

抗 Xa 活性检测在抗凝治疗中的临床应用现状与前景

邸 平，李绵洋

解放军总医院第一医学中心检验科，北京 100853

通信作者：李绵洋 电话：010-66937772，E-mail：limianyang301@163.com

【摘要】随着检测技术的进步，临床中各种疾病伴随血栓的检出率越来越高。普通肝素和低分子量肝素是目前临床应用较多的注射用抗凝剂，其中普通肝素的半衰期短、无肾毒性、有拮抗剂；低分子量肝素半衰期较长，需在一些特殊人群如儿童、孕妇、老人中进行监测。口服抗凝剂中，除华法林等传统药物外，靶向活化凝血因子Xa的抗凝药物如利伐沙班亦越来越多地应用于临床。既往采用活化部分凝血活酶时间对普通肝素进行监测，而对低分子量肝素、新型抗Xa类药物监测手段和监测意识不强。随着人们对抗凝治疗认识的不断深入，抗Xa活性检测作为一种新的抗凝监测手段，临床应用越来越广泛，但目前检测结果很难与临床表现相关联，未来仍需大型随机对照试验加以验证。

【关键词】抗Xa活性检测；肝素；低分子量肝素；活化部分凝血活酶时间；抗凝

【中图分类号】R446.1 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2021)04-0456-04

DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0424

Status and Prospect of Clinical Application of the Evaluation of Anti-Xa Activity in Anticoagulant Therapy

DI Ping, LI Mianyang

Department of Laboratory, First Medical Center, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: LI Mianyang Tel: 86-10-66937772, E-mail: limianyang301@163.com

【Abstract】With the progress of detection technology, the incidence rate of thrombosis in various diseases is increasing. Unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparin (LMWH) are commonly used anticoagulants in the clinic. UFH has a short half-life, no nephrotoxicity, and antagonists. LMWH has a long half-life, and only needs to be monitored in some special persons, such as children, pregnant women, and the elderly people. At present, among oral anticoagulants, in addition to warfarin and other traditional oral anticoagulants, there are also many anticoagulants targeting factor Xa, such as rivaroxaban. More and more attention has been paid to the monitoring of anticoagulant therapy. Activated partial thromboplastin time was used to monitor heparin in the past, but LMWH and new anti-Xa anticoagulants are not well monitored. With the deepening understanding of anticoagulant therapy, anti-Xa as a monitoring means can be used to monitor anti-Xa drugs, and the scope of use is wider and wider. However, due to the lack of large-scale randomized controlled trials, it is difficult to correlate anti-Xa activity with clinical manifestations.

【Key words】anti-Xa activity detection; heparin; low molecular weight heparin; activated partial thromboplastin time; anticoagulation

Funding: National Key Research and Development Program of China (2018YFC2000201)

Med J PUMCH, 2021, 12(4):456-459

基金项目：国家重点研发计划（2018YFC2000201）

引用本文：邸平，李绵洋. 抗Xa活性检测在抗凝治疗中的临床应用现状与前景 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12 (4): 456-459. doi: 10.12290/xhyxzz.2021-0424.

1 抗Xa活性检测的原理及其特点

抗Xa活性检测是一种功能试验，主要用于监测抗Xa类药物的抗凝效果，如普通肝素、低分子量肝素、直接Xa抑制剂（如利伐沙班）等。其原理是将待测标本与试剂中的过量Xa因子共同孵育，待测标本中的抗Xa类药物将灭活试剂中的Xa，然后以相对应的Xa类药物为定标品，再通过发色底物或凝固时间计算剩余的Xa因子，进行抗Xa类药物定量，从而确定抗凝药物的抗凝效果（图1）^[1]。检测肝素的试剂分为加抗凝血酶（antithrombin, AT）和不加AT两种，因肝素是一种间接抗凝剂，通过增加体内AT活性发挥抗凝作用，故临床监测肝素一般推荐不加AT的试剂，以肝素与体内AT的结合反映标本中肝素的抗凝效果^[2]。

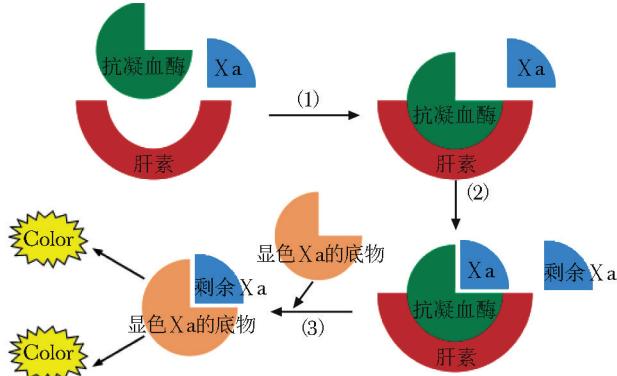


图1 抗Xa活性检测原理^[1]

抗Xa活性检测属于药物检测，故需考虑药物在体内的药代动力学特点。普通肝素一般用药3~6 h后体内达到药物峰浓度，12~16 h为药物谷浓度。美国胸科医师协会建议，对于深静脉血栓（deep vein thrombosis, DVT）的治疗，普通肝素用药4 h后应行抗Xa活性检测，抗Xa水平正常范围为0.3~0.7 kU/L；皮下注射低分子量肝素4 h后同样应行抗Xa活性检测（若每天给药2次，依诺肝素或那曲肝素抗Xa水平正常范围为0.6~1.0 kU/L；若每天给药1次，依诺肝素抗Xa水平应>1.0 kU/L，那曲肝素应为1.3 kU/L，达肝素应为1.05 kU/L，亭扎肝素应为0.85 kU/L）^[3]。临床中可根据抗Xa水平，酌情进行药物剂量的调整。

2 抗Xa可监测的抗凝药物

抗Xa可监测普通肝素、低分子量肝素和利伐沙

班。普通肝素是一种带负电的黏多糖，通过高亲和力五糖序列与AT结合，从而改变AT的分子构象并将其转化为多种凝血蛋白的快速抑制剂，尤其是凝血因子Ⅱa和Xa。普通肝素对Ⅱa和Xa的抑制比例为1:1，低分子量肝素为1:2~1:4^[4]。普通肝素的药效并不可预测，主要由于其进入血液后，带负电荷的普通肝素分子与带正电荷的非特异性血浆蛋白相互结合，而在危重症、急性感染、炎症性疾病或接受大手术的患者中，普通肝素会结合急性期升高的蛋白质尤其是凝血因子Ⅷ，从而导致游离的肝素分子较少^[5]。相比之下，低分子量肝素具有更长的半衰期和更少的血浆蛋白结合以及可预测的注射后药物水平^[6]。利伐沙班则通过直接抑制凝血因子Xa发挥抗凝作用，是一种临床应用越来越广泛的新型抗凝药物。

既往30年中，随着抗Xa类药物（包括低分子量肝素、黄达肝素钠和利伐沙班）的批准上市，血栓的预防和治疗用药选择不断拓展，但普通肝素仍然是使用最广泛的抗凝剂，广泛应用于血液透析、经皮腔内血管成形术、体外循环技术以及住院危重患者的血栓预防。

2.1 抗Xa监测普通肝素

活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT）与血浆肝素浓度具有剂量线性关系^[7]，但最初APTT主要用于血友病筛查，而非肝素监测，其在凝血因子缺乏或狼疮抗凝物存在的情况下延长。此外，凝血酶对肝素-AT较对凝血因子Xa敏感，且对低分子量肝素不敏感，故普通肝素可延长APTT，而低分子量肝素延长APTT的作用有限^[8]。

抗Xa活性检测是一种特异性的肝素监测方法。研究发现，当抗Xa水平为0.3 kU/L时，APTT结果为47~108 s^[9]，进入APTT治疗窗的患者，抗Xa与鱼精蛋白滴定分析试验结果往往低于治疗窗。由于APTT与血浆肝素浓度的剂量依赖关系较差，故对于不同的实验室应采用抗Xa活性检测对APTT进行校正，使APTT的监测范围匹配抗Xa水平（0.3~0.7 kU/L）^[10]。值得说明的是，由于不同仪器、不同试剂对不同患者肝素的检测灵敏度差异较大，血浆中高蛋白水平、低AT水平、狼疮抗凝物消耗性凝血障碍、肝衰竭等均可影响APTT，导致APTT与抗Xa的相关性仅为25%~66%^[11]。

虽然抗Xa并未完全标准化，但抗Xa活性检测对肝素的监测结果比APTT更为可靠。在不同实验室采

用抗Xa进行肝素监测基本可得到相同的结果，而APTT则不然。

对于普通肝素而言，抗Xa活性检测无须进行本地仪器或试剂校准，在全球范围内肝素治疗DVT的抗Xa水平正常范围为0.3~0.7 kU/L^[12]。尽管大规模的随机对照试验并未将抗Xa活性检测与临床结果相关联，但目前认为对于急性心肌梗死、肝素抵抗、抗磷脂综合征以及临床重症患者，其仍是最佳的肝素监测方法。

与APTT监测相比，抗Xa监测的肝素抵抗患者接受低剂量普通肝素治疗时静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism, VTE）的复发率显著降低^[13]。抗磷脂综合征患者具有较长的APTT基线值，会导致APTT对于肝素抗凝效果的错误评估，而抗Xa活性检测可准确反映肝素的抗凝效果。Arachchillage等^[14]发现，在<1岁的儿童中，APTT和抗Xa用于监测肝素的相符率仅为32.4%，低于1~15岁（66%）和成人（52%）；且2/3的患者虽然抗Xa水平在治疗范围内，但其APTT高于治疗范围。虽然目前缺少更多的临床证据，但抗Xa活性检测可能是<1岁儿童更为特异的肝素监测方法。当然，对于危重症成人患者而言，抗Xa监测普通肝素也可能优于APTT，但仍需大规模临床随机对照试验加以验证。

2.2 抗Xa监测低分子量肝素

大多数患者接受低分子量肝素治疗无须实验室监测。Alhenc-Gelas等^[15]研究发现，根据抗Xa活性检测结果指导DVT药物剂量调整缺乏临床益处。但儿童、高龄（年龄>85岁）、极端体质量(<40 kg或>144 kg)、慢性肾病（肌酐清除率15~30 mL/min）、妊娠（特别是有机械心脏瓣膜者）患者建议治疗期间进行抗Xa活性监测，且应在血浆水平达到峰值时测量（即皮下注射后3~4 h，妊娠期间用药4~6 h）。以依诺肝素为例，若每天给药2次，建议抗Xa水平正常范围为0.5~1.2 kU/L；若每天给药1次，正常范围为1.0~2.0 kU/L。值得注意的是，与普通肝素

抗Xa监测不同，上述范围并非基于前瞻性数据，若结果超出建议的目标范围，目前的指南亦未给出安全调整剂量^[16]。抗Xa监测对于应用低分子量肝素治疗的妊娠高血压患者尤为重要，抗Xa峰值水平低于正常甚至处于较低水平时，发生心脏瓣膜血栓和心脏栓塞事件的概率较高，且随着抗Xa水平的升高，患者出血风险增加。抗Xa测定低分子量肝素水平与肌酐清除率高度相关。多次依诺肝素治疗会导致其在肾功能不全患者体内蓄积，出血风险增加^[17]。

2.3 抗Xa监测利伐沙班

利伐沙班是一种直接抑制凝血因子Xa的口服抗凝剂，已被美国食品药品监督管理局批准用于预防房颤、手术患者的血栓形成以及VTE治疗。对利伐沙班的监测应按需进行，特定情况下（例如肾功能不全、用药依从性评估、围术期、怀疑过量、高龄和极端体质量）监测是必要的。但目前尚未确定利伐沙班的治疗参考范围，仅依据不同剂量在临床试验中观察峰值和谷值水平^[16~17]（表1）。

3 抗凝药物的实验室监测指征

随着抗凝治疗临床研究的逐渐深入以及药物靶点的单一化，抗凝药物的安全性有了明显改善，但由于临床情况复杂，患者个体差异大，在临床实践中，尚无哪种抗凝药物完全无须监测，区别在于普通肝素需常规监测，而低分子量肝素、利伐沙班仅在特殊情况下需进行监测（表2）。

4 小结与展望

抗Xa活性检测目前作为检测抗Xa类药物的金标准，已经逐渐被国内临床医生所接受，但由于缺乏大规模随机对照研究，检测结果很难与临床表现相关联；此外，我国针对普通肝素、低分子量肝素的抗Xa活性检测至今尚无正常值参考范围。低分子量肝

表1 利伐沙班临床适应证及抗Xa监测范围^[18]

适应证	剂量	谷值（范围），μg/L	峰值（范围），μg/L
全髋关节置换术后VTE预防	10 mg, 1次/d	8 (1~38)	125 (91~196)
DVT治疗	20 mg, 1次/d	26 (6~87)	270 (189~419)
非瓣膜性房颤（肌酐清除率≥50 mL/min）	20 mg, 1次/d	44 (12~137)	249 (184~343)
非瓣膜性房颤（肌酐清除率30~49 mL/min）	15 mg, 1次/d	57 (18~136)	229 (178~313)
急性冠脉综合征的二级预防	2.5 mg, 2次/d	17 (6~37)	46 (28~70)

VTE：静脉血栓栓塞症；DVT：深静脉血栓

表 2 抗凝药物监测指征及监测项目

抗凝药物	监测指征	监测项目
普通肝素	常规监测	APTT、ACT、抗Xa
低分子量肝素	妊娠期、严重肾功能不全、严重出血风险、肥胖或体质量过低等	抗Xa
利伐沙班	有影响药物代谢的因素，如肾肝功能不全、肥胖或体质量过低、胃肠道吸收不良等	抗Xa、PT

APTT：活化部分凝血活酶时间；ACT：激活凝血时间；PT：凝血酶原时间

素、新型抗凝药物在特定情况下均需密切监测，防止用药不足和用药过量的个体化抗凝是临床迫切需要解决的重要问题。相信随着我国临床研究的不断深入，此类问题将在不久后迎刃而解。

作者贡献：邸平负责查阅文献，撰写初稿；李绵洋负责文章构思，提出修改意见。

利益冲突：无

参 考 文 献

- [1] 滕媛, 李勇男, 楼松, 等. 抗Xa活性在普通肝素抗凝监测中应用的研究进展 [J]. 中国体外循环杂志, 2018, 16: 248-251.
- [2] Kovács B, Bereczky Z, Selmeczi A, et al. Progressive chromogenic anti-factor Xa assay and its use in the classification of antithrombin deficiencies [J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52: 1797-1806.
- [3] David A, Trevor P, Jeffrey I, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2018, 141: e24S-e43S.
- [4] Khan F, Tritschler T, Kahn SR, et al. Venous thromboembolism [J]. Lancet, 2021, 398: 64-77.
- [5] Mulloy B, Hogwood J, Gray E, et al. Pharmacology of Heparin and Related Drugs [J]. Pharmacol Rev, 2016, 68: 76-141.
- [6] Hannah L, Leah M, Majed A, et al. Updates in Anticoagulation Therapy Monitoring [J]. Blood, 1992, 79: 1-17.
- [7] Van Cott EM, Roberts AJ, Dager WE. Laboratory Monitoring of Parenteral Direct Thrombin Inhibitors [J]. Semin Thromb Hemost, 2017, 43: 270-276.
- [8] Zhang N, Lou W, Ji F, et al. Low molecular weight heparin and cancer survival: clinical trials and experimental mechanisms [J]. Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142: 1807-1816.
- [9] Bates S, Weitz J, Johnston M, et al. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin [J]. Arch Intern Med, 2001, 161: 385-391.
- [10] Byun JH, Jang IS, Kim JW, et al. Establishing the heparin therapeutic range using aPTT and anti-Xa measurements for monitoring unfractionated heparin therapy [J]. Blood Res, 2016, 51: 171-174.
- [11] Kumano O, Akatsuchi K, Amiral J, et al. Updates on Anti-coagulation and Laboratory Tools for Therapy Monitoring of Heparin, Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants [J]. Biomedicines, 2021, 9: 264-269.
- [12] Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa levels versus activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin [J]. Pharmacotherapy, 2012, 32: 546-558.
- [13] Tan J, Ning T, Zhang W, et al. Heparin locks with low and high concentration in haemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis [J]. Int J Nurs Pract, 2021, 27: e12907.
- [14] Arachchillage D, Kamani F, Deplano S, et al. Should we abandon the aPTT for monitoring unfractionated heparin? [J]. Thromb Res, 2017, 8: 157-161.
- [15] Alhenc-Gelas M, Jestin-Le Guenec C, Vitoux JF, et al. Adjusted versus fixed doses of the low-molecular weight heparin fragmin in the treatment of deep vein thrombosis. Fragmin-Study Group [J]. Thromb Haemost, 1994, 71: 698-702.
- [16] Bates S, Greer I, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141: e691S-e736S.
- [17] Wong SS, Lau WY, Ng ML, et al. Low-molecular weight heparin infusion as anticoagulation for haemodialysis [J]. Clin Kidney, 2016, 9: 630-635.
- [18] Meyer MS, Geneviève C, Theodore ES, et al. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review [J]. Thromb J, 2013, 11: 11.

(收稿: 2021-05-25 录用: 2021-07-08)

(本文编辑: 李 娜)