

非维生素K拮抗口服抗凝剂在急性冠脉综合征中的应用

潘 港, 黄诗豪

岳阳市中心医院心血管内科, 湖南 岳阳

收稿日期: 2025年6月7日; 录用日期: 2025年6月29日; 发布日期: 2025年7月8日

摘 要

非维生素K拮抗口服抗凝剂(NOACs)在急性冠脉综合征(ACS)中的应用日益受到关注。本文综述了NOACs在ACS中的基础理论、使用现状、临床研究及安全性问题。ACS的病理机制涉及动脉粥样硬化斑块破裂引发的血栓形成,而NOACs通过抑制凝血酶或Xa因子发挥抗凝作用,具有快速起效、无需频繁监测等优势。临床研究表明,NOACs在降低心血管事件风险方面具有一定效果,但可能增加出血风险,尤其在联合双抗血小板治疗时。个体化治疗方案需综合考虑患者年龄、肾功能及合并疾病等因素。尽管NOACs在老年和特殊人群中的安全性数据仍需进一步研究,但其便捷性和疗效为ACS患者的抗凝治疗提供了新选择。未来指南或将进一步优化NOACs的临床应用策略。

关键词

非维生素K拮抗口服抗凝剂, 急性冠脉综合征, 综述

Application of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Acute Coronary Syndrome

Gang Pan, Shihao Huang

Department of Cardiovascular Medicine, Yueyang Central Hospital, Yueyang Hunan

Received: Jun. 7th, 2025; accepted: Jun. 29th, 2025; published: Jul. 8th, 2025

Abstract

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) have garnered increasing attention in the

management of acute coronary syndrome (ACS). This review summarizes the foundational principles, current usage, clinical research, and safety concerns of NOACs in ACS. The pathophysiology of ACS involves thrombus formation due to atherosclerotic plaque rupture, and NOACs exert anticoagulant effects by inhibiting thrombin or factor Xa, offering advantages such as rapid onset and reduced monitoring requirements. Clinical studies indicate that NOACs may reduce cardiovascular events but could increase bleeding risks, particularly when combined with dual antiplatelet therapy. Personalized treatment plans should account for factors like age, renal function, and comorbidities. While safety data in elderly and special populations remain limited, the convenience and efficacy of NOACs provide a promising alternative for ACS patients. Future guidelines may further refine the clinical application of NOACs.

Keywords

Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs), Acute Coronary Syndrome (ACS), Review

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 非维生素 K 拮抗口服抗凝剂在急性冠脉综合征中的基础理论

1.1. 急性冠脉综合征的病理机制与 NOACs 的作用原理

急性冠脉综合征(ACS)是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征, 主要包括不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死和 ST 段抬高型心肌梗死。其病理机制复杂, 主要与冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂, 继发完全或不完全闭塞性血栓形成为主[1]。在众多导致 ACS 的病理因素中, 动脉粥样硬化斑块的不稳定和破裂是关键环节。当斑块破裂时, 内皮下的胶原纤维暴露, 激活血小板, 引发一系列级联反应, 最终形成血栓, 阻塞冠状动脉, 导致心肌缺血和梗死[2]。

NOACs 主要通过抑制凝血瀑布中的关键因子发挥抗凝作用。例如, 直接凝血酶抑制剂(如达比加群)可直接抑制游离和结合的凝血酶, 阻止纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 从而抑制血栓形成; 而 Xa 因子抑制剂(如利伐沙班、阿哌沙班等)则通过抑制 Xa 因子, 阻止凝血酶原转化为凝血酶, 达到抗凝目的。这种对凝血途径的精准抑制, 有助于减少 ACS 患者血栓形成的风险, 改善患者预后[3]。

1.2. 非维生素 K 拮抗口服抗凝剂的药理学特性

NOACs 相较于传统维生素 K 拮抗剂(VKAs)具有诸多优势。在一项对 983 例老年房颤患者的多中心队列研究中发现, 使用 NOACs 的患者在长达 7.2 ± 3.4 年的随访中, 认知功能下降幅度小于使用 VKAs 的患者, 提示 NOACs 对老年患者认知功能影响较小[4]。在比较不同 NOACs 的研究中, 对 17 项回顾性队列研究的荟萃分析表明, 与达比加群相比, 使用利伐沙班与较高的卒中或全身性栓塞风险(HR, 1.16 [95% CI, 1.05~1.29])和大出血风险(HR, 1.32 [95% CI, 1.24~1.41])相关; 而阿哌沙班与较低的大出血风险(HR, 0.78 [95% CI, 0.67~0.90])相关[5]。

NOACs 的药代动力学特点使其使用更为便捷。它们通常具有快速起效和较短的半衰期, 不需要像 VKAs 那样频繁进行凝血功能监测。例如, 达比加群口服后 2 小时左右达到血药浓度峰值, 利伐沙班和阿哌沙班约 2~4 小时达到峰值。同时, NOACs 受食物和药物相互作用的影响相对较小, 这使得患者的用药依从性更好[3]。

2. NOACs 在急性冠脉综合征患者中的使用现状

NOACs 在 ACS 患者中的使用率受多种因素影响。在一项对中国 2182 例非瓣膜性房颤合并 ACS 或接受经皮冠状动脉介入治疗患者的横断面研究中,发现从 2017~2019 年,出院时双重抗血小板治疗(DAPT)的处方率从近 70%降至<50%,而三联疗法(TT)/双联疗法(DT)的处方率从 27.2%增加到 50.0% [6]。在对 367 例肥胖的非 ST 段抬高型心肌梗死或不稳定型心绞痛患者的回顾性队列研究中,使用磺达肝癸钠和依诺肝素的患者在主要结局(死亡、再梗死、卒中、大出血)的发生率上无显著差异(4.7% vs. 5.5%, $p = 0.729$) [7]。

在真实世界中,老年 ACS 合并房颤患者使用 NOACs 的比例相对较低。一项对 548 例老年患者的研究发现,仅 33.6%的患者接受了 NOACs 治疗,但与未接受 OAC 治疗的患者相比,接受 NOACs 治疗的患者 1 年和 5 年的主要不良心脏事件(MACEs)风险更低(4.3% vs. 15.1%, 调整后 HR: 0.34, 95% CI: 0.15~0.80, $p = 0.014$; 17.5% vs. 48.4%, 调整后 HR: 0.36, 95% CI: 0.19~0.67, $p = 0.001$),且出血事件无显著差异[8]。

不同种族和地区人群对 NOACs 的使用也存在差异。一项对美国商业保险的非瓣膜性房颤患者的研究发现,总体上约 50%的患者未接受 OAC 治疗,在接受治疗的患者中,近 85%使用直接 OACs (DOACs),15%使用华法林。其中,美国南部和西部地区未治疗率最高,东北部地区白人患者 DOAC 治疗率最高,而黑人患者在北部和南部地区 DOAC 治疗率较高[9]。

在性别方面,对 229,565 例房颤患者的全国性队列研究表明,女性使用抗心律失常药物(AAD)的比例高于男性,但在 65 岁以下患者中,女性接受电复律和消融手术的比例低于男性[10]。在老年和虚弱患者中,NOACs 的使用也具有不同特点。一项对 254,478 例抗凝房颤患者的研究发现,虚弱患者使用 NOACs 与较低的卒中和全身性栓塞风险(aHR 0.77, 95% CI (0.70~0.86))、全因死亡率(aHR 0.88, 95% CI (0.84~0.92))和颅内出血风险(aHR 0.78, 95% CI (0.66~0.91))相关,但胃肠道出血风险较高(aHR 1.19, 95% CI (1.06~1.33)) [11]。

在肾功能方面,将肾功能分为:无肾功能损害(CrCl 80 毫升/分钟),轻度肾功能损害(CrCl 50~79 毫升/分钟,和中度肾功能损害(CrCl 25~49 毫升/分钟)。在对 72,845 名患者的荟萃回归分析中,随机接受 NOAC 或华法林治疗的房颤患者,口服抗凝剂(维生素 K 拮抗剂[VKA]和非 VKA 口服抗凝剂[NOAC])为轻度至中度肾功能不全患者(肌酐清除率[CrCl]为 30 至 79 mL/min)提供有效的血栓预防,NOAC 与华法林相当,间接比较也并未表明 NOAC 之间存在显著差异[12]。严重肾功能不全患者被排除在试验之外,因此可用的数据有限。

3. 非维生素 K 拮抗口服抗凝剂在急性冠脉综合征中的研究现状

3.1. 非维生素 K 拮抗口服抗凝剂与传统抗凝药物的比较

与传统的维生素 K 拮抗剂(如华法林)相比,NOACs 具有一些优势。在对 43 例左心室血栓患者的研究中,使用 NOACs 与较低的净不良临床事件(NACEs)风险相关(风险比 HR = 0.111, 95%置信区间 CI = 0.012~0.994; $P = 0.049$),且有降低累积死亡率的趋势(HR = 0.184, 95% CI = 0.032~1.059; $P = 0.058$) [12]。

在一项对 22568 例非瓣膜性房颤患者的回顾性队列研究中,发现与华法林相比,使用 NOACs 与某些药物相互作用时,虽有部分药物会增加出血和死亡风险,但总体上 NOACs 在预防卒中及全身性栓塞方面具有较好的疗效和安全性[13]。在一项对 18,201 例非严重肾功能不全房颤患者的随机对照研究中,与华法林治疗相比,阿哌沙班与患者中风、死亡和大出血的风险相关性较低[14]。然而,NOACs 也并非适用于所有患者,在一些特殊人群中,如肾功能不全、严重肝功能损害等,需谨慎使用并密切监测。

3.2. NOACs 在急性冠脉综合征中的临床研究结果

多项临床试验对 NOACs 在 ACS 中的疗效和安全性进行了评估。在 OVER-TIME 随机临床试验中, 对 62 例 ACS 合并冠状动脉瘤样扩张(CAE)的患者进行研究, 比较双抗血小板治疗(DAPT)与单抗血小板(SAPT)加 NOAC (利伐沙班 15 mg)治疗, 结果显示两组在主要终点(心血管死亡、复发性心肌梗死和重复血运重建的复合终点)上无统计学差异(HR 0.24, 95% CI 0.02~2.16, $p = 0.20$), 但复发性心肌梗死的发生率在 SAPT + DOAC 组数值上更低(4 例 12.5%在 DAPT 组 vs. 1 例 3.3%在 SAPT + DOAC 组), 且 SAPT + DOAC 组的纤维蛋白凝块溶解时间有统计学意义的降低(-24.7% reduction, $p = 0.038$) [11]。

在 ATLAS ACS 2-TIMI 51 试验中, 对 15,526 例 ACS 患者的研究表明, 利伐沙班 2.5 mg bid 联合标准抗血小板治疗可降低主要疗效终点(心血管死亡、心肌梗死或卒中的复合终点)的风险, 但增加了非冠状动脉搭桥术相关的 TIMI 大出血风险[6]。这些试验为 NOACs 在 ACS 中的应用提供了重要的临床依据。

3.3. NOACs 的个体化治疗方案

NOACs 的个体化治疗需考虑多种因素, 如患者的年龄、体重、肾功能、合并疾病等。在对非瓣膜性房颤患者的研究中, 年龄、体重、血清肌酐和肌酐清除率等因素会影响 NOACs 的剂量调整。对于 ACS 合并房颤的患者, 需综合评估血栓和出血风险, 选择合适的治疗方案。在一些情况下, NOACs 联合单抗血小板治疗可能在降低出血风险的同时, 不增加心血管事件风险。在 WOEST、PIONEER AF-PCI 和 REDUAL PCI 等试验中, 均显示出 NOACs 联合氯吡格雷的方案在减少出血事件方面具有优势[15]。同时, 还需考虑患者的经济状况、药物可及性等因素, 制定最适合患者的个体化治疗方案。

4. 非维生素 K 拮抗口服抗凝剂在急性冠脉综合征中使用的安全性问题

NOACs 在 ACS 使用中的安全性是一个重要关注点, 主要问题在于增加出血风险。在对 31574 例患者的荟萃分析中, NOAC 联合双抗血小板治疗(DAPT)显著增加了临床显著出血的风险(HR 2.24, 95% CI 1.75~2.87, $p < 0.001$), 而联合单抗血小板治疗未增加该风险(HR 0.82, 95% CI 0.56~1.20, $p = 0.31$)。在 ATLAS ACS 2-TIMI 51 试验中, 利伐沙班 2.5 mg bid 联合标准抗血小板治疗虽降低了心血管事件风险, 但非冠状动脉搭桥术相关的 TIMI 大出血发生率增加(1.9% vs. 0.7%, $p < 0.0001$) [6]。湘雅二医院周胜华教授团队牵头、国内 21 家中心完成的随机对照 H-REPLACE 研究是国际上首项对比评估小剂量利伐沙班或低分子肝素(LWMH)在急性冠脉综合征(ACS)急性期院内短期抗凝安全性及有效性的前瞻性、多中心、开放标签、随机、主动对照、非劣效可行性研究, 填补了新型口服抗凝药在 ACS 急性期应用的证据空白, 该研究结果为 ACS 急性期患者抗凝治疗策略提供了一种全新思路, 较之于传统需皮下注射 LWMH 的治疗方法, 新的小剂量新型口服抗凝药应用更加简便, 从研究结果看, 利伐沙班 5 mg bid 组抗凝的安全性及有效性均不劣于传统依诺肝素(1 mg/kg q12h) [16]。此外, NOACs 与其他药物的相互作用也可能增加出血风险, 如在对非瓣膜性房颤患者使用 NOACs 的研究中, 发现与胺碘酮、克拉霉素等药物合用时, 胃肠道出血、颅内出血等风险增加[17]。NOACs 的长期使用也存在一些风险。同时, 在一些特殊人群中, 如肾功能不全、肝功能损害患者, NOACs 的长期安全性和疗效仍需进一步研究。

综上所述, NOACs 比传统 VKAs 起效快, 无需频繁监测, 总体上 NOACs 在预防卒中及全身性栓塞方面具有较好的疗效和安全性; 对于老年人, 接受 NOACs 治疗的不良心脏事件风险更低; 然而, NOACs 联合双抗血小板治疗时, 会显著增加出血风险。NOACs 对于不同情况, 作用结果不同, 需要个体化, 考虑多种因素选择合适的方案。

未来, 随着新的研究证据的出现, 指南可能会进一步优化。可能会更加注重个体化治疗, 根据患者的具体特征制定更精准的治疗推荐。同时, 对于 NOACs 在特殊人群中的使用, 指南也可能会提供更详细

的指导, 以确保临床医生能够合理、安全地使用 NOACs 治疗 ACS 患者。

基金项目

湖南省自然科学基金 JJ50302。

参考文献

- [1] Namkoong, J.Y. and Minhas, K. (2025) A Review of the Common Causes of Acute Coronary Syndrome (ACS) in Females, and the Role of Estrogen on Its Pathologies and Risk Factors. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2023-0425>
- [2] Ciminno, G., Di Serafino, L. and Cirillo, P. (2022) Pathophysiology and Mechanisms of Acute Coronary Syndromes: Atherothrombosis, Immune-Inflammation, and beyond. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **20**, 351-362. <https://doi.org/10.1080/14779072.2022.2074836>
- [3] De Caterina, R., Ageno, W., Agnelli, G., Chan, N., Diener, H., Hylek, E., et al. (2018) The Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Heart Disease: Section V—Special Situations. *Thrombosis and Haemostasis*, **119**, 14-38. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675816>
- [4] Armentaro, G., D'Arrigo, G., Pastori, D., Crudo, G., Daidone, M., Soraci, L., et al. (2024) Long-Term Cognitive Function Changes with Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Older Patients with Atrial Fibrillation. A Multicenter Cohort Study. *European Journal of Clinical Investigation*, **55**, e14321. <https://doi.org/10.1111/eci.14321>
- [5] Zhu, W., Ye, Z., Chen, S., Wu, D., He, J., Dong, Y., et al. (2021) Comparative Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*, **52**, 1225-1233. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.031007>
- [6] Suo, N., Yang, Y., Wang, J., Zhang, H., Shao, X., Wu, S., et al. (2022) Evolving Antithrombotic Treatment Patterns for Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome or Underwent Percutaneous Coronary Intervention in China: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 846803. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.846803>
- [7] Darzé, B.R., Souza, C.C.D.S., Oliveira, Q.B.D., Ramos, J.V.S.P., Viana, M.S., Darzé, E.S., et al. (2024) Fondaparinux versus Enoxaparin in the Treatment of Obese Patients with Acute Coronary Syndrome. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, **121**, e20230793. <https://doi.org/10.36660/abc.20230793>
- [8] Wu, Y., Liu, H., Qin, L., Wang, Y., Zhang, S., Wang, Z., et al. (2022) Efficacy and Safety of Antithrombotic Therapy with Oral Anticoagulants in Real-World Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 923684. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.923684>
- [9] Atwater, B.D., Singh, R., Parmar, S., Ogbonnaya, A., Kang, A., Atreja, N., et al. (2025) Geographic and Racial Variation in Oral Anticoagulant (OAC) Treatment among Commercially Insured Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation (NVAf) in the United States. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s40256-025-00728-x>
- [10] Salmela, B., Jaakkola, J., Kalatsova, K., et al. (2024) Sex and Age-Specific Differences in the Use of Antiarrhythmic Therapies among Atrial Fibrillation Patients: A Nationwide Cohort Study. *Europace*, **26**, euae264.
- [11] Grymonprez, M., De Backer, T.L., Bertels, X., Steurbaut, S. and Lahousse, L. (2023) The Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs) in Patients with Atrial Fibrillation: A Belgian Nationwide Cohort Study. *Europace*, **25**, euad122.201. <https://doi.org/10.1093/europace/euad122.201>
- [12] Nielsen, P.B., Lane, D.A., Rasmussen, L.H., Lip, G.Y.H. and Larsen, T.B. (2014) Renal Function and Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Comparison with Warfarin on Safety and Efficacy Outcomes in Atrial Fibrillation Patients: A Systemic Review and Meta-Regression Analysis. *Clinical Research in Cardiology*, **104**, 418-429. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0797-9>
- [13] Graham, D.J., Baro, E., Zhang, R., Liao, J., Wernecke, M., Reichman, M.E., et al. (2019) Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine*, **132**, 596-604.e11. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.023>
- [14] Hijazi, Z., Hohnloser, S.H., Andersson, U., Alexander, J.H., Hanna, M., Keltai, M., et al. (2016) Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function over Time. *JAMA Cardiology*, **1**, 451-460. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1170>
- [15] Jacobs, M.S. and Tieleman, R.G. (2018) Optimal Antithrombotic Treatment of Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Triple Therapy Is Too Much. *Netherlands Heart Journal*, **26**, 334-340. <https://doi.org/10.1007/s12471-018-1120-6>
- [16] Zhou, S., Xiao, Y.C., et al. (2023) Effect of Rivaroxaban vs Enoxaparin on Major Cardiac Adverse Events and Bleeding

Pisk in the Acute Phase of Acute Coronary Syndrome: The H-REPLACE Randomized Equivalence and Noninferiority Trial. *JAMA Network Open*, **6**, e2255709.

- [17] Wong, C., Wong, Y., Chan, Y., Lin, M., Hai, J.S., Yiu, K., *et al.* (2025) Concomitant Drug Interactions with Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Are Associated with Bleeding and Mortality Risk in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, **14**, Article 12. <https://doi.org/10.1161/jaha.124.038668>