

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.02.014

# TT 和 APTT 联合应用指导成人 ECMO 支持患者肝素抗凝管理的临床研究

沈建国<sup>1</sup>, 马丽英<sup>1</sup>, 陈 云<sup>2</sup>, 刘志昱<sup>2</sup>, 张 军<sup>2△</sup>

1. 上海市青浦区血站, 上海 201700; 2. 上海德达医院输血科, 上海 201702

**摘 要:**目的 评估在成人体外膜肺氧合(ECMO)治疗期间,通过凝血酶时间(TT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)联合检测来综合判断肝素浓度及体内抗凝效果,为 ECMO 治疗患者提供恰当的抗凝管理。**方法** 选取 26 例静脉-动脉 ECMO 治疗患者作为研究对象,监测其凝血相关指标:活化凝血时间(ACT)、TT、APTT、抗 Xa 因子,并分析它们之间的相关性。**结果** TT 与抗 Xa 因子的相关性较强( $r=0.901, P<0.001$ )。APTT、ACT 与抗 Xa 因子的相关性中等( $r=0.566, 0.540, P<0.001$ )。APTT 与 ACT 的相关性较强( $r=0.864, P<0.001$ )。TT 与 APTT、ACT 的相关性弱( $r=0.297, 0.321, P=0.001, <0.001$ )。**结论** TT 与低浓度肝素有良好的正相关性,ECMO 治疗期间,TT 和 APTT 联合应用可以较好地反映肝素浓度的变化及抗凝效果,可为临床指导肝素的剂量及输血提供较好的依据。

**关键词:**体外膜肺氧合; 凝血酶时间; 活化部分凝血活酶时间; 活化凝血时间; 抗 Xa 因子; 肝素

中图分类号:R459.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)02-0203-04

## Application of TT and APTT in guiding the management of heparin anticoagulation in adult patients treated with ECMO

SHEN Jianguo<sup>1</sup>, MA Liying<sup>1</sup>, CHEN Yun<sup>2</sup>, LIU Zhiyu<sup>2</sup>, ZHANG Jun<sup>2△</sup>

1. Blood Center of Qingpu District, Shanghai 201700, China; 2. Department of Transfusion Medicine, Shanghai Deltahealth Hospital, Shanghai 201702, China

**Abstract:**Objective To evaluate the combined detection of thrombin time (TT) and partial thromboplastin time (APTT) in comprehensively judging heparin concentration and anticoagulant effect in vivo for adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), so as to provide appropriate anticoagulation management for patients. **Methods** Activated clotting time (ACT), TT, APTT, anti-factor Xa were detected in 26 patients supported with venoarterial ECMO, and the correlation was analyzed. **Results** A good positive correlation was obtained between TT and anti-factor Xa ( $r=0.901, P<0.001$ ). APTT and ACT showed a moderate correlation with anti-factor Xa ( $r=0.556, 0.540, P<0.001$ ). A good positive correlation was observed between APTT and ACT ( $r=0.864, P<0.001$ ), while TT had a weak correlation with APTT and ACT ( $r=0.297, 0.321; P=0.001, P<0.001$ ). **Conclusion** TT has a strong positive correlation with the lower concentration of heparin. The combination of TT and APTT can better reflect the changes of heparin concentration and anticoagulant effect during ECMO therapy, which can guide the adjustment of the heparin dosage and transfusion of blood products.

**Key words:** extracorporeal membrane oxygenation; thrombin time; activated partial thromboplastin time; activated clotting time; anti-factor Xa; heparin

体外膜肺氧合(ECMO)越来越多地应用于治疗危及生命的循环及呼吸系统疾病。中国 2018 年 260 家医院上报总例数为 3 923 例,较 2017 年(2 826 例)增加 38.9%,开展体外生命支持技术的中心总数较 2017 年(233 家)增加 11.6%<sup>[1]</sup>。我国 ECMO 治疗仍处于高速发展期,存在地域不均衡、部分医院年例数较少、缺乏经验、在基础条件不具备的情况下急于开展、同一家医院不同学科均建立 ECMO 治疗团队等问题<sup>[2]</sup>。尽管 ECMO 治疗技术已经相对成熟,但是

对于 ECMO 辅助时机选择、适应证及辅助治疗期间患者管理等相关问题,不同 ECMO 治疗中心存在一定差异<sup>[3]</sup>。ECMO 治疗管理期间,出血和血栓的发生率仍然较高,如何减少这些并发症,其中一个很关键的问题就是普通肝素的抗凝管理。肝素抗凝推荐使用的监测指标包括活化部分凝血活酶时间(APTT)、活化凝血时间(ACT)、抗 Xa 因子活性、血栓弹力图等。ACT 作为一种快速床旁检验项目,广泛应用于 ECMO 治疗凝血监测,但是国外的管理指南中报道

ACT 与 APTT、肝素浓度相关性较差,很多实验室已经取消将 ACT 作为常规监测指标,取而代之的是 APTT 和抗 Xa 因子联合应用的策略<sup>[4]</sup>。限于条件,国内大部分医院仍然将 ACT 作为常规监测指标之一,但是有研究发现 ECMO 治疗期间 ACT 与 APTT 呈弱相关性<sup>[5]</sup>。本研究对 ECMO 支持治疗期间 ACT、凝血酶时间(TT)、APTT 及抗 Xa 因子之间的相关性进行分析,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 7 月至 2021 年 7 月于上海德达医院心脏大血管外科需要静脉-动脉 ECMO 辅助治疗的 26 例患者作为研究对象,男 18 例,女 8 例;急性 A 型主动脉夹层(行升主动脉+弓步主动脉替换术)14 例,胸腹主动脉夹层/动脉瘤(行胸腹主动脉替换术)12 例。患者平均年龄(42±13)岁。

### 1.2 方法

**1.2.1 ECMO 治疗和抗凝、输血管理** ECMO 机器购自 SORIN 或 Maquet 公司。主要临床操作如下:选取右侧腋动脉为灌注通路,右/左侧股静脉引流静脉血,静脉引流管放置于右心房水平处。置管前超声检查评估患者的血管情况,依据患者血管内径选取灌注和引流插管型号,引流管路为非肝素涂层管路。本研究 ECMO 辅助治疗患者辅助时间均在 3 d 以上。ECMO 治疗早期采用无肝素运行(一般 1~2 d),以尽快达到伤口止血,引流减少的效果。患者 APTT 低于 50 s 后逐渐开始肝素抗凝。ECMO 治疗期间持续给予普通肝素泵入,使 ACT 目标范围维持在 160~200 s,APTT 维持在 50~70 s,同时根据抗 Xa 因子和 TT 检测结果调整肝素剂量。根据凝血酶原时间(PT)、APTT、纤维蛋白原(FIB)水平及血栓弹力图结果,输注凝血因子、FIB、血浆等,保持 FIB 水平在 1.5 g/L 以上,抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)活性在 50%以上。根据血常规和血栓弹力图结果,输注血小板,维持血小板计数>50×10<sup>9</sup>/L。根据血常规和血气分析结果输注红细胞悬液,维持血红蛋白水平在 9~11 g/L。

**1.2.2 检测仪器与方法** 全血床旁 ACT 检测采用 Hemochron® SIGNATURE ELITE 仪器,试剂型号为 ACT-LR,健康人参考范围为 113~149 s。枸橼酸抗凝管采集血液,检测 APTT、TT、FIB、D-二聚体、PT、ATⅢ及 FIB 降解产物(FDP)水平,仪器与试剂盒采用日本 Sysmex 自动血凝仪(型号 CS-2100i)及配套试剂盒。PT 正常参考值范围 10~14 s,APTT 正常参考值范围 20~40 s,TT 正常参考值范围 14~21 s。抗 Xa 因子试剂盒由北京九强生物技术有限公司提供,同样在 Sysmex 自动血凝仪上进行检测,正常参考值范围为<0.1 U/mL。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 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,不符合正态分布的计量资料以 M(Q1,Q3)表示;2

个连续变量之间的相关性分析采用 Pearson 相关;计数资料以例数或百分率表示。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 静脉-动脉 ECMO 治疗患者临床结果** 本研究 26 例静脉-动脉 ECMO 应用主要指征是心脏和大血管手术中和术后合并心源性休克,其中术中心搏骤停(心肺复苏)2 例(7.7%),术中合并急性心肌梗死 2 例(7.7%),术后心源性休克 22 例(84.6%)。ECMO 治疗持续时间(9.5±3.3)d。ECMO 治疗氧流量(3.8±0.4)L/min。ECMO 治疗转速(3 506±529)r/min。ECMO 治疗支持后无法脱机患者 10 例(38.5%),ECMO 治疗成功脱机 16 例(61.5%)。最终院内病死 18 例(69.2%)。ECMO 辅助治疗期间并发症较多,出血性 14 例(53.8%),其中切口部位出血 12 例(46.2%),胃肠道出血 1 例(3.8%),脑部出血 1 例(3.8%);血栓性 4 例(15.4%),其中管路血栓 1 例(3.8%),下肢缺血 1 例(3.8%),脑梗死 2 例(7.7%)。输血量较多,输注红细胞悬液 10(6,15)U,平均 11.19 U;输注血浆 17(14,25)U;输注单采血小板 2(1,5)U。

**2.2 APTT、ACT、TT 与抗 Xa 因子的相关性** APTT 与 ACT 的相关性较强( $r = 0.864, P < 0.001$ )。APTT、ACT 与抗 Xa 因子的相关性中等( $r = 0.566, 0.540, P < 0.001$ )。TT 与抗 Xa 因子良好的相关性较强( $r = 0.901, P < 0.001$ )。TT 与 APTT、ACT 的相关性弱( $r = 0.297, 0.321, P = 0.001, < 0.001$ )。见表 1。

| 表 1 APTT、ACT、TT 与抗 Xa 因子的相关性( $r$ ) |         |       |       |       |
|-------------------------------------|---------|-------|-------|-------|
| 项目                                  | 抗 Xa 因子 | APTT  | ACT   | TT    |
| 抗 Xa 因子                             | 1.000   | 0.566 | 0.540 | 0.901 |
| APTT                                | 0.566   | 1.000 | 0.864 | 0.297 |
| ACT                                 | 0.540   | 0.864 | 1.000 | 0.321 |
| TT                                  | 0.901   | 0.297 | 0.321 | 1.000 |

**2.3 TT 与抗 Xa 因子的线性回归方程** 由于 TT 与抗 Xa 因子相关性较强,本研究采用线性回归将二者的关系做了一个简单的回归方程,以方便临床根据 TT 结果推断抗 Xa 因子水平,从而指导临床调整肝素剂量。回归方程如下:抗 Xa 因子水平(U/mL)=TT(s)×0.002+0.055。拟合度系数  $R^2 = 0.813, P < 0.001$ 。

**2.4 TT 与 APTT 联合应用指导肝素剂量调整和输血策略** 由于 TT 与抗 Xa 因子相关性较强,可以根据 TT 的变化来判断肝素剂量,同时结合 APTT 的变化,可以综合判断患者的凝血功能,本研究制订了下面这个肝素剂量调整和输血相关的指导原则。见表 2。

表 2 根据 TT 与 APTT 结果调整肝素剂量的策略

| 项目        | APTT<50 s         | APTT 50~70 s               | APTT>70 s                      |
|-----------|-------------------|----------------------------|--------------------------------|
| TT <100 s | 根据 TT 计算肝素剂量,增加肝素 | 维持肝素剂量,如果有出血倾向,补充凝血因子和 FIB | 维持肝素剂量,补充凝血因子和 FIB 至 APTT<70 s |
| TT >100 s | 增加肝素剂量 5%~10%     | 维持现有肝素剂量                   | 减少肝素剂量至 APTT<70 s              |

3 讨 论

本研究观察病例 ECMO 应用的主要指征是患者心脏和大血管手术中和术后合并心源性休克,因此,患者病情相对较重,ECMO 支持治疗后无法脱机患者比例高达 38.5%,说明患者心肺功能无法有效恢复,患者最终院内病死率高达 69.2%。患者由于有较大/多的手术切口,ECMO 辅助治疗期间容易并发切口出血,是最主要的并发症,占 46.2%,因而导致患者整体输血量比较多,平均输注红细胞悬液量为 11.19 U。为了维持患者的凝血功能处于合理状态,输注血浆和血小板的量也相对较多。血栓相关并发症不多,仅有 1 例管路有明显血栓形成。

ECMO 抗凝最主要的原因是管路系统会激活体内的凝血系统,尤其是以内源性凝血途径激活为主,因此,APTT 是 ECMO 抗凝监测的首选。APTT 应维持适当的延长状态,避免血栓形成,同时又不能过度延长,以免发生出血。ACT 作为一个快速床旁试验,反映全血激活凝固时间,受血小板激活、血液稀释、凝血系统激活及低体温等多种因素影响,是人体凝血系统功能的一项简单全貌指标。因此,大部分医院会开展 ACT 检查,快速拿到结果,同时也会送检 APTT,结合二者分析患者的抗凝状态。由于普通肝素对内源性凝血途径的多项凝血因子(Ⅱa、Ⅰa、Ⅴa 和 Ⅱa)具有灭活作用,因此,临床普遍采用普通肝素来作为一种廉价可行的抗凝剂,维持 APTT 处于一个合适的范围。肝素的抗凝作用与肝素浓度直接相关,因此,肝素浓度的高低需要一个合适的实验室指标来反映,抗 Xa 因子活性就是主要用于反映体内肝素浓度的实验室指标。由于国内很多医院并没有开展抗 Xa 因子这个项目,也没有其他检测肝素浓度的方法,因此,TT 作为一种大部分医院普遍开展的项目,其用于临床指导肝素浓度的调整有较好的临床价值。

本研究结果显示,ACT 与 APTT 的相关性较强,与国内部分研究有差异,尹小雪等<sup>[5]</sup>报道 ECMO 治疗期间 ACT 与 APTT 呈弱相关性,得出这 2 个不同结论的主要原因是医院之间采用的 ACT 检测仪器和试剂不同所致。本研究采用的 ACT 试剂是专门用于低浓度肝素检测的 ACT-LR,而尹小雪等<sup>[5]</sup>研究采用的是北京凯迈医疗设备技术中心的 ACT 测试仪。一般情况下,医院采购的 ACT 试剂往往是用于心脏大血管手术体外循环时或心脏介入手术时的抗凝监测。以体外循环为例,通常 ACT 要维持在 400 s 以上,这

种情况下肝素浓度要达到 5~6 U/mL 才能达到这种抗凝效果。而 ECMO 支持治疗期间并不需要这么高的肝素浓度,通常肝素浓度维持在 0.2~0.4 U/mL (鱼精蛋白滴定法)就可以了,换言之,抗 Xa 因子检测的肝素浓度通常维持在 0.3~0.5 U/mL<sup>[4]</sup>。因此,为了更好地检测肝素浓度,国外厂家研发了多种用于不同浓度范围的肝素检测试剂。本研究采用的 ACT-LR 试剂是美国 International Technidyne 公司专门研发的用于低浓度肝素检测的试剂,其对应的最佳肝素浓度检测范围是 0.0~2.5 U/mL,该公司专门针对体外循环的 Hemochron ACT+试剂对应的肝素浓度检测线性范围为 1~6 U/mL。除此之外,美敦力公司也有相应的针对低、高浓度肝素范围的产品。作者查阅国家药品监督管理局网站发现,国内上市的 ACT 检测试剂盒均是针对高浓度肝素检测的产品,并没有专门针对低浓度肝素检测的试剂盒,因此,这些国产 ACT 试剂在应用于低浓度肝素检测时,其精密度和准确度就会大打折扣,导致临床检测结果出现差异。由于 ACT 是床旁检测试验,通常由临床科室自己购买,临床医生往往缺乏对检验试剂性能验证的关注意识,如果不注意区分不同试剂的检测线性范围,就会发生检验结果的偏差。上海德达医院就发生过使用体外循环专用的针对高浓度肝素的 Hemochron ACT+检测试剂用于监测 ECMO 抗凝治疗的情况。作者也做过部分医院调研,发现使用不恰当的 ACT 检测试剂的医院较多,因此,有必要呼吁所有开展 ECMO 支持治疗的医院,查看一下自己选用的 ACT 检测试剂和仪器是否是最佳的检验系统。

抗 Xa 因子的试验设计原理是:普通肝素和抗凝血酶结合后,对抗 Xa 因子具有较强的灭活作用,是一个直接检测肝素浓度的试验。国外有研究发现,抗 Xa 因子水平为 0.35~0.67 U/mL 对应的 APTT 范围是 60~85 s,对应的肝素浓度是 0.2~0.4 U/mL<sup>[6]</sup>,因此,有学者提出将这个作为肝素治疗监测的目标范围。但是这种 APTT 与抗 Xa 因子都在治疗目标范围内的数据为 30%~60%<sup>[7-8]</sup>,经常出现二者相互矛盾的地方,对于二者之间的矛盾,从原理上来说,抗 Xa 因子更多地反映的是体内肝素浓度,肝素的抗凝效果除了与浓度有关外,还受生物利用度、抗凝血酶等多种因素的影响,因此,APTT 可能更能反映体内的实际抗凝效果。临床应用的时候要注意排除 APTT 的干扰因素,APTT 常见的干扰因素包括



年龄、感染、狼疮样抗凝物质等。感染是临床比较常见的现象,因急性时相反应蛋白和炎症因子等会导致 APTT 假性升高<sup>[7]</sup>。抗 Xa 因子的检测由于是底物显色法,容易受高胆红素血症、高血红蛋白血症的影响,这两种情况均常见于 ECMO 治疗患者。另外,抗 Xa 因子检测还不能标准化,不同公司的试剂检测出的抗 Xa 因子结果有差异,因此,实验室一定要根据自己使用的抗 Xa 因子试剂盒来确定自己医院 ECMO 抗凝治疗所需要的合理范围<sup>[4]</sup>。

TT 的检测原理是血浆加入外源冻干牛凝血酶后,将 FIB 转化为纤维蛋白,形成凝块,由于普通肝素对活化凝血酶有强大的灭活作用,因此,TT 的变化可以反映肝素的浓度变化。另外,这个试验受影响的因素比较少,主要是 FIB 和抗凝血酶对结果有影响,只要 FIB>1.0 g/L,ATⅢ活性>35%,对 TT 的影响就非常小。通常情况下,ECMO 治疗患者会维持 FIB>1.5 g/L 和 ATⅢ活性>50%,因此,TT 受患者自身因素的影响比较小,主要与肝素浓度有关。因此,TT 与肝素浓度的相关性较强,本研究发现,TT 与抗 Xa 因子的相关性较强( $r=0.901$ , $P<0.001$ ),因此,可以根据 TT 采用线性回归简单快速地推算出对应的肝素浓度,从而指导肝素剂量。TT 这种与肝素良好相关的现象,除了可以用于 ECMO 治疗患者的抗凝监测外,还可以帮助体外循环后判断有无肝素残留。根据本研究的结果,其灵敏度和剂量相关性均好于通常用于判断有无肝素残留的 ACT 或 APTT。临床上外周静脉/中心静脉置管等一些有创操作经常会应用肝素封管,个别护士还会从这些肝素封管中采集血液送检凝血功能检验项目,这种情况下得到的结果自然不能代表患者的正常凝血状态。由于肝素的存在会导致 TT 明显升高,因此,根据 TT 的明显升高可以辅助判断采集的血液可能是来源于错误的标本采集方式。

本研究数据主要来源于心脏大血管手术后合并心源性休克的静脉-动脉 ECMO 治疗患者,由于患者术后出血是主要的并发症,患者 ECMO 治疗期间输注红细胞悬液、血浆和血小板数量较多。因此,针对此类患者,有必要开展更低浓度的抗凝策略探讨,国际上目前已经有一些低浓度抗凝用于 ECMO 治疗的报道<sup>[9-10]</sup>。本研究发现,TT 对于低浓度的肝素还是非常敏感的,因此,TT 的检测有助于以后开展这类低浓度肝素抗凝的临床研究。

目前国际上通常推荐的 ECMO 抗凝指标是 APTT、ACT 和抗 Xa 因子联合应用,并且根据三者的变化来综合判断肝素的使用剂量<sup>[4]</sup>。目前国内大多数医院已经开展了 TT 与 APTT 检测,开展抗 Xa 因子检测的还比较少。由于 TT 与肝素的剂量变化相

关性非常好,因此 TT 在一定程度上可以替代抗 Xa 因子的作用,用于 ECMO 治疗患者的抗凝监测。本研究基于 TT 与 APTT 的变化,制订了一个简单的使用策略(表 2),这个策略也就是基于 APTT 和抗 Xa 因子联合应用的原理,对于临床无法开展抗 Xa 因子检测或没有抗 Xa 因子结果的时候,可以较好地判断是否需要调整肝素剂量。

总之,TT 和 APTT 联合应用是 ECMO 支持治疗期间较好的指导临床肝素抗凝和输血的一个实用策略。

## 参考文献

- [1] 李呈龙,侯晓彤,黑飞龙,等. 2018 中国体外生命支持情况调查分析[J]. 中华医学杂志,2019,99(24):1911-1915.
- [2] 侯晓彤. 无规矩不方圆:规范中国体外生命支持技术进入倒计时[J]. 中华医学杂志,2020,100(7):481-483.
- [3] 中国医师协会体外生命支持专业委员会. 成人体外膜氧合循环辅助专家共识[J/CD]. 中华重症医学电子杂志,2018,4(1):114-122.
- [4] MCMICHAEL A B V, RYERSON L M, RATANO D, et al. 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines[J]. ASAIO J, 2022, 68(3):303-310.
- [5] 尹小雪,刘德林,刘远,等. 活化凝血时间和活化部分凝血活酶时间在成人体外膜肺氧合支持期间抗凝的作用探讨[J]. 中国体外循环杂志,2019,17(1):18-21.
- [6] LEVINE M N, HIRSH J, GENT M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin[J]. Arch Intern Med, 1994, 154(1):49-56.
- [7] MCLAUGHLIN K, RIMSANS J, SYLVESTER K W, et al. Evaluation of antifactor-Xa heparin assay and activated partial thromboplastin time values in patients on therapeutic continuous infusion unfractionated heparin therapy[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2019, 25:1076029619876030.
- [8] 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.
- [9] WOOD K L, AYERS B, GOSEV I, et al. Venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation without routine systemic anticoagulation decreases adverse events[J]. Ann Thorac Surg, 2020, 109(5):1458-1466.
- [10] LV X, DENG M, WANG L, et al. Low vs standardized dose anticoagulation regimens for extracorporeal membrane oxygenation: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2021, 16(4):e0249854.