

## 肝素监测谁主沉浮? APTT 或抗 Xa

### Which is the best unfractionated heparin test? APTT or anti-Xa

李传保(Li Chuanbao)<sup>1</sup>, 凌莉琴(Ling Liqin)<sup>2</sup>, 乔蕊(Qiao Rui)<sup>3</sup>, 宋鉴清(Song Jianqing)<sup>4\*</sup>, 唐宁(Tang Ning)<sup>5</sup>,  
许俊堂(Xu Juntang)<sup>6</sup>, 张李涛(Zhang Litao)<sup>7</sup>, 张洋(Zhang Yang)<sup>8</sup>, 周静(Zhou Jing)<sup>2\*</sup>, 周洲(Zhou Zhou)<sup>8\*</sup>, 朱国艳(Zhu Guoyan)<sup>8</sup>

1. 北京医院检验科, 北京 100730;

2. 四川大学华西医院实验医学科, 成都 610041;

3. 北京大学第三医院检验科, 北京 100191;

4. 中国医科大学附属第一医院检验科, 沈阳 110001;

5. 华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 武汉 430030;

6. 北京大学人民医院心内科, 北京 100044;

7. 武汉亚心总医院医学检验科, 武汉 430056;

8. 中国医学科学院阜外医院实验诊断中心, 北京 100032;

1. Department of Laboratory Medicine, Beijing Hospital, Beijing 100730, China;

2. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

3. Department of Laboratory Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China;

4. Department of Laboratory Medicine, First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China;

5. Department of Laboratory Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China;

6. Department of Cardiology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China;

7. Department of Medical Laboratory Medicine, Wuhan Yaxin General Hospital, Wuhan 430056, China;

8. Laboratory Diagnosis Center, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100032, China

**编者按:** 肝素类药物是防治血栓栓塞性疾病常用的抗凝药物, 正确使用及合理监测对于保证治疗的安全性和有效性尤为重要。监测肝素抗凝效果的常用实验室指标包括活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、活化凝血酶时间(activated clotting time, ACT)和抗 Xa 活性等。迄今为止, 关于 APTT 或抗 Xa 活性监测普通肝素(unfractionated heparin, UFH)的数据依然有限, 选择哪种监测手段尚存争议。中国研究型医院学会血栓与止血专业委员会于 2024 年 11 月 21 日至 23 日在长沙举办了 2024 血栓与止血大会。其间针对肝素抗凝效果监测展开了辩论赛, 引起了与会者及相关专业人员的高度关注和共鸣。本刊特邀请参与本次辩论的各位专家将辩论赛的内容整理成文, 以飨读者。

**关键词:** 肝素检测; 活化部分凝血活酶时间; 抗 Xa

[中图分类号] R973+2

[文献标志码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)06-0260-09

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.06.002

本次辩论赛由北京大学人民医院许俊堂教授与中国医学科学院阜外医院张洋教授联袂主持。

**主持人:** 许俊堂

监测肝素抗凝效果的常用实验室指标包括活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、活化凝血酶时间(activated clotting time, ACT)和抗 Xa 活性等。迄今为止, 关于 APTT 或抗 Xa 活性

监测普通肝素(unfractionated heparin, UFH)抗凝作用的数据依然有限, 选择哪种监测手段尚存争议。

三湘四水润湘楚, 道南正脉承孔儒; “一言之辩, 重于九鼎之宝; 三寸之舌, 强于百万之师”。一场关于肝素实验室监测的唇舌风暴即将来袭!

**主持人:** 张洋

现在简单介绍双方辩手及观点。蓝方 APTT 团

\* 通讯作者: 宋鉴清, Email: songlisw@yeah.net; 周静, Email: zhoujing9199@163.com; 周洲, Email: fwcomd@126.com

队(不老传奇队)由中国医科大学附属第一医院宋鉴清教授带领,团队成员包括北京医院李传保教授,华中科技大学附属同济医院唐宁教授,中国医学科学院阜外医院朱国艳教授。红方抗 Xa 团队(凝血终结者队)由四川大学华西医院周静教授带领,团队成员包括武汉亚心总医院张李涛教授,北京大学第三医院乔蕊教授,四川大学华西医院凌莉琴教授。

现在,辩论赛“肝素监测谁主沉浮? APTT 或抗 Xa”正式开始。有请双方一辩做观点陈述。请蓝方一辩先做陈述。

**蓝方一辩:宋鉴清**

我们的观点是 APTT 在抗凝过程中对机体整体的综合判断更胜一筹。

普通肝素自 20 世纪 30 年代起用于抗凝,主要用于治疗急性血栓栓塞事件,以预防血栓形成和扩大并促进内源性血栓溶解。1972 年, Basu 等<sup>[1]</sup>证明了在治疗各种静脉和动脉血栓性疾病(包括肺栓塞、深静脉血栓形成和心肌梗死)期间, APTT 在监测 UFH 治疗中的预后价值,调整 UFH 剂量的目的是在整个治疗过程中将 APTT 维持在对照值的 1.5~2.5 倍,仅在治疗期间平均每日 APTT 低于目标值的患者中报告了血栓栓塞的复发。该研究证实, APTT 治疗范围为对照组的 1.5~2.5 倍与静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)复发风险降低相关。有半个世纪大量的循证医学数据的积累证实 APTT 检验价格更加经济实惠、监测试验方法方便快捷、临床医生有良好的使用习惯和使用体验,所以 APTT 依然在 UFH 监测中起到关键的作用。

**红方一辩:周静**

我们的观点是抗 Xa 精准监测优于 APTT。

红队支持抗 Xa 用于监测普通肝素治疗。普通肝素治疗监测很重要,选对合适的监测方法更重要。如果监测方法或者结果不对,那么监测是没有意义的。

为什么抗 Xa 的监测是最合适的监测普通肝素的方法? 我们的二辩三辩四辩老师将从以下几个方面分别做陈述。首先,因为抗 Xa 的方法学是一个精准的检测方法,受影响因素少,因此抗干扰能力非常强。第二,指南已经推荐抗 Xa 用于普通肝素的监测,指南的推荐表明已有大量的循证医学证据支持抗 Xa。第三,抗 Xa 监测不单纯是与肝素使用剂量相关,更重要的是跟临床的结局和预后相关。因此,抗 Xa 检测是监测 UFH 抗凝效果的首选方案。

**主持人:许俊堂**

现在有请双方二辩,针对检测方法学进行一对一攻辩,请蓝方二辩首先进行攻辩。

**蓝方二辩(方法原理学介绍):唐宁**

我从方法学方面先谈一下我方观点: APTT 检测通过硅土、鞣花酸、高岭土等接触激活物启动内源凝血途径,能够反映除 VII 因子、XIII 因子外几乎所有的凝血因子水平,是很全面的凝血功能筛查指标。如果你觉得 APTT 检测受影响因素多,以前王学锋教授讲过,瑞金医院有五、六种 APTT 试剂,比如担心狼疮抗凝物干扰 APTT,就可以选用对狼疮抗凝物不敏感的 APTT 试剂去检测,所以不是 APTT 不行,可能是你准备的 APTT 试剂不够多。

而且面对脂血、黄疸、溶血的标本,磁珠法的 APTT 检测并不会受到影响,但抗 Xa 检测却可能受到干扰,也就是说抗 Xa 检测并不是如大家想象的那样一定比 APTT 检测更准确。此外,如图 1 的研究指出,不同检测系统的抗 Xa 活性测定结果存在显著差异[待发表],说明抗 Xa 活性检测在方法学上还有很多问题需要解决。

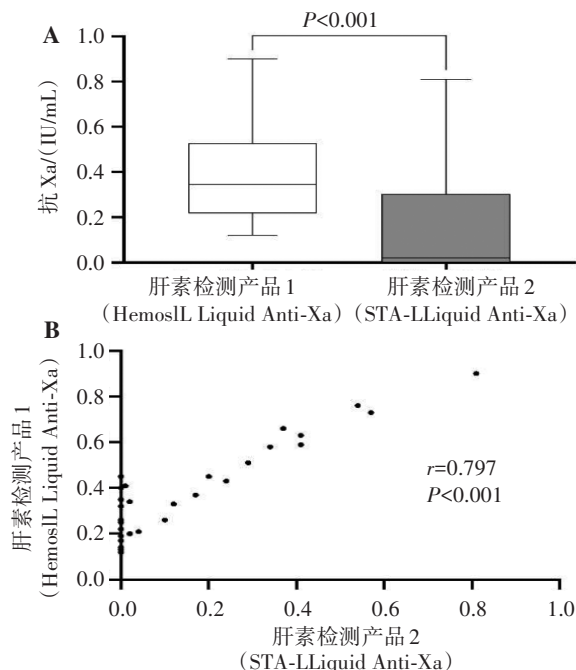


图 1 两种试剂检测的抗 Xa 活性差异及其相关性

最后,我们在长沙开展这次辩论,碰巧刚才听说其实湖南省到现在也还没有抗 Xa 的物价,这就很尴尬了,就像学了一身屠龙之术却没有龙,难道我们湖南的医院就没办法监测肝素抗凝了吗? 所以总结来说,抗 Xa 在方法学上存在着各种局限,不如 APTT 全面,临床中也并不是必不可少的。

红方二辩(方法原理学介绍):乔蕊

肝素与抗凝血酶结合后,可放大抗凝血酶灭活 F XIIa、F XIa、F IXa、F Xa 和 F IIa 的能力,而以上凝血因子均包含在 APTT 的筛查范围之内,因此在肝素问世的早期抗凝治疗监测中只能选择 APTT,这是当时能获取的最敏感的监测指标(图 2)。1972 年,通过临床研究首次建立了采用肝素抗栓治疗时 APTT 理想监测区间,即 APTT 延长达到正常 APTT 值的 1.5~2.5 倍,维持 APTT 在此范围内可以减少血栓发生<sup>[1]</sup>。但从表 1 可以看出 APTT 监测肝素治疗确实存在很多缺陷,例如凝血因子缺乏、急性炎症反应状态时 APTT 监测肝素治疗的理想治疗区间不可信。所以,十多年后抗 Xa 检测应运而生,临床开始评价其用于抗栓治疗监测的价值。

改用抗 Xa 试验监测肝素抗栓治疗有什么优点?

首先,肝素分子量很大,平均分子量为 15 000 Da,但它真正发挥抗凝作用的部分仅为很小部分的戊糖结构,该结构可与抗凝血酶结合发挥放大抗凝血酶的作用;而其余大部分的长链分子可以被其他的免疫炎症因子,例如补体、细胞因子等结合(图 3)<sup>[2]</sup>。因此,当体内注射 10 000 单位肝素后,因为不同患者体内炎症状态等因素的差异,其可以发挥抗凝作

表 1 APTT 和抗 Xa 试验监测肝素治疗的方法学比较

影响因素	APTT	抗 Xa 试验
分析前因素		
采样时间距离给药时间	▲	▲
日间变异	▲	
抗凝剂浓度/比例	▲	
离心不充分	▲	▲
检测延迟	▲	▲
溶血、黄疸、脂血	▲	▲
分析中因素		
试剂、仪器差异	▲	▲
生物因素		
凝血因子缺乏	▲	
急性时相反应蛋白	▲	
消耗性凝血病	▲	
AT 减低(<80%)	▲	
肝脏疾病	▲	
LA 等其他抑制物	▲	
同时使用华法林、直接凝血酶抑制剂	▲	
同时使用 FXa 因子抑制剂	▲	▲

注:▲受限于该项因素

用的剂量是很不确定的。而掌握肝素注射到体内后与抗凝血酶结合的量,对于判断肝素抗栓治疗的强度尤为重要。

因此,抗 Xa 试验顺应临床的迫切需求出现了!抗 Xa 试验可以检测患者体内真正与抗凝血酶结合发挥灭活凝血因子作用的肝素强度。检测时,在反应体系中加入过量的 FXa,患者血浆中的肝素-抗凝血酶复合物可以灭活 FXa,剩余的 FXa 通过裂解发色底物测定其剩余量,剩余越多,说明肝素浓度越低,剩余越少,说明肝素浓度越高(图 4)。因此,通过监测抗 Xa 我们可以准确定量患者体内多少肝素发挥抗凝作用及其具体抗凝强度。1994 年,抗 Xa 试验监测肝素抗栓治疗的理想治疗区间 0.3~0.7 U/mL 被首次报告,特别是对炎症状态下(FVIII、纤维蛋白原等升高)顽固处于 APTT 治疗区间下限的患者,维持

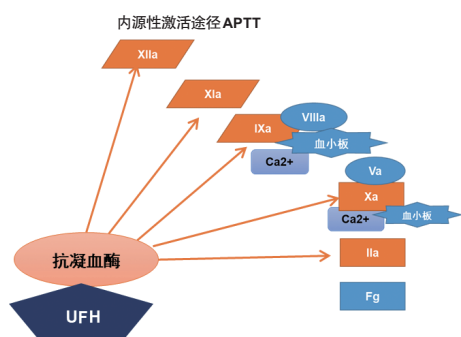


图 2 普通肝素加强抗凝酶灭活 FXIIa、FXIa、FIXa、FXa 和 FIIa 的活性

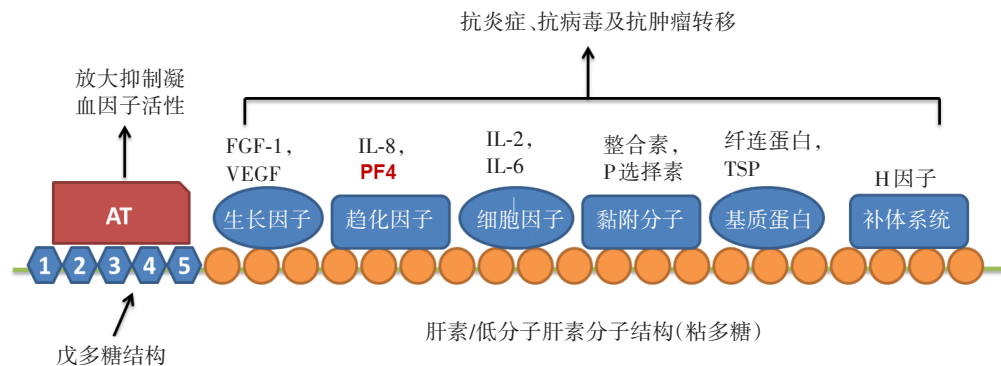


图 3 普通肝素可与内皮、单核细胞及一些血浆蛋白结合

抗Xa在此治疗区间内可以免于继续增加肝素剂量导致出血风险<sup>[3]</sup>。

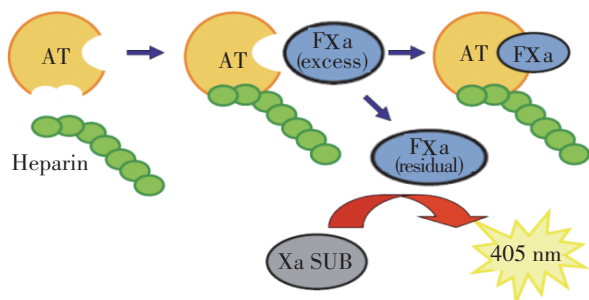


图4 抗Xa试验检测体内真正与抗凝血酶结合的肝素的浓度及其抗凝强度

其次,由于APTT试剂缺乏标准化,检测受到的影响因素比抗Xa试验多(表1),所以多个指南都已建议临床实验室应将其实验室的APTT肝素监测治疗区间与直接测定的抗Xa试验治疗区间相关联,特别是对于每种不同的试剂/仪器组合,以及当试剂批号发生变化时<sup>[4-6]</sup>。

以上这些都决定了抗Xa试验在肝素抗栓治疗监测中的首选地位,而APTT只能是次一级选择。

主持人:张洋

现在有请双方三辩,基于循证医学证据进行一对一攻辩。蓝方三辩首先进行攻辩。

蓝方三辩(循证医学证据):朱国艳

1916年, Jay McLean发现了UFH。1972年, Basu等<sup>[1]</sup>证明了在治疗各种静脉和动脉血栓性疾病(包括肺栓塞、深静脉血栓形成和心肌梗死)期间, APTT在监测UFH治疗中的预后价值。该研究发现162例深静脉血栓患者[调整UFH剂量的目的是在整个治疗过程中将APTT维持在对照值(40s)的1.5至2.5倍之间]中仅在治疗期间平均每日APTT低于目标值的患者中报告了深静脉血栓栓塞的复发情况。该试验同时证实, APTT治疗范围为对照组的1.5至2.5倍时与VTE复发风险降低相关,可以达到很好的监测UFH治疗效果。这是最早建立APTT监测与临床效果关系的重要文献,首次证实APTT监测与血栓复发风险相关,奠定了APTT监测的基础。另一团队研究发现急性近端深静脉血栓形成患者连续静脉注射肝素与间歇皮下注射肝素治疗组中均显示APTT低于目标值下限时复发性静脉血栓栓塞显著增加。这是进一步验证APTT监测价值的关键临床研究<sup>[7]</sup>。多个指南也推荐使用APTT监测肝素治疗效果, 2019年ESC指南中对于急性肺栓塞患者推荐使用APTT进行UFH监测, 美国胸科医师学

会第9版抗栓指南推荐APTT监测肝素治疗<sup>[8-9]</sup>。UFH治疗监测指南中有关推荐使用抗Xa部分提供的回顾性临床证据表明抗Xa监测的主要优势在于达到所需抗凝范围的时间更短,且剂量调整频率更少。但缺乏严谨的随机对照临床试验支撑,未能系统地评估和验证抗Xa监测肝素治疗对患者整体救治结果的实质性影响。我们需要建立更加科学、更具临床价值的终点指标,全面、客观地衡量其临床获益。与APTT监测相比,使用抗Xa水平进行肝素滴定显示血管手术患者的出血并发症发生率更高,尽管研究未发现显著差异,但是仍需要引起人们的注意<sup>[10]</sup>。抗Xa水平未能充分揭示肝素在炎症和高凝状态(如因子VIII升高)下的作用机制,这也是两种监测结果分离的关键原因,即抗Xa水平处于治疗范围,但APTT已低于治疗阈值。从临床实践角度看,我们不能忽视肝损害、外伤、术后出血、弥散性血管内凝血和各类凝血因子缺乏可能导致的凝血功能紊乱<sup>[11]</sup>。抗Xa测定本质上仅是UFH活性的部分评估,其功能局限于评估因子Xa抑制,无法全面监测因子IIa抑制及其他潜在的促凝作用。相比之下, APTT提供了对凝血过程中各主要参与者影响的更为全面的检测。从生理止血的角度看,抗Xa检测提供的信息不完整,不足以全面评估患者凝血状态<sup>[12]</sup>。总结而言,抗Xa监测方法有局限,不全面。

红方三辩(循证医学证据):凌莉琴

2023年国际血栓和止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)关于体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)患者UFH监测的指南建议ECMO患者的UFH抗凝监测使用抗Xa,推荐理由包括APTT检测影响因素多、抗Xa与肝素剂量相关性更强、抗Xa监测可减少患者出血风险<sup>[13]</sup>。2021年体外生命支持组织(european life scientist organization, ELSO)关于ECMO患者UFH监测的指南也建议ECMO患者的UFH抗凝监测使用抗Xa,推荐理由包括APTT影响因素多、结果变异度大,导致监测频率高且药物调整次数多<sup>[14]</sup>。2020年抗凝论坛峰会推荐COVID-19患者的UFH抗凝监测使用抗Xa,推荐理由为多数COVID-19患者APTT基线值已经升高,用于检测UFH的APTT比值(检测的患者APTT与正常平均APTT的比值)在基线时已升高,使后续APTT比值无法用于评估UFH抗凝效果<sup>[15]</sup>。

在此之前的其他UFH监测相关的指南,尽管有

推荐 APTT 作为 UFH 监测的实验室指标,但前提是需要将 APTT 经抗 Xa 校准<sup>[4,16-19]</sup>。而实验室每个批号的 APTT,临床每个批号的 UFH,都需要重新进行校准,并不方便实验室和临床使用。

一项回顾分析 20 804 例 UFH 抗凝患者(急性冠状动脉综合征、脑卒中、静脉血栓栓塞)的研究发现,使用抗 Xa 监测抗凝治疗的患者与使用 APTT 监测抗凝治疗的患者相比,患者对血制品的需求明显减少(急性冠状动脉综合征患者中血制品输注率相差 17.5%,脑卒中患者中血制品输注率相差 8.2%,静脉血栓栓塞患者中相差 4.7%)<sup>[20]</sup>。一项纳入 2 086 例患者的 Meta 分析发现,在 ECMO 患者中抗 Xa 指导的抗凝治疗相比时间(包括 APTT,ACT,血栓弹力图)指导的抗凝治疗,出血事件更少(34.2% 比 41.6%),死亡率更低(5.4% 比 42.9%)<sup>[21]</sup>。一项回顾性分析 279 例患者的研究发现,抗 Xa 指导 UFH 抗凝的患者发生复合性不良事件(死亡、大出血、新发血栓)概率低于 APTT 指导 UFH 抗凝患者(6.3% 比 11%)<sup>[22]</sup>。还有其他的研究发现,相对于抗 Xa 指导的 UFH 抗凝,APTT 指导 UFH 抗凝时,检测结果在目标值范围内的时间更少<sup>[23]</sup>,这可能导致监测次数和药物调整频率增加;且 APTT 指导的 UFH 抗凝对 UFH 的输注需求更高,增加了 UFH 的暴露<sup>[24]</sup>,可能增加患者出血风险。

以上多项临床研究的结果表明,使用受影响因素更少的抗 Xa 监测 UFH 抗凝,可以改善患者综合预后。此外,受影响因素更少,则表明结果更易解读,临床使用将更为方便。而 APTT 的缺点在于受影响因素多,在当下适用 UFH 的患者群体中(通常为危重症患者)结果解读可十分复杂。如患者出血倾向时(如 FVIII 缺乏)或血栓倾向时(如 FXII 缺乏)均可表现为 APTT 延长,又如患者炎症状态时既有导致 APTT 降低的因素(VIII 因子增高),也有导致 APTT 延长的因素(C 反应蛋白增高)。因此,尽管 APTT 相对抗 Xa 反映的因素更多,但也因此受影响的因素更

多,患者情况危重时 APTT 结果解读更为困难,成为其不可忽视的缺点,相信这也是多个指南逐渐开始推荐抗 Xa 作为 UFH 监测手段的原因之一。

主持人:许俊堂

现在有请双方四辩针对两种方法学的适用性、价格、使用习惯等因素进行一对一攻辩。蓝方四辩首先进行攻辩。

蓝方四辩(价格/使用习惯等方面):李传保

这个话题其实比较沉重,因为我们几位辩手共同起草的专家共识。按照目前物价标准 APTT 收费是 17 块钱,抗 Xa 的收费是 39 块钱(图 5)。第二个,我们可以去看一下参加了国家室间质评的单位数有多少。卫健委临检中心的室间质评中参加 APTT 室间质评的个数遥遥领先于参加抗 Xa 室间质评的单位数,比值为 4 976 比 198(图 6)。

所以通过这个情况,我们可以看到 APTT 的普及率很高。虽然不主要用于抗凝的监测,但是有一部分一定会用到。那抗 Xa 的监测,目前主要集中在我们台上的 7 家医院里面。虽然我们 7 家医院都在开抗 Xa 的监测,但是临床还是很少检测。更多的时候医生看的是什么呢?我问过我们医院(北京医院)的医生,72 位临床医生里大家都知道 APTT 可以用于普通肝素监测,但是有 24% 的人并不知道我们有抗 Xa。大家都知道可以用 APTT 去监测肝素,但大部分人不知道可以用抗 Xa 来进行监测。我们都是来自检验科的,大家搞凝血都知道有抗 Xa,但是临床肝素监测较多的科室(如急诊科)医生却很少知道有抗 Xa。但是抗 Xa 要在急诊做才是最服务于临床的,ICU 晚上打电话要测抗 Xa,要看肝素监测效果,实验室却只能提供给 APTT 检测,这是一个很现实的问题。所以综合这些观点看,目前为止,不是抗 Xa 不好,而是 APTT 更实用一些。

红方四辩(价格/使用习惯等方面):张李涛

关于价格,首先 APTT 虽然单价低,但有研究发现在院的患者中使用 APTT 监测普通肝素作用,检

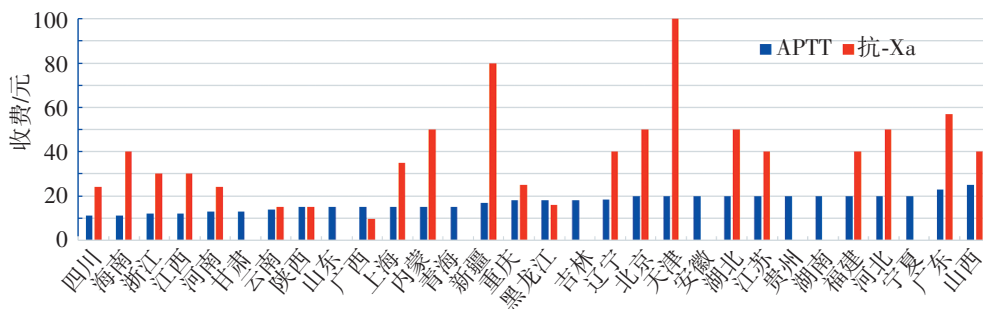


图 5 APTT 与抗 Xa 收费情况

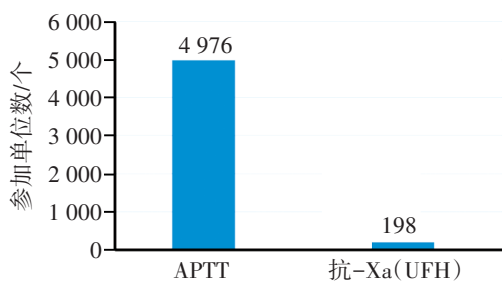


图6 APTT与抗-Xa室间质评参加情况

测次数更多,最终产生的费用并不一定低;而有很多的证据显示使用抗Xa监测普通肝素能更快达到治疗范围,减少了剂量调整的频次,达标以后它的监测频率反而更低。其次,APTT价格比抗Xa低,从大家朴素的观念中,价格在一定程度上是价值的体现,抗Xa比APTT价格高肯定有它的道理。第三,监测的更频繁意味着患者采血的次数更多,当我们是采血者时可能没有太大的感觉,但当我们角色转换成患者,我们肯定是想着不要被扎第二针,那采血次数越少,所受到穿刺的痛苦就越少,患者的体验感是更好的,也可以一定程度上减轻护士的工作强度。

关于抗Xa的开展情况,尽管相对而言临床医生对抗Xa知道的少,抗Xa的室间质评参加的少,但这不代表它不是先进的。做得少只是因为没有普及开来,就像当时火车发明的时候,大家也很排斥,说不安全、没有办法到门口,还是马车好,但历史证明马车已经被火车取代了,而且到现在为止火车依然是主要的交通工具,相信大家今天来到长沙,大部分还是火车,没有马车来的吧。APTT参加的多只是历史积累的多,而抗Xa从增长趋势来看,之前是0,现在已经有100多了,随着时间的推移,相信会有越来越多的医院开展这个项目,数量会快速的提升上去。

另外,蓝方做了单中心的调查,说明了自己医院的情况,但是我们中心完全是相反的结论。正如3辩所说,最后的推荐需要靠循证的证据来支持,不能靠单中心的经验。而从总体来说,抗Xa循证医学上的证据综合各方面的数据来看是优于APTT的。

总之,抗Xa是先进的,虽然目前少,但它是领先的,它的趋势就像火车的车轮一样必定是滚滚向前的。

主持人:张洋

现在开始自由辩论环节,请蓝方先开始。注意双方发言时间(攻与辩总时间)不超过5分钟。

蓝方二辩:唐宁

我先说一个数据吧,就是我不认为APTT是马

车。比如说如果马上要去火星的话,如果只能带一个监测工具,那么一定是带APTT。因为你不仅能够用于抗凝监测,还可以去看你有没有血友病等,这是一个很经济的方法,而且现在咱们讲了很多循证医学证据,证据等级到底能不能给我们看一下?顶多就是2B、2C。

而且ECMO抗凝的话,很多医生问抗Xa和APTT矛盾了怎么办?他肯定不会说我相信你的某一个,他干脆换一个药算了。现在新型抗凝药奈莫司他、阿加曲班,这些用什么监测?抗Xa能监测吗?监测不了,APTT可以监测。所以这些是降维打击。实际上医生不跟你纠结什么监测的问题了,我直接换个药不行吗?所以我们觉得还是APTT更好。

红方一辩:周静

唐老师的发言内容本身是正确的。但是他的内容已经出现了偏题。我们今天讨论的是UFH的检测,不讨论阿加曲班或者比伐卢定。对于UFH的监测,APTT是有它的优势,例如它同时反映了患者的凝血状态。正如之前说,它能反映的因素多,就决定了它会受影响的因素多。APTT能反映更多的因素既是它的优点,又是它的缺点。相反,抗Xa精准反映UFH的抗凝效果,不反映其他因素,也是不反映其他因素,所以它受影响的因素更少。所以抗Xa相对APTT反映的因素少,既可以说是它的缺点,但其实又是它的优点。这也是今天我们为什么在这里讨论UFH监测到底APTT更好还是抗Xa更好。请回到这个UFH抗凝监测的主题再进行辩论。

蓝方一辩:宋鉴清

其实我们一直都在这个主题上,一直在说这个肝素监测。刚才我方队友朱国艳提出来很多循证医学数据。可能咱们红方老师会说,你这东西太陈旧了,对不对?咱们看,这是2024年10月份刚发出的一个循证医学数据。一项单中心、回顾性队列研究,研究对象是接受连续UFH输注同时检测了抗Xa和APTT水平的危重成人患者。主要结局是UFH停药后24小时内大出血事件的发生率。次要结局包括30天血栓发生率和住院时间。在264例纳入的患者中,156例(59%)患者至少有一个不一致的配对水平。不一致的患者发生大出血事件的风险增加,血栓形成事件的风险增加。两组患者的住院时间相似。在这组接受持续UFH治疗的危重患者中,APTT和抗Xa活性的不一致与大出血事件的风险增加有关,联合监测可能有助于重症患者的管理。对于不一致的患者,应考虑个体化的方法来平衡出

血和血栓形成的风险<sup>[25]</sup>。所以 APTT 在肝素监测中仍存重要价值,不可替代。事实上,我们一直觉得 APTT,它有最基础的很多的循证医学证据,但是可能在某一个环节上会出现一些问题。那么这个可以看出,在整个的肝素使用过程中,我们要了解一件事儿,就说你格局要大,格局大在哪呢,你不要把这个着眼点就集中在抗凝有没有达标这个情况上,你要考虑到抗凝之后,残余的血栓风险有多大?出血的概率有多大?你的格局有多大,你的作用就有多大!

在肝素监测的这个过程当中,我们需要再看一下在整个的肝素使用过程中当中的监测作用。可能会经常考虑血栓的再栓,还有这些出血的风险。那么可以看一下传统的 APTT 和抗 Xa,它在不一样的环境当中,实际上可以看到,很多都发生了出血事件。

那么,在其中事实上抗 Xa 也是达标的,但就有一些出血的事件或者再栓的风险。为什么呢?还是那句话,在整个疾病进展过程当中,它是一个动态的、连续的变化过程。就是抗 Xa 监测也好,整个监测过程当中抗凝效果也好,但是它不能完全决定患者的预后。在整个的疾病进展过程当中,可能有些因子的消耗,可能在监测抗 Xa 的过程中,虽然显示达标了,但是仍旧可能会发生出血。有的时候在疾病早期会有一些严重的影响因素,比如说 VIII 因子异常升高,纤维蛋白原的异常升高,VWF 蛋白的异常升高,实质上它都是一个促凝的影响因素,但是抗 Xa 可能达标。所以说,我们要考虑整个监测过程中的事情。还是那句话,你格局有多大,你的心胸有多大,你的作用就有多大!

#### 红方二辩:乔蕊

蓝方声称:“未来马斯克要是登火星,如果只能带一种抗凝监测方法,他一定会选择 APTT 而不是抗 Xa。”听我说,如果是为了监测肝素的抗栓治疗,带 APTT 一定是鸡肋。

因为现在抗栓治疗还选择肝素的人群几乎都是危重患者!非危重患者基本都首选使用低分子肝素或其他新型口服抗凝药了。我们都知道,危重患者个体间差异极大,如果处于炎症高反应状态,C 反应蛋白、纤维蛋白原、FVIII 明显升高,APTT 会钝化缩短,这时粗暴地将患者 APTT 维持延长 1.5~2.5 倍,肝素可能会过量,使患者暴露于出血风险;而如果因感染、肝脏损害等原因,凝血因子普遍减低(尤其 FXII 或 FXI 减低时),保守的维持 APTT 延长 1.5~

2.5 倍,可能导致肝素剂量不足,患者不能获益。所以危重患者肝素抗栓治疗仅使用 APTT 监测是非常危险的!而采用抗 Xa 试验监测,无论危重患者的情况如何,达到 0.3~0.7 U/mL 范围,一般不必在意 APTT 的水平;对于凝血因子水平消耗性减低的危重患者,有文献建议抗 Xa 维持在治疗区间的下限,可以减少不良事件<sup>[26]</sup>。所以抗 Xa 还可以灵活的在治疗范围内个体化的调整。

另外,蓝方声称卫健委室间质评的统计数据显示开展 APTT 的实验室远远多于开展抗 Xa 的实验室,所以认为 APTT 是肝素抗栓治疗监测的首选。这是概念混淆和误解。因为 APTT 是凝血因子缺乏筛查的首选试验和手术出血风险评估的常规试验,并不只用于肝素监测;而抗 Xa 试验几乎只用于肝素类和 FXa 抑制剂的监测,所以这种室间质评的数据比较对于争论谁是肝素治疗监测的首选几乎没有什么参考价值。诚然,目前国内抗 Xa 试验确实认知度低,开展实验室少,大多实验室不提供急查,但这正是我们要努力改变的现状,是我们的使命。《肝素类药物的临床监测专家共识》即将发布,国产抗 Xa 试剂也正陆续进入体外诊断试剂市场,所以抗 Xa 试验在实验室和临床的推广和认知必定会更加快速的发展。

总之,半个世纪的经验已经告诉我们。APTT 不能满足临床肝素抗栓治疗监测的需求,未来肝素抗栓治疗监测的王者和首选一定是抗 Xa 试验,这是实验室和临床发展的必然选择!

#### 红方三辩:凌莉琴

针对 2024 年这个抗 Xa 和 APTT 监测肝素治疗的研究<sup>[25]</sup>,给各位老师强调一下,这是 2024 年最新的研究,但它不是直接对比抗 Xa 指导和 APTT 指导的患者。这里实际上指的是抗 Xa 和 APTT 不符时,患者出血风险增加。那么 APTT 和抗 Xa 为什么不符?从刚刚的辩论内容来看,是因为 APTT 影响因素多,检测结果不一定反映肝素抗凝的效果,所以容易出现和抗 Xa 不符的情况,在经验不足的情况下,对于危重患者 UFH 抗凝,APTT 结果的解读一定比抗 Xa 更加困难,两者同时监测时,也会干扰经验不足的老师对患者情况的判断,所以有可能导致错误的肝素调整方案,最终导致出血风险的增加。

#### 蓝方四辩:李传保

对于抗 Xa,我也觉得很好。但是在用的时候,就会有许多的问题。首先,抗 Xa 指南上写的很明确,采血后要一个小时之内送到实验室检测。

当我们在监测重症患者抗凝时,重症患者标本送过来的时候,晚上没人怎么办?抗Xa是好东西,但是再好的东西,要有一个适应的一个场景。APTT刚才确实提过有很多的问题。指南也推荐使用经过抗Xa校准之后的APTT。可以不开抗Xa项目,但是买一盒经抗Xa校准的APTT,它的实用性一定是最好的。

**主持人:张洋**

下面,现在就有请我们双方一辩做总结陈词。蓝方一辩先开始。

**蓝方一辩:宋鉴清**

APTT试验用于监测肝素的抗凝效果有半个世纪大量的循证医学数据的积累,实验价格更加经济,监测方法方便快捷,临床医生有良好的使用习惯和使用体验,所以APTT依然在UFH监测中起到关键的作用。孙子兵法有云:不谋万世者,不足谋一时;不谋全局者,不足谋一域。大医之道讲究均衡、对全局把控,在出凝血疾病诊治中更是如此。APTT产品多样化,适用于不同临床场景。随着自主品牌入场,针对临床的需求,相信会加大研发力度,APTT会更加精准。所以APTT在肝素监测领域留下了浓墨重彩的一笔,且今后依然会占有一席之地。老树开新花,联合活化凝血酶时间(ACT)、抗Xa等监测手段,一定会打造一支肝素监测战场的“重装合成旅”,所以APTT在肝素监测中不可或缺。

**红方一辩:周静**

首先从方法学上面来讲,APTT确实是整个内源性凝血途径中的一个监测,这是它的优势,但也是它的劣势,因为监测的整个凝血途径,自然受影响因素就随之增多。更糟糕的是,APTT的影响因素会导致结果难以解读,APTT延长既可能是出血倾向比如血友病,也可能是血栓倾向比如狼疮抗凝物的影响。抗Xa则相反,它针对的就是一个非常精准的靶点,所以相对来讲受影响因素更少。为数不多的影响因素比如黄疸溶血,对抗Xa的影响是可判断的,不会增加结果解读的困难性。

第二,相对于APTT而言,抗Xa与肝素的剂量的相关性更好。这也是美国病理学家协会以及其他指南要求在使用APTT监测UFH时,需要以抗Xa为标准对APTT进行标定的原因。由此可见APTT不是不可以用,而是要在金标准对其进行标定后使用。如果说金标准抗Xa都不足以成为UFH监测的最佳方案,难道由它标定的APTT还能用吗?

正是以上理由,2014年以后看到多个权威指南

开始推荐抗Xa用于UFH监测。指南的形成一定是综合考虑多种因素,包括循证学证据、适用性、临床医生使用习惯等。抗Xa的推荐不仅仅是我们今天四位老师的意见,其实也是国内外相关领域多个专家在一起讨论后得到的最终意见。

此外,既然有这样一个好的检测方式,为什么还有临床老师不知道呢?临床科室开展的少,正是我们在座的各位同道共同努力的方向。综上,抗Xa是未来可期的,一定是像张李涛老师讲的一样,火车终是滚滚向前的!

**主持人:张洋**

APTT作为经典方法历久弥新,抗Xa作为新秀方兴未艾,两种方法各具特色,都体现了凝血监测领域与时俱进的发展。正如此次辩论展现的那样,在追求精准医疗的今天,临床医生需要在个体化诊疗的基础上,灵活选择监测手段,必要时更可采取联合监测的策略。这不仅反映了现代医学多元并存的特点,更展现了血栓止血领域不断探索和创新的精神。随着检验技术的不断进步,相信这两种监测方法都将在各自优势的基础上不断完善,扬长避短,为患者提供更精准、更优质的临床诊疗服务。正如杨仁池主任说的那样:不老传奇尚未老,凝血终结非终结。

**主持人:许俊堂**

本次辩论大赛即将圆满结束,现在有请颁奖嘉宾上海交通大学医学院附属瑞金医院王学锋教授,武汉亚心总医院张真路教授,首都医科大学附属北京安贞医院袁慧教授,首都医科大学附属北京安贞医院孙艺红教授为幸运观众颁奖给获奖观众颁奖并一起合影,最后感谢大家积极参与本次辩论大赛,本次大赛圆满结束,我们下次再会!

**作者贡献声明** 所有作者均参与论文撰写和讨论;宋鉴清、周静、周洲负责审阅定稿并监督

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

- [1] Basu D, Gallus A, Hirsh J, et al. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time[J]. N Engl J Med, 1972, 287(7):324-327.
- [2] Finley A, Greenberg C. Review article: heparin sensitivity and resistance: management during cardiopulmonary bypass [J]. Anesth Analg, 2013, 116(6):1210-1222.
- [3] 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.
- [4] Garcia D A, Baglin T P, Weitz J I, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012,141(2 Suppl):e24S-e43S.
- [5] Olson J D, Arkin C F, BRANDT J T, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1998,122(9):782-798.
- [6] Marlar R A, Clement B, Gausman J. Activated partial thromboplastin time monitoring of unfractionated heparin therapy: issues and recommendations[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017,43(3):253-260.
- [7] Hull R D, Raskob G E, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal - vein thrombosis [J]. *N Engl J Med*, 1986,315(18):1109-1114.
- [8] Kearon C, Akl E A, Comerota A J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012,141(2 Suppl):e419S-e496S.
- [9] Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) [J]. *Eur Heart J*, 2020,41(4):543-603.
- [10] Rizk E, Wilson A D, Murillo M U, et al. Comparison of Antifactor Xa and Activated Partial Thromboplastin Time Monitoring for Heparin Dosing in Vascular Surgery Patients: A Single-Center Retrospective Study [J]. *Ther Drug Monit*, 2018,40(1):151-155.
- [11] Gouin-thibault I, Mansour A, Hardy M, et al. Management of Therapeutic-intensity Unfractionated Heparin: A Narrative Review on Critical Points [J]. *TH Open*, 2024, 8(3):e297-e307.
- [12] Safani M, Appleby S, chiu R, et al. Application of anti-Xa assay in monitoring unfractionated heparin therapy in contemporary antithrombotic management [J]. *Expert Rev Hematol*, 2023,16(1):1-8.
- [13] Helms J, Frere C, thiele T, et al. Anticoagulation in adult patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: guidance from the Scientific and Standardization Committees on Perioperative and Critical Care Haemostasis and Thrombosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis [J]. *J Thromb Haemost*, 2023,21(2):373-396.
- [14] Memichael A, Ryerson L M, Ratano D, et al. 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines [J]. *ASAIO J*, 2022,68(3):303-310.
- [15] Barnes G D, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020,50(1):72-81.
- [16] Kitchen S, Gray E, Mackie I, et al. Measurement of non-coumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology [J]. *Br J Haematol*, 2014,166(6):830-841.
- [17] Baglin T, Barrowcliffe T W, Cohen A, et al. Guidelines on the use and monitoring of heparin [J]. *Br J Haematol*, 2006,133(1):19-34.
- [18] Monagle P, Chan A, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [J]. *Chest*, 2004,126(3 Suppl):645S-687S.
- [19] Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [J]. *Chest*, 2004,126(3 Suppl):188S-203S.
- [20] Belk K W, Laposat A M, Craver C. A comparison of red blood cell transfusion utilization between anti-activated factor X and activated partial thromboplastin monitoring in patients receiving unfractionated heparin [J]. *J Thromb Haemost*, 2016,14(11):2148-2157.
- [21] Willem S A, Roeleveld P P, Labarina S S, et al. Anti-Xa versus time-guided anticoagulation strategies in extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Perfusion*, 2021,36(5):501-512.
- [22] Dingus S J, Smith A R, Dager W E, et al. Comparison of Managing Factor Xa Inhibitor to Unfractionated Heparin Transitions by aPTT Versus a Treatment Guideline Utilizing Heparin Anti-Xa Levels [J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(12):1289-1298.
- [23] Haftmann R J, Pined A E M, Hal B A, et al. Comparison of Time Within Therapeutic Range Using Anti-Factor Xa Versus Activated Partial Thromboplastin Time Monitoring of Unfractionated Heparin in Children [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2023,28(3):228-234.
- [24] Kulig C E, Schomer K J, Black H B, et al. Activated Partial Thromboplastin Time Versus Anti-Factor Xa Monitoring of Heparin Anticoagulation in Adult Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients [J]. *ASAIO J*, 2021,67(4):411-415.
- [25] Halawi H, Sabawi M M, Rizk E, et al. Bleeding outcomes in critically ill patients on heparin with discordant aPTT and anti-Xa activity [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2024
- [26] Zehnder J, Price E, Jin J. Controversies in heparin monitoring [J]. *Am J Hematol*, 2012,87 Suppl 1:S137-140.

(收稿日期:2024-12-04)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)