

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.03.005

Rosner 指数在血浆 APTT 纠正试验中的应用*

罗磊¹, 陈朴¹, 朱建锋¹, 杨文静¹, 王蓓丽^{1,2△}, 潘柏申^{1,2}, 郭玮^{1,2}

1. 复旦大学附属中山医院检验科, 上海 200032; 2. 复旦大学附属中山医院厦门医院检验科, 福建厦门 361015

摘要:目的 评估 Rosner 指数在血浆活化部分凝血活酶时间(APTT)纠正试验中的临床应用价值。方法 收集 2019 年 1 月至 2020 年 12 月于复旦大学附属中山医院进行 APTT 血浆纠正试验的患者 103 例, 其中凝血因子缺乏标本 74 例, 存在肝素或抗磷脂抗体标本 26 例, 存在凝血因子抑制物标本 3 例, 使用回归正常参考区间和 Rosner 指数结果 $<11\%$ 2 种方法判断结果。结果 使用回归正常参考区间作为判断标准时, 检测出凝血因子缺乏 71 例(阳性率为 95.9%)、肝素或抗磷脂抗体存在 23 例(阳性率为 88.5%)、凝血因子抑制物存在 1 例(阳性率为 33.3%)。使用 Rosner 指数结果 $<11\%$ 作为判断标准时, 检测出凝血因子缺乏 72 例(阳性率为 97.3%)、肝素或抗磷脂抗体存在 24 例(阳性率为 92.3%)、凝血因子抑制物存在 2 例(阳性率为 66.7%)。结论 当 APTT 结果轻度延长或显著延长时, 分别使用 Rosner 指数 $<11\%$ 或回归正常参考区间作为血浆纠正试验的判断依据, 各自具备更佳的参考价值, 能更好地为临床提供诊断思路。

关键词: 血浆纠正试验; Rosner 指数; 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(2023)03-0306-04

Application of Rosner index in plasma activated partial thromboplastin time correctint test*

LUO Lei¹, CHEN Pu¹, ZHU Jianfeng¹, YANG Wenjing¹, WANG Beili^{1,2△}, PAN Baishen^{1,2}, GUO Wei^{1,2}

1. Department of Laboratory Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Xiamen Branch, Zhongshan Hospital, Fudan University, Xiamen, Fujian 361015, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical value of Rosner index in plasma activated partial thromboplastin time (APTT) correcting test. **Methods** Totally 103 patients, who were detected by correcting tests in Zhongshan Hospital, Fudan University from January 2019 to December 2020, were enrolled in this study, including 74 cases with coagulation factor deficiency, 26 cases with heparin or antiphospholipid antibody and 3 cases with coagulation factor inhibitor. Correcting test result was evaluated by standard normalized range and Rosner index $<11\%$. **Results** When the standard normalized range was considered as the judgement, 71 cases with coagulation factor deficiency were detected with the positive rate of 95.9%, 23 cases with heparin or antiphospholipid antibody were detected with the positive rate of 88.5% and 1 case with coagulation factor inhibitor was detected with the positive rate of 33.3%. When the Rosner index $<11\%$ was taken as the judgement, 72 cases with coagulation factor deficiency were detected with the positive rate of 97.3%, 24 cases with heparin or antiphospholipid antibody were detected with the positive rate of 92.3% and 2 cases with coagulation factor inhibitor were detected with the positive rate of 66.7%. **Conclusion** When the APTT results are prolonged slightly or significantly, taking standard normalized range or Rosner index $<11\%$ as the judgement have better reference value respectively, and can also provide better clinical diagnosis.

Key words: plasma correcting test; Rosner index; activated partial thromboplastin time

活化部分凝血活酶时间(APTT)延长在筛查止血 筛查狼疮抗凝物^[1-3]。然而, 当 APTT 检测时间轻度相关因素异常方面有重要作用, 并可用于监测肝素及 延长或显著延长时, 如何有效区分不同类型异常凝血

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81972000, 82172348); 复旦大学附属中山医院临床研究专项基金项目(2018ZSLC05, 2020ZSLC54); 国家自然科学基金青年科学项目(81902139); 上海市临床重点专科建设项目(shslczdk03302); 厦门市医疗卫生重点项目(YDZX20193502000002)。

作者简介: 罗磊, 男, 主管技师, 主要从事止血与血栓领域研究。△ 通信作者, E-mail: wang.beili@zs-hospital.sh.cn。

物质仍面临极大挑战^[4]。血浆纠正试验是通过将患者血浆与健康人血浆按照比例混合后,重新检测 APTT 的项目。常规 APTT 检测结果只反映了体内 50% 的内源性凝血因子活性,当体内凝血因子降低超过 50% 时,APTT 检测时间才延长。患者血浆在等比例混合健康人血浆 100% 凝血因子时,混合后血浆中含有的凝血因子 > 50%,可使检测结果纠正为正常或明显缩短。当凝血检查发现异常时,可采用混合纠正试验对凝血因子低下/缺乏,或抑制剂存在(如肝素或抗磷脂抗体、凝血因子抑制物)等进行判断^[5-6]。对于血浆纠正试验的结果判断,国际血栓与止血学会推荐检测患者血浆、正常血浆、二者 1:1 混合血浆 3 种类型血浆,使用结果比值(Rosner 指数)进行评价。部分实验室将 1:1 混合血浆的 APTT 结果恢复到正常参考区间范围内判断为纠正,APTT 值降低但未到正常参考区间范围内属于未纠正。为了更好地判断血浆纠正试验结果,本文将 103 例已完成血浆纠正试验的患者分别按 Rosner 指数及回归正常参考区间方法进行判断,得出实验室初筛结论,并结合临床诊断,评估不同血浆纠正试验判断标准在临床中的应用价值。
Rosner 指数 = (1:1 混合血浆 APTT - 正常血浆 APTT) / 患者血浆 APTT × 100%。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 1 月至 2020 年 12 月于复旦大学附属中山医院进行 APTT 血浆纠正试验的 103 例患者临床结果,其中男 61 例、女 42 例,年龄 14~95 岁、中位年龄 57 岁。所有标本均经临床确诊,其中凝血因子缺乏标本 74 例(52 例标本Ⅲ因子缺乏,29 例标本Ⅺ因子缺乏,23 例标本Ⅳ因子缺乏,12 例标本Ⅷ因子缺乏),男 42 例、女 32 例,>50 岁 50 例、≤50 岁 24 例;存在肝素或抗磷脂抗体标本 26 例,男 16 例、女 10 例,>50 岁 18 例,≤50 岁 8 例;存在凝血因子抑制物标本 3 例,均为男性,且年龄≤50 岁。3 种标本的患者在性别、年龄方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。收集血浆纠正试验当天 20 例新鲜凝血试验标本混合后配制正常的混合血浆^[7],所有标本常规凝血结果均在正常参考范围内,且无溶血、脂血、黄疸。

1.2 仪器与试剂 采用日本希森美康(Sysmex)CS-5100 全自动血凝分析仪进行 APTT 检测。配套试剂与耗材:Sysmex CS-5100 全自动血凝分析仪配套试剂(Actin FSL,西门子),BD 公司枸橼酸钠抗凝剂真空采血管。质控:Sysmex CS-5100 配套质控(Control P、Control N 两个水平)。采用上海市离心机械研究有限公司 DL-8M 大容量离心机分离血浆。

1.3 方法

1.3.1 APTT 检测 使用离心机以 $1\,500\times g$ 离心 15 min 分离出缺乏血小板血浆,2 h 内于 Sysmex CS-5100 全自动血凝分析仪上完成检测。

1.3.2 血浆纠正试验 使用离心机以 $1\,500\times g$ 离心 15 min 分离出乏血小板血浆,取 200 μL 血浆加入 200 μL 正常混合血浆中,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 h 后,进行 APTT 检测。另取 200 μL 血浆加入 200 μL 正常混合血浆中,立刻进行 APTT 检测。

1.3.3 结果判断 回归正常参考区间或 Rosner 指数结果 < 11% 作为判断血浆纠正试验结果的标准,分别判断为凝血因子缺乏、肝素或抗磷脂抗体存在、凝血因子抑制物存在。见表 1。

表 1 纠正试验结果判断方式

标本类型	纠正试验	
	即刻检测结果	37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 h 后检测结果
凝血因子缺乏	纠正	纠正
肝素或抗磷脂抗体存在	未纠正	未纠正
凝血因子抑制物存在	纠正	未纠正

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,比较采用校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同评估方法判断纠正试验结果的阳性检出率比较 采用回归正常参考区间作为判断标准,检测出凝血因子缺乏 71 例(阳性率为 95.9%)、肝素或抗磷脂抗体存在 23 例(阳性率为 88.5%)、凝血因子抑制物存在 1 例(阳性率为 33.3%)。而使用 Rosner 指数结果 < 11% 作为判断标准时,检测出凝血因子缺乏 72 例(阳性率为 97.3%)、肝素或抗磷脂抗体存在 24 例(阳性率为 92.3%)、凝血因子抑制物存在 2 例(阳性率为 66.7%)。2 种评估方法在不同类型异常凝血物质阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 不同评估方法判断结果与临床诊断的一致性比较 使用回归正常参考区间及 Rosner 指数结果 < 11% 作为判断标准,检测出与临床诊断一致患者有 91 例,占总数的 88.3%,2 种方法判断结果与临床诊断非一致患者有 12 例,占总数的 11.7%,见表 3。与临床诊断对比后发现,回归正常参考区间与临床诊断一致的有 4 例(33.3%),而 Rosner 指数 < 11% 与临床诊断一致的有 8 例(66.7%),Rosner 指数 < 11% 作为判断标准虽然检测准确率高,但 2 种方法在疾病诊断中可互相补充。非一致患者的 APTT 结果及判断结果见表 4。

表 2 不同评估方法判断纠正试验结果的阳性检出率比较

标本类型	评估方法	<i>n</i>	阳性(<i>n</i>)	阴性(<i>n</i>)	阳性率(%)	<i>P</i>
凝血因子缺乏	回归正常参考区间	74	71	3	95.9	1.00
	Rosner 指数结果<11%	74	72	2	97.3	
肝素或抗磷脂抗体存在	回归正常参考区间	26	23	3	88.5	1.00
	Rosner 指数结果<11%	26	24	2	92.3	
凝血因子抑制物存在	回归正常参考区间	3	1	2	33.3	1.00
	Rosner 指数结果<11%	3	2	1	66.7	

表 3 不同评估方法血浆纠正试验结果判断

回归正常参考区间及 Rosner 指数结果<11%作为判断标准		<i>n</i>
判断结果一致患者	凝血因子缺乏	69
	肝素或抗磷脂抗体存在	21
	凝血因子抑制物存在	1
判断结果非一致患者		12

表 4 非一致患者的 APTT 结果及判断结果

序号	临床诊断	患者 APTT 结果(s)	回归正常参考区间判断结果	Rosner 指数结果<11%判断结果
1	凝血因子缺乏	32.8	凝血因子缺乏	凝血因子抑制物存在
2	凝血因子缺乏	36.9	凝血因子缺乏	肝素或抗磷脂抗体存在
3	凝血因子缺乏	38.3	肝素或抗磷脂抗体存在	凝血因子缺乏
4	凝血因子缺乏	55.0	凝血因子抑制物存在	凝血因子缺乏
5	凝血因子缺乏	79.2	凝血因子抑制物存在	凝血因子缺乏
6	肝素或抗磷脂抗体存在	34.0	凝血因子缺乏	肝素或抗磷脂抗体存在
7	肝素或抗磷脂抗体存在	37.3	凝血因子缺乏	肝素或抗磷脂抗体存在
8	肝素或抗磷脂抗体存在	41.2	凝血因子缺乏	肝素或抗磷脂抗体存在
9	肝素或抗磷脂抗体存在	99.6	肝素或抗磷脂抗体存在	凝血因子缺乏
10	肝素或抗磷脂抗体存在	170.0	肝素或抗磷脂抗体存在	凝血因子缺乏
11	凝血因子抑制物	43.6	肝素或抗磷脂抗体存在	凝血因子抑制物
12	凝血因子抑制物	56.6	凝血因子缺乏	凝血因子抑制物

3 讨 论

血浆纠正试验是一项关于 APTT 延长可能性的快速筛查试验,但存在未标准化、操作步骤烦琐、结果判断对人员要求较高等问题,以致于无公认的检测方法和判断标准,给临床判断带来一定的困难。本研究通过应用回归正常参考区间及 Rosner 指数结果<11%的评估方法,判断血浆 APTT 纠正试验的结果,结果发现 2 种方法在不同病因及 APTT 延长程度不同时,各自具有较好的应用价值。

采用回归正常参考区间作为判断标准是较为常用的方法之一^[8],该方法操作简便、直观,并且不需要制订其他替代的验证方法和截断值。但可能由于抑制物的稀释造成“假性纠正”,从而影响结果的判断。

在本次研究的 74 例凝血因子缺乏患者中,采用回归正常参考区间作为判断标准的阳性检出率为 95.9%,而使用 Rosner 指数结果<11%作为判断标

准时,阳性检出率为 97.3%,当患者凝血因子显著缺乏时($APTT \geq 38.3$ s),使用 Rosner 指数<11%作为判断标准,可以提高准确性,优于使用回归正常参考区间作为判断标准。

在本次研究的 26 例肝素或抗磷脂抗体存在患者中,采用回归正常参考区间作为判断标准的阳性检出率为 88.5%,而使用 Rosner 指数结果<11%作为判断标准时,阳性检出率为 92.3%,针对 $APTT \leq 41.2$ s 的低剂量肝素或存在低水平抗磷脂抗体的标本,使用 Rosner 指数<11%作为判断标准,可以提高灵敏度,提示 Rosner 指数在 APTT 延长原因鉴别诊断中的临床应用价值,这与近期研究结果一致^[9-10]。本研究通过将 Rosner 指数与回归正常参考区间方法比较,发现 Rosner 指数<11%时,在出血异常物质筛查方面具有更高的阳性检出率及准确率。另一方面,本研究发现回归正常参考区间方法可弥补 Rosner 指

数方法的不足。当患者使用低剂量肝素或低水平抗磷脂抗体时,因 APTT 结果易被纠正为正常参考范围内,而得到错误的初筛结果,干扰临床医生对检测结果的判断以及应用。对于 APTT>41.2 s 的高剂量肝素或高水平抗磷脂抗体存在的患者,由于 Rosner 指数的灵敏度过高,采用回归正常参考区间作为判断标准可以得到更准确的结果。

在自身免疫疾病、肿瘤、药物的影响下,人体会产生针对部分凝血因子的自身抗体对人体的凝血功能造成影响,其中以 FⅧ因子抗体最为常见^[11-12]。在本次研究中针对凝血因子抑制物存在的患者,使用 Rosner 指数<11%作为判断标准更优于回归正常参考区间。但由于本次研究的患者数量有限,此结论还有待积累更多的临床资料进一步探讨。

当患者发生凝血因子缺乏与抑制物同时存在时,结果解释将变得复杂,需结合患者病史、临床表现和其他凝血检查进行综合分析。血栓与止血涵盖医疗各专业领域,必要的备注说明和相关建议更能体现检验结果价值的增值,从而更好地服务医患。

参考文献

- [1] 顾正航. 凝血检验活化部分凝血活酶时间(APTT)异常结果的价值[J]. 中国医药指南, 2012, 10(22): 211-212.
- [2] FAVALORO E J. Coagulation mixing studies: utility, algorithmic strategies and limitations for lupus anticoagulant testing or follow up of abnormal coagulation tests [J]. AM J Hematol, 2020, 95(1): 117-128.
- [3] KUMANO O, MOORE G W. Ruling out lupus anticoagulants with mixing test-specific cutoff assessment and the index of circulating anticoagulant[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2019, 3(4): 695-703.
- [4] FAVALORO E. Mixing studies for lupus anticoagulant: mostly yes, sometimes no[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 58(4): 487-491.
- [5] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 凝血因子Ⅷ/Ⅸ抑制物诊断与治疗中国指南(2018年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(10): 793-799.
- [6] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 633-634.
- [7] 龚娅, 何宗忠, 王晓冬, 等. 自制混合血浆在血浆纠正试验中的临床应用初探[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(16): 2357-2358.
- [8] ROSNER E, PAUZNER R, LUSKY A, et al. Detection and quantitative evaluation of lupus circulating anticoagulant activity[J]. Thromb Haemost, 1987, 57(2): 144-147.
- [9] BAIG M A, IQBAL M S, TABASSUM A. Evaluation of Rosners index vs Brandt correction and Chang's %, in the interpretation of mixing studies at varying dilutions[J]. Int J Adv Med, 2019, 6(6): 1750-1754.
- [10] BAIG M A, MAHJABEEN S S, AHMED M I. To evaluate the sensitivity of rosner's index (ica) vs standard normalized ratio in the interpretation of mixing studies in lupus anticoagulant [J]. Saudi J Pathol Microbiol, 2019, 4(11): 798-802.
- [11] TANG N, CHEN Y, LI D, et al. Determining the cutoff value of the APTT mixing test for factor Ⅷ inhibitor[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(5): e88-e90.
- [12] LJUNG R C. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors[J]. Br J Haematol, 2018, 180(4): 501-510.
- [13] 任芳, 王一丹, 甘丰. 血清 hs-CRP、sICAM-1 在慢性心力衰竭患者中的变化及与近期预后的相关性[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(8): 1107-1111.
- [14] 史苏娜, 梁日晶, 贾相科, 等. 血清可溶性细胞间黏附分子 1、E-选择素、P-选择素预测急性心肌梗死介入术后患者主要不良心血管事件发生的应用价值[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(1): 43-46.
- [15] 梁涛, 杨春媚, 许明艺. IMA、Mb 和 cTnI 联合检测用于急性心肌梗死早期诊断的评价研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(3): 471-473.
- [16] 张占帅, 秦少强, 王亚玲, 等. 缺血性心脏病患者血清 YKL-40、IMA、H-FABP 浓度与其预后的相关性[J]. 岭南心血管病杂志, 2022, 28(1): 72-76.
- [17] 王丹丹. 血清 Hcy 与 UA 对心肌梗死老年患者冠脉病变的影响[J]. 中国现代医生, 2020, 58(23): 54-57.
- [18] 王玮, 张林叶, 刘冉. 血清 Hcy、Cys-C 水平与急性心肌梗死患者冠脉病变程度及预后的关系研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(1): 206-210.
- [19] 栗洋, 詹中群, 刘辉, 等. 血清谷氨酰转氨酶和可溶性细胞间黏附分子-1 与急性心肌梗死经皮冠脉介入术后心肌无复流发生的相关性[J]. 心脏杂志, 2020, 32(3): 248-251.
- [20] 付建平, 张俊岭, 扈晓霞, 等. 血清缺血修饰白蛋白和同型半胱氨酸水平与冠心病患者心肌缺血程度的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(4): 13-16.
- [21] 陈东, 严激, 陈康玉, 等. 高同型半胱氨酸与急性心肌梗死及短期心脏血管不良事件发生的相关性[J]. 安徽医药, 2021, 25(4): 760-763.

(收稿日期: 2022-05-19 修回日期: 2022-11-08)

(收稿日期: 2022-04-19 修回日期: 2022-10-08)