

心律失常

非瓣膜性心房颤动患者利伐沙班  
群体药代动力学研究\*陈敏<sup>1</sup> 陈慧<sup>2</sup> 林玮玮<sup>3</sup> 高红瑾<sup>1</sup> 林伟<sup>4</sup> 孙红<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:建立非瓣膜性心房颤动(NVAF)患者利伐沙班群体药代动力学(PPK)模型,为临床个体化给药提供参考。方法:根据入选标准筛选纳入服用利伐沙班的 NVAF 患者 132 例,以 HPLC-MS/MS 法测定利伐沙班血药浓度,用 Sanger 法测序对 ABCB1 的 3435C>T、1236C>T 和 2236G>A 进行位点分型,用 NONMEM 法建立 NVAF 患者利伐沙班 PPK 模型,并使用 Bootstrap 和 NPDE 法验证。结果:PPK 最终模型为:CL/F(L/h) =  $7.6 \times (\text{GFR}/80)^{0.429}$ , V/F(L) = 106。结论:肾小球滤过率是影响 NVAF 患者利伐沙班清除率的重要因素。本研究建立的 NVAF 患者利伐沙班 PPK 模型稳定、可靠,有较好的预测能力,对临床 NVAF 患者利伐沙班个体化给药具有实用价值。

**[关键词]** 心房颤动,非瓣膜性;利伐沙班;群体药代动力学;基因多态性;个体化给药

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.08.010

**[中图分类号]** R541.7 **[文献标志码]** A

Population pharmacokinetics of rivaroxaban in patients  
with non-valvular atrial fibrillationCHEN Min<sup>1</sup> CHEN Hui<sup>2</sup> LIN Weiwei<sup>3</sup> GAO Hongjin<sup>1</sup> LIN Wei<sup>4</sup> SUN Hong<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Provincial Clinical College of Fujian Medical University, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou, 350001, China; <sup>2</sup>Hypertension Laboratory, Provincial Clinical College of Fujian Medical University, Fujian Provincial Cardiovascular Disease Institute, Fujian Provincial Hospital; <sup>3</sup>Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital Of Fujian Medical University; <sup>4</sup>Department of health, Provincial Clinical College of Fujian Medical University, Fujian Provincial Hospital)

Corresponding author: SUN Hong, E-mail: sunhong0707@163.com

**Abstract Objective:** To establish the population pharmacokinetic (PPK) model of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation, and provide a reference for clinical development of individualized modes of administration. **Method:** According to the inclusion and exclusion criteria, 132 patients with non-valvular atrial fibrillation were screened and given rivaroxaban. Rivaroxaban plasma concentration was determined by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). The three single nucleotide polymorphisms (ABCB1 3435C>T, 1236C>T, and 2236G>A) were detected by Dideoxy chain termination method (Sanger method). The PPK model was developed by Nonlinear Mixed Effects modeling (NONMEM) software. Bootstrap method and the Normalised prediction distribution error (NPDE) method were utilized to evaluate the model. **Result:** The established PPK model was:  $\text{CL}/\text{F}(\text{L}/\text{h}) = 7.6 \times (\text{GFR}/80)^{0.429}$ ,  $\text{V}/\text{F}(\text{L}) = 106$ . **Conclusion:** The glomerular filtration rate is a significant factor on rivaroxaban CL/F in patients with non-valvular atrial fibrillation. Our study's established PPK model is stable, reliable and has good predictive performance, which has practical value for the dosage individualization of rivaroxaban in non-valvular atrial fibrillation patients.

**Key words** non-valvular atrial fibrillation; rivaroxaban; population pharmacokinetics; genetic polymorphism; dosage individualization

\* 基金项目:福建省自然科学基金项目(No:2019J01177)

<sup>1</sup>福建医科大学省立临床学院 福建省立医院药学部(福州,350001)

<sup>2</sup>福建医科大学省立临床学院 福建省立医院高血压实验室 福建省心血管病研究所

<sup>3</sup>福建医科大学附属第一医院药剂科

<sup>4</sup>福建医科大学省立临床学院 福建省立医院保健办

通信作者:孙红, E-mail: sunhong0707@163.com

利伐沙班是被多个国家指南推荐用于治疗非瓣膜性心房颤动(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)的新型口服抗凝药物,具有比传统抗凝药起效迅速、无需常规凝血监测和调整用药剂量等优势,可降低卒中和全身性栓塞的风险<sup>[1-3]</sup>。但是利伐沙班的临床用药经验有限,当利伐沙班快速达到峰值时可能会增加出血的风险,而较长时间的低谷浓度可能达不到理想的抗凝效果,且其特异性拮抗剂(如 andexanet alfa)尚未在我国批准上市<sup>[4]</sup>。

利伐沙班是 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的代谢底物,据文献报道,ABCB1 3435C> T、ABCB1 1236C> T、3435C> T 和 2236G> A 的基因突变携带者中利伐沙班血药浓度升高,出血风险增加<sup>[5-7]</sup>。本研究用群体药代动力学(PPK)方法,定量考察患者的生理因素、肝肾功能、合并用药及 ABCB1 基因多态性等因素对利伐沙班药动学(PK)参数的影响,旨在为临床个体化给药提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

纳入 132 例 NVAF 患者,其中男 90 例,女 42 例,年龄(71.5±12.2)岁,体重(66.1±10.3) kg。纳入标准:①年龄≥18 岁;②依从性好;③相关资料完整。排除标准:①NVAF 诊断不明确;②缺失重要资料;③依从性差,研究难配合。详细记录患者性别、年龄、体重、给药信息(服药剂量、服药时间、合并用药情况、采血时间)、血常规、肝肾功能、凝血功能指标等。本研究获得所在医院伦理委员会批准,入选患者在参加实验前均签署知情同意书。

### 1.2 药品与仪器

利伐沙班标准品(纯度>99.8%,大连美仑生物技术有限公司,批号 D1209AS);盐酸氨溴索标准品(纯度>99.8%,大连美仑生物技术有限公司,批号 D0405AS)。空白血浆,福建省立医院提供。

1200 型高效液相色谱仪,美国 Agilent 公司;6410B 型三重四级杆质谱仪,美国 Agilent 公司;2720 PCR 仪,美国 ABI 公司;3730XL 测序仪,美国 ABI 公司。

### 1.3 给药与采血

患者知情同意后按纳入与排除标准筛选入组,口服利伐沙班均采取每日 1 次的给药方式,最小日剂量 5 mg,最大日剂量 20 mg,取患者稳态谷浓度血样 2~3 ml,贮存于-80℃冰箱备用。

称取利伐沙班标准品 1.02 mg,置于 10 ml 容量瓶中,用适量二甲基亚砜(DMSO)溶解后加入 DMSO 定容至刻度,配置成 0.1 mg/ml 利伐沙班标准母液。另精密取标准母液适量,用健康人枸橼酸抗凝空白血浆,逐级稀释配制成 2.5、5、10、25、

50、100、250、500 ng/ml 的利伐沙班标准血浆,贮存于-80℃冰箱备用。

### 1.4 测定方法和血浆样本处理

采用 LC-MS/MS 法测定利伐沙班血浆浓度。

色谱条件:菲罗门 Kinetex C18 100A 色谱柱(50 mm×2.10 mm,2.6 μm);流动相为乙腈:水(30:70),用甲酸调 pH 至 3.0,流速 0.3 ml/min,柱温 35℃,进样量 5 μl。

质谱条件:电喷雾离子源,在正离子模式下,选择多重反应监测模式(multiple reaction monitoring,MRM)进行测定。主要质谱参数如下:离子源温度 350℃;干燥气为氮气,压力 40 psi,流速 9 L/min;离子源电压 4000 V。MRM 条件如下:碎裂电压分别为 153 V(利伐沙班)和 79 V(盐酸氨溴索);碰撞能量分别为 33 eV(利伐沙班)和 25 eV(盐酸氨溴索)。

血浆样本处理:室温下,取标准血浆或待测血浆样品 100 μl,置 1.5 ml 聚丙烯离心管中,加入内标液 100 μl,混匀,加入 300 μl 乙腈,涡旋震荡 30 s,10000×g 离心 10 min,取上清液进样分析。

### 1.5 基因型测定

本研究采用双脱氧链终止(Sanger)法,检测 NVAF 患者 ABCB1 3435C>T、1236C>T、2236G>A 基因分型。3435C>T 扩增上游引物 AAGT-GTGCTGGTCCTGAAGT,下游引物 AACAG-GAAGTGTGGCCAGAT;1236C>T 扩增上游引物 TCAGTTACCCATCTCGAAAA,下游引物 GCTCGCATGGGTATCTCAC;2236G>A 扩增上游引物 CCTGCCAAGATGGCTGCACT,下游引物 AGATTTAACCCCTCGGCTTC。PCR 反应体系:PCR Green MIX 3 μl、DNA 1 μl 和上下游引物各 0.5 μl、ddH<sub>2</sub>O 20 μl;反应条件:94℃ 预变性 5 min,94℃ 变性 30 s,59℃ 退火 30 s,72℃ 延伸 1 min,共 35 个循环后 72℃ 再延伸 10 min,4℃ 保存。

### 1.6 PPK 模型建立

**1.6.1 建立最简模型** 参照既往报道的利伐沙班 PPK 模型,将一级吸收和一级消除的一房室模型作为利伐沙班基础固定效应模型<sup>[8-11]</sup>。本研究中,统计学变异模型依次用加法模型、指数模型及混合模型进行拟合,选取目标函数值(OFV)和变异值最小的模型为最终的统计学模型。 $C_{i,obs} = C_{i,p} \times \epsilon_1 + \epsilon_2$ , $C_{i,obs}$  和  $C_{i,p}$  分别代表第  $i$  个患者的血药浓度实测值和预测值, $\epsilon$  指呈正态分布、均数为 0、方差为  $\sigma^2$  的个体内变异。

**1.6.2 建立全量回归模型** 采用向前包容法将协变量性别、年龄、体重、肝肾功能、基因多态性及合并用药(合并用药超过 20% 的药物纳入协变量分析,包括雷贝拉唑、瑞巴派特、胺碘酮、阿托伐他汀、

美托洛尔、曲美他嗪)逐一加入参数中,设定检验水平  $\alpha=0.01$ ,  $\Delta OFV$  大于 6.64 为保留标准。

**1.6.3 建立最终模型** 采用向后剔除法逐一剔除协变量,剔除时采用更加严格的标准,设定检验水平为  $\alpha=0.001$ ,从全量回归模型中逐一剔除上一步骤中加入的协变量因素,  $\Delta OFV$  大于 10.83 为保留标准。

**1.6.4 模型验证** 用图形法对模型进行模型拟合优度评价,采用非参数自举(Bootstrap)法用以考察模型的内部稳定性和有效性。采用标准化预测误差分布(normalised prediction distribution error, NPDE)法验证模型的预测能力。

### 1.7 统计学处理

用 NONMEM 软件建立利伐沙班 PPK 模型,其余数据用 SPSS 20.0 进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

本研究共纳入 132 例受试者 254 例次稳态谷浓度血样数据,一般资料见表 1。

### 2.2 PPK 模型建立

**2.2.1 最简模型** 设定 CL 和 V 的初值分别为 6.58 L/h 和 62.5 L,吸收速率常数( $K_a$ )为  $0.821 h^{-1}$ ,最简模型的 OFV 值为 -1881.797。

**2.2.2 最终模型** 向前包容法和向后剔除法建模过程的假设检验结果见表 2,纳入 GFR 后,模型的 OFV 值分别下降 41.6,没有发现性别、年龄、体重、

合并用药、其他实验室指标、ABCB1 3435C>T、1236C>T、2236G>A 基因多态性对利伐沙班 PK 参数有影响。最终模型如下:  $CL/F(L/h) = 7.6 \times (GFR/80)^{0.429}$ ,  $V/F(L) = 106$ 。

表 1 受试者一般资料

Table 1 General data of volunteers		$\bar{x} \pm s$
特征因素	值	
观察例数	254	
患者例数	132	
男/女/例	90/42	
年龄/岁	71.5 ± 12.2(21~94)	
BW/kg	66.1 ± 10.3(42~90)	
剂量/(mg · d <sup>-1</sup> )	13.6 ± 4.0(5~20)	
浓度/(mg · L <sup>-1</sup> )	0.047 ± 0.057(0.0017~0.4)	
Scr/(μmol · L <sup>-1</sup> )	86.2 ± 28.0(48~300)	
GFR/(ml · min <sup>-1</sup> )	74.9 ± 19.9(13.4~113.6)	
BUN/(mmol · L <sup>-1</sup> )	6.0 ± 2.4(2.5~18.9)	
ALT/(U · L <sup>-1</sup> )	23.1 ± 13.1(1.8~83)	
AST/(U · L <sup>-1</sup> )	23.6 ± 10.9(1.7~133)	
伴随药物/例(%)		
雷贝拉唑	47(35.6)	
瑞巴派特	31(23.5)	
胺碘酮	31(23.5)	
阿托伐他汀	41(31.1)	
美托洛尔	34(25.8)	
曲美他嗪	31(23.5)	

BW:体重;Scr:血清肌酐;GFR:肾小球滤过率;Bun:血尿素氮;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶。

表 2 建模过程假设检验结果

Table 2 The hypothesis test result of the modeling process

模型数		模型描述	OFV	$\Delta OFV$	P
向前包容法					
1	基本模型		-1881.797		
2	模型 1 CL/F 中加入 GFR		-1923.402	-41.605	<0.001
3	模型 2 CL/F 中加入性别		-1923.977	-0.575	>0.01
4	模型 2 CL/F 中加入 AGE		-1923.577	-0.175	>0.01
5	模型 2 CL/F 中加入 BW		-1923.48	-0.078	>0.01
6	模型 2 CL/F 中加入 SCR		-1924.501	-1.099	>0.01
7	模型 2 CL/F 中加入 BUN		-1927.489	-4.087	>0.01
8	模型 2 CL/F 中加入 ALT		-1923.388	0.014	>0.01
9	模型 2 CL/F 中加入 AST		-1927.135	-3.773	>0.01
10	模型 2 CL/F 中加入雷贝拉唑		-1924.39	-0.988	>0.01
11	模型 2 CL/F 中加入瑞巴派特		-1924.895	-1.493	>0.01
12	模型 2 CL/F 中加入胺碘酮		-1923.439	-0.037	>0.01
13	模型 2 CL/F 中加入阿托伐他汀		-1923.651	-0.249	>0.01
14	模型 2 CL/F 中加入美托洛尔		-1926.236	-2.834	>0.01
15	模型 2 CL/F 中加入 Add 曲美他嗪		-1923.636	-0.234	>0.01
16	模型 2 CL/F 中加入 ABCB1 3435C>T		-1923.69	-0.288	>0.01
17	模型 2 CL/F 中加入 ABCB1 I236C>T		-1926.257	-2.855	>0.01
18	模型 2 CL/F 中加入 ABCB1 2236G>A		-1925.518	-2.116	>0.01
向后剔除法					
19	模型 3 CL/F 中剔除 GFR		-1881.797	41.605	<0.001

### 2.3 模型验证

**2.3.1 图形法** 以实测值对最终模型的个体预测值(IPRED)、群体预测值(PRED)做散点图,数据点均匀随机分布在截距为0、斜率为1的单位线两侧,证明模型拟合的精密度较高,见图1。最终模型的条件权重残差(CWRES)大部分均匀分布于 $\pm 2$ 之间(图1c~d),表明利伐沙班最终模型拟合效果较好。

**2.3.2 模型稳定性和可靠性** Wfn 软件拟合成功 1876 个自举数据集,拟合成功率为 93.8%,NVAF 患者利伐沙班最终模型参数估算值与 Bootstrap 法参数估算的中位数值相接近,相关偏差均 $<10\%$ ,而且最终模型估算值均落在 Bootstrap 法估算值 95%置信区间内,表明最终模型内部稳定性和可靠性较好。Bootstrap 法估算结果见表 3。

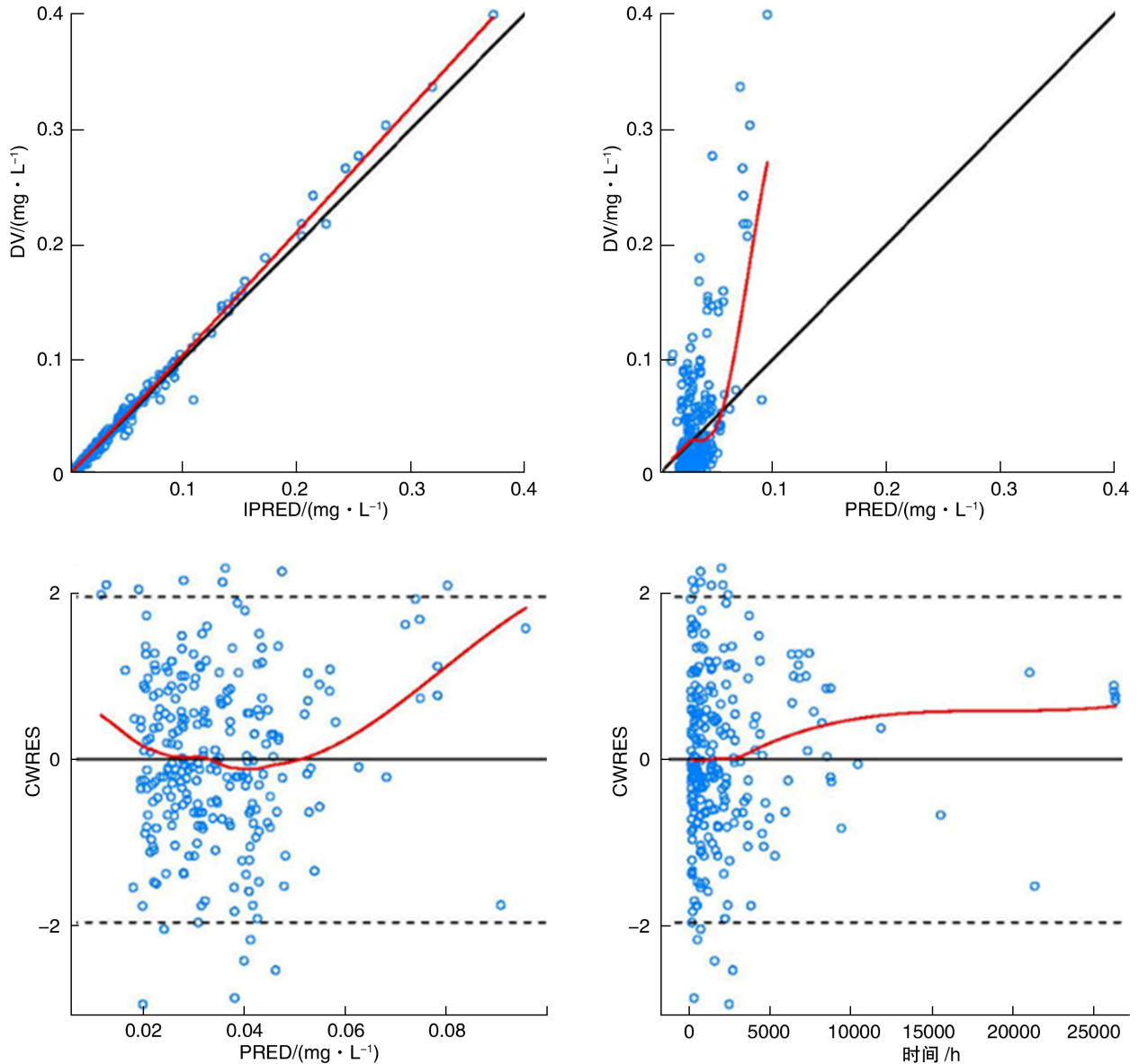


图1 利伐沙班最终模型拟合优度诊断图

Figure 1 Diagnostic goodness of fit plots of Rivaroxaban final model

**2.3.3 模型预测能力** 利伐沙班最终模型 NPDE 分析结果见图 2。Wilcoxon 符号秩和检验  $P=0.896$ , Fisher 方差检验  $P=0.057$ , Shapiro-Wilks 正态分布检验  $P=0.231$ , 总体校验  $P=0.172$ , 提示 NPDE 方差齐性并符合正态分布,利伐沙班最终模型预测能力良好,可用于生成模拟数据。

### 3 讨论

本研究建立的国人 NVAF 患者利伐沙班 PPK 模型,考察了生理因素、肝肾功能、合并用药和有关基因多态性对利伐沙班 PK 参数的影响,结果表明 GFR 是影响利伐沙班 CL 的重要因素,与利伐沙班 PPK 研究报道相符合<sup>[12]</sup>。根据美国高加索急性冠

表 3 利伐沙班最终模型 Bootstrap 分析结果  
Tab 2 Results of bootstrap analysis of rivaroxaban final model

参数	NONMEM	Bootstrap		偏差/%
	估值	中位数	2.5~97.5 百分位值	
结构模型参数				
CL <sub>p</sub> (L/h)	7.6	7.3	3.9~11.1	-3.95
θGFR	0.429	0.401	0.233~0.671	-6.53
V <sub>p</sub> (L)	106	101	45.6~167	-4.72
受试者间变异性				
ηCL	0.494	0.472	0.159~0.608	-4.45
残留变异性				
ε	0.149	0.147	0.12~0.173	-1.34

NONMEM: 非线性混合效应模型; 偏差(%) = (Bootstrap 中位数 - NONMEM 估值) / NONMEM 估值 × 100%。

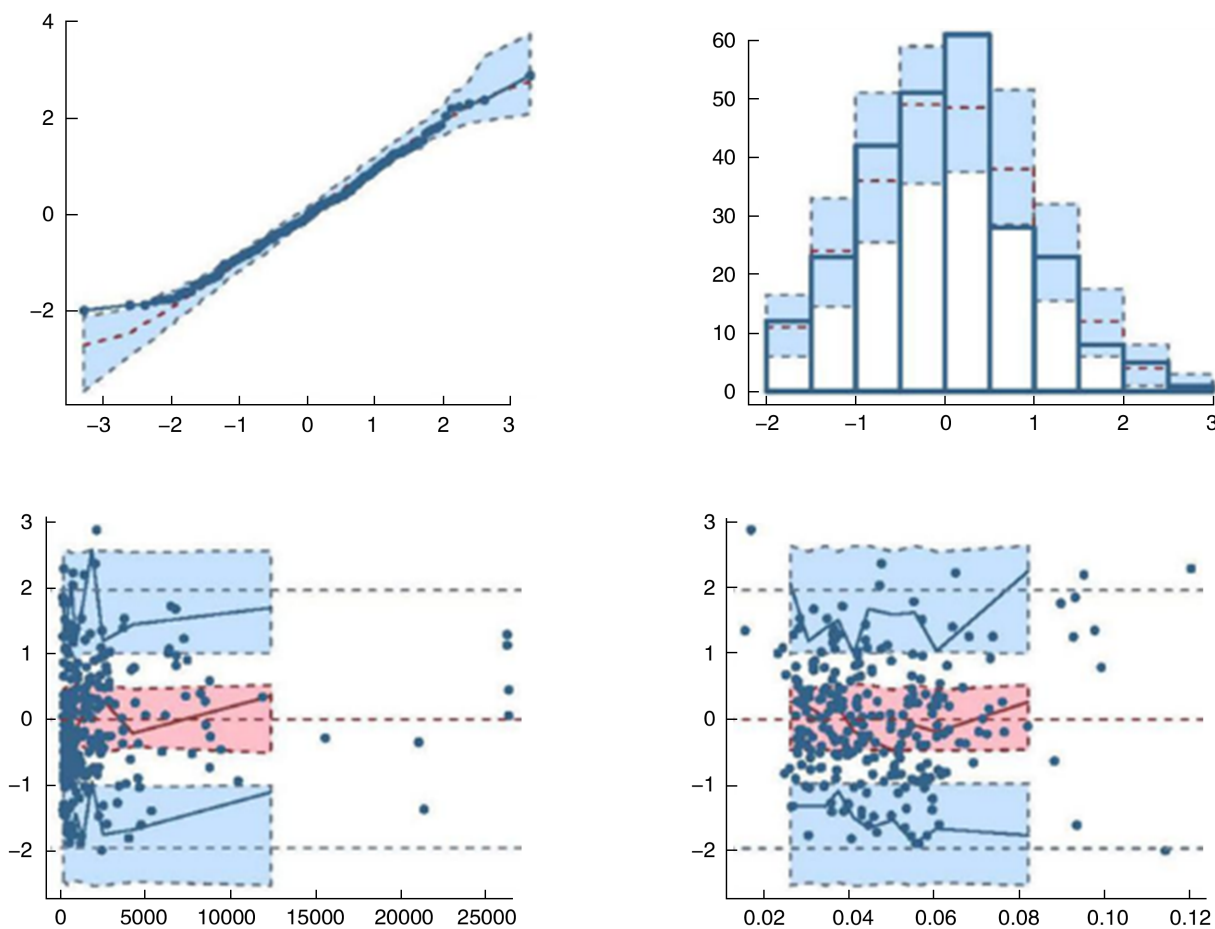


图 2 利伐沙班最终模型标准化预测分布图

Figure 2 Normalised prediction distribution error results of rivaroxaban final model

脉综合征(ACS)患者利伐沙班 PPK 模型,估算肾功能不全组(GFR 50~80 ml/min 和 GFR<50 ml/min)的利伐沙班清除率较肾功能正常组(GFR>80 ml/min)分别下降 15.3%和 33.3%<sup>[10]</sup>。本研究建立的 NVAf 患者利伐沙班 PPK 模型估算,当患者 GFR 从 80 ml/min 下降至 60 ml/min 和 30 ml/min 时,利伐沙班清除率的估算值分别下降 11.6%和 34.3%。以上研究提示美国高加索 ACS 患者或

国人 NVAf 患者之间,肾功能不全对利伐沙班清除率的影响程度接近。

近年来,不少研究<sup>[13-15]</sup>报道了 CKD-EPI 公式估算 GFR 比既往其他公式更准确。因此本研究亦选用 CKD-EPI 公式来计算患者的 GFR,而不选用既往许多文献采用的计算肾功能的 Cockcroft-Gault(CG)公式和 Modification Diet in Renal Disease(MDRD)公式。此外,本研究纳入的病例中有

64 例为肾功能不全患者 ( $GFR < 80 \text{ ml/min}$ , 占总数 48.5%), 纳入更多比例肾功能不全患者的 PPK 模型将更准确地估算肾功能不全对利伐沙班代谢的影响。

本研究主要收集患者的稳态谷浓度, 以致无法估算吸收速率常数, 乃本研究的不足之处。但是, 既往利伐沙班的 PPK 研究表明, 应用一房室模型能可靠地估算利伐沙班的  $CL/F$ , 因此本研究采用一房室模型来拟合这些数据<sup>[8-9]</sup>。既往有研究提示, 基于多谷浓度采样所建立的 PPK 模型能可靠地估算药物的  $CL/F$ , 并考察协变量对药物清除率的影响, 为制定个体化给药方案提供参考<sup>[16]</sup>。

PPK 研究不仅能考察遗传因素是否影响 PK 参数, 而且能定量描述遗传因素对 PK 参数的影响程度, 建立的 PPK 模型能更精准地用于个体化给药。本研究考察了可能影响利伐沙班血药浓度和 PK 参数的潜在遗传因素, 包括  $ABCB1 \ 3435C > T$ 、 $1236C > T$ 、 $2236G > A$  基因多态性等, 未发现这些基因位点多态性对利伐沙班的清除率有显著影响。据研究报告, 利伐沙班有多个代谢途径, 经  $CYP3A4$  代谢的大约占 18%, 经  $CYP2J2$  代谢的大约占 14%<sup>[17]</sup>。据研究, 不论是高加索人群还是亚洲人群,  $CYP3A4$  主要的基因突变位点  $CYP3A4 \ * \ 6$  等位基因突变频率仅为 1%<sup>[18]</sup>。所以本研究考察影响利伐沙班 PK 的遗传因素时, 未纳入代谢酶  $CYP3A4$  位点, 有待将来进一步研究中纳入该位点基因多态性对利伐沙班 PK 参数影响的考察。

此外, 本研究也考察了包括  $CYP3A4$  抑制剂胺碘酮在内的 6 种合并用药对利伐沙班 PK 参数的影响, 但并未发现有任何显著意义的药物相互作用。有文献报道, 在健康志愿者的研究中,  $CYP3A4$  抑制剂(胺碘酮)、 $P$ -gp 抑制剂(胺碘酮、伏立康唑)与利伐沙班同时服用时, 与利伐沙班无显著意义的药理学相互作用<sup>[19]</sup>。结果也提示, NVAf 患者服用利伐沙班的同时, 服用经  $CYP3A4$  代谢的药物如瑞巴派特、胺碘酮、阿托伐他汀等, 对利伐沙班的血药浓度影响不明显。

据文献报道, 利伐沙班在谷浓度  $0.05 \sim 0.1 \text{ mg/L}$  范围内剂量与凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 值呈弱相关性, 随着血药浓度增加, 这种相关性下降<sup>[4, 9-10, 20]</sup>。因此, PT 值在临床实践中只能粗略地评估利伐沙班的抗凝血效果。目前, 利伐沙班作为新型抗凝剂, 不像经典抗凝药物华法林一样有 INR 作为明确的药效监测指标, 利伐沙班治疗监测的研究进展<sup>[4]</sup> 推荐将抗活化因子 Xa 活性试验作为监测使用利伐沙班患者的药效学 (pharmacodynamics, PD) 指标, 但该试验方法在国内大多数医院尚未开展, 期望将来的研究能纳入此试验方法来研究利伐沙班的 PK-PD 关系, 以更好

地指导患者的个体化用药。

## 参考文献

- [1] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21): e1-e76.
- [2] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 50(5): e1-e88.
- [3] 利伐沙班临床应用中国专家组. 利伐沙班临床应用中国专家建议-非瓣膜病心房颤动卒中预防分册[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(10): 897-902.
- [4] Moore TJ. Optimal dosing of rivaroxaban is undefined[J]. *BMJ*, 2016, 355: i5549.
- [5] Lorenzini K, Daali Y, Fontana P, et al. Rivaroxaban-induced hemorrhage associated with  $ABCB1$  genetic defect[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 494-500.
- [6] Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure; contribution of  $ABCB1$  genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(2): 273-283.
- [7] Sennesael AL, Larock AS, Douxfils J, et al. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: insights from a prospective study[J]. *Thromb J*, 2018, 16(1): 28.
- [8] Willmann S, Zhang L, Frede M, et al. Integrated population pharmacokinetic analysis of rivaroxaban across multiple patient populations [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2018, 7(5): 309-320.
- [9] Girgis IG, Patel MR, Peters GR, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation; results from ROCKET AF[J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(8): 917-927.
- [10] Xu XS, Moore K, Burton P, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with acute coronary syndromes[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 74(1): 86-97.
- [11] Mueck W, Borris LC, Dahl OE, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100(9): 453-461.
- [12] Kubitzka D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(5): 703-712.
- [13] Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate[J]. *JAMA*, 2012, 307(18): 1941-1951.

# CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分非高危的心房颤动患者 左心耳血栓形成的危险因素分析\*

赵义冬<sup>1,2</sup> 霍照美<sup>1,2</sup> 杨龙<sup>2</sup> 何炯红<sup>2</sup> 田野<sup>2</sup> 刘启方<sup>2</sup> 蒋智<sup>2</sup> 田水<sup>2</sup> 田龙海<sup>2</sup> 黄晶<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:分析 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分非高危的非瓣膜性心房颤动(AF)患者左心耳(LAA)血栓形成的相关危险因素。方法:连续入选拟行射频消融术治疗的 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分低、中危的 AF 患者 320 例,收集病例资料和实验室检查结果。通过经食管超声心动图(TEE)判断有无 LAA 血栓形成,并据此将患者分为血栓组和无血栓组,分析 LAA 血栓形成的相关危险因素。结果:320 例 AF 患者中,16 例(5.0%)存在 LAA 血栓。血栓组患者平均年龄大于无血栓组[(62.7±12.1)岁:(53.1±11.0)岁,P=0.005],AF 病程长于无血栓组[48(12~84)个月:12(3~36)个月,P=0.001],非阵发性 AF(NPAF)、饮酒和充血性心力衰竭患者比例均高于无血栓组(62.5%:14.1%,P<0.001;81.3%:11.7%,P<0.001;18.8%:3.3%,P=0.022)。多因素 Logistic 回归分析显示,校正混杂因素后,年龄(OR=0.939,95%CI:0.888~0.993,P=0.035)、AF 病程(OR=1.023,95%CI:1.005~1.042,P=0.014)、NPAF(OR=9.251,95%CI:2.494~34.320,P=0.001)和饮酒(OR=16.015,95%CI:3.727~69.590,P<0.001)为 LAA 血栓形成的独立危险因素。结论:对于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分非高危的 AF 患者,年龄、AF 病程、NPAF 和饮酒为 LAA 血栓形成的独立危险因素,该评分体系以外的卒中危险因素预测 LAA 血栓形成的价值更大。

**[关键词]** 左心耳;血栓形成;非瓣膜性心房颤动;危险因素 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.08.011

**[中图分类号]** R541.75 **[文献标志码]** A

## Risk factors of left atrial appendage thrombosis in patients with non-high-risk nonvalvular atrial fibrillation by using CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score

ZHAO Yidong<sup>1,2</sup> HUO Zhaomei<sup>1,2</sup> YANG Long<sup>2</sup> HE Jionghong<sup>2</sup>  
TIAN Ye<sup>2</sup> LIU Qifang<sup>2</sup> JIANG Zhi<sup>2</sup> TIAN Shui<sup>2</sup>  
TIAN Longhai<sup>2</sup> HUANG Jing<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Guizhou Medical University, Guiyang, 550025, China;<sup>2</sup>Department of Cardiology, Guizhou Provincial People's Hospital)

Corresponding author: YANG Long, E-mail: yanglong1001@163.com

**Abstract Objective:** To analyze the risk factors of left atrial appendage (LAA) thrombosis in patients with

\* 基金项目:贵州省科技支撑计划(No:黔科合支撑[2017]2885);贵州省科学技术厅临床研究中心项目(No:黔科合平台人才[(2017)5405])

<sup>1</sup>贵州医科大学(贵阳,550025)

<sup>2</sup>贵州省人民医院心内科

通信作者:杨龙, E-mail: yanglong1001@163.com

- [14] David-Neto E, Triboni AHK, Ramos F, et al. Evaluation of MDRD4, CKD-EPI, BIS-1, and modified Cockcroft-Gault equations to estimate glomerular filtration rate in the elderly renal-transplanted recipients[J]. Clin Transplant, 2016, 30(12): 1558-1563.
- [15] Cartet-Farnier E, Goutelle-Audibert L, Maire P, et al. Implications of using the MDRD or CKD-EPI equation instead of the Cockcroft-Gault equation for estimating renal function and drug dosage adjustment in elderly patients[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2017, 31(1): 110-119.
- [16] Holford NH, Buclin T. Safe and effective variability-a criterion for dose individualization[J]. Ther Drug Monit, 2012, 34(5): 565-568.
- [17] Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban[J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(1): 1-6.
- [18] Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians[J]. Drug Metab Rev, 2003, 35(2-3): 99-106.
- [19] Mueck W, Kubitz D, Becka M, et al. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects[J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 76(3): 455-466.
- [20] 门剑龙, 翟振国, 任静, 等. 利伐沙班治疗监测新进展[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(8): 1-7.

(收稿日期: 2020-05-18)