

· 指南与共识 ·

肝素类药物临床监测专家共识

中国研究型医院学会血栓与止血专委会 中国老年医学学会检验分会

通信作者:周洲,中国医学科学院阜外医院实验诊断中心,北京 100037,Email:fwcomd@126.com;许俊堂,北京大学人民医院心内科,北京 100044,Email:xujuntang@hotmail.com;宋鉴清,中国医科大学附属第一医院检验科,沈阳 110179,Email:songlisw@yeah.net

【摘要】 肝素类药物是防治血栓栓塞性疾病常用的抗凝药物,该类药物的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。本专家共识参考国内外相关文献,充分考虑肝素类药物应用的现状和进展,组织抗栓领域相关的检验和临床专家,对肝素类药物的适应证、剂量、监测等方面进行了充分讨论,特别是明确了抗 Xa 活性等实验室指标的临床应用方法,并形成专家推荐意见,以期推进肝素类药物的安全、有效使用,及实验室监测的标准化。

【关键词】 肝素; 抗凝监测; 抗 Xa 活性; 血栓形成; 出血

Expert consensus on clinical monitoring of heparin drugs

Chinese Society on Thrombosis and Hemostasis, Laboratory Sciences Devision of Chinese Geriatrics Society

Corresponding author: Zhou Zhou, Department of Laboratory Medicine, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China, Email: fwcomd@126.com; Xu Juntang, Department of Cardiology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China, Email: xujuntang@hotmail.com; Song Jianqing, Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110179, China, Email: songlisw@yeah.net

【Abstract】 Heparin drugs are commonly used anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolic diseases, and correct use and reasonable monitoring are particularly important to ensure the safety and effectiveness of this treatment. This expert consensus refers to the relevant literature at home and abroad, fully considering the current situation and progress in the application of heparins, and organizes relevant laboratory and clinical experts in the field of antithrombosis, to fully discusses the indications, doses, monitoring and other aspects of heparin drugs, especially to clarify the clinical application methods of laboratory parameters such as anti- Xa activity, and to forms the expert recommendations, in order to promote the safe and effective use of drugs and the standardization of laboratory monitoring.

【Key words】 Heparins; Anticoagulation monitoring; Anti- Xa activity; Thrombosis; Bleeding

肝素类药物主要包括普通肝素(unfractionated heparin, UFH)、低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)、磺达肝癸钠等。普通肝素剂量反应关系难以精准预测、抗凝效果与安全性在个体内和个体间均存在差异,用药过量(抗凝过度)存在

出血风险、用量不足(抗凝不足)又无法有效抑制血栓形成,所以普通肝素使用时需要对抗凝效果进行监测;LMWH 和磺达肝癸钠虽然常规使用无须监测,但在特殊人群或者特殊临床情况下需要监测抗 Xa 活性,以保证其抗栓的效果和安全性。

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20250418-00238

收稿日期 2025-04-18 本文编辑 唐栋

引用本文:中国研究型医院学会血栓与止血专委会,中国老年医学学会检验分会. 肝素类药物临床监测专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2025, 48(8): 962-978. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20250418-00238.



肝素类药物使用的监测方法有活化凝血时间(activated clotting time, ACT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、抗 Xa 活性(anti-Xa activity)、黏弹性试验等。APTT 与 ACT 是监测 UFH 抗凝效果的传统指标,不同的 APTT 试剂结果差异较大,且 APTT 检测易受凝血因子缺乏、狼疮抗凝物存在等因素影响,造成检测结果的假阳性或假阴性。抗 Xa 活性用于监测肝素类药物更为直接,特异性更强,不受凝血因子缺乏、狼疮抗凝物等的干扰。样本应及时检测,避免溶血、脂血,否则会造成检测结果假性减低。中国研究型医院学会血栓与止血专业委员会联合中国老年医学学会检验分会组织领域内相关专家,共同起草了《肝素类药物临床监测专家共识》,以期解决目前临床面临的关键问题,为肝素类药物的合理应用提供参考。

制定过程:本共识由来自全国相关领域的多学科专家历经 12 个月、6 轮共同讨论制定。专家委员会讨论了共识题目、需要解决的问题、证据检索以及推荐意见分级等,并对有争议的问题进行讨论改进,逐一调整和反馈。

证据检索与推荐意见分级:在制定推荐意见时,专家委员会使用了基于所有可用数据的循证方法,分别在 PubMed、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库(维普)、万方全文数据库中检索了相关文献,检索的文献类型包括指南与共识、随机对照试验、荟萃分析、描述性研究、队列研究和综述等。专家委员会对推荐意见进行了以下分级(表 1):(1)强推荐;(2)中等推荐;(3)弱推荐。

表 1 专家共识推荐意见分级表

推荐意见	证据等级	说明
强推荐	高质量证据	专家一致同意(支持意见>90%)
中等推荐	中等质量证据	专家一致同意(支持意见>90%)
弱推荐	低质量证据	专家基本同意(支持意见 60%~90%)

一、肝素类药物

自 1916 年 Jay McLean 首次发现 UFH 以来,UFH 已经成为全球使用最广泛的抗凝剂^[1]。随着 UFH 的广泛应用,UFH 引起的出血、肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)、对骨代谢的不良影响和过敏反应也逐渐引起重视^[2],因此,LMWH、磺达肝癸钠等使用更为方便和安全的肝素类药物应运而生^[3]。

(一)分类与机制

1. UFH:UFH 是一种从猪肠或牛肺中提纯的硫酸化糖胺聚糖混合物,相对分子质量为 3 000~30 000,具体数值因制备方法或来源而异^[4]。UFH 主要由肥大细胞的高尔基体合成,这些细胞在肝脏、肠道和肺部中含量丰富^[5]。UFH 结构主要包括能特异性结合抗凝血酶(antithrombin, AT)的戊糖序列以及能结合肝素辅因子 II (heparin cofactor II)和血小板因子 4(platelet factor 4, PF4)的二糖三硫酸盐^[5]。AT 是凝血酶(IIa)、因子 Xa 及因子 IXa、XIa、XIIa 等丝氨酸蛋白酶的抑制剂,在没有 UFH 存在的情况下,AT 对 IIa 的抑制作用较弱,但当 AT 与 UFH 结合后,AT 对 IIa 的抑制作用可加强千倍以上^[6]。此外,UFH 还可与肝素辅因子 II 和 IIa 形成三元复合物促进 IIa 的水解失活,并增强组织因子途径抑制物对因子 VIIa 和 Xa 的抑制作用^[7-8]。UFH 可被网状内皮细胞系统清除和降解,少量 UFH 经肾脏排泄。

2. LMWH:LMWH 是 UFH 被解聚后产生的短聚糖链化合物(相对分子质量 3 000~6 500)。LMWH 对 IIa 的直接抑制活性降低,主要保留对因子 Xa 的抑制作用,其抗 Xa 与抗 IIa 活性的比率大是 2:1~4:1^[9]。与 UFH 相比,LMWH 与巨噬细胞、内皮细胞、血小板、成骨细胞和 PF4 的非特异性结合较少,因此具有更长的半衰期、更可靠的量效反应、更高的生物利用度、更低的 HIT 和骨质疏松症风险^[10]。LMWH 主要经肾脏清除,肾功能不全患者的清除率可能会降低。

3. 磺达肝癸钠:磺达肝癸钠由人工合成,只包括戊糖序列,是间接的(AT 依赖性)因子 Xa 抑制剂,几乎没有直接抗 IIa 活性^[10]。磺达肝癸钠的抗凝效果与 LMWH 相似,但其出血发生率更低^[11]。磺达肝癸钠仅经肾脏清除,因此在肾功能损害患者应用上受到限制^[12]。

(二)肝素类药物监测的必要性

UFH 是带大量负电荷的大分子,不易透过生物膜,不能从肠道吸收,故需注射用药,常采用静脉注射或皮下注射。UFH 皮下注射 20~60 min 内起效,当血浆浓度达到 0.1~1.0 U/ml 时,UFH 可通过 AT 使因子 IIa 和 Xa 的活性很快受到抑制,当血浆浓度达到 5 IU/ml 以上时,UFH 还可通过肝素辅因子 II 抑制凝血酶活性。UFH 的药代动力学因血浆蛋白质结合能力不同呈现较大个体差异。UFH 抗凝活性的半衰期与用药剂量密切相关,静脉注射 100、400、800 IU/kg,抗凝活性半衰期依次为 1、



2.5 和 5 h。肝肾功能障碍的患者,半衰期明显延长^[13]。因为 UFH 抗凝作用强,且起效个体化差异大,存在出血风险,故需对其进行监测。与 UFH 不同,LMWH 和磺达肝癸钠有更长的半衰期,主要通过肾脏排泄,对于肾功能异常、肥胖等患者仍需谨慎管理。

二、肝素类药物监测的实验室指标与评价

(一)一般监测

1. 血液动力学:血压、心率、组织灌注(血氧、血乳酸、尿量等)等血液动力学指标影响肝素类药物类型的选择,例如,血液动力学稳定的静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)住院患者以 LMWH 为治疗首选,血液动力学不稳定时,应使用 UFH^[14]。肝素类药物使用过程中发生出血事件的患者,需要根据血液动力学变化特点、出血来源和失血程度进行危险程度分级。

2. 大便隐血:出血是抗凝治疗常见并发症之一。肝素类药物最常见出血部位为消化道,大便隐血监测可早期发现消化道出血。

3. 血红蛋白:监测血红蛋白水平变化有助于评估患者出血风险、潜在出血的可能性及其严重程度^[15]。

4. 血小板计数:初始抗凝方案的选择与血小板计数密切相关。美国临床肿瘤学会不推荐血小板计数 $<50\times 10^9/L$ 的患者进行预防性抗凝^[16]。意大利成人血液病学组血栓和止血工作组推荐根据血小板计数调整抗凝剂量和方案,例如在使用 LMWH 治疗急性 VTE 时,若血小板计数 $>50\times 10^9/L$,使用完全治疗剂量;若血小板计数为 $30\times 10^9/L\sim 50\times 10^9/L$,则应使用 50% 的治疗剂量;若血小板计数 $<30\times 10^9/L$,则应考虑使用下腔静脉过滤器结合预防性剂量,并同时使用血小板输注治疗^[17]。此外,UFH 治疗期间应监测血小板计数的变化,以便及早识别 HIT。

5. 肾功能:肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl) $<30\text{ ml/min}$ 与经肾脏排泄的抗凝药物引起的出血风险增加有关^[15]。UFH 主要由网状内皮系统清除和代谢,治疗剂量下,肾功能不影响该药物的清除;LMWH 主要由肾脏清除,磺达肝癸钠则全部由肾脏清除^[18],因此,对 CrCl $<30\text{ ml/min}$ 的患者,建议避免使用磺达肝癸钠,可使用 UFH^[15]。

共识 1 肝素类药物使用前及使用过程中应监测的一般项目包括但不限于血液动力学、肾功能、血红蛋白、血小板计数以及大便隐血,以评估患者用药风险,确定用药类型及剂量(强推荐)。

(二)凝血监测

1. APTT: APTT 与治疗浓度的 UFH 具有较好的剂量反应性,是目前应用最普遍的 UFH 监测指标。然而,不同 APTT 试剂中的磷脂来源、激活剂种类、 Ca^{2+} 浓度及 pH 值等各不相同,导致 APTT 试剂对 UFH 的敏感度差异有统计学意义^[19]。截至目前,APTT 仍未建立起有效的标准化检测体系,尤其当使用 APTT 秒数监测和指导 UFH 治疗时,不同机构间无法使用统一的治疗目标范围。

基于上述 APTT 检测结果的变异性,APTT 比值(即检测的患者 APTT 与正常平均 APTT 的比值)开始作为 UFH 抗凝效果的衡量标准。20 世纪 70 年代的一项前瞻性研究首次报道,VTE 患者接受 UFH 治疗时,APTT 延长至正常对照的 1.5~2.5 倍可降低血栓复发风险^[20],此后,APTT 比值 1.5~2.5 被广泛接受,也作为经验性范围逐步应用至其他接受 UFH 抗凝治疗的疾病^[21]。然而,后续研究发现,这个范围并不适用于所有试剂和检测系统,即使同一样本,在不同系统、批次之间的 APTT 比值依然存在差异^[22]。为了改善系统间的一致性,美国病理学会和美国胸科医师学会建议通过直接测定 UFH 活性方法(如鱼精蛋白滴定或抗 Xa 活性检测)校正,确定适用于特定试剂的 APTT 治疗范围^[21, 23-24]。表 2 列举了 4 种 UFH 监测指标的推荐范围。

表 2 4 种 UFH 监测指标治疗目标范围

治疗剂量 UFH 监测	治疗目标范围
鱼精蛋白滴定	0.2~0.4 IU/ml
抗 Xa 活性	0.3~0.7 IU/ml
APTT 比值 ^a	1.5~2.5
APTT 时间	抗 Xa 活性校正的试剂特异性范围

注:^a检测的患者 APTT 与正常平均 APTT 的比值(至少 20 名健康人 APTT 的几何均数);UFH 为普通肝素;APTT 为活化部分凝血活酶时间

共识 2 应用 APTT 进行 UFH 治疗监测时,除了报告检测值,应同步报告 APTT 比值;有条件的实验室,宜建立抗 Xa 活性校正的 APTT 治疗范围(强推荐)。

2. 抗 Xa 活性:抗 Xa 活性在特定校准品定标后,可用于 UFH、LMWH、磺达肝癸钠或直接 Xa 抑制剂的监测。

相较于 APTT,抗 Xa 活性在监测 UFH 时具有以下优点:(1)抗 Xa 活性有目前统一推荐的 UFH 治疗目标范围(0.3~0.7 IU/ml)(表 2)^[21, 23, 25];(2)由于检测原理和方法学不同,其受到的检测前、中、后



影响因素少于 APTT 和 ACT(表 3)^[26]; (3)抗 Xa 活性的检测可溯源到 UFH 和 LMWH 国际标准化物质,标准化溯源体系较完善;最后,有研究报道使用抗 Xa 活性监测 UFH 治疗时,监测次数、剂量调整频率和整体治疗达标比例优于使用 APTT 监测方案^[27]。因此,部分抗凝管理指南推荐优先使用抗 Xa 活性进行 UFH 治疗监测^[28]。抗 Xa 活性也存在局限性:不同厂家的抗 Xa 活性检测对肝素类药物的反应性存在一定差异^[29-30];因为使用发色底物法检测,抗 Xa 活性可能会受到异常高脂血症、高胆红素血症及溶血等因素的干扰(表 3)^[26, 30];开展抗 Xa 活性检测的实验室数量和临床医生对抗 Xa 活性熟悉程度方面有待进一步的提升;目前尚缺乏中国人抗 Xa 活性治疗范围的高质量研究。

抗 Xa 活性和 APTT 在临床应用中各有优势,与单项监测相比,国际体外生命支持组织 2021 成

人和儿童抗凝治疗指南^[31]建议,在体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)患者中,应同时监测 APTT 和抗 Xa 活性以联合分析抗凝状态,评估是否存在抗凝不足或过量,以减少抗凝治疗并发症。表 4 描述了 APTT 与抗 Xa 活性联合检测结果分析的常见解释。

此外,抗 Xa 活性的另一优势在于可以监测 LMWH,而 APTT 及其他检测项目则不适用。通常情况下,LMWH 治疗无需监测,但在标准剂量或体重调整剂量不可靠的人群中,如儿童、妊娠、高龄(年龄>85 岁)、极端体重(<40 kg 或>144 kg)或 CrCl<50 ml/min 等特殊状况,使用抗 Xa 活性可为 LMWH 治疗提供参考,提高 LMWH 抗凝的安全性和有效性^[21]。如需监测,一般于 LMWH 给药后 4 h 采样检测抗 Xa 活性峰值,根据 LMWH 的种类和给药频率确定适当的目标范围(表 5)^[32]。抗 Xa 活性

表 3 常用 UFH 监测指标结果变异相关影响因素

监测指标	活化部分凝血活酶时间	抗 Xa 活性	活化凝血时间
患者疾病状态因素			
AT 缺乏	↓	↓	↓
急性时相反应蛋白升高(如 FⅧ、纤维蛋白原)	↓	—	↓
肝素结合蛋白升高(如炎症、感染、癌症)	↓	↓	↓
肾功能损伤(UFH 清除率下降)	↑	↑	↑
肝脏疾病(凝血因子生成减少)	↑	—	↑
消耗性凝血病(如 DIC)	↑	—	↑
狼疮抗凝物、凝血因子抑制物	↑	—	↑
凝血因子缺乏(如血友病)	↑	—	↑
低(体)温	—	—	↑
血小板减少(<50×10 ⁹ /L)	—	—	↑
分析前和分析中因素			
样本稀释	↑	↓	↑
样本抗凝比例不合适	↑	—	N/A
样本“死腔量”过多	↓	—	↓
样本放置时间过久	↑	↓	↑
样本离心时间过短或转速过低	↓	—	N/A
样本严重溶血、脂血、黄疸	—↑	↓	—
婴幼儿样本	↑	—	↑

注:AT 为抗凝血酶;FⅧ为凝血因子Ⅷ;DIC 为弥散性血管内凝血;N/A 为不适用;↑为升高;↓为降低;“—”为无变化

表 4 肝素监测活化部分凝血活酶时间与抗 Xa 活性结果联合分析

抗 Xa 活性	活化部分凝血活酶时间		
	<50 s	50~80 s	>80 s
>0.7 IU/ml	使用低分子肝素:直接 Xa 抑制剂类药物残留;检测错误,建议复查	高凝状态:肝素抵抗;建议复查	抗凝过度,降低剂量
0.3~0.7 IU/ml	高凝状态	抗凝剂量不变	复查活化部分凝血活酶时间,仍然高则考虑补充新鲜冰冻血浆
<0.3 IU/ml	抗凝不足,增加剂量	抗凝不足,增加剂量	凝血因子缺乏,可补充新鲜冰冻血浆



的监测时机均为用药后 4 h 监测峰值水平。

共识 3 有条件的实验室应开展抗 Xa 活性用于监测肝素类药物抗凝治疗监测,有助于提高抗凝治疗有效性和安全性。在解释抗 Xa 活性结果时,应综合考虑临床状况、潜在影响因素,必要时同时检测 APTT 和其他凝血指标(中等推荐)。

3.ACT:ACT 可快速检测中、高浓度肝素化样本(需特定试剂盒),是体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)抗凝监测的首选指标。《2021 版中国体外循环专业技术标准》要求 CPB 期间按工作规程定时检测 ACT,并据此追加相应剂量 UFH 以达到肝素化要求;CPB 结束后可测定 ACT 和/或 UFH-鱼精蛋白滴定以确认对 UFH 的中和状态^[33]。其次,ACT 还可用于体外膜肺氧合(Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO)、介入手术、血液净化等需频繁且快速获取监测结果的场景。不同于抗 Xa 活性和血浆 APTT,ACT 检测的是全血样本,所受影响因素和临床场景更加多样(表 3),如低(体)温、血小板减少等^[26];不同试剂采用激活剂混合物组分差异,导致不同检测系统间的结果亦存在差异。因此,ACT 与抗 Xa 活性、APTT 之间相关性较差,也常出现难以解释甚至矛盾的结果^[34-35]。综上,在对根据 ACT 结果调整肝素类药物剂量时,应充分考虑潜在影响因素,必要时增加抗 Xa 活性、APTT 等检测项目,协助判断。

共识 4 ACT 仅适用于特定情况下的高浓度肝素化监测、床旁监测(频繁且需快速得到结果)、抗 Xa 活性或 APTT 检测无法及时获得等临床场景,必要时,可结合多种凝血指标综合判断(强烈推荐)。

(三)其他

1. 整体凝血试验:整体凝血试验(global coagulation test)主要包括黏弹性试验、凝血酶生成试验(thrombin generation assay, TGA)等。相较于传统血浆凝血试验,整体试验可更快速(若在床旁检测)、全面地展示患者凝血功能状态,在肝素类药物监测中的应用已有报道^[36]。

(1)黏弹性试验:常见的黏弹性试验包括血栓弹力图(thrombelastography, TEG)、旋转式血栓弹力图(rotary thromboelastogram, ROTEM)、凝血与血小板功能分析仪。

通过比较含与不含肝素酶的 TEG 的 R 值(肝素酶对比试验),可判断样本中是否存在 UFH 及 UFH 的大致剂量^[37];通过比较两者的 K 值和 α 角,对低剂量 UFH (0.005~0.05 IU/ml)相较抗 Xa 活性敏感性更高^[38],因此有助于评估 UFH 残留。文献证实,基于凝血活酶凝固时间(prothrombinase-induced clotting time, PiCT)试剂的 ROTEM 检测,其参数凝固时间(clotting time, CT)与依诺肝素抗 Xa 活性强相关^[39],并且可用于快速调整危重患者 UFH 剂量^[40]。凝血与血小板功能分析仪参数中的 ACT 和血凝块速率(clot rate, CR)与 UFH 剂量相关,因此被认为是一种能准确而快速监测 UFH 的床旁试验^[41]。

(2)凝血酶生成试验:TGA 可以动态监测凝血酶的生成和失活。TGA 检测含有肝素类药物的血浆样本时,凝血酶生成峰值和凝血酶生成潜力(endogenous thrombin potential, ETP)等参数与肝素类药物剂量呈负相关^[42]。体内研究表明,ETP 在监测 LMWH 和 UFH 的作用方面优于 APTT,但对低浓

表 5 LMWH 在正常体重和肾功能成人静脉血栓栓塞预防和治疗中的剂量和监测总结

LMWH 品规	治疗剂量	预防剂量	治疗剂量抗 Xa 活性 (U/ml)
达肝素	200 IU/kg q24	2 500 或 5 000 IU q24	1.05
依诺肝素	1 mg/kg q12 或 1.5 mg/kg q24	30 mg q12 或 40 mg q24	0.6~1.0 q12; 1.0~2.0 q24
那屈肝素	DVT 治疗: 171 IU/kg q24 患者有出血风险: 86 IU/kg q12 推荐最大剂量: 17 100 IU/d	髋关节置换术: 术前 12 h, 38 IU/kg; 术后 12 h 启动抗凝 38 IU/kg q24 至术后第 3 天; 随后 57 IU/kg q24 一般手术: 2 850 IU q24	0.5~1.1 q12; 1.2~1.8 q24
亭扎肝素	175 IU/kg q24 推荐最大剂量: 18 000 IU/d	骨科手术: 50 或 75 IU/kg q24 一般标准: 3 500 IU q24	0.85



度的 LMWH 不够敏感^[43]。对于部分抗 Xa 活性达标但可能存在抗凝不足的妊娠期抗凝患者,用 TGA 参数指导抗凝可以降低这类患者因抗凝治疗不足而发生不良事件的风险^[44]。此外,有研究提出,相较于常规凝血指标,TGA 似乎更有助于评估抗凝药物的逆转效果^[45]。

共识 5 整体凝血试验,包括各类黏弹性试验和 TGA,可用于 UFH 抗凝效果监测,以及 UFH 残留、过量、逆转、抵抗等的快速评估(中等推荐)。

2. 抗凝血酶相关检测:肝素类药物主要通过增强 AT 的抗凝活性而发挥抗凝作用^[46]。遗传因素或各种获得性因素,如肝病、脓毒症、肾病综合征等,可导致 AT 缺乏,这类情况通常需要更大剂量的肝素类药物才能使监测指标达到目标范围,这种现象称为肝素抵抗。AT 活性降低是导致肝素抵抗最主要的原因之一,因此 AT 水平测定也是肝素类药物治疗监测的常用指标^[47-48]。

AT 检测包括 AT 活性和抗原测定。先天性 AT 缺乏可分为 I 型数量缺乏和 II 型质量缺乏, I 型为抗原和活性水平均减低,活性水平通常低于 70%; II 型为活性减低而抗原水平正常,或活性正常但活性与抗原之比减低。由于抗原检测可能漏检 II 型 AT 缺乏,临床上首选 AT 活性检测,当活性正常但临床高度怀疑 AT 缺乏时,需要考虑进行抗原检测^[49]。

(1) AT 活性检测:AT 活性检测有分别基于因子 IIa 和 Xa 的发色底物法。肝素辅因子 II 是凝血酶的另一种天然抑制物,当在基于因子 IIa 的 AT 活性测定中使用人凝血酶时,肝素辅因子 II 会导致 AT 活性被高估^[50],建议使用牛凝血酶替代。应用直接凝血酶抑制剂(如阿加曲班、达比加群)和 Xa 抑制剂(如利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班)可分别致基于 IIa 和 Xa 的 AT 活性测定结果假性升高,维生素 K 拮抗剂(如华法林)不影响 AT 活性检测^[51-52]。

(2) AT 抗原检测及其他测定 UFH:AT 抗原检测的技术包括酶联免疫吸附试验、火箭免疫电泳、放射免疫扩散和免疫比浊法。

对 AT 基因测序有助于遗传性 AT 缺乏症的确诊,截止 2020 年已报道 399 种 AT 基因突变^[49],少数突变在一般情况下对 AT 活性和抗原结果无影响,仅在发热、怀孕等特定情况下导致 AT 一过性缺乏^[53-54],因此基因检测对疑难 AT 缺乏症的确诊不可或缺。此外,常规方法测定的 AT 活性在某些 AT 基因突变患者中仅表现为轻微降低,而基于质

谱技术的 AT 蛋白测定则有助于在分子水平精准识别出这类基因突变所致的 AT 缺乏症^[55]。

共识 6 当考虑存在 AT 缺乏或出现肝素抵抗时,建议检测 AT 活性水平,用于排查 AT 缺乏症及指导必要的替代治疗(强推荐)。

共识 7 建议选择基于 IIa(含牛凝血酶)或 Xa 的发色底物法检测 AT 活性水平(强推荐)。

3. 肝素诱导的血小板减少症相关检测:HIT 是在使用肝素类药物过程中出现,由肝素/PF4 复合物诱导的抗体(肝素抗体)介导,以血小板计数降低为主要表现的肝素不良反应,常可引发深静脉血栓,也可引发动脉血栓或微血栓^[56]。肝素/PF4 抗体包含 IgA、IgM、IgG,临床上主要致病类型为 IgG。

目前 HIT 的诊断思路是首先通过 4T 评分(包含 4 方面因素:血小板减少的数量特征、血小板计数减少的时间特征、血栓形成、其他导致血小板减少症的原因,总分 8 分)评估 HIT 发生的临床可能性,当 4T 评分>3 分(中、高临床可能性),推荐进行 HIT 抗体筛查试验;若筛查结果为阳性,再进行功能试验以确诊 HIT^[56]。由于功能试验不易获得,结合高的 4T 评分与明确的 HIT 抗体阳性结果(例如酶联免疫吸附试验>2.0 OD 值)也可诊断 HIT^[57]。

(1) HIT 抗体检测:针对 HIT 抗体的免疫学试验,是目前唯一实现试剂商品化且可在普通实验室或床旁实施的方法,包括混合抗体(IgA、IgG、IgM)检测和 IgG 特异性抗体检测。不同商品化的试剂盒诊断效能差异较大,检测 IgA、IgG、IgM 混合抗体的试剂盒多数敏感性较高且易于操作,但特异性不如检测 IgG 特异性抗体的试剂盒。为获得较高的 HIT 诊断准确性(敏感度>95%,特异度>90%),建议选用较高判断阈值的混合抗体检测与较低判断阈值的 IgG 特异性抗体检测^[58]。酶联免疫吸附试验是最早用于 HIT 抗体检测的方法,其他周转时间短、可全天候开展的检测方法有乳胶增强免疫测定、乳胶凝集测定、侧流免疫测定和化学发光测定等^[59]。

(2) HIT 功能试验:功能试验是检测存在 UFH 时,患者血清促血小板活化、聚集及脱颗粒情况,其特异性和敏感性均很高。功能试验主要针对肝素/PF4 抗体结合血小板 Fc 受体引起的血小板活化,常用方法有 5-羟色胺释放试验(serotonin release assay, SRA)和肝素诱导的血小板活化试验(heparin induced platelet activation assay, HIPA)^[60]。SRA 因极高的特异度和敏感度^[61],被视为 HIT 诊断



的“金标准”。然而该实验操作复杂耗时,具有放射性,且需要正常血小板捐赠者,目前仅有极少数实验室可开展。HIPA 则是采用不同浓度 UFH 或者缓冲液,分别加入可疑 HIT 患者和健康人血小板,从而评估其聚集功能,但此试验需要专门的设备及供体血小板,普通实验室也较难开展。

共识 8 临床疑为 HIT 患者,4T 评分 HIT 低临床可能性的 UFH 暴露患者(≤ 3 分),一般不建议进行 HIT 抗体检测,对于 HIT 中、高临床可能性患者(4~8分),建议行 HIT 抗体检测(强推荐)。

共识 9 混合抗体检测建议选用较高判断阈值,IgG 特异性抗体检测则建议选用较低判断阈值(中等推荐)。

三、普通肝素监测

(一)预防用药

国际上预防剂量 UFH 为 5 000 IU q12 h 或者 q8 h 皮下注射,不需要监测。我国 UFH 每安瓶 12 500 IU,为使用方便,可 6 250 IU q12 h 皮下注射^[62]。

预防剂量 UFH 主要用于中高血栓风险患者的 VTE 预防,相对低血栓风险的抗磷脂综合征患者的孕期抗凝。

(二)治疗用药及剂量调整

治疗剂量的 UFH 采用连续静脉给药,必须监测抗凝活性,根据抗凝水平调整 UFH 用量,在保证抗凝效果的同时减少出血风险^[62-63]。治疗剂量的 UFH 主要用于急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、VTE 等的抗凝治疗,此时要求的目标浓度(抗 Xa 活性)约为 0.3~0.7 IU/ml。

以往治疗剂量的 UFH 多采用 APTT 秒数或者按照 APTT 比值监测和调整剂量,例如对于 ACS 的治疗,欧洲心脏病学会 2020 年指南推荐 UFH 70~100 U/kg 静脉推注,然后连续静脉注射,根据 APTT 调整 UHF 剂量,使得目标 APTT 维持于 60~80 s^[64];而 ESC 2019 肺栓塞指南也推荐使用 APTT 监测和

调整 UFH 剂量,但推荐的目标 APTT 水平为 46~70 s (表 6)^[65]。以上说明 APTT 检测难以标准化,测定值难以相互比较,同为治疗剂量和相同的抗栓水平(抗 Xa 活性),不同指南和文献推荐的目标 APTT 范围和剂量调整方案各异。尽管如此,每个实验室仍然能够按照抗 Xa 活性 0.3~0.7 IU/ml 确定本实验室的目标 APTT 范围^[65]。

与 APTT 不同,抗 Xa 活性检测影响因素少,结果变异小,达到目标范围更快,达标率更高,可减少监测和剂量调整的次数,但尚不清楚是否减少血栓和出血事件发生率。有条件的实验室应考虑使用抗 Xa 活性监测并调整 UFH 剂量(表 7)^[66]。

应优先考虑使用抗 Xa 活性的情况:12 岁以下儿童,重症患者,存在狼疮抗凝物,妊娠期间,接触激活因子(因子 XII、激肽释放酶原、高分子激肽原)缺乏,可疑肝素抵抗(24 h 需要 UFH>35 000 IU,或总日剂量超过按照体重估计的需求),AT 缺乏,UFH 清除增加(如急性炎症),同时使用抑肽酶或者硝酸甘油,弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)等凝血病^[67]。

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)对 UFH 水平要求较高(1~5 IU/ml),APTT 对于高 UFH 水平的监测不够准确(测定值过高),因此多采用 ACT 监测 UFH 用量,CPB 也推荐使用 ACT 监测^[62, 68-69]。与血浆 APTT 和抗 Xa 活性不同的是,ACT 为床旁全血测定,方法比 APTT 简化,使用床旁仪器可及时调整 UFH 剂量。

共识 10 治疗剂量 UFH 必须监测,并根据抗凝活性调整剂量,大剂量使用(如 PCI 术中、CPB)采用 ACT 监测,其他情况(如 ACS 或者 VTE 的治疗)可以选择经抗 Xa 校正的 APTT 或者抗 Xa 活性(强推荐)。

(三)经皮冠状动脉介入治疗

PCI 术前静脉推注 UFH 70~100 IU/kg,然后调整静脉滴注剂量,以达到 APTT 60~80 s (相当于抗

表 6 使用 APTT 调整 UFH 剂量(ESC 2019 急性 PE 诊疗指南)

APTT	初始剂量及调整剂量	下次 APTT 测定的间隔时间(h)
基础 APTT	初始 80 U/kg 静推,18[U/(kg×h)]静滴	4~6
APTT<35 s	80 U/kg 静推,遂增加静滴剂量 4[U/(kg×h)]	6
APTT 35~<45 s	40 U/kg 静推,遂增加静滴剂量 2[U/(kg×h)]	6
APTT 45~<70 s	无需调整剂量	6
APTT 71~<90 s	减少静脉滴注剂量 2[U/(kg×h)]	6
APTT≥90 s	停药 1 h,然后减少剂量 3[U/(kg×h)]后恢复静滴	6

注:APTT 为活化部分凝血活酶时间;UFH 为肝素;ESC 为欧洲心脏病学会;PE 为肺栓塞



表 7 使用抗 Xa 活性调整 UFH 剂量

抗 Xa 活性 (IU/ml)	静推剂量 (U/kg)	停止输注 (min)	速度变化[U/ (kg×h)]
初始剂量	80		18(初始速率)
<0.2	80		增加 4
0.2~<0.3	40		增加 2
0.3~<0.7	无		无变化
0.7~<0.8	无		降低 1
0.8~<0.9	无	30	降低 2
≥0.9	无	60	降低 3

Xa 活性 0.3~0.7 IU/ml), 术中则根据 ACT 值和手术时间指导追加剂量^[70-71]。一般在 UFH 给药后 10~15 min 进行首次 ACT 监测。根据首次 ACT 结果, 每 30 min 监测一次, 必要时追加静脉注射 UFH, 以确保 ACT 值在目标范围内。在未使用糖蛋白 II b/IIIa(GP II b/IIIa)受体抑制剂(如阿昔单抗、替罗非班)的情况下, 目标 ACT 值通常为 250~300 s。如果同时使用 GP II b/IIIa 受体抑制剂, 目标 ACT 值可适当降低至 200~250 s。成功的 PCI 术后一般无需再使用 UFH, 如因需要使用则应按照术前常规用药, 并以 APTT 或抗 Xa 活性监测和调整剂量(表 6、7)。

目前 PCI 手术多选择桡动脉入路, 手术结束前再次监测 ACT, ACT 最好在拔除鞘管前降至安全范围(通常为 150~180 s)。有经验的单位或者医生也可有术后即刻拔除鞘管的, 但应评估出血风险, 必要时等待和观察。若以股动脉入路, 则应带着鞘管回到病房, 一般术后 4~6 h 再次检测 ACT, 建议拔鞘管前 ACT 值应低于 150~180 s。在一些情况下, 可以使用 APTT 来替代 ACT, 拔鞘管前 APTT 值应降至正常值或者基础值的 1.5 倍以内^[70-71]。

共识 11 PCI 术中应采用 ACT 监测 UFH 抗凝水平, 如手术时间较长, 应根据 ACT 监测结果追加 UFH(中等推荐)。

(四) 主动脉内球囊反搏

主动脉内球囊反搏(Intra-aortic balloon pump, IABP)经股动脉在左锁骨下动脉以远 1~2 cm 的降主动脉处放置一个体积约 40 ml 的长球囊, 通过球囊的充气和放气, 增加冠状动脉内血流, 降低心脏负荷和心肌氧耗量。

在股动脉穿刺前后, 首先静脉推注 UFH 60~80 IU/kg(负荷量), 然后 12~15 U/(kg×h)连续静脉注射。每 6 h 监测 APTT 或者抗 Xa 活性, 根据测定值调整 UFH 剂量(表 5、6)。在主动脉内球囊反搏

拔除后停止输入 UFH。

除了观察血液动力学、有无出血和肢体供血情况, 每日检测血常规, 注意观察血红蛋白水平和血小板计数, 必要时监测 AT 活性。

(五) 体外循环

CPB 是绝大多数心脏外科手术实施的必要条件, 能完全替代心脏和肺脏功能, 使外科医生可以在停跳、无血的环境下切开心脏, 进行心内直视手术。CPB 启动后, 大量血液与 CPB 管路的人工材料接触, 导致凝血系统、纤溶系统、血小板和炎症系统激活, 因此 CPB 期间需要充分抗凝以最大程度抑制凝血、炎症反应激活。UFH 具有起效快、抗凝作用确切、易监测、能用鱼精蛋白快速中和的特点, UFH 是 CPB 问世以来的标准抗凝剂。当患者合并 HIT 或 UFH 过敏时, 可采用直接凝血酶抑制剂抗凝^[72]。

1. 普通肝素抗凝监测: ACT 是 CPB 应用 UFH 抗凝监测的金标准, 其安全阈值的设置基于早期学者对 CPB 管路纤维蛋白产生及对凝血系统激活的观察^[69], 认为将 ACT 值维持于 480 s 以上是足够安全的阈值, 并沿用至今, 成为国际和国内 CPB 标准、指南和教材公认的标准^[33, 73]。然而, 上述研究确定的 ACT 480 s 目标值是基于开放 CPB 系统和非涂层管路, 不适用于密闭系统和 UFH 涂层管路。采用密闭系统和 UFH 涂层的微创 CPB 系统可应用较低 ACT 目标值^[74]。

早期的 ACT 检测仪器的激活剂是硅藻土, 而目前 ACT 监测设备还可能使用白陶土、磷脂等激活剂。因激活剂差异, 这些设备所检测的 ACT 值略有差异^[75-76]。对于不同 ACT 检测仪, 可根据检测原理及其与传统硅藻土 ACT 检测仪的对比差异, 确定该仪器合适的 ACT 阈值。

2. 普通肝素剂量调整: CPB 中 UFH 采用静脉间断给药的策略, 首次剂量按患者体重确定, 通常为 300~400 IU/kg, 监测 ACT 值达目标值后方可启动 CPB。UFH 的半衰期取决于其剂量, 400 IU/kg UFH 的半衰期为 126 min^[77]。建议根据患者对 UFH 的敏感性, 每隔 30~60 min 监测 ACT, 根据 ACT 监测值间断追加 4 000~12 000 IU, 以维持 CPB 期间 ACT 值>480 s。

3. 肝素抵抗: CPB 中肝素抵抗是指应用足够剂量的 UFH 后未能达到预期的 ACT 目标值。2024 年, 国际血栓与止血学会科学标准委员会建议将肝素抵抗定义为: 应用 500 IU/kg 的 UFH 后, 未能达到 ACT 480 s 的目标值^[78]。对于肝素抵抗的患



者,当应用 UFH 达 600 IU/kg,ACT 仍不能达目标值时,建议补充 5~15 ml/kg 新鲜冰冻血浆或 500~1 000 IU 的 AT 浓缩物。

4. 肝素中和:CPB 结束后,采用鱼精蛋白中和 UFH 的抗凝作用,鱼精蛋白以 1:1 的比例中和体内现存 UFH,并应避免鱼精蛋白过量导致的凝血功能障碍,而目前确定鱼精蛋白剂量的最优方法尚存在争议^[79]。

共识 12 CPB 中应用 UFH 抗凝,建议首次给药剂量 300~400 IU/kg,并采用 ACT 监测,目标值为 480 s 以上(硅藻土法),CPB 期间每隔 30~60 min 监测一次,并根据 ACT 监测值间断追加 UFH(强烈推荐);不同商业化的 ACT 监测设备应与传统硅藻土 ACT 监测设备比较,以确定合适的 ACT 目标值(中等推荐)。

(六)体外膜肺氧合

ECMO 用于难治性循环或呼吸衰竭的患者,可替代心脏和肺脏的功能或仅替代肺脏功能,为心肺功能的恢复赢取时间,或者作为心肺移植前以及长期机械循环支持的过渡。ECMO 系统是 CPB 系统的改良,相比于 CPB 管路,ECMO 管路为密闭的涂层管路系统,生物相容性更好且人工材料接触面积更小,血液与之接触激活凝血、炎症反应更轻微,因此采用较 CPB 抗凝程度更低的抗凝策略。

1. 抗凝剂选择:UFH 是 ECMO 最广泛应用的抗凝剂,但是 UFH 存在量效关系个体差异较大、药代动力学影响因素多和可能发生 HIT 的缺点。近几年,直接凝血酶抑制剂在 ECMO 的应用越来越多,其安全性和有效性得到一些研究支持^[31, 80-81],其缺点在于价格昂贵、应用经验少,还有待更大样本量的前瞻性对照研究比较其与 UFH 的优劣。

2. 抗凝剂量调整:插管前,静脉给予 50~100 IU/kg UFH,ACT>200 s 可置管。如患者 ECMO 建立前已肝素化(如心脏手术中因无法脱离 CPB 而建立 ECMO),无需给予负荷剂量 UFH。ECMO 运行后,根据 ACT、APTT 或抗 Xa 活性,从较低剂量[如 4~10 IU/(kg·h)]起静脉泵注 UFH。若患者存在大出血,在维持较高 ECMO 流量的前提下,可暂不抗凝。

3. 抗凝监测:临床可选择 ACT、APTT 或抗 Xa 活性用于 ECMO 的 UFH 抗凝强度监测,这 3 种监测方法各有优劣,最佳的监测方式尚未确定,建议每个中心根据本单位的实际情况建立 ECMO 的抗凝监测标准和流程^[31]。

ACT 可反映患者即时血液止血能力,但与 UFH 浓度的相关性较差,推荐 ECMO 期间 ACT 目标值为 160~200 s。APTT 采用血浆进行检测,与 UFH 浓度的相关性优于 ACT。APTT 是 UFH 抗凝的经典监测指标,但是不同实验室和试剂盒 APTT 测量值差异较大。推荐 ECMO 期间血浆 APTT 的目标值为基础值的 1.5~2.5 倍或抗 Xa 活性校正的 APTT 目标范围。抗 Xa 活性直接反映 UFH 对 Xa 因子的抑制活性,但需注意,当血浆游离血红蛋白>500 mg/L 时,可导致抗 Xa 活性检测值偏低^[82]。国际体外生命支持组织推荐 ECMO 期间抗 Xa 活性的目标值为 0.3~0.7 IU/ml^[31],但也有学者发现与 0.3~0.7 IU/ml 相比,以 0.2~0.5 IU/ml 为目标值并不增加患者血栓事件的发生,却可减少患者红细胞输注^[83]。目前关于中国人群 ECMO 期间抗 Xa 活性目标值的研究很少,以上目标值仅供参考。

另外,由于 ECMO 期间多合并血小板计数减少、纤维蛋白原水平降低、凝血因子缺乏、AT 水平降低,还应定时监测多个凝血指标以优化抗凝管理(表 8)。当 ACT、APTT 和抗 Xa 活性对 UFH 剂量调节出现矛盾时,应分析其原因,考虑是否存在凝血因子缺乏、血小板计数或功能异常等。

表 8 ECMO 期间凝血相关指标及血小板计数监测

项目	建议目标值	建议监测频率
ACT	160~200 s	q3 h
APTT	基础值的 1.5~2.5 倍	q6 h
抗 Xa 活性	0.3~0.7 IU/ml	q12~24 h
血小板	>50×10 ⁹ /L	q12~24 h
纤维蛋白原	>1.5 g/L(出血患者) >1 g/L(非出血患者)	q24 h
INR	<1.5(出血患者) <3(非出血患者)	q24 h
AT 活性	>50%	q24 h

注:ECMO 为体外膜肺氧合;ACT 为活化凝血时间;APTT 为活化部分凝血活酶时间;INR 为国际标准化比值;AT 为抗凝血酶

4. 肝素诱导的血小板减少症:ECMO 应用 UFH 抗凝时应警惕 HIT,由于 ECMO 本身易导致血小板计数减少和血栓事件,ECMO 期间 HIT 诊断更加困难,传统的 4T 评分对于这类患者的特异性和敏感性均较差^[84]。当怀疑 HIT 时,应及时进行 HIT 抗体检测。

共识 13 ECMO 采用 UFH 抗凝,建议 ACT 目标值为 160~200 s,APTT 目标值为基础值的 1.5~2.5 倍,抗 Xa 活性目标值为 0.3~0.7 IU/ml,可根据

患者出血和血栓风险调整抗凝目标值,并积极监测及纠正其他凝血指标(强推荐)。

(七)经皮心室轴流泵辅助装置

经皮植入的跨主动脉瓣微型轴流泵是一种短期心室辅助装置,利用轴流泵将血液主动从左心室泵入升主动脉,减轻左心室负荷,增加左心室心排量。

参考国外已上市产品的抗凝经验,推荐采用 UFH 抗凝,同时经冲洗液管和经静脉持续泵注 UFH。抗凝监测和目标值在不同中心存在差异^[85],可采用 ACT、APTT、抗 Xa 活性监测,ACT 目标值 160~180 s^[86],APTT 目标值 60~80 s 或 40~60 s,抗 Xa 活性目标值 0.3~0.5 IU/ml 或 0.2~0.4 IU/ml^[87-88]。经皮心室轴流泵辅助装置的最佳监测方法和目标值尚无定论。

(八)血液透析和连续性肾脏替代治疗

对于临床上没有出血性疾病和出血风险的患者,推荐选择 UFH 作为抗凝药物。血液透析通常采用连续性静脉注射 UFH 抗凝,一般首剂量 20~40 IU/kg,此时抗 Xa 活性目标值 0.5 IU/ml,维持剂量 10~20 IU/(kg·h),此时抗 Xa 活性目标值 0.25 IU/ml,血液透析结束前 30~60 min 停用 UFH;也可采用间歇静脉注射法,一般首剂量 20~40 IU/kg,每 1 h 追加剂量 10~20 IU/kg^[89-90]。出血风险高的患者应依据患者的凝血状态调整剂量。

拟接受连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)的患者应在充分评估凝血功能后制定 UFH 使用方案(表 9)^[91]。通常在启动 CRRT 2~4 h 复查 APTT,一般将 APTT 维持在正常值的 1.5 倍。如未达标者,需每 4~6 h 监测 APTT,据此调整 UFH 用量,APTT 达标后可延长至每 12 h 监测 APTT,此时抗 Xa 活性目标值应维持在 0.3 IU/ml^[90-91]。但若患者的 APTT 基线值本身明显延长(如有凝血功能障碍的患者),也可以依据 TEG 肝素酶对比实验,以 R/Rh 比值 1.5~2.0 倍选择 UFH 剂量^[92-93]。UFH 严重过量时可考虑使用鱼精蛋白拮抗。

共识 14 (1)没有出血性疾病和出血风险的患者进行血液透析可采用 UFH 抗凝,通常首剂量

20~40 IU/kg,每小时维持剂量 4~8 IU/kg(弱推荐);(2)CRRT 可采用 UFH 抗凝,应根据患者出血和血栓风险动态调整抗凝剂量(中等推荐)。

(九)儿童

由于儿童独特的生理特点,在血栓形成的流行病学和病理生理、凝血系统的生理、抗栓药物药理学的影响等方面,儿童与成人存在着很大的差异^[94]。

UFH 类药物的抗凝活性是由 AT 的催化作用引导的,在血浆 AT 水平降低的情况下,UFH 的抗凝活性会受到影响。一些需要肝素类药物治疗的儿科患者可出现生理性、遗传性和/或获得性 AT 水平低的情况。孕 19 周至 38 周时胎儿 AT 水平范围为 20%~37%,出生时血浆 AT 活性水平在生理上仍较低(约 50%),3 个月时增加到成人水平。早产新生儿血浆 AT 活性水平通常为 30%,可能会影响对肝素类药物治疗的反应^[95]。

与成人相比,新生儿和婴幼儿血浆 AT 浓度低,清除率高,分布容积大,因此,需要更高的 UFH 剂量。在开始抗凝治疗之前,应完善全血细胞计数、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和 APTT 检测,以评估患者的潜在凝血功能障碍和出血风险。如果使用 LMWH,则要考虑肾功能对用药剂量的影响。肾功能受损的患者可能需要加强监测、减少剂量或使用替代药物。此外,在权衡抗凝治疗的风险和获益时,应获得潜在出血部位(如近期手术、胃肠道出血、创伤)的全面临床病史^[96]。虽然 APTT 和抗 Xa 活性均可用于监测儿童 UFH 抗凝治疗,但 APTT 易受儿童人群中常见的因素影响,如一过性抗磷脂抗体、FVIII 水平升高(>250%)、纤维蛋白原升高或全身炎症等。因此,抗 Xa 活性是监测儿童 UFH 抗凝治疗的首选方法。目前尚无临床研究报告确定新生儿或儿童中 UFH 的目标治疗范围,因此儿童 UFH 抗凝目标参考成人 VTE 抗凝中推荐的治疗范围(0.3~0.7 IU/ml),但儿童的抗凝需求稍高,因此目标范围下限稍高于成人,为 0.35 IU/ml^[97]。也可通过单纯监测 APTT 来帮助调整剂量,但前提是确

表 9 CRRT 患者的 UFH 抗凝方案

出血风险分级	出血风险因素			拟用剂量	
	INR	APTT (s)	PLT ($\times 10^9/L$)	负荷剂量(IU/kg)	维持剂量[IU/(kg·h)]
无	<1.5	<40	>150	20~40	4~8
低	1.5~2.5	40~60	70~150	10~30	2~4
高	>2.5	>60	<70	无	枸橼酸抗凝或无抗凝

注:CRRT 为连续性肾脏替代治疗;UFH 为肝素;INR 国际标准化比值;APTT 为活化部分凝血活酶时间;PLT 为血小板



定与患者抗 Xa 活性目标范围相对应的 APTT 范围。

共识 15 12 岁以下儿童患者推荐用抗 Xa 活性监测 UFH 抗凝效果, 目标值 0.35~0.7 IU/ml (弱推荐)。

四、低分子肝素监测

(一) 低分子肝素使用及适应证

LMWH 主要用于预防和治疗血栓栓塞性疾病、ACS 等。LMWH 主要通过肾脏清除, 皮下注射给药后峰值浓度时间为 3~5 h, 半衰期为 3~6 h, 其清除速度与剂量无关^[21]。LMWH 常规用药无需监测凝血指标或根据凝血指标调整剂量。但体重过高或过低、妊娠期、肾功能不全等患者应用常规剂量 LMWH 应加强安全性监测, 严密观察患者症状, 必要时需考虑监测抗 Xa 活性^[98-99]。另外, 使用 LMWH 也存在 HIT 风险, 在治疗 5 d 后需监测血小板计数。

LMWH 预防剂量抗 Xa 活性目标范围为 0.3~0.5 IU/ml, 治疗剂量目标范围参考表 4^[32]。

共识 16 根据 LMWH 的药代动力学特点, 无需常规监测抗 Xa 活性, 但体重过高或过低、妊娠期、肾功能不全等患者, 需根据抗 Xa 活性进行安全性评估或调整剂量 (中等推荐)。

(二) 肥胖和超重

由于 LMWH 的分布以体重为基础, 肥胖可影响药物分布和药代动力学, 但关于肥胖患者的剂量调整尚未达成共识, 增加肥胖患者 LMWH 预防剂量可降低 VTE 事件发生。对于 VTE 患者的治疗, 较低的 LMWH 治疗剂量与标准剂量 (按照体重) 临床结局差异无统计学意义。目前肥胖患者常规测定抗 Xa 活性调整 LMWH 剂量的临床有效性尚不明确^[100]。

共识 17 肥胖患者接受 LMWH 治疗, 不推荐常规监测抗 Xa 活性 (中等推荐)。

(三) 血液透析和连续性肾脏替代治疗

1. 血液透析: 血液透析是终末期肾脏病的主要治疗手段, 抗凝治疗能够保障血液透析的顺利进行, 目前肝素类药物仍是血液透析的一线抗凝药物, 使用抗 Xa 活性监测血液透析患者 LMWH 抗凝效果的研究已有报道^[101-102], 但用于评估血液透析患者出血及血栓风险的阈值尚不明确。

目前, 改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)^[103]、英国肾脏病协会^[104] 和加拿大肾脏病学会^[105] 等相关指南均未对血液透析的抗凝监测作出明确推荐。

中国 2021 版《血液净化标准操作规程》^[89] 推荐无出血倾向患者血液透析过程中使用 LMWH 抗 Xa 活性为 0.5~1.0 IU/ml, 有出血倾向的患者血液透析过程中抗 Xa 活性为 0.2~0.4 IU/ml (但未对具体监测时间点作出推荐)。Dhondt 等^[106] 的研究发现在透析结束时, 抗 Xa 活性 >0.3 IU/ml 可有效降低滤器凝血风险, 并增加透析充分性。

共识 18 使用 LMWH 进行血液透析过程中抗 Xa 活性应维持在 0.5~1.0 IU/ml, 且下机时应大于 0.3 IU/ml (中等推荐)。

2. 连续性肾脏替代治疗: 抗凝能很好地预防 CRRT 过程中血栓的发生, 但过度抗凝又会导致出血。目前 CRRT 的一线抗凝推荐是枸橼酸抗凝, 但碍于药物获取的非普及性以及费用问题, 临床上仍有部分接受 CRRT 的患者使用 LMWH 抗凝^[107]。在 CRRT 过程中, 部分 LMWH 被过滤器消除^[108], 故应仔细考虑 LMWH 在肾功能衰竭患者 CRRT 的监测和剂量调整^[21]。Laposata 等^[109] 报道, 抗 Xa 活性的峰值和谷值水平与 CRRT 患者使用 LMWH 抗凝的疗效和安全性密切相关。

2022 年由中华医学会肾脏病学分会发布的《连续性肾脏替代治疗的抗凝管理指南》^[107], 参照 2012 年 KDIGO-AKI 指南^[103] 及 2021 版《血液净化标准操作规程》^[89], 一般给予 60~80 IU/kg 静脉注射, 每 4~6 h 给予 30~40 IU/kg 静脉注射, 治疗时间越长, 给予的追加剂量应逐渐减少。建议接受 CRRT 治疗的患者在 LMWH 抗凝过程中监测抗 Xa 活性, 目标值为 0.25~0.35 IU/ml^[89]。Xu 等^[110] 的研究成果表明, CRRT 患者 LMWH 抗凝治疗 6 h 时, 抗 Xa 活性 >0.1 IU/ml 是确保 CRRT 平稳进行的关键。

共识 19 CRRT 过程中使用 LMWH 抗凝需监测抗 Xa 活性, 以保证疗效和安全性, 建议抗 Xa 活性的目标值为 0.25~0.35 IU/ml (中等推荐)。

(四) 高龄和肾功能不全

老年患者对 LMWH 的敏感性较高, 可能增加出血风险, 因此, 在老年患者 (>75 岁) 使用 LMWH 时, 需要根据患者的具体情况调整剂量 (治疗剂量一般为正常的 3/4), 并密切监测抗 Xa 活性, 以确保疗效和安全性。

LMWH 主要通过肾脏排泄, 肾功能的减退可能导致药物在体内的蓄积, 增加出血风险^[111]。在一项随机对照研究中, CrCl 与抗 Xa 活性检测结果密切相关, 患有严重肾功能损害患者的抗 Xa 活性波动更大, 且重大出血事件发生率较无肾功能损害患



者高^[112]。

有研究发现,当使用治疗剂量的 LMWH 时, CrCl<30 ml/min 的患者出血风险是 CrCl>30 ml/min 组的 2.25 倍^[113]。因此,对于 CrCl<30 ml/min 的患者,需要根据抗 Xa 活性调整 LMWH 的剂量或给药频率(治疗剂量一般改为每日 1 次给药,每日总剂量为正常的 1/2),以降低出血风险^[21, 108]。对于 CrCl 在 30~50 ml/min 之间的患者,可能需要减少 LMWH 的剂量或延长给药间隔,并监测抗 Xa 活性以指导剂量调整。《中国血栓性疾病防治指南》^[114]、《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》^[115] 均明确提出对于肾功能不全者,若应用 LMWH 需减量,并监测血浆抗 Xa 活性。

共识 20 老年和肾功能不全患者在使用 LMWH 时需注意剂量调整和监测,结合 CrCl 和抗 Xa 活性调整 LMWH 的用量或给药频率(中等推荐)。

(五)妊娠期

LMWH 不通过胎盘及不经过乳汁分泌,可较安全地用于孕期抗凝^[98, 116]。对于需要预防和治疗 VTE 的孕妇,使用 LMWH 治疗能降低血栓事件风险,不良反应如出血等发生率较低^[117]。

使用预防剂量 LMWH 的孕妇不推荐常规监测抗 Xa 活性。对于使用 LMWH 治疗 VTE 的孕妇,由于缺乏大型队列研究证明最佳抗 Xa 活性的目标范围以及依据抗 Xa 活性调整剂量后治疗的安全性和有效性,监测抗 Xa 活性的合理性仍有争议^[21]。

对于植入心脏机械瓣膜使用 LMWH 抗凝的孕妇,应当在药物峰值(给药后 4~6 h 抽血)监测抗 Xa 活性达到目标范围 1.0~1.2 IU/ml(二尖瓣和右侧瓣膜)或 0.8~1.2 IU/ml(主动脉瓣),药物谷值监测(下次给药前)抗 Xa 活性>0.6 IU/ml,每日监测直达到目标范围后每周监测^[118-119]。

共识 21 妊娠女性无特殊基础疾病或特殊并发症,使用预防或治疗剂量 LMWH 时,无需常规监测抗 Xa 活性(中等推荐)。

共识 22 植入心脏机械瓣膜使用 LMWH 抗凝的孕妇,建议根据体重和药物峰值及谷值抗 Xa 活性调整剂量(中等推荐)。

五、磺达肝癸钠监测

磺达肝癸钠是以 UFH 的天然戊糖结构为基础人工合成的戊糖,能够通过非共价键与 AT 结合,特异性灭活 Xa。与 UFH 和 LMWH 不同,磺达肝癸钠不会与 PF4 结合,也不会与 HIT 患者的血浆发生交叉反应^[120]。磺达肝癸钠用于预防 VTE 和治疗 ACS

的剂量为 2.5 mg qd(>50 kg),用于治疗 VTE 的剂量为 5 mg qd(<50 kg)、7.5 mg qd(50~100 kg)和 10 mg qd(>100 kg)^[121-122]。

(一)监测的适应症

磺达肝癸钠主要通过肾脏清除,在肾功能正常患者使用磺达肝癸钠时并不需要常规进行监测。由于磺达肝癸钠半衰期比 LMWH 更长(可长达 17 h),且过量后不能被鱼精蛋白中和,因此在一些特殊人群如肾功能不全、肥胖等患者中需要对磺达肝癸钠进行监测。在使用磺达肝癸钠治疗 VTE 时,对于 CrCl<50 ml/min 的患者用药剂量应当减半或监测抗 Xa 活性,美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局建议 CrCl<30 ml/min 的患者禁用磺达肝癸钠,中国国家药品监督管理局则建议 CrCl<20 ml/min 的患者禁用^[120]。研究发现,在使用磺达肝癸钠的肥胖患者中(体重指数>40 kg/m²或体重>120 kg),抗 Xa 活性随着体重指数或体重的增加而降低^[123],因此肥胖患者需监测抗 Xa 活性调整治疗剂量以达到抗凝目的。

(二)监测方法

监测磺达肝癸钠的首选实验室指标是抗 Xa 活性。磺达肝癸钠在给药 3 h 后达到稳定的血药浓度,因此需在给药 3 h 后采血(峰值稳态血药浓度)。对于预防或治疗剂量的磺达肝癸钠,目前国内外尚无统一的抗 Xa 活性目标范围,不过已有学者推荐预防剂量磺达肝癸钠的抗 Xa 活性目标范围为 0.10~0.50 μg/ml,治疗剂量磺达肝癸钠的抗 Xa 活性目标范围为 0.60~1.50 μg/ml^[124]。此目标范围尚未经过广泛证实,仅供参考。

共识 23 使用预防或治疗剂量的磺达肝癸钠的患者,无需常规抗 Xa 活性监测,但在肥胖、肾功能不全患者中建议监测抗 Xa 活性(弱推荐)。

六、结语与展望

肝素类药物的监测不仅包括药物剂量调整或抗凝效应的实验室指标,也包括出血与血栓风险相关指标的检测。目前,随着实验室标准化和临床对于监测要求的提升以及条件的成熟,抗 Xa 活性逐渐成为多数临床情况下监测肝素类药物抗凝效果的常规实验室指标。但目前相应的预防及治疗范围均来源于国外研究与指南,未来需要更多的国内临床研究作为循证医学的证据来建立或验证适宜中国人群肝素类药物的安全有效范围。

执笔人(按姓氏汉语拼音排序):吉冰洋(中国医学科学院阜外医院体外循环中心);李传保(北京医院检验科);乔蕊(北



京大学第三医院检验科);宋鉴清(中国医科大学附属第一医院检验科);宋景春(解放军联勤保障部队第九〇八医院重症医学科);唐宁(华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科);许俊堂(北京大学人民医院心内科);张李涛(武汉亚心总医院医学检验科);张洋(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心);周静(四川大学华西医院实验医学科);周洲(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈振萍(北京儿童医院血液肿瘤中心);戴菁(上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科);丁征(中国医学科学院阜外医院药剂科);董淑杰(北京大学第三医院药剂科);华璐(中国医学科学院阜外医院呼吸与肺血管病中心);江虹(四川大学华西医院检验科);李登举(华中科技大学附属同济医院血液科);李琦(中国中医科学院西苑医院检验科);李强(南方医科大学南方医院检验科);陆林(上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科);屈晨雪(北京大学第一医院检验科);孙艺红(中日友好医院心内科);汪丽萍(深圳市第二人民医院生殖科);吴卫(中国医学科学院北京协和医院检验科);王学锋(上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科);闫姝洁(中国医学科学院阜外医院体外循环科);杨军(武汉亚洲心脏病医院检验科);易群(四川大学华西医院呼吸与危重症医学科);袁慧(首都医科大学附属北京安贞医院检验科);张大庆(中国医科大学附属盛京医院心内科);张磊(西安交通大学第二附属医院检验科);张伟(解放军联勤保障部队第九〇〇医院急诊科);翟振国(中日友好医院呼吸与危重症医学科);张真路(武汉亚洲心脏病医院检验科);郑磊(南方医科大学南方医院检验科)

秘书组:凌莉琴(四川大学华西医院实验医学科);阿茹珊、朱国艳(中国医学科学院阜外医院)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Torri G, Naggi A. Heparin centenary-an ever-young life-saving drug[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 212 Suppl 1:S1-4. DOI: 10.1016/S0167-5273(16)12001-7.
- [2] Van Matre ET, Reynolds PM, MacLaren R, et al. Evaluation of unfractionated heparin versus low-molecular-weight heparin and fondaparinux for pharmacologic venous thromboembolic prophylaxis in critically ill patients with cancer[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(12): 2492-2500. DOI: 10.1111/jth.14317.
- [3] Wang T, Liu L, Voglmeir J. Chemoenzymatic synthesis of ultralow and low-molecular weight heparins[J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2020, 1868(2): 140301. DOI: 10.1016/j.bbapap.2019.140301.
- [4] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 经皮冠状动脉介入治疗围术期非口服抗凝药物临床应用中国专家共识, *中华心血管病杂志*, 2018, 46(6): 428-437.
- [5] Qiu M, Huang S, Luo C, et al. Pharmacological and clinical application of heparin progress: an essential drug for modern medicine[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111561. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111561.
- [6] Casu B, Naggi A, Torri G. Re-visiting the structure of heparin[J]. *Carbohydr Res*, 2015, 403: 60-68. DOI: 10.1016/j.carres.2014.06.023.
- [7] Rau JC, Mitchell JW, Fortenberry YM, et al. Heparin cofactor II : discovery, properties, and role in controlling vascular homeostasis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2011, 37(4):339-348. DOI: 10.1055/s-0031-1276582.
- [8] Peraramelli S, Thomassen S, Heinzmann A, et al. Role of exosite binding modulators in the inhibition of F X a by TFPI[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(3): 580-590. DOI: 10.1160/TH15-04-0354.
- [9] Masuko S, Linhardt RJ. Chemoenzymatic synthesis of the next generation of ultralow MW heparin therapeutics[J]. *Future Med Chem*, 2012, 4(3): 289-296. DOI: 10.4155/fmc.11.185.
- [10] Onishi A, St Ange K, Dordick JS, et al. Heparin and anticoagulation[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2016, 21(7):1372-1392. DOI: 10.2741/4462.
- [11] Xu Y, Masuko S, Takieddin M, et al. Chemoenzymatic synthesis of homogeneous ultralow molecular weight heparins[J]. *Science*, 2011, 334(6055): 498-501. DOI: 10.1126/science.1207478.
- [12] Rico S, Antonijoan RM, Gich I, et al. Safety assessment and pharmacodynamics of a novel ultra low molecular weight heparin (RO-14) in healthy volunteers--a first-time-in-human single ascending dose study[J]. *Thromb Res*, 2011, 127(4): 292-298. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.12.009.
- [13] Beurskens D, Huckriede JP, Schrijver R, et al. The anticoagulant and nonanticoagulant properties of heparin [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(10): 1371-1383. DOI: 10.1055/s-0040-1715460.
- [14] Wilbur J, Shian B. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: current therapy[J]. *Am Fam Physician*, 2017, 95(5):295-302.
- [15] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, 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. DOI: 10.1378/chest.11-2301.
- [16] Singh NK, Sangwan G. Low platelet counts in cancer patients: should heparin for venous thromboembolism prophylaxis be instituted? [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(11): 1906; author reply 1906-1907. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.2230.
- [17] Napolitano M, Saccullo G, Marietta M, et al. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus[J]. *Blood Transfus*, 2019, 17(3): 171-180. DOI: 10.2450/2018.0143-18.
- [18] Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) [J]. *Chest*, 2008, 133(6 Suppl): 141S-159S. DOI: 10.1378/chest.08-0689.
- [19] Price EA, Jin J, Nguyen HM, et al. Discordant APTT and anti-X a values and outcomes in hospitalized patients treated with intravenous unfractionated heparin[J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47(2): 151-158. DOI: 10.1345/



- aph.1R635.
- [20] 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. DOI: 10.1056/NEJM197208172870703.
 - [21] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, 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. DOI: 10.1378/chest.11-2291.
 - [22] Marlar RA, 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. DOI: 10.1055/s-0036-1581128.
 - [23] Olson JD, Arkin CF, Brandt JT, 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.
 - [24] Oostendorp M, Noorman RL, Nijenhuis JD, et al. Performance of 6 routine coagulation assays on the new roche cobas t711 analyzer[J]. *Pract Lab Med*, 2019, 17: e00146. DOI: 10.1016/j.plabm.2019.e00146.
 - [25] 中国老年医学学会急诊医学分会, 中国医疗器械行业协会现场快速检测(POCT)和智慧家测专委会, 肺血栓栓塞症诊疗全流程出凝血功能检测专家共识编写组. 肺血栓栓塞症诊疗全流程出凝血功能检测专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2025, 34(4):506-516. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2025.04.007
 - [26] Ozment C, Alexander P, Chandler W, et al. Anticoagulation monitoring and targets: the pediatric extracorporeal membrane oxygenation anticoagulation collaborative consensus conference[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2024, 25(7 Suppl 1): e14-e24. DOI: 10.1097/PCC.0000000000003494.
 - [27] Whitman-Purves E, Coons JC, Miller T, et al. Performance of anti-factor xa versus activated partial thromboplastin time for heparin monitoring using multiple nomograms [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(2):310-316. DOI: 10.1177/1076029617741363.
 - [28] 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. DOI: 10.1016/j.jtha.2022.11.014.
 - [29] Kitchen S, Theaker J, Preston FE. Monitoring unfractionated heparin therapy: relationship between eight anti-xa assays and a protamine titration assay[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2000, 11(2):137-144.
 - [30] Lasne D, Toussaint-Hacquard M, Delassasseigne C, et al. Factors influencing anti-xa assays: A multicenter prospective study in critically ill and noncritically ill patients receiving unfractionated heparin[J]. *Thromb Haemost*, 2023, 123(12): 1105-1115. DOI: 10.1055/s-0043-1770096.
 - [31] McMichael A, Ryerson LM, Ratano D, et al. 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines[J]. *ASAIO J*, 2022, 68(3):303-310. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001652.
 - [32] Babin JL, Traylor KL, Witt DM. Laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin and fondaparinux[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(3): 261-269. DOI: 10.1055/s-0036-1581129.
 - [33] 中国生物医学工程学会体外循环分会, 中华医学会胸心血管外科分会, 中国医师协会心血管外科医师分会. 中国体外循环专业技术标准(2021版) [J]. *中国体外循环杂志*, 2021, 19(2): 67-72. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.02.02.
 - [34] Panigada M, Artoni A, Passamonti SM, et al. Hemostasis changes during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory support in adults[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2016, 82(2):170-179.
 - [35] Arnouk S, Altshuler D, Lewis TC, et al. Evaluation of anti-Xa and activated partial thromboplastin time monitoring of heparin in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support[J]. *ASAIO J*, 2020, 66(3): 300-306. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001004.
 - [36] Lim HY, O'Malley C, Donnan G, et al. A review of global coagulation assays-is there a role in thrombosis risk prediction? [J]. *Thromb Res*, 2019, 179: 45-55. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.04.033.
 - [37] 邓星平, 曾庆波, 胡炜, 等. 肝素酶修饰的血栓弹力图用于血液净化时肝素监测的临床研究[J]. *东南国防医药*, 2018, 20(5): 476-479. DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.05.006.
 - [38] Coppell JA, Thalheimer U, Zambruni A, et al. The effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and danaparoid on the thromboelastogram (TEG): an in-vitro comparison of standard and heparinase-modified TEGs with conventional coagulation assays[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2006, 17(2): 97-104. DOI: 10.1097/01.mbc.0000203859.62739.25.
 - [39] Schaden E, Schober A, Hacker S, et al. Determination of enoxaparin with rotational thrombelastometry using the prothrombinase-induced clotting time reagent[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010, 21(3):256-261. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328337014c.
 - [40] Schaden E, Jilch S, Hacker S, et al. Monitoring of unfractionated heparin with rotational thrombelastometry using the prothrombinase-induced clotting time reagent (PICT®) [J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 414:202-205. DOI: 10.1016/j.cca.2012.09.029.
 - [41] Furuhashi M, Ura N, Hasegawa K, et al. Sonoclot coagulation analysis: new bedside monitoring for determination of the appropriate heparin dose during haemodialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(8): 1457-1462. DOI: 10.1093/ndt/17.8.1457.
 - [42] Nougier C, Benoit R, Simon M, et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in sars-cov2 associated thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(9):2215-2219. DOI: 10.1111/jth.15016.
 - [43] Greaves M, Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the international society of thrombosis and haemostasis[J].



- Thromb Haemost, 2002, 87(1):163-164.
- [44] Chowdary P, Adamidou D, Riddell A, et al. Thrombin generation assay identifies individual variability in responses to low molecular weight heparin in pregnancy: implications for anticoagulant monitoring[J]. Br J Haematol, 2015, 168(5): 719-727. DOI: 10.1111/bjh.13193.
 - [45] Gerotziakas GT, Depasse F, Chakroun T, et al. Recombinant factor viia partially reverses the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation after tissue factor activation in platelet rich plasma and whole blood[J]. Thromb Haemost, 2004, 91(3): 531-537. DOI: 10.1160/TH03-07-0483.
 - [46] Quinsey NS, Greedy AL, Bottomley SP, et al. Antithrombin: in control of coagulation[J]. Int J Biochem Cell Biol. 2004, 36(3):386-389. DOI: 10.1016/s1357-2725(3)00244-9.
 - [47] Vera-Aguilera J, Yousef H, Beltran-Melgarejo D, et al. Clinical scenarios for discordant anti-xa[J]. Adv Hematol, 2016, 2016:4054806. DOI: 10.1155/2016/4054806.
 - [48] Levy JH, Connors JM. Heparin resistance-clinical perspectives and management strategies[J]. N Engl J Med, 2021, 385(9):826-832. DOI: 10.1056/NEJMr2104091.
 - [49] Van Cott EM, Orlando C, Moore GW, et al. Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; communication from the SSC of the ISTH[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(1): 17-22. DOI: 10.1111/jth.14648.
 - [50] Cooper PC, Coath F, Daly ME, et al. The phenotypic and genetic assessment of antithrombin deficiency[J]. Int J Lab Hematol, 2011, 33(3): 227-237. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2011.01307.x.
 - [51] Sanfelippo MJ, Engel JM, Onitilo AA. Antithrombin levels are unaffected by warfarin use[J]. Arch Pathol Lab Med, 2014, 138(7):967-968. DOI: 10.5858/arpa.2013-0065-OA.
 - [52] Kim YA, Gosselin R, Van Cott EM. The effects of dabigatran on lupus anticoagulant, diluted plasma thrombin time, and other specialized coagulation assays[J]. Int J Lab Hematol, 2015, 37(4):e81-84. DOI: 10.1111/ijlh.12319.
 - [53] Gosselin R, Grant RP, Adcock DM. Comparison of the effect of the anti-xa direct oral anticoagulants apixaban, edoxaban, and rivaroxaban on coagulation assays[J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38(5): 505-513. DOI: 10.1111/ijlh.12528.
 - [54] Daly ME, Cooper PC, Hickey KP, et al. Transient inherited antithrombin deficiency: a real phenomenon? [J]. Thromb Haemost, 2017, 117(3): 642-643. DOI: 10.1160/TH16-10-0791.
 - [55] Kruijt M, van der Pol LM, Eikenboom J, et al. Unraveling a borderline antithrombin deficiency case with quantitative mass spectrometry[J]. J Thromb Haemost, 2022, 20(1): 145-148. DOI: 10.1111/jth.15553.
 - [56] Jevtic SD, Morris AM, Warkentin TE, et al. Heparin-induced thrombocytopenia[J]. CMAJ, 2021, 193(20):E736. DOI: 10.1503/cmaj.210637.
 - [57] Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American society of hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2018, 2(22):3360-3392. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024489.
 - [58] Nagler M, Bachmann LM, ten Cate H, et al. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis [J]. Blood, 2016, 127(5): 546-557. DOI: 10.1182/blood-2015-07-661215.
 - [59] Althaus K, Hron G, Strobel U, et al. Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia[J]. Thromb Res, 2013, 131(3): e85-90. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.01.005.
 - [60] Eichler P, Raschke R, Lubenow N, et al. The new id-heparin/PF4 antibody test for rapid detection of heparin-induced antibodies in comparison with functional and antigenic assays[J]. Br J Haematol, 2002, 116(4):887-891. DOI: 10.1046/j.0007-1048.2002.03363.x.
 - [61] Arepally G, Reynolds C, Tomaski A, et al. Comparison of pf4/heparin ELISA assay with the 14C-serotonin release assay in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia[J]. Am J Clin Pathol, 1995, 104(6): 648-654. DOI: 10.1093/ajcp/104.6.648.
 - [62] 许俊堂, 胡大一, 丛玉隆. 心血管血栓的溶栓与抗栓疗法 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
 - [63] Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, et al. Guide to anticoagulant therapy: heparin: a statement for healthcare professionals from the American heart association[J]. Circulation, 2001, 103(24): 2994-3018. DOI: 10.1161/01.cir.103.24.2994.
 - [64] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2021, 42(14): 1289-1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
 - [65] Konstantinides SV, 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.
 - [66] Guervil DJ, Rosenberg AF, Winterstein AG, et al. Activated partial thromboplastin time versus antifactor xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion[J]. Ann Pharmacother, 2011, 45(7-8):861-868. DOI: 10.1345/aph.1Q161.
 - [67] Dean CL. An overview of heparin monitoring with the anti-Xa assay[J]. Methods Mol Biol, 2023, 2663:343-353. DOI: 10.1007/978-1-0716-3175-1_22.
 - [68] Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, et al. A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the cathPCI registry of the national cardiovascular data registry, 2010 through June 2011[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(20):2017-2031. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.966.
 - [69] Young JA, Kisker CT, Doty DB. Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer[J]. Ann Thorac Surg, 1978, 26(3): 231-240. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)63676-4.
 - [70] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization [J]. Eur Heart J, 2019, 40(2): 87-165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
 - [71] Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2023, 44(38):3720-3826. DOI:



- 10.1093/eurheartj/ehad191.
- [72] 国家心血管系统疾病医疗质量控制中心体外循环与体外生命支持质控工作组, 吉冰洋. 肝素诱导血小板减少症成人体外循环管理临时专家共识[J]. 中国体外循环杂志, 2024, 22(2): 82-86. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.02.02.
- [73] Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris VA, et al. The society of thoracic surgeons, the society of cardiovascular anesthesiologists, and the american society of extracorporeal technology: clinical practice guidelines-anticoagulation during cardiopulmonary bypass[J]. *Anesth Analg*, 2018, 126(2): 413-424. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002613.
- [74] Anastasiadis K, Antonitsis P, Murkin J, et al. 2021 miectis focused update on the 2016 position paper for the use of minimal invasive extracorporeal circulation in cardiac surgery[J]. *Perfusion*, 2023, 38(7): 1360-1383. DOI: 10.1177/02676591221119002.
- [75] Li H, Serrick C, Rao V, et al. A comparative analysis of four activated clotting time measurement devices in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *Perfusion*, 2021, 36(6):610-619. DOI: 10.1177/0267659120949351.
- [76] Aylsworth CL, Stefan F, Woitas K, et al. New technology, old standards: disparate activated clotting time measurements by the hemochron jr compared with the standard hemochron[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77(3): 973-976. DOI: 10.1016/S0003-4975(3)01660-6.
- [77] Olsson P, Lagergren H, Ek S. The elimination from plasma of intravenous heparin. an experimental study on dogs and humans[J]. *Acta Med Scand*, 1963, 173:619-630. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1963.tb17446.x.
- [78] Levy JH, Sniecinski RM, Maier CL, et al. Finding a common definition of heparin resistance in adult cardiac surgery: communication from the ISTH SSC subcommittee on perioperative and critical care thrombosis and hemostasis [J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(4): 1249-1257. DOI: 10.1016/j.jtha.2024.01.001.
- [79] Hecht P, Besser M, Falter F. Are we able to dose protamine accurately yet? A review of the protamine conundrum[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2020, 52(1):63-70. DOI: 10.1182/ject-1900038.
- [80] Seelhammer TG, Bohman JK, Schulte PJ, et al. Comparison of bivalirudin versus heparin for maintenance systemic anticoagulation during adult and pediatric extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(9): 1481-1492. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005033.
- [81] Geli J, Capoccia M, Maybauer DM, et al. Argatroban anticoagulation for adult extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review[J]. *J Intensive Care Med*, 2022, 37(4):459-471. DOI: 10.1177/0885066621993739.
- [82] Kostousov V, Nguyen K, Hundalani SG, et al. The influence of free hemoglobin and bilirubin on heparin monitoring by activated partial thromboplastin time and anti-X a assay[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2014, 138(11):1503-1506. DOI: 10.5858/arpa.2013-0572-OA.
- [83] Alkazemi A, Eche IM, Adra M, et al. Conventional versus restricted anti-X a-guided heparin protocol in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Artif Organs*, 2022, 46(1): 128-137. DOI: 10.1111/aor.14104.
- [84] Song D, Jin Y, Zhang Y, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in extracorporeal membrane oxygenation-supported patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thromb J*, 2024, 22(1):55. DOI: 10.1186/s12959-024-00624-5.
- [85] Reed BN, DiDomenico RJ, Allender JE, et al. Survey of anticoagulation practices with the impella percutaneous ventricular assist device at high-volume centers[J]. *J Interv Cardiol*, 2019, 2019: 3791307. DOI: 10.1155/2019/3791307.
- [86] Nishimura T, Hirata Y, Ise T, et al. JCS/JSCVS/JCC/CVIT 2023 guideline focused update on indication and operation of PCPS/ECMO/IMPELLA[J]. *Circ J*, 2024, 88(6): 1010-1046. DOI: 10.1253/circj.CJ-23-0698.
- [87] Beavers CJ, DiDomenico RJ, Dunn SP, et al. Optimizing anticoagulation for patients receiving impella support[J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41(11):932-942. DOI: 10.1002/phar.2629.
- [88] Vandenbriele C, Arachchilage DJ, Frederiks P, et al. Anticoagulation for percutaneous ventricular assist device-supported cardiogenic shock: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(19): 1949-1962. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.052.
- [89] 中华医学会肾脏病学分会. 血液净化标准操作规程(2021版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2021.
- [90] Chiasakul T, Mullier F, Lecompte T, et al. Laboratory monitoring of heparin anticoagulation in hemodialysis: rationale and strategies[J]. *Semin Nephrol*, 2023, 43(6): 151477. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2023.151477.
- [91] Kellum J, Bellomo R, Ronco C. Continuous Renal Replacement Therapy, Second edition[M]. 2016, London, Oxford University Press,ISBN:978-0190225537.
- [92] Song JC, Wang G, Zhang W, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in covid-19[J]. *Mil Med Res*, 2020, 7(1): 19. DOI: 10.1186/s40779-020-00247-7.
- [93] Samimi MN, Hale A, Schults J, et al. Clinical guidance for unfractionated heparin dosing and monitoring in critically ill patients[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2024, 25(8):985-997. DOI: 10.1080/14656566.2024.2364057.
- [94] Li HY, Wang J, Wang T, et al. Management of venous thromboembolism in pediatric patients: quality assessment of clinical practice guidelines and variations in recommendations[J]. *Thromb Res*, 2023, 226:107-116. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.04.022.
- [95] Monagle P, Michelson AD, Bovill E, et al. Antithrombotic therapy in children[J]. *Chest*, 2001, 119(1 Suppl): 344S-370S. DOI: 10.1378/chest.119.1_suppl.344s.
- [96] Witmer C, Raffini L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients[J]. *Blood*, 2020, 135(5):335-343. DOI: 10.1182/blood.2019001847.
- [97] Rizzi M, Albisetti M. Treatment of arterial thrombosis in children: methods and mechanisms[J]. *Thromb Res*, 2018, 169:113-119. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.07.013.
- [98] Aguilar D, Goldhaber SZ. Clinical uses of low-molecular-weight heparins[J]. *Chest*, 1999, 115(5): 1418-1423. DOI: 10.1378/chest.115.5.1418.
- [99] Mahé I, Aghassarian M, Drouet L, et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97(4):581-586.



- [100] Abildgaard A, Madsen SA, Hvas AM. Dosage of anticoagulants in obesity: recommendations based on a systematic review[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(8): 932-969. DOI: 10.1055/s-0040-1718405.
- [101] Sridharan S, Berdeprado J, Sivalingam M, et al. Dalteparin dosing in high-flux haemodialysis and haemodiafiltration [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 122(1-2): 53-57. DOI: 10.1159/000348830.
- [102] Kufel WD, Seabury RW, Darko W, et al. Clinical feasibility of monitoring enoxaparin anti-xa concentrations: are we getting it right? [J]. *Hosp Pharm*, 2017, 52(3): 214-220. DOI: 10.1310/hpj5203-214.
- [103] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-184. DOI: 10.1159/000339789.
- [104] Ashby D, Borman N, Burton J, et al. Renal association clinical practice guideline on haemodialysis[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 379. DOI: 10.1186/s12882-019-1527-3.
- [105] Nesrallah GE, Mustafa RA, MacRae J, et al. Canadian society of nephrology guidelines for the management of patients with ESRD treated with intensive hemodialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(1):187-198. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.351.
- [106] Dhondt A, Pauwels R, Devreese K, et al. Where and when to inject low molecular weight heparin in hemodiafiltration? A cross over randomised trial[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128634. DOI: 10.1371/journal.pone.0128634.
- [107] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 连续性肾脏替代治疗的抗凝管理指南 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(11): 1016-1024. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20220620-00149.
- [108] Isla A, Gascón AR, Maynar J, et al. In vitro and in vivo evaluation of enoxaparin removal by continuous renal replacement therapies with acrylonitrile and polysulfone membranes[J]. *Clin Ther*, 2005, 27(9): 1444-1451. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.09.008.
- [109] Laposata M, Green D, Van Cott EM, et al. College of american pathologists conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1998, 122(9): 799-807.
- [110] Xu L, Sun Y, Wang S, et al. Anti-xa level monitoring of low-molecular-weight heparin during intermittent venovenous hemofiltration[J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(8):2251-2256. DOI: 10.1007/s00277-023-05290-7.
- [111] Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, et al. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings[J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(6): 1064-1083. DOI: 10.1345/aph.1L194.
- [112] Becker RC, Spencer FA, Gibson M, et al. Influence of patient characteristics and renal function on factor xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-st-segment elevation acute coronary syndromes[J]. *Am Heart J*, 2002, 143(5):753-759. DOI: 10.1067/mhj.2002.120774.
- [113] Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, et al. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(9): 673-684. DOI: 10.7326/0003-4819-144-9-200605020-00011.
- [114] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(36): 2861-2888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.36.002.
- [115] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(14): 1060-1087. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007.
- [116] Omri A, Delaloye JF, Andersen H, et al. Low molecular weight heparin novo (LHN-1) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy[J]. *Thromb Haemost*, 1989, 61(1):55-56.
- [117] Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy[J]. *Blood*, 2005, 106(2): 401-407. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0626.
- [118] Bates SM, Greer IA, 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(2 Suppl): e691S-e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300.
- [119] Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(34): 3165-3241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340.
- [120] Yin Q, Han L, Wang Y, et al. Unlocking the potential of fondaparinux: guideline for optimal usage and clinical suggestions (2023) [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1352982. DOI: 10.3389/fphar.2024.1352982.
- [121] Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(18): 1305-1310. DOI: 10.1056/NEJMoa011099.
- [122] Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(18): 1298-1304. DOI: 10.1056/NEJMoa011100.
- [123] Martinez L, Burnett A, Borrego M, et al. Effect of fondaparinux prophylaxis on anti-factor xa concentrations in patients with morbid obesity[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2011, 68(18): 1716-1722. DOI: 10.2146/ajhp110010.
- [124] Avelilla S, Roshal M, Gil MR, et al. Laboratory monitoring for heparins, fondaparinux, direct thrombin inhibitors, and oral anti-Xa medications[M]//Shaz BH, Hillyer CD, Gil MR, *Transfusion Medicine and Hemostasis*: 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019. DOI: 10.1016/B978-0-12-813726-0.00159-8.

