

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.13.023

新生儿体外膜肺氧合患者肝素抗凝抗 Xa 因子活性及活化部分凝血活酶时间监测评价

梁绮华¹, 郑浩¹, 曾兰兰¹, 陈劲松^{2△}

广东省广州市妇女儿童医疗中心:1. 临床检验部;2. 优生围产研究所, 广东广州 510623

摘要:目的 探讨抗 Xa 因子活性和活化部分凝血活酶时间(APTT)在新生儿体外膜肺氧合(ECMO)支持治疗中的监测价值,分析抗 Xa 因子活性与 APTT 的相关性,分析抗凝血酶(AT)、总胆红素和血红蛋白对抗 Xa 因子活性的影响。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2021 年 1 月就诊于广州市妇女儿童医疗中心的 17 例 ECMO 支持治疗患者,收集患者临床资料,采集患者静脉血并检测抗 Xa 因子活性、APTT、AT、血红蛋白和总胆红素水平。分析抗 Xa 因子活性与 APTT 的相关性,并分析血红蛋白、总胆红素及 AT 对抗 Xa 因子活性的影响。**结果** 新生儿 ECMO 支持治疗期间,抗 Xa 因子活性与 APTT 比较,抗 Xa 因子活性相对于 APTT 在治疗范围内的比例较低。相关性分析结果显示,抗 Xa 因子活性与 APTT 呈明显正相关,AT 水平与 APTT 呈弱相关,AT 水平与抗 Xa 因子活性相关性不显著,所有抗 Xa 因子活性与 APTT 均未能同时达到治疗范围。**结论** 单项指标不能准确对新生儿 ECMO 支持治疗使用肝素进行监测,确定最佳的监测方案需要更多的凝血指标支持。

关键词:体外膜肺氧合技术; 新生儿; 抗 Xa 因子活性; 活化部分凝血活酶时间

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)13-1821-04

Evaluation of Anti-Xa factor activity and activated partial thromboplastin time in extracorporeal membrane oxygenation neonatal patients with heparin anticoagulant

LIANG Qihua¹, ZHENG Hao¹, ZENG Lanlan¹, CHEN Jinsong^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Research Institute of Perinatal and Postnatal Care, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou, Guangdong 510623, China

Abstract: Objective To investigate the monitoring value of Anti-Xa factor activity and activated partial thromboplastin time (APTT) in neonatal undergoing extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) supportive therapy. The correlation between Anti-Xa factor activity and APTT is analyzed, and the effect of antithrombin (AT), total bilirubin and hemoglobin on the Anti-Xa factor activity is analyzed. **Methods** A retrospective analysis was made of 17 ECMO supportive patients who were treated in Guangzhou Women and Children's Medical Center from January 2018 to January 2021, and the clinical data of the patients were collected. Venous blood was collected from patients to detect Anti-Xa factor activity, APTT, AT, hemoglobin and total bilirubin levels. The correlation between Anti-Xa factor activity and APTT was analyzed, and the effects of hemoglobin, total bilirubin and AT on Anti-Xa factor activity were analyzed. **Results** During neonatal ECMO supportive therapy, the proportion of Anti-Xa factor activity relative to APTT in the therapeutic range was lower than that of APTT. The results of correlation analysis showed that the Anti-Xa factor activity was significantly positive correlated with APTT, AT level was weakly correlated with APTT, there was no significant correlation between AT level and Anti-Xa factor activity. All Anti-Xa factors activity and APTT failed to reach the therapeutic range at the same time. **Conclusion** A single indicator cannot accurately monitor the use of heparin in neonatal ECMO supportive therapy, and more coagulation indicators support are needed to determine the optimal monitoring program.

Key words: extracorporeal membrane oxygenation; newborn; Anti-Xa factor activity; activated partial thromboplastin time

体外膜肺氧合(ECMO)技术过去几年里已在儿童和成人心肺支持治疗中广泛应用。虽然,目前关于 ECMO 技术的经验已经非常丰富,但出血和血栓引起

的病死率仍居高不下^[1],其主要原因是因为血液暴露于非内皮的体外循环系统中,导致由凝血酶介导的促炎性和高凝状态,相对应的纤溶酶介导的持续纤溶状

态也会被激活。在 ECMO 治疗过程中,维持凝血状态平衡是一项巨大的挑战,对于患者的转归和结局至关重要^[2-3]。由于普通肝素起效快、半衰期短,以及易逆转和长期的使用经验,一直是 ECMO 技术抗凝治疗的首选药物,但其最佳监测方式一直存在争议^[4]。体外生命支持组织(ELSO)并没有推荐最佳的监测策略。传统监测以活化部分凝血活酶时间(APTT)和活化凝血时间(ACT)为主,但二者均容易受肝素以外因素的影响^[5]。所以,许多中心采取抗 Xa 因子活性进行肝素监测,抗 Xa 因子与肝素具有非常好的剂量依赖关系^[6]。本研究通过对 17 例行 ECMO 支持治疗的新生儿抗 Xa 因子活性及 APTT 进行监测,探讨抗 Xa 因子活性及 APTT 对于肝素监测的有效性,以及胆红素、血红蛋白和抗凝血酶(AT)对于抗 Xa 因子活性监测的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2021 年 1 月广州市妇女儿童医疗中心收治的 17 例行 ECMO 支持治疗的出生至 1 个月内的新生儿作为研究对象。使用普通肝素作为抗凝剂。纳入标准:使用肝素抗凝超过 24 h;初始剂量为 28 U/(kg·h)。排除标准:其他抗凝剂或抗血小板治疗;肝素使用初期出血;肝功能受损[天门冬氨酸氨基转移酶(AST)>30 U/L 或丙氨酸氨基转移酶(ALT)>40 U/L];严重血小板减少。患者信息均取自电子病历系统。收集患者性别、年龄、体质量、临床基础诊断及肝素治疗时间、相关凝血监测数据等。

1.2 方法 所有患者在行 ECMO 支持治疗 6 h 后完成标本采集,并进行 APTT、AT 及抗 Xa 因子活性监测。所有检测采用法国 Stago 全自动凝血分析仪及原装试剂和定标品。检测样本时保证所有检测系统平稳、无故障,且待测项目室内质控均为在控。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关对实验室监测方法进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 17 例行 ECMO 支持治疗的患儿中男 13 例,女 4 例;年龄 0~29 d,中位年龄 12 d;开始治疗时体质量为 1.7~4.3 kg,中位体质量为 3.4 kg;ECMO 支持治疗前血红蛋白(137 ± 35)g/L,血小板计数(178 ± 47) $\times 10^9$ /L,APTT(37.8 ± 3.1)s,AT(63 ± 24)%,AST(28 ± 17)U/L,ALT(31 ± 19)U/L。

2.2 ECMO 支持治疗期间抗 Xa 因子活性及 APTT 达到、低于及高于正常范围比例比较 ECMO 支持治疗期间,抗 Xa 因子活性治疗范围为 0.3~0.7

IU/mL,APTT 参考值范围为基础值的 1.5~2.5 倍,儿童一般以 60~85 s 为肝素治疗范围。在进行监测的 277 次 APTT 结果和相对应的抗 Xa 因子活性结果中,抗 Xa 因子活性有 19 次(6.9%)达到治疗范围,254 次(91.7%)低于治疗范围,4 次(1.4%)高于治疗范围。APTT 有 94 次(33.9%)达到治疗范围,24 次(8.7%)低于治疗范围,159 次(57.4%)高于治疗范围。抗 Xa 因子活性监测有 155 次低于 0.1 IU/mL。见表 1。

表 1 ECMO 支持治疗期间抗 Xa 因子活性与 APTT 达到、低于及高于治疗范围比例比较[n(%)]

项目	n	达到	低于	高于
抗 Xa 因子活性	277	19(6.9)	254(91.7)	4(1.4)
APTT	277	94(33.9)	24(8.7)	159(57.4)

2.3 ECMO 支持治疗期间抗 Xa 因子活性与 APTT 相关性分析 抗 Xa 因子活性和 APTT 以往均作为肝素的监测手段,以抗 Xa 因子活性作为肝素监测的金标准。Spearman 相关分析结果显示,抗 Xa 因子活性与 APTT 在 ECMO 支持治疗期间呈明显正相关($r=0.682, P < 0.01$)。见图 1。

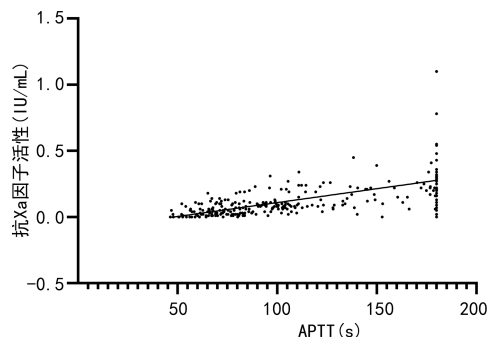


图 1 APTT 与抗 Xa 因子活性的相关性

2.4 AT 水平与血红蛋白和总胆红素水平与抗 Xa 因子活性及 APTT 的相关性分析 在进行 ECMO 支持治疗期间,AT 水平与 APTT 呈弱相关($r=0.270, P < 0.05$),见图 2。AT 水平与抗 Xa 因子活性相关性不显著,见图 3。血红蛋白和总胆红素与 APTT 的相关性均不显著。抗 Xa 因子活性与总胆红素和血红蛋白相关性均不显著。

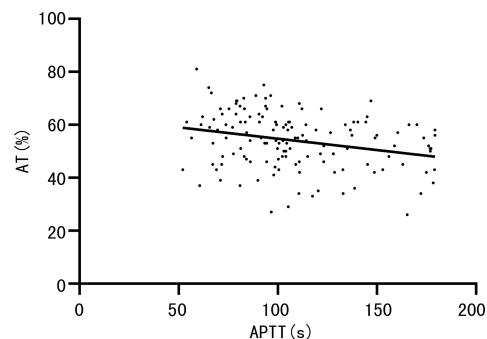


图 2 AT 水平与 APTT 的相关性

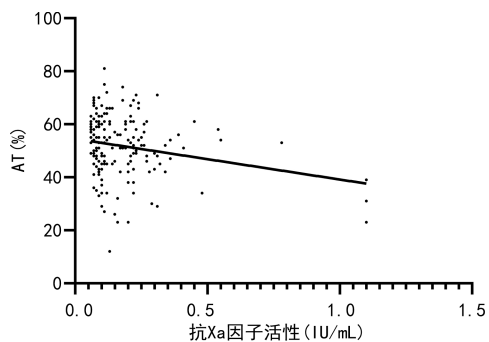


图 3 抗 Xa 因子活性与 AT 水平的相关性

2.5 抗 Xa 因子活性与 APTT 同时达到治疗范围的一致性 在抗 Xa 因子活性达到治疗范围的 19 次监测中, APTT 无一例达到治疗范围。相对应的在 APTT 达到治疗范围的 94 次监测中, 抗 Xa 因子活性也无一例达到治疗范围。见图 4。

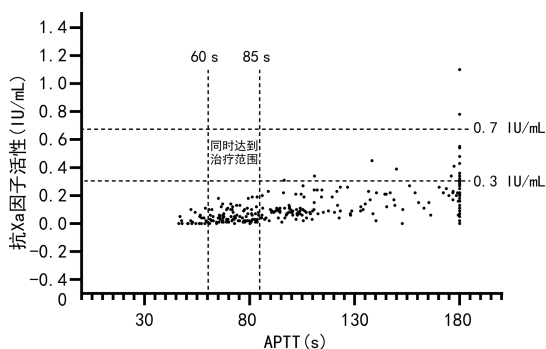


图 4 抗 Xa 因子活性与 APTT 同时达到治疗范围的一致性

3 讨 论

临床上 ECMO 支持治疗理想的抗凝监测一直有争议, 主要原因是危重患者的凝血状态较为复杂^[7-8]。新生儿的发育因素更增加了 ECMO 支持治疗凝血监测的复杂性。ELSO 指南也并没有推荐最佳的监测策略, 而是认为每个 ECMO 中心要根据自身情况制定适合自己的抗凝监测策略, 单一的监测策略不足以满足复杂的凝血改变。

APTT 和抗 Xa 因子活性均是监测肝素抗凝较为常用的指标。APTT 监测肝素会受到除肝素以外众多因素(抽血时间、不同厂家、凝血因子缺乏、自身抗体、急性时相反应蛋白)的影响^[9]; 抗 Xa 因子活性监测由于是一种发色底物法, 不会受采样因素和先天性凝血病的影响。在成人中抗 Xa 因子活性已经被证明在非 ECMO 人群中比 APTT 更能反映肝素剂量^[10]。在 ECMO 新生儿中比较抗 Xa 因子活性、APTT 和 ACT 与肝素剂量的文献较少, 目前也还没有最佳的抗凝监测方式推荐。

既往有研究发现, 在进行 ECMO 支持治疗的新生儿中, 抗 Xa 因子活性较低, 但与肝素剂量一致性最好^[11], 本研究也证实了这个观点。此外, 血红蛋白和胆红素均对抗 Xa 因子活性有影响。体外试验证明,

随着血红蛋白和胆红素水平升高, 抗 Xa 因子活性逐渐下降, 但从本研究数据中并没有发现类似现象。AT 也是肝素发挥作用的一项重要抗凝蛋白, 本研究发现, AT 水平与 APTT 呈弱相关, 与抗 Xa 因子活性相关性不显著。

TAKEMOTO 等^[12] 研究发现, 在 ECMO 支持治疗患儿中使用 ACT 或 APTT 来管理抗凝, 可能导致抗凝不足, 本研究数据也证明了这个观点。更多 APTT 达到了治疗范围, 这可能是由于患者其他并发症(如急性炎症等)导致了 APTT 延长。本研究发现, APTT 与抗 Xa 因子活性呈明显正相关, 间接说明肝素的个体差异。抗 Xa 因子活性监测一直被认为是肝素监测的金标准, 但在新生儿按照常规肝素剂量进行抗凝过程中, 只有极少数患者达到了治疗范围。

综上所述, 本研究发现, 在新生儿 ECMO 支持治疗患者中, APTT 和抗 Xa 因子活性对抗凝监测均有一定的局限性。血红蛋白和总胆红素与 APTT 的相关性均不显著。抗 Xa 因子活性与总胆红素和血红蛋白及 AT 的相关性均不显著。新生儿抗 Xa 因子活性与 APTT 虽然呈明显正相关, 但没有同时达到治疗范围病例。ECMO 支持治疗的新生儿抗凝治疗监测还需要多指标综合进行考虑, 也需要更多的临床数据和更多相关研究加以证实。肝素监测的个体差异还无法解释, 需要更多人群的药代动力学研究及前瞻性研究加以证实, 以确定肝素调整及监测的最佳方式。

参考文献

- [1] GRAY E L, FORREST P, SOUTHWOOD T J, et al. Long-term outcomes of adults with acute respiratory failure treated with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2021, 49(6): 477-485.
- [2] MONAGLE P, CHALMERS E, CHAN A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children; American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)[J]. *Chest*, 2008, 133(6 Suppl): 887S-968S.
- [3] STORY E, BIJELIC V, PENNEY C, et al. Safety of venous thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in children with ulcerative colitis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2021, 73(5): 604-609.
- [4] GENNARI M, L'ACQUA C, RUBINO M, et al. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in the adult: a bridge to the state of the art[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2021, 17(4): e290421188337.
- [5] WOODS G M, STANEK J, HARRISON S, et al. Activated partial thromboplastin time versus anti-factor Xa levels for monitoring unfractionated heparin therapy in children; an institutional experience[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 39(7): 576-577.
- [6] DROP J G, ERDEM Ö, WILDSCHUT E D, et al. Use of rotational thromboelastometry to predict (下转第 1827 页)

- tients undergoing heart valve replacement[J]. *J Heart Valve Dis*, 2016, 25(3):389-396.
- [2] WILSON J R F, SAEED F, TYAGI A K, et al. Pre-operative neutrophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR) in predicting the histological grade of paediatric brain tumours: a preliminary study[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2018, 160(4):793-800.
- [3] YANG Y, CAO Z L, ZHOU X Y, et al. Does neutrophil/lymphocyte ratio have good diagnostic value in neonatal necrotizing colitis? [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(18):3026-3033.
- [4] 李亚萍, 翟嵩, 李梅, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与手足口病患儿童重症化的相关性[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018, 12(6):559-564.
- [5] KHANDARE S A, CHITTAWAR S, NAHAR N, et al. Study of neutrophillymphocyte ratio as novel marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21(3):387-392.
- [6] 徐永谦, 濮荔, 钟亚花, 等. D-D、NLR 和 PLR 在慢性阻塞性肺疾病并肺栓塞患者中的变化及临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(6):909-912.
- [7] GUL U, KAYANI A M, MUNIR R, et al. Neutrophil lymphocyte ratio: a prognostic marker in acute ST elevation myocardial infarction [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2017, 27(1):4-7.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 流行性感胃诊疗方案: 2020 年版[J]. *传染病信息*, 2020, 33(5):385-390.
- [9] HAYWARD A C, FRAGASZY E B, BERMINGHAM A, et al. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the flu watch cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(6):445-454.
- [10] 熊凯, 肖何, 郑继军, 等. 中性粒细胞-淋巴细胞比值对食管鳞状细胞癌术前新辅助化疗效果的预测价值[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(2):168-174.
- [11] 钱香, 王宏, 任真, 等. NLR 与 FIB 和 CEA 及 CA19-9 在结直肠癌中的应用价值[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(4):499-505.
- [12] 肖兴莉, 陈秀. 入院早期中性粒细胞/淋巴细胞水平对急性脑梗死病情评估及预后判断的价值[J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16(4):231-233.
- [13] 李宝华. C-反应蛋白、中性粒细胞/淋巴细胞比值在血流感染诊断中的应用[J]. *吉林医学*, 2021, 42(5):1225-1226.
- [14] 袁晓红, 李鹏. NLR 值在 6 岁及以下儿童流感辅助诊断中的应用[J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(2):208-211.
- [15] 肖四方, 潘建华, 向延根. NLR、PLR 和 LMR 在急诊甲、乙型流感病毒感染患者中的临床意义[J]. *热带医学杂志*, 2018, 18(11):1478-1481.
- [16] 黄丹, 张彬, 王飞容. WBC、NLR 和 LMR 水平检测在 0~12 岁儿童流感病毒感染早期诊断中的应用价值[J]. *中国民康医学*, 2021, 33(7):105-107.
- [17] 陈小桥, 林杰, 王静, 等. 2017-2018 年冬季流感患儿临床特点和血常规表现[J]. *国际病毒学杂志*, 2019, 26(2):90-92.
- [18] SHI S J, LI H, LIU M, et al. Mortality prediction to hospitalized patients with influenza pneumonia: PO/FiO combined lymphocyte count is the answer[J]. *Clin Respir J*, 2017, 11(3):352-360.
- [19] 王优雅, 李冉, 高占成. 2014 至 2018 年 69 例流感肺炎临床特点研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(3):251-257.

(收稿日期:2021-12-18 修回日期:2022-05-06)

(上接第 1823 页)

- hemostatic complications in pediatric patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2021, 14(5):e12553.
- [7] O'MEARA L C, ALTEN J A, GOLDBERG K G, et al. Anti-xa directed protocol for anticoagulation management in children supported with extracorporeal membrane oxygenation[J]. *ASAIO J*, 2015, 61(3):339-344.
- [8] MOYNIHAN K, JOHNSON K, STRANEY L, et al. Coagulation monitoring correlation with heparin dose in pediatric extracorporeal life support[J]. *Perfusion*, 2017, 32(8):675-685.
- [9] IRBY K, SWEARINGEN C, BYRNES J, et al. Unfractionated heparin activity measured by anti-factor Xa levels is associated with the need for extracorporeal membrane oxygenation circuit/membrane oxygenator change: a retrospective pediatric study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(4):175-182.
- [10] SAINI S B, FOLTA A N, HARSH K L, et al. Anti-Factor Xa-Based monitoring of unfractionated heparin: clinical outcomes in a pediatric cohort [J]. *J Pediatr*, 2019, 209:212-219.
- [11] ELISIA I, LAM V, HOFES E, et al. Effect of age on chronic inflammation and responsiveness to bacterial and viral challenges[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0188881.
- [12] TAKEMOTO C M, STREIFF M B, SHERMOCK K M, et al. Activated partial thromboplastin time and anti-xa measurements in heparin monitoring: Biochemical basis for discordance[J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 139(4):450-456.

(收稿日期:2021-12-08 修回日期:2022-04-08)