

• 论 著 •

抗因子 X_a 活性及 APTT 测定在深静脉血栓低分子肝素治疗患者中的应用评估

潘玉卿¹, 陈正辉¹, 冯曜宇², 郭 翀^{1△}

(1. 昆明医科大学第一附属医院医学检验科/云南省检验医学重点实验室/云南省实验诊断研究所, 昆明 650032; 2. 昆明医科大学第一附属医院血管外科, 昆明 650032)

摘要:目的 通过测定深静脉血栓(DVT)患者活化部分凝血活酶时间(APTT)和抗因子 X_a 活性, 分析两天指标在检测低分子肝素(LMWH)治疗深静脉血栓患者效果中的意义。方法 选择规律使用 LMWH 的深静脉血栓患者 56 例, 分别检测患者用药前后的 APTT 和抗因子 X_a 活性, 同时对二者进行应用分析。结果 APTT 在 LMWH 使用前为 (41.1±8.1)s, 使用后为 (45.5±7.3)s; 抗因子 X_a 在 LMWH 使用前为 (0.03±0.02)IU/mL, 使用后为 (0.52±0.07)IU/mL; APTT 与抗因子 X_a 使用后都较使用前升高, 且差异有统计学意义 ($t=-12.199, 46.494, P<0.05$)。APTT 监测与抗因子 X_a 监测的结果相比较, 落在目标剂量范围内 (APTT 为 1.5~2.5 倍参考值上限, 为 64.5~107.5 s; 抗因子 X_a 为 0.5~1.0 IU/mL) 的患者, 以抗因子 X_a 法所测得结果比例更高。结论 DVT 患者使用 LMWH 抗凝时, 通过检测抗因子 X_a 活性调整用药剂量比 APTT 检测更有利于临床对患者使用 LMWH 效果的监测。临床上经验性使用 LMWH 后抗因子 X_a 活性基本在安全范围内, 提示临床的经验性用药具有较好的安全性。

关键词: 低分子肝素; 深静脉血栓; 抗因子 X_a; 活化部分凝血活酶时间

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.032 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)10-1448-03

The application of low-molecular-weight heparin monitoring in patients with deep venous thrombosis

PAN Yuqin¹, CHEN Zhenghui¹, FENG Yaoyu², GUO Chong^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Key Laboratory of Laboratory Medicine of Yunnan/Institute of Laboratory Diagnosis of Yunnan, Kunming, Yunnan 650032, China; 2. Department of Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of low-molecular-weight heparin (LMWH) in the treatment of patients with deep venous thrombosis (DVT) by measurement of activated partial thromboplastin time (APTT) and anti-factor X_a activity. **Methods** A total of 56 patients with DVT which had been treated with LMWH were selected. Levels of APTT and anti-factor X_a were detected and compared before and after the treatment in the two groups. **Results** APTT values of patients before and after LMWH treatment were (41.1±8.1)s and (45.5±7.3)s respectively. And anti-factor X_a before and after the treatment were (0.03±0.02)IU/mL and (0.52±0.07)IU/mL, differences were statistically significance ($P<0.05$). Compared with APTT, the rate of patients within the scope of the target dos was significantly higher by the method of anti-factor X_a (APTT: 64.5—107.5 s; anti-factor X_a: 0.5—1.0 IU/mL) ($P<0.05$). **Conclusion** Monitoring anti-factor X_a activity has more advantages than APTT in patients with DVT after using LMWH. And anti-factor X_a has good security that is tested by the clinical experience administration.

Key words: low-molecular-weight heparin; deep vein thrombosis; anti-factor X_a; activated partial thromboplastin time

随着全球人口的老龄化和生活方式、生活习惯的转变, 血栓性疾病引起了国际学术界和社会的广泛关注。深静脉血栓 (DVT) 的预防有多种方案, 低分子肝素 (LMWH) 的应用为近年来抗凝治疗的新进展, 被国内外同行广泛接受^[1-2]。据国外多组临床报道, LMWH 类药物可降低 DVT 的发生率至少 70% 以上, 同时并不增加出血的发生率, 能很好针对血栓给予预防作用^[3]。目前临床上监测 LMWH 使用剂量多为经验性给药, 虽有研究表明 LMWH 的使用无需监测, 但是如果患者出现 DVT 合并体质量过高或过低、严重肾功能不全、有出血倾向等现象, 常规应用 LMWH 时出血风险的可能性就会增高, 故在某些特殊人群中监测 LMWH 的用量是有必要的。此外, 临床医师也表明此类监测对于 DVT 患者的肝素用量是必要和有意义的。据相关报道, 推荐应用 LMWH 治疗 DVT 时抗因子 X_a 的安全参考范围为 0.5~1 IU/mL^[4]。本研究旨在

通过检测部分凝血活酶时间 (APTT) 及抗因子 X_a 活性, 比较二者在 LMWH 治疗患者中的应用价值, 同时评估本院针对 DVT 患者的临床经验性用药是否合理。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集昆明医科大学第一附属医院血管外科使用 LMWH 抗凝治疗的 DVT 患者 56 例, 患者平均年龄 (53.2±16.8) 岁; 其中男 28 例, 女 28 例; 使用 LMWH (每支 4 250 IU, 2 次/天) 18 例, 使用依诺肝素钠 (每支 4 000 IU, 2 次/天) 38 例。

1.2 仪器与试剂 抗因子 X_a 活性测定采用发色底物法, APTT 采用凝固法检测。所用仪器为法国 Stago Evolution 全自动凝血仪及其配套试剂。

1.3 方法 患者经皮下注射 LMWH 后 3~4 h 内, 将 9 体积血采集到 1 体积 0.109 mol/L (3.2%) 的枸橼酸钠抗凝剂中,

标本在 2 h 内送达,在 4 000 r/min 离心 10 min 后编号上机直接检测。

1.4 观察指标 观察用药前后的 APTT、抗因子Ⅹa 以及抗凝血酶-Ⅲ(AT-Ⅲ)水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布的数据组间比较采用 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 APTT 和抗因子Ⅹa 水平在用药前后的比较 APTT 和抗因子Ⅹa 水平用药后较用药前均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 APTT 和抗因子Ⅹa 在用药前后的比较($\bar{x} \pm s$)				
指标	用药前	用药后	t	P
APTT(s)	41.1±8.1	45.5±7.3	-12.199	<0.05
抗因子Ⅹa(IU/mL)	0.03±0.02	0.52±0.07	46.494	<0.05

2.2 APTT 与抗因子Ⅹa 监测 LMWH 的情况 在使用肝素类药物时,相关文献报道 APTT 的安全范围为参考值上限的 1.5~2.5 倍(本科室参考值:男性 31.5~43.5 s;女性 32~43 s)。APTT 监测 LMWH 时,APTT 小于 1.5 倍正常参考值上限有 54 例(96.4%),为 1.5~2.5 倍正常值的有 2 例(3.6%),大于 2.5 倍正常值的有 0 例(0.0%);抗因子Ⅹa 监测时,抗因子Ⅹa 活性值小于 0.5 IU/mL 有 15 例(26.8%),活性为 0.5~1.0 IU/mL 有 41 例(73.2%),大于 1.0 IU/ml 有 0 例(0.0%)。经过统计分析后两组间率的比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。相比较用 APTT 监测 LMWH 治疗及抗因子Ⅹa 监测 LMWH 治疗,发现后者落在安全治疗范围内的患者比例远超前。

2.3 APTT 与抗因子Ⅹa 的应用价值分析 APTT 监测和抗因子Ⅹa 活性监测 LMWH 都低于安全治疗范围的有 15 例(26.8%),APTT 监测 LMWH 低于安全治疗范围而抗因子Ⅹa 活性监测在安全范围内的有 39 例(69.7%),APTT 监测和抗因子Ⅹa 活性监测 LMWH 都在安全治疗范围的有 2 例(3.5%)。AT-Ⅲ降低的有 7 例(12.5%),而 AT-Ⅲ和抗因子Ⅹa 活性同时降低的有 3 例(5.4%)。可见抗因子Ⅹa 监测在安全范围内而 APTT 不在安全范围内的比例较高。

3 讨 论

血栓栓塞疾病的防治问题一直都是近年来的研究热点。静脉血栓栓塞症(VTE)包括 DVT 形成及肺栓塞等^[5-6]。DVT 形成是一种严重的病理过程,可以导致肺动脉栓塞和血栓后综合征,严重者可显著影响患者的生活质量甚至最终导致死亡^[7-11]。

LMWH 是指相对分子质量低于 6.5×10^3 的肝素,可由普通肝素(UFH)直接分离而得或由普通肝素降解后再分离而得。LMWH 分子链较短,不能与 AT-Ⅲ和凝血酶同时结合形成复合物,具有选择性抗凝血因子Ⅹ的活性,因此主要对凝血因子Ⅹ发挥作用,而对其他凝血因子影响较小。LMWH 抗凝血因子Ⅹ的活性/抗凝血活性的比值为 1.5~4.0,而 UFH 为 1.0 左右,因此肝素的相对分子质量越低,抗凝血因子Ⅹ活性越强,这样就使抗血栓作用与致出血作用分离,在保持肝素的抗血栓作用的同时降低了出血的危险。另外,与 UFH 相比,LMWH 抗凝血因子Ⅹ活性的半衰期较长,静脉注射其活性可

维持 12 h,皮下注射每日 1 次即可。故 LMWH 具有临床有效性、安全性和方便性等,使其可很好替代 UFH^[12]。

许多大型临床试验证实临床预防应用 LMWH 一般不需要常规监测,未监测 LMWH 与调整剂量 UFH 的临床疗效和安全性相似。但这些临床试验入选患者排除了某些特殊的患者。有研究者认为,针对肥胖患者应通过监测抗Ⅹa 因子水平指导 LMWH 用药,同时,针对肾功能不全患者使用 LMWH 应进行抗Ⅹa 活性监测。针对不需要例行监测的伊诺肝素(一类 LMWH)进行抗因子Ⅹa 活性检测,发现几乎有 1/3 的用药患者抗因子Ⅹa 水平在治疗范围之外。还有研究表明,在高静脉血栓风险的创伤患者中,利用抗因子Ⅹa 监测调整使用肝素钠剂量进行预防处理能有效降低静脉血栓发生率。由于在此类患者中,静脉血栓的发生与施用肝素后的抗因子Ⅹa 水平相关,每天 1 次使用达肝素钠并在 12 h 监测抗因子Ⅹa 进行剂量调整,能使绝大多数患者受益。因此,对 LMWH 进行检测是有必要的。

本研究中 APTT 和抗因子Ⅹa 活性用药后较用药前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。但 APTT 用药前为(41.1±8.1)s,用药后为(45.5±7.3)s,用药后 APTT 值增加仍低于 1.5 倍参考值上限;而用药后的抗因子Ⅹa 活性为(0.52±0.07)IU/mL,落在 0.5~1.0 IU/mL 的有效治疗范围内。说明抗因子Ⅹa 法在监测 LMWH 的用量时优于 APTT。

从本次结果中可以看出,APTT 延长而抗因子Ⅹa 活性监测提示 LMWH 在安全治疗范围内时,APTT 不能用于提示药物过量及出血风险的增加,而仅能使用抗因子Ⅹa 活性进行 LMWH 的监测,如果依据 APTT 监测结果而降低用药剂量会使患者低于有效治疗范围;APTT 检测提示未达到抗凝治疗剂量,而抗因子Ⅹa 活性检测提示已在安全治疗剂量范围内,若依据 APTT 监测结果增加用药剂量可能会使患者超过有效治疗范围。

本试验中 APTT 监测 LMWH 时,APTT 小于 1.5 倍正常参考值上限有 54 例(96.4%),为 1.5~2.5 倍有 2 例(3.6%);抗因子Ⅹa 监测时,抗因子Ⅹa 活性值小于 0.5 IU/mL 有 15 例(26.8%),活性为 0.5~1.0 IU/mL 有 41 例(73.2%),APTT 与抗因子Ⅹa 的相关性研究实验也表明抗因子Ⅹa 法监测 LMWH 治疗较好。美国胸内科医师学会(ACCP)指南(第 8 版)也指出:APTT 的治疗范围应该根据对试剂和使用的监测方法的反应性进行调整,而抗因子Ⅹa 法则不必调整。也说明抗因子Ⅹa 法更适合用于临床上监测 LMWH 的用量。

LMWH 必须与 AT-Ⅲ结合,增强 AT-Ⅲ对抗因子Ⅹa 活性的抑制,从而发挥抗凝血作用。血液中的 AT-Ⅲ水平降低可使抗因子Ⅹa 活性降低,甚至可能导致 LMWH 抗凝的效果无法呈现。本研究中 56 例患者 AT-Ⅲ降低有 7 例(12.5%),其中抗因子Ⅹa 同时降低的有 3 例(5.4%)。说明 AT-Ⅲ的活性可以影响 DVT 患者 LMWH 用药剂量的监测。因此,每个使用治疗剂量 LMWH 的患者,都应该监测 AT-Ⅲ。AT-Ⅲ缺乏的患者用较大剂量的 LMWH 也不能达到有效的抗栓水平,临床需调整相关用药来改善 AT-Ⅲ的水平。

综上所述,本院临床医师针对 DVT 患者进行的 LMWH 经验性用药,以期使抗因子Ⅹa 活性控制在 0.5~1.0 IU/mL,其用药剂量基本是可靠的。但由于临床上出现 DVT 并使用 LMWH 治疗的患者,该部分人群可能存在 AT-Ⅲ减低、肥胖等特殊情况,对于此类特殊患者,在使用 LMWH 治疗时,进行监测仍然是必要的。对 LMWH 用量进行监测对患者是有利

而无害的,不仅可以指导临床药物剂量的调整,减少了药物剂量调整和实验室检测次数,同时使患者进入治疗范围更快,处于治疗范围内的时间更长,更准确地实现抗凝治疗目标,还可以降低出血和血栓栓塞复发的概率,缩短患者的住院时间,节约费用、医疗资源,提高经济和社会效益。本研究初步证实 APTT 对于监测 LMWH 的临床用量效果不佳,而抗 Xa 活性测定较为直接,能可靠反映治疗范围,标准化检测步骤,节省时间,节省费用。AT-III 降低可影响抗因子 Xa 活性,在监测抗因子 Xa 活性的同时也应该监测 AT-III。

由于本试验纳入的研究对象数量相对较少,有部分患者身高、体质量等资料部分缺失,这些在一定程度上影响了研究对象的同质性,下一步将增加试验对象例数,同时将患者的体质量指数纳入分析,进一步探讨体质量对 LMWH 治疗剂量的影响,从而完善该项研究。

参考文献

- [1] Harenberg J. Fixed dose versus adjusted dose low molecular weight the parin for the initial treatment of patients with deep venous, thrombosis[J]. Curr Opin Pulm Med, 2002,8(5):383.
- [2] 吴庆华. 急性下肢深静脉血栓的溶栓抗凝治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2003,23(4):202-205.
- [3] Haas S, Breyer HG, Bacher HP, et al. Prevention of major venous thromboembolism following total hip or knee replacement a randomized comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin(ECHOS Trial)[J]. Int Angiol, 2006,25(4):335-342.
- [4] Montalescot G, Polle V, Collet JP, et al. Low Molecular Weight Heparin After Mechanical Heart Valve Replacement[J]. JACC, 2000,101(10):1083-1086.

- [5] 罗华, 梁瑛. APTT 指导普通肝素抗凝的疗效影响因素[J]. 心肺血管病杂志, 2003,22(4):245-247.
- [6] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 江苏南京: 东南大学出版社, 2006:210.
- [7] Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(17):2189-2204.
- [8] Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thrombolism in patients with cancer[J]. Haemost, 2013,11(1):56-70.
- [9] Kahn SR, Morrison DR, Cohen JM, et al. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized medical and surgical patients at risk for venous thromboembolism[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013,16(7):CD008201.
- [10] Brown A. Preventing venous thrombolism in hospitalized patients with cancer: improving compliance with clinical practice guidelines[J]. Am J Health Syst Pharm, 2012,69(6):469-481.
- [11] Farge D, Durant C, Villiers S, et al. Lessons from French National Guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis in cancer patients[J]. Thromb Res, 2010,125(Suppl 2):S108-S116.
- [12] 王万友. 低分子肝素与普通肝素临床应用对比研究[J]. 检验医学与临床, 2008,5(22):1359-1360.

(收稿日期:2016-11-21 修回日期:2017-01-16)

(上接第 1447 页)

- 果对比[J]. 中国老年学杂志, 2014,34(19):5461-5463.
- [2] 周曙, 丁云霞. TEAS 对老年全髋置换术后静脉自控镇痛患者应激反应的影响[J]. 重庆医学, 2015,44(24):3352-3354.
- [3] 安丽娜, 董兰, 岳扬, 等. 髂筋膜间隙阻滞复合喉罩全麻在高龄全髋置换术中的应用[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016,10(12):1678-1681.
- [4] 杨艳琴. 右美托咪定对老年性全髋关节置换术患者小剂量布比卡因腰麻的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015,5(13):2516-2520.
- [5] 秦树国, 赵明, 周颖. 全身麻醉和腰硬联合麻醉对老年全髋关节置换术后麻醉恢复期的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016,36(6):1395-1397.
- [6] 贺争光, 夏中元, 赵博, 等. 不同浓度与剂量的布比卡因对蛛网膜下腔阻滞患者术后尿潴留的影响[J]. 临床外科杂志, 2015,23(11):858-859,860.
- [7] 吴俊林, 蔡德波, 冯涛, 等. 静脉注射右美托咪啶和咪唑安定对蛛网膜下腔阻滞麻醉效果的影响[J]. 山西医科大学学报, 2014,45(7):654-657.
- [8] Bardia A, Sood A, Mahmood F, et al. Combined Epidural-General anesthesia vs general anesthesia alone for elective

abdominal aortic aneurysm repair[J]. JAMA Surg, 2016,7(5):85-89.

- [9] Vidal M, Strzelecki A, Houadec M, et al. Spinal subarachnoid haematoma after spinal anaesthesia: case report[J]. Bras J Anesthesiol, 2016,66(5):533-535.
- [10] Ozturk T, Cevikkalp E, Nizamoglu F, et al. The efficacy of femoral block and unilateral spinal anaesthesia on analgesia, haemodynamics and mobilization in patients undergoing endovenous ablation in the lower extremity[J]. Turk J Anaesthesiol Reanim, 2016,44(2):91-95.
- [11] Francis C, Vitalis M, Thikra S. A randomised controlled trial comparing the effect of adjuvant intrathecal 2 mg midazolam to 20 micrograms fentanyl on postoperative pain for patients undergoing lower limb orthopaedic surgery under spinal anaesthesia[J]. Afr Health Sci, 2016,16(1):282-291.
- [12] 樊友凌, 徐世元, 彭惠华, 等. 静脉预注右美托咪定对罗哌卡因蛛网膜下腔阻滞效应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2014,30(11):1081-1083.

(收稿日期:2016-12-21 修回日期:2017-01-26)