同作用机制的FⅪ抑制剂，由于药理学特性差异，具有各自的优缺点。

3.1　ASO

ASO通过与互补的mRNA靶标特异性结合并引起催化降解，从而减少肝脏合成凝血因子[7]。ASO有潜力在不增加出血风险的情况下，比传统抗凝血药更有效地降低术后血栓形成的风险。ASO起效缓慢，使FⅪ降至治疗水平需要数周时间，因此FⅪ在停药后恢复正常水平也会延迟数周，故该药不适用于快速抗血栓治疗，但可作为多种慢性血栓性疾病的用药选择之一[8]。正在进行临床试验的ASO类FⅪ抑制剂包括IONIS-FⅪ$_{Rx}$和Fesomersen。

IONIS-FⅪ$_{Rx}$（又名FⅪ-ASO、BAY2306001、ISIS-416858）是第一个进行Ⅱ期临床试验的ASO类药物，通过靶向肝脏中的FⅪ mRNA，以剂量依赖性的方式降低FⅪ的血浆浓度。BÜLLER等[8]在进行全膝关节成形术患者中开展了一项关于IONIS-FⅪ$_{Rx}$和依诺肝素的疗效和安全性比较的研究。该研究结果显示，术前接受200 mg IONIS-FⅪ$_{Rx}$、300 mg IONIS-FⅪ$_{Rx}$和依诺肝素的患者中，静脉血栓栓塞（venous thromboembolism，VTE）的发生率分别为27%、4%和30%，其中200 mg IONIS-FⅪ$_{Rx}$组为非劣效方案，300 mg IONIS-FⅪ$_{Rx}$组优于依诺肝素

组。3组患者的出血发生率分别为3%、3%和8%。该研究结果表明，IONIS-FXI$_{Rx}$通过降低FXI水平可有效预防全膝关节成形术术后VTE，且具有较低的出血风险。该研究对于预防全膝关节成形术术后并发症具有重要意义。Walsh等[9]在血液透析的终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）患者中进行了一项Ⅱ期临床试验，旨在考察IONIS-FXI$_{Rx}$可能引发的血栓形成风险及出血倾向。该试验结果显示，IONIS-FXI$_{Rx}$的药代动力学（pharmacokinetics，PK）与既往研究一致，无论其在血液透析前或者后注射，结果都无明显差异；重复给药后未观察到IONIS-FXI$_{Rx}$的剂量累积；与基线水平相比，用药85 d时，200 mg剂量组患者的FXI活性平均水平下降了56.0%，300 mg剂量组下降了70.7%，安慰剂组仅下降了3.9%；FXI抗原水平与FXI活性水平平行。该研究还观察到，活化部分凝血活酶时间呈剂量依赖性延长，国际标准化比值没有变化。该研究结果表明，IONIS-FXI$_{Rx}$降低了经血液透析的ESRD患者的FXI活性水平，且并未发生与药物相关的严重不良事件。

Fesomersen（又名IONIS-XI-L$_{RX}$、FXI-LICA）是第二代ASO类药物，能通过特异性结合肝脏内的无唾液酸糖蛋白受体，有效抑制FXI在肝脏中的合成过程，从而降低FXI的循环水平[10]。这种与配体结合的ASO比未结合的分子作用更强，从而允许减少给药频次（皮下注射，每月1次或更少）[6]。一项在307例ESRD患者中进行的关于Fesomersen的随机对照试验将患者分为3个不同剂量组（Fesomersen 40、80和120 mg，每4周给药1次，最多用药48周）和安慰剂组。初步报告结果显示，Fesomersen各剂量组均具有良好的安全性和耐受性，且与安慰剂组相比，大出血和临床相关的非大出血的发生率没有升高[11]。

3.2 MAb

MAb是一种生物制剂，能通过与FXI特异性结合，阻断或减弱后者在凝血级联反应中的活性。MAb具有的高亲和力和特异性，使其能够精准作用于生物体内特定的病理生理过程，可为抗凝治疗提供更安全和有效的选择。当前，研发领域正积极探索多种MAb候选药物，如Abelacimab、Osocimab、Xisomab 3G3、MK-2060以及REGN9933等，这些创新药物有望为临床治疗提供更多选择。

Abelacimab（又名MAA868）是一种新型FXI和FXIa双重抑制剂，可与FXI结合并将其锁定在未活化状态，防止其被FXIIa或凝血酶激活。其在静脉途径给药时的半衰期为25～30 d，因此仅需每月给药1次[12]。目前有2项正在进行的关于Abelacimab的Ⅲ期临床试验[13]——MAGNOLIA试验（NCT05171075）旨在比较Abelacimab与达肝素钠在胃肠道/泌尿生殖系统癌症患者中预防VTE的效果，其目标是评估Abelacimab在具有高出血风险的癌症患者中的疗效和安全性；ASTER试验（NCT05171049）则对比了Abelacimab与阿哌沙班在癌症相关性血栓形成患者中的效果，其目的是研究Abelacimab对癌症相关性血栓形成患者的预防效果及安全性。上述研究的最终结果将有助于明确Abelacimab在具有高出血风险的患者群体中是否能有效地预防血栓形成，同时不会显著提升出血风险。

Osocimab（又名BAY1213790）是一种长效的人免疫球蛋白G1单抗，可与FXIa活性位点附近的区域结合，从而阻止FXIa激活FIX。该药起效迅速，半衰期为30～44 d。Weitz等[14]进行的一项Ⅱ期非劣效性随机临床试验比较了不同剂量的Osocimab与依诺肝素和阿哌沙班在接受膝关节置换术的患者中预防VTE的效果。该试验结果显示，Osocimab 0.6、1.2和1.8 mg/kg剂量组的疗效均不劣于依诺肝素组，符合非劣效性标准；术前给予Osocimab 1.8 mg/kg剂量的患者在术后10～13 d的VTE发生率低于依诺肝素组患者，符合优效性标准。总体而言，Osocimab显示出作为预防VTE的新的治疗选择的潜力，但仍需进一步研究。

Xisomab 3G3（又名ABO23）是一种重组人源化的MAb，能通过直接抑制FXIa或抑制其生物合成，导致其发生功能性缺陷，从而在不显著影响止血机制的情况下产生抗血栓效果。Lorentz等[15]对Xisomab 3G3进行了一项Ⅱ期随机、双盲、安慰剂对照试验，主要评估其在血液透析的ESRD患者中的安全性和初步疗效。该试验结果显示，Xisomab 3G3的使用未导致出血或其他与药物相关的不良事件，且相比于安慰剂组，Xisomab 3G3组患者血液透析回路中的栓塞事件更少；此外，患者凝血酶-抗凝血酶复合物和C反应蛋白水平在Xisomab 3G3给药后较之前降低。总体而言，Xisomab 3G3在该试验中展现了良好的安全性和有效性，为后续的临床研究奠定了基础。

MK-2060是一种用于抗凝治疗的MAb，目前正在进行临床研究，包括对需要血液透析的ESRD老年患者的Ⅰ期和Ⅱ期临床试验（MK-2060-004 trial，NCT03873038；MK-2060-007 trial，NCT05027074）[6]。此外，一项关于抗FXI单抗REGN9933的Ⅰ期临床试验（NCT05102136）也正在进行中，该研究旨在评估REGN9933在健康志愿者中的安全性、耐受性、PK和药效动力学（pharmacodynamics，PD）特征[6]。

3.3 小分子抑制剂

小分子抑制剂具有较小的分子量（上限为900 Da），能够迅速穿透细胞膜，阻断其活性位点或诱导蛋白质的别构调节。该类药物无须注射，可口服给药，蛋白质结合率高，约8%～20%被肾脏清除[6]。目前该类药物正在被开发用于预防和治疗血栓性疾病，在研的代表药物主要包括Milvexian、Asundexian、ONO-7684、SHR2285、

EP-7041和BMS-962212。

Milvexian（又名BMS-986177、JNJ-70033093）是一种口服活性强、高选择性可逆的FⅪa小分子抑制剂。Perera等[16]首次评估了Milvexian在健康成年志愿者中的安全性、耐受性、PK和PD特征，通过一项包括单次递增剂量（4、20、60、200、300、500 mg）和多次递增剂量（5、20、70、200、500 mg）两部分的双盲、安慰剂对照研究进行。该研究结果显示，Milvexian在健康成年志愿者中具有良好的安全性和耐受性，没有显著的临床出血事件；患者的血药浓度与用药剂量成正比，且药物半衰期适合每日1次或每日2次给药；此外，该药在PK和PD参数方面表现出低变异性。总体而言，该研究显示Milvexian适合进一步的临床开发。

Asundexian（又名BAY2433334）是一种口服化学合成小分子抑制剂，能够直接、强效、可逆地抑制FⅪa。PACIFIC-AMI试验是一项全球性、随机、双盲、安慰剂对照、剂量范围研究的Ⅱ期临床试验，旨在评估Asundexian在急性心肌梗死患者中的安全性和剂量效果，纳入了1 500多例接受标准双重抗血小板治疗的急性心肌梗死患者[17]。该试验结果表明，无论Asundexian的剂量高低，其主要终点事件（心血管死亡、心肌梗死、中风、支架血栓形成）的发生率与安慰剂组相似，且未增加主要或临床相关非主要出血的风险。PACIFIC-STROKE试验是一项针对急性非心肌梗死缺血性中风患者的Ⅱ期随机、双盲、对照试验，纳入了约1 800例接受标准抗血小板治疗的患者，评估了Asundexian用于二级预防新发中风的效果[18]。该试验结果显示，与使用安慰剂相比，Asundexian没有减少急性非心肌梗死缺血性中风患者隐性脑梗死或缺血性中风的复合终点，也没有增加大出血或临床相关非大出血的复合终点。PACIFIC-AF试验是一项多中心、随机、双盲、双模拟、剂量探索的Ⅱ期临床试验，旨在比较Asundexian与阿哌沙班在房颤患者中的安全性[19]。该试验结果表明，Asundexian在较低剂量（20和50 mg/d）下与标准剂量阿哌沙班相比，能够显著抑制FⅪa活性，且未增加出血风险。上述多项研究结果为Asundexian在心血管疾病抗凝治疗中的Ⅲ期临床试验提供了依据。

ONO-7684是一种竞争性、可逆性的FⅪ抑制剂。Beale等[20]首次针对ONO-7684开展了一项随机、安慰剂对照、双盲、单剂量和多剂量的临床研究，在健康受试者进食或禁食条件下进行。该研究结果显示，ONO-7684在单次和重复给药后测试的所有剂量水平上都具有良好的耐受性，且治疗中出现的不良事件总体发生率较低，没有证据表明存在出血风险。这提示ONO-7684在抗凝治疗上具有很大的潜力。

SHR2285是我国首个口服FⅪ抑制剂，通过与FⅪa竞争性和可逆性地结合，能有效地抑制FⅪa的活性，从而降低血栓形成风险。Ma等[21]在52例健康受试者中开展了SHR2285与阿司匹林、氯吡格雷或替格瑞洛联合使用时的安全性、耐受性、PK和PD研究。该研究发现，A组（阿司匹林+氯吡格雷+安慰剂或SHR2285 200 mg，bid）、B组（阿司匹林+氯吡格雷+安慰剂或SHR2285 300 mg，bid）和C组（阿司匹林+替格瑞洛+安慰剂或SHR2285 300 mg，bid）受试者的FⅪ活性平均最大抑制率分别为84.8%、89.3%和92.2%，活化部分凝血活酶时间平均最大延长倍数分别为2.08、2.36和2.26倍；SHR2285在健康受试者中耐受性良好，没有显著的不良反应。该研究结果表明，SHR2285与阿司匹林、氯吡格雷或替格瑞洛联用时具有较好的抗凝效果和安全性。目前，SHR2285已经在健康志愿者中进行了多项Ⅰ期临床试验（NCT03769831、NCT04229433、NCT04472819、NCT04829305、NCT04945616），用以评估其安全性、PK和PD特征，这些研究结果为其进一步的临床研究奠定了基础。

EP-7041为一种强效、高选择性的FⅪ抑制剂，通过静脉注射给药，具有起效快、半衰期短的特点。目前，业界正在进行一项有关EP-7041的开放标签的Ⅱ期临床试验（NCT05040776），主要评估其在体外膜氧合（extracorporeal membrane oxygenation，ECMO）中的抗凝效果与安全性[22]。该试验的目标是比较EP-7041与传统的标准抗凝血药（如普通肝素）在ECMO中的效果。目前的研究结果发现，对比普通肝素，EP-7041的出血风险显著降低[22]。EP-7041作为抗凝血药在ECMO支持下展示了良好的临床应用前景，值得进一步研究和验证。

BMS-962212是一种直接、可逆、选择性的FⅪ抑制剂，起效快，半衰期短。Perera等[23]在日本和非日本健康受试者中开展了一项关于BMS-962212的Ⅰ期临床试验，结果显示，该药耐受性良好，无出血倾向，且仅观察到轻微的不良反应。BMS-962212在不同剂量和给药方案下表现出良好的PK和PD特性，为其在急性抗凝治疗中的应用潜力提供了积极的数据支持。

3.4 其他

3.4.1 天然FⅪ抑制剂

天然的FⅪ抑制剂主要包括蛇类、蠕虫和昆虫等动物体内表达的蛋白质。Fasxiator是从带状金环蛇*Bungarus fasciatus*的毒液中分离出的一种特定的FⅪ抑制剂，是一种Kunitz型蛋白酶抑制剂，可延长活化部分凝血活酶时间，但对凝血酶原时间没有显著影响；其能与FⅪa高亲和力结合，并能延长氯化铁诱导的血栓形成模型小鼠的颈动脉闭塞时间[24]。目前，Fasxiator还处于临床前研究阶段。

硬蜱蓖麻接触相抑制剂（*Ixodes ricinus*-contact phase inhibitor，Ir-CPI）来源于蜱的唾液腺，可选择性地与FⅫa、FⅪa和血浆激肽释放酶结合，并抑制人血浆中

FⅫ、前激肽释放酶和FⅪ的相互激活，从而减少血栓形成。Pireaux等[25]对Ir-CPI在动物血栓形成模型（包括体外血栓模型）中的抗血栓活性进行了研究，并对其安全性进行了评估：（1）通过使用兔子的加速导管血栓模型和动静脉分流模型来评价Ir-CPI的抗血栓活性，结果显示，Ir-CPI在上述模型中均显示出显著的抗血栓效果。（2）在需要体外循环支持的绵羊心脏手术中，Ir-CPI的效果与普通肝素相当，能够有效阻止体外循环系统中的血液凝块形成，并且在术中及术后均维持了绵羊正常的生理参数。（3）Ir-CPI在猪的肝脏出血实验中表现出良好的安全性，其在抑制血栓形成的同时，并未增加出血的风险，且其安全性明显优于普通肝素。基于上述临床前动物模型的研究表明，Ir-CPI是一种有效且安全的抗凝血药，可为需要体外循环等高血栓形成风险的医疗操作提供有前景的用药选择。目前，Ir-CPI的Ⅰ期临床试验（NCT04653766）正在进行中。

3.4.2　核酸适配体

Donkor等[26]对首个抑制FⅪ的核酸适配体FELIAP进行了初步研究，结果显示，该药可通过高亲和力与FⅪa活性位点或其附近区域结合，从而抑制FⅪa催化的S2366裂解、FⅨ激活，以及与抗凝血酶的复合物形成。S2366是一种三肽-硝基苯胺复合物，在FⅪa的催化作用下裂解并释放出有色产物，这种有色产物的生成量可用于评估FⅪa的活性。另一项由Woodruff等[27]开展的关于两种RNA适配体（11.16和12.7）的研究发现，上述两种适配体均能够结合催化结构域的FⅪa阴离子结合位点和FⅪa自溶环上的带电区域，并以非竞争性的方式抑制FⅪa活性。核酸适配体的研发速度相对较慢，目前仍处于临床前研究阶段。此外，核酸适配体在生物体内的稳定性可能受限于生物分解过程，且其生产和纯化过程复杂，增加了成本，影响了其市场竞争力。

4　总结与展望

抗凝血药在血栓预防与治疗方面有着至关重要的作用，现有的肠外和口服抗凝血药通过干扰凝血级联反应的关键环节，实现了对血栓的有效控制，但同时也伴随着出血风险的增加。因此，临床仍然需要不断探索更安全有效的抗凝策略。FⅪ抑制剂在有效预防血栓形成的同时，对正常的血液凝固机制影响较小，从而降低了出血风险。这是因为FⅪ在血栓形成的扩增阶段发挥了显著的增强作用，而在初期的血液凝固过程中，其作用相对较小[6]。以FⅪ作为抗凝靶点，有望开发出在有效抗凝的同时能降低出血风险的药物。

目前，FⅪ抑制剂（包括ASO、MAb和小分子抑制剂）在特定患者群体的Ⅱ期临床试验中被初步验证了安全性及疗效。例如，FⅪ抑制剂在骨科手术预防VTE方面可能比低分子肝素更有效，在房颤脑卒中预防方面是一种安全或潜在安全的可替代DOACs的药物[6]，但还需要更多的Ⅲ期临床试验来提供证据。ASO利用特定的RNA分子来干预目标基因的表达，能够准确地阻断FⅪ合成，未来的研究可能会探索通过注射途径给药，以实现对特定基因的精准调控。此外，ASO的给药方式和频次目前尚未完全确定，可能存在使用上的不便，未来需要进行优化以更好地发挥其作用。MAb是一种针对特定目标分子的治疗药物，具有高度的特异性，可准确靶向目标分子、延长半衰期、减少用药频次，这些特征使其在抗凝血方面具有发展潜力。然而，MAb通常需要注射给药，存在制作成本高、生产周期长以及潜在的免疫反应等问题，需要予以关注。小分子抑制剂可口服给药，分子量小，可更快速穿过细胞膜，起效迅速，在FⅪ抑制剂中具有潜在的临床应用前景。

目前，FⅪ抑制剂的研发仍存在一些问题尚待解决：首先，FⅪ抑制剂长期应用的安全性和有效性尚未得到充分验证，尤其对不同人群影响的差异性尚待考察；其次，FⅪ抑制剂可能会引发新的安全问题，例如难以使用FⅪ浓缩物对抗这些抑制剂，这可能导致血栓形成风险增加。特别是在抗磷脂综合征等高风险疾病中，FⅪ抑制剂的临床应用效果和安全性还未完全明确。为应对当前存在的挑战，未来需要开展的研究包括探索FⅪ抑制剂在不同适应证下的作用效果、对长期用药患者进行进一步安全性评估、不同患者群体的个体化治疗方案以及同其他抗凝血药联合应用效果的研究等。作为抗凝治疗的新靶点药物，FⅪ抑制剂有望成为更安全、有效的治疗选择，弥补当前抗凝血药的局限性，在减少出血风险的同时为患者提供更有效的血栓预防和治疗方案。

参考文献

[1] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南[J]. 中华医学杂志，2018，98(36)：2861-2888. Expert Committee on the *Guidelines for Prevention and Treatment of Thrombotic Diseases in China*. Guidelines for prevention and treatment of thrombotic diseases in China[J]. Natl Med J China，2018，98(36)：2861-2888.

[2] WEITZ J I，FREDENBURGH J C. 2017 scientific sessions Sol Sherry distinguished lecture in thrombosis：factor Ⅺ as a target for new anticoagulants[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2018，38(2)：304-310.

[3] MEIJERS J C，TEKELENBURG W L，BOUMA B N，et al. High levels of coagulation factor Ⅺ as a risk factor for venous thrombosis[J]. N Engl J Med，2000，342(10)：696-701.

[4] GROVER S P，MACKMAN N. Intrinsic pathway of coagulation and thrombosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2019，39(3)：331-338.

[5] FREDENBURGH J C，WEITZ I J. Factor Ⅺ as a target for new anticoagulants[J].Hamostaseologie，2021，41(2)：104-110.

[6] DE CATERINA R，PRISCO D，EIKELBOOM J W. Fac-

tor Ⅺ inhibitors: cardiovascular perspectives[J]. Eur Heart J, 2023, 44(4): 280-292.

[7] SZÉKELY O, BORGI M, LIP G Y H. Factor Ⅺ inhibition fulfilling the optimal expectations for ideal anticoagulation [J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2019, 24(1): 55-61.

[8] BÜLLER H R, 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.

[9] WALSH M, BETHUNE C, SMYTH A, et al. Phase 2 study of the factor Ⅺ antisense inhibitor IONIS-F$Ⅺ_{Rx}$ in patients with ESRD[J]. Kidney Int Rep, 2021, 7(2): 200-209.

[10] ZHANG H, LÖWENBERG E C, CROSBY J R, et al. Inhibition of the intrinsic coagulation pathway factor Ⅺ by antisense oligonucleotides: a novel antithrombotic strategy with lowered bleeding risk[J]. Blood, 2010, 116(22): 4684-4692.

[11] Ionis Pharmaceuticals Inc. Ionis announces positive topline results from phase 2b clinical study of fesomersen, a potential novel anti-thrombotic treatment[EB/OL]. (2022-07-28)[2024-08-10]. https://www.prnewswire.com/news-releases/ionis-announces-positive-topline-results-from-phase-2b-clinical-study-of-fesomersen-a-potential-novel-anti-thrombotic-treatment-301594902.html.

[12] YI B A, FREEDHOLM D, WIDENER N, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Abelacimab (MAA868), a novel dual inhibitor of factor Ⅺ and factor Ⅺa[J]. J Thromb Haemost, 2022, 20(2): 307-315.

[13] KOULAS I, SPYROPOULOS A C. A review of FⅪa inhibition as a novel target for anticoagulation[J]. Hamostaseologie, 2023, 43(1): 28-36.

[14] WEITZ J I, 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.

[15] LORENTZ C U, VERBOUT N G, WALLISCH M, et al. Contact activation inhibitor and factor Ⅺ antibody, AB023, produces safe, dose-dependent anticoagulation in a phase 1 first-in-human trial[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(4): 799-809.

[16] PERERA V, WANG Z Q, LUETTGEN 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.

[17] RAO S V, KIRSCH B, BHATT D L, et al. A multicenter, phase 2, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, dose-finding trial of the oral factor Ⅺa inhibitor asundexian to prevent adverse cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2022, 146(16): 1196-1206.

[18] SHOAMANESH A, MUNDL H, SMITH E E, et al. Factor Ⅺa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-STROKE): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial[J]. Lancet, 2022, 400(10357): 997-1007.

[19] PICCINI J P, CASO V, CONNOLLY S J, et al. Safety of the oral factor Ⅺa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study[J]. Lancet, 2022, 399(10333): 1383-1390.

[20] 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.

[21] MA T T, DONG Y L, 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.

[22] POLLACK C V Jr, KURZ M A, HAYWARD N J. EP-7041, a factor Ⅺa inhibitor as a potential antithrombotic strategy in extracorporeal membrane oxygenation: a brief report[J]. Crit Care Explor, 2020, 2(9): e0196.

[23] PERERA V, LUETTGEN J M, WANG Z Q, et al. First-in-human study to assess the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BMS-962212, a direct, reversible, small molecule factor Ⅺa inhibitor in non-Japanese and Japanese healthy subjects[J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(5): 876-887.

[24] CHEN W, CARVALHO L P, CHAN M Y, et al. Fasxiator, a novel factor Ⅺa inhibitor from snake venom, and its site-specific mutagenesis to improve potency and selectivity[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(2): 248-261.

[25] PIREAUX V, TASSIGNON J, DEMOULIN S, et al. Anticoagulation with an inhibitor of factors Ⅺa and Ⅻa during cardiopulmonary bypass[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(17): 2178-2189.

[26] DONKOR D A, BHAKTA V, ELTRINGHAM-SMITH L J, et al. Selection and characterization of a DNA aptamer inhibiting coagulation factor Ⅺa[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2102.

[27] WOODRUFF R S, IVANOV I, VERHAMME I M, et al. Generation and characterization of aptamers targeting factor Ⅺa[J]. Thromb Res, 2017, 156: 134-141.

（收稿日期：2024-02-04　修回日期：2024-08-22）

（编辑：胡晓霖）