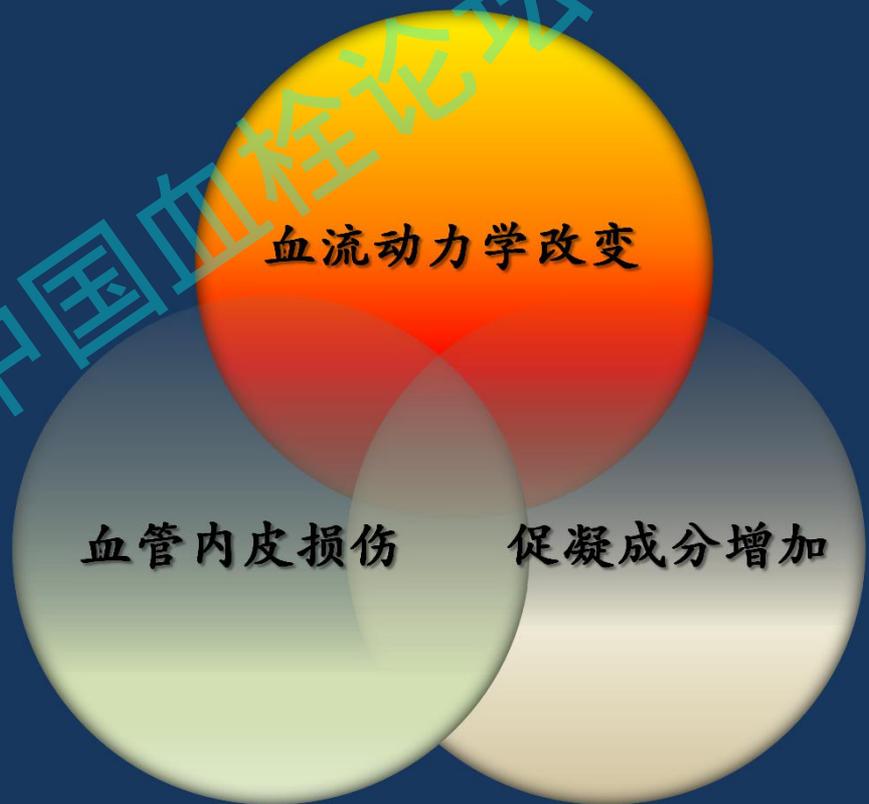
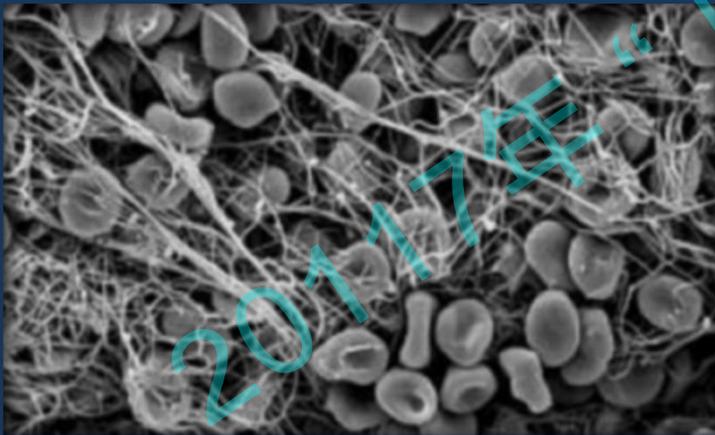
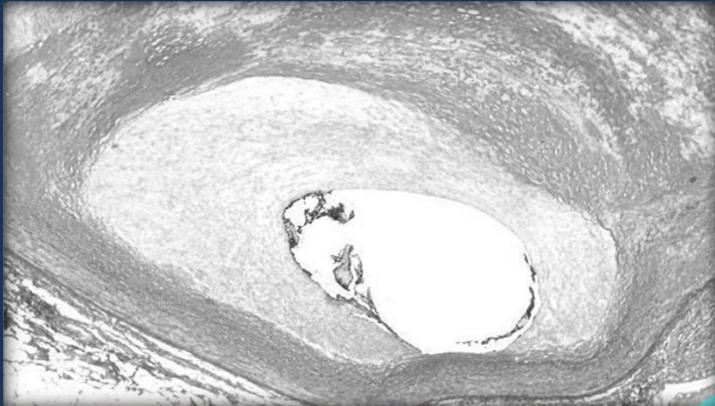


血栓试验检测的循证医学进展

天津医科大学总医院 门剑龙

2011年“中国血栓论坛”

血栓试验检测观测的领域



高 危	中 危	低 危
DVT和PE病史	大剂量雌激素治疗	副蛋白血症
血栓家族史	肥胖 (BMI>25)	白塞氏病
急性感染	静脉曲张	纤溶酶原活性紊乱
恶性肿瘤	肝素诱导血小板减少	肾病综合征
年龄>75岁	先天性或获得性易栓症	红细胞增多症
充血性心力衰竭	抗凝血酶缺陷	阵发性睡眠性血红蛋白尿症
中风	蛋白S缺陷	高血浆同型半胱氨酸
心肌梗死	蛋白C缺陷	异常纤维蛋白原血症
长时间制动 (≥4天)	狼疮抗凝物阳性	骨髓增生紊乱
妊娠期或产后	抗磷脂抗体阳性	年龄≥41岁
急性或慢性肺病	F V Leiden	脓毒症 (<1月)
急性炎性病变	凝血酶原20210A突变	非O型血
炎性肠病	抗心磷脂抗体增高	
休克		

依据循证证据制定 实验室检查的规则

2011年 中国物检论坛

高质量检验指标的标准？

- 能够回答基于PICO构建的“临床问题”：
 - 试验指标的适应证人群 (P)
 - 基于试验指标的临床干预措施 (I)
 - 使用试验指标的对照研究 (C)
 - 与试验指标变化相关的临床结局 (O)

15项参数

- D-二聚体
- 血浆凝血因子Ⅷ
- 狼疮抗凝物
- 蛋白C活性
- 蛋白S活性
- 抗凝血酶活性
- HIT抗体
- vW因子
- 凝血酶原时间国际标准化比值
- 活化部分凝血活酶时间
- 凝血酶时间
- 抗Xa活性
- 血小板聚集试验
- 血管舒张剂刺激磷酸蛋白
- VerifyNow®

排除诊断、辅助诊断、风险筛查、药物监测

排除诊断

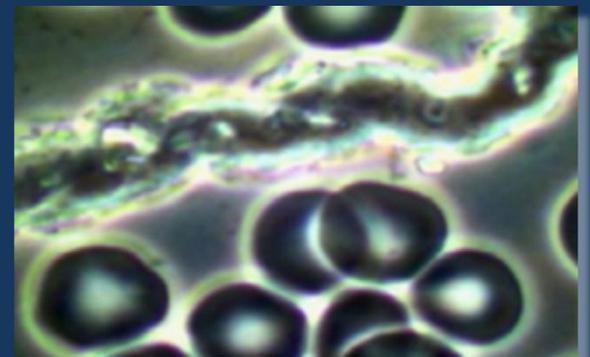
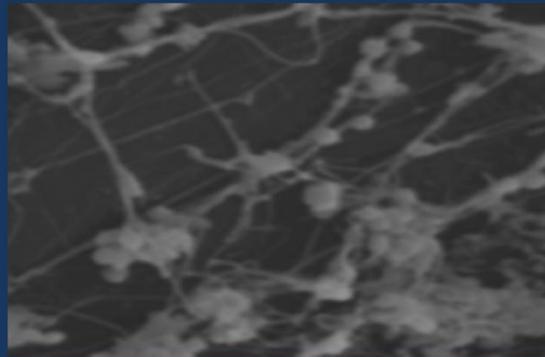
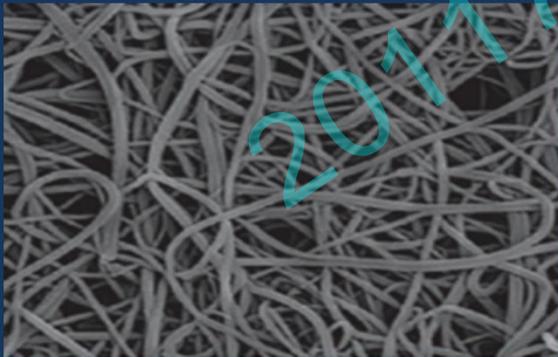
2017年“中国内镜论坛”

排除诊断

- D-二聚体
- 敏感度高，特异性差
- 建立在Wells评分基础上
- 应用的疾病范围广
- 与疾病临床结局相关
- POCT不适用于除外VTE
- 无新型的特异性方法出现
- HIT抗体
- 敏感度高，特异性差
- 建立在4Ts评分基础上
- 应用的疾病范围窄
- 与疾病临床结局无关联
- POCT适用于除外HIT
- 有新型的特异性方法出现

D-二聚体的特点

- (1) 血浆中D-二聚体浓度与血管内纤维蛋白负荷量相关。
- (2) 临床应根据血栓类型和诊断目的，建立相应的临界值。
- (3) 生理性止血栓子是以非共价氢键联接的纤维蛋白单体聚合物。某些凝血酶替代药物（如尖吻蝮蛇血凝酶）同样仅促进纤维蛋白单体非共价聚合。上述两种情况均不诱发凝血效应放大，亦不产生大量D-二聚体片段。

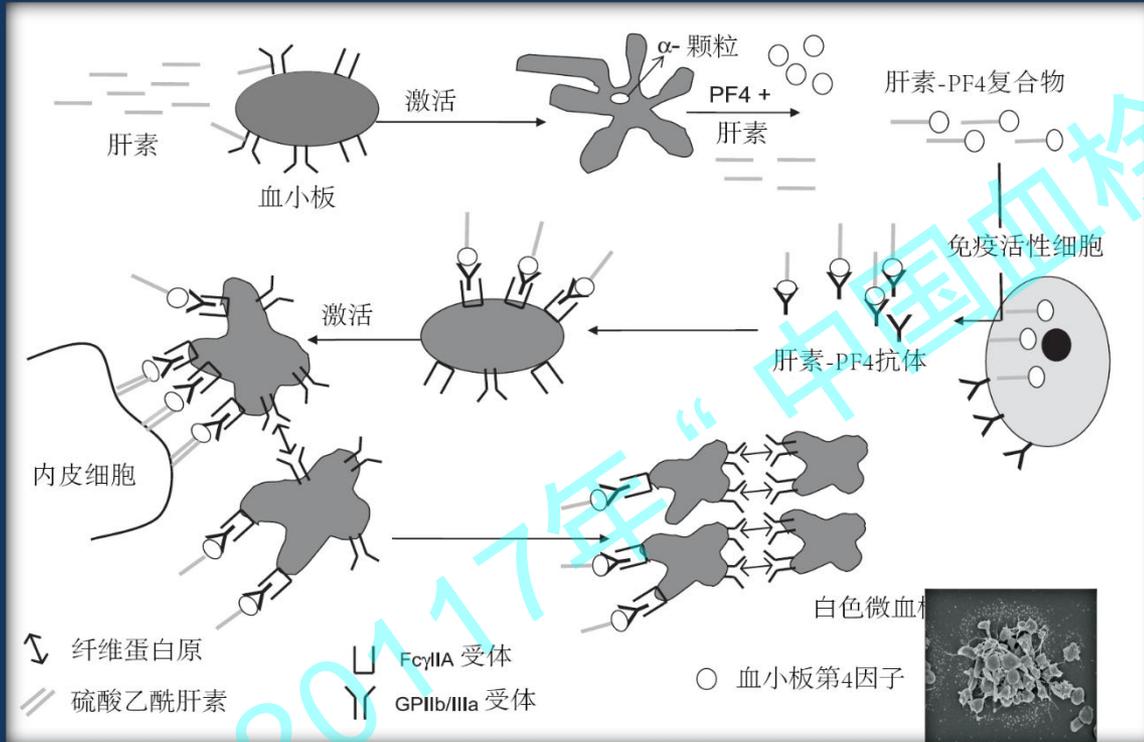


D-二聚体与排除诊断

- 1: 对于中、低度可能性（非高度临床可能性）的患者，血浆D-二聚体阴性，可排除VTE。
- 2: 对于年龄 >50 岁的低度可能性患者，推荐上调D-二聚体排除诊断VTE临界值（年龄 $\times 10$ ）。
- 3: 对癌症患者进行VTE排除诊断时，建议上调D-二聚体临界值（年龄 $\times 10$ ）。
- 4: 推荐用ELISA、酶联免疫荧光、高敏定量微粒凝集法或化学发光法排除诊断低度可能性患者。

肝素诱导的血小板减少症

(Heparin Induced Thrombocytopenia)



Nowak G. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT II) - a drug-associated autoimmune disease. *Thromb Haemost*, 2009, 102(5):887-891.

4Ts评分 (HIT验前概率评分)

	2	1	0
血小板减少症	血小板计数减少 >50% 或最低值 $\geq 20 \times 10^9/L$ 。	血小板计数减少 30%~50% 或最低值介于 $10 \sim 19 \times 10^9/L$ 。	血小板计数减少 <30% 或最低值 $< 10 \times 10^9/L$ 。
血小板减少的时机和其他后遗症	应用肝素的第 5~10 天；或再次接触肝素 ≤ 1 天（在过去 30 天内曾接触肝素）。	血小板减少时机不确定或应用肝素 10 天后；或血小板计数减少 ≤ 1 天（在过去 30~100 天曾接触肝素）。	血小板计数减少 ≤ 4 天（近期未接触肝素）。
血栓形成或其他后遗症	新形成的静、动脉血栓；皮肤坏死；肝素负荷剂量后的急性全身性反应	进展性或再发生的血栓形成，皮肤红斑；尚未证明的疑似血栓形成。	无
其他导致血小板减少症的原因	没有其他原因。	可能有其他原因。	确定有其他原因。

注：肝素接触的第 1 天为 0 天，血小板计数开始减少的时间可被认为是血小板减少症发生的时间。

6~8分为高度可能性，发病概率为30%~80%；
 4~5分为中度可能性，发病概率为10%~30%；
 0~3分为低度可能性，发病概率<5%。

HIT的诊断

- 对疑似HIT患者，推荐通过4Ts评分进行临床可能性评估。
- 4Ts评分：“低度可能性”的患者，可排除诊断。
- 4Ts评分：“中、高度可能性”患者，推荐检测HIT抗体。
- 基于免疫学方法的HIT抗体检测：阴性，可排除诊断。
- 排除诊断 → 确诊…… **IgG特异性的HIT抗体**
- “中度可能性”患者：阳性，非常可能是HIT。
- “高度可能性”患者：阳性，可确诊HIT。

HIT检测方法的选择

- POCT：用于“床旁”快速“排除诊断”，为医生评估是否停用肝素和选择替代药物提供初步依据。
- 实验室检测方法：用于排除诊断和确诊。
- 两种方法各具优势，互为补充。
- POCT方法：更为快速、及时辅助医生决策。
- 实验室方法：可靠性更强，用于最终确诊。

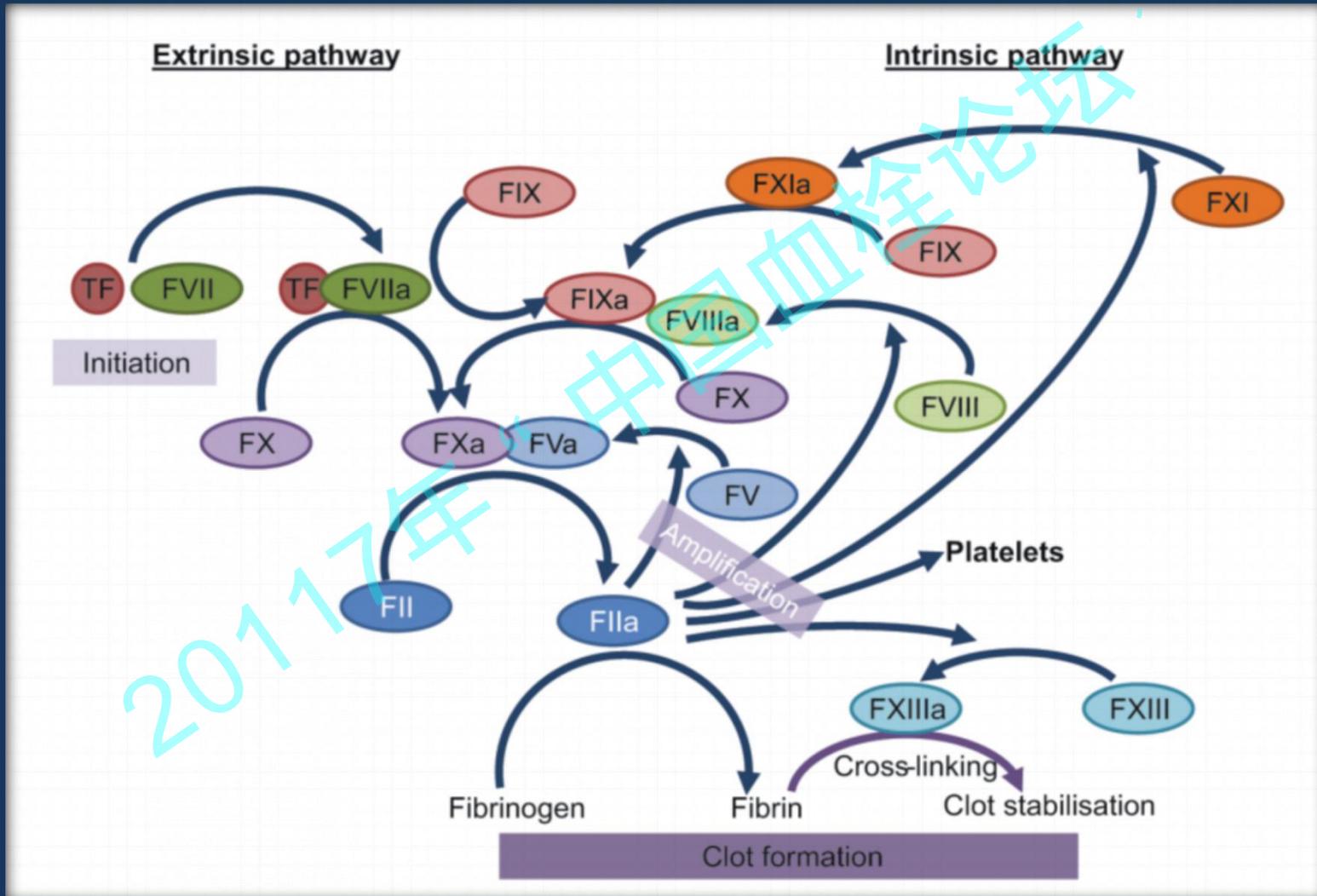
风险评估

2017年“中国审计论坛”

D-二聚体与风险评估

- 1: 对于女性初发无诱因的VTE患者，推荐根据停止抗凝治疗1个月后的D-二聚体水平，对VTE复发风险进行评估，为是否延长抗凝治疗时间提供依据。
- 2: 对于非骨科术后患者，建议术后连续监测D-二聚体以评估VTE风险，起始监测时间不晚于第7天。
- 3: 对于心、脑血管疾病患者，推荐用D-二聚体预测动脉血栓事件发生风险。

静脉血栓与凝血因子VIII

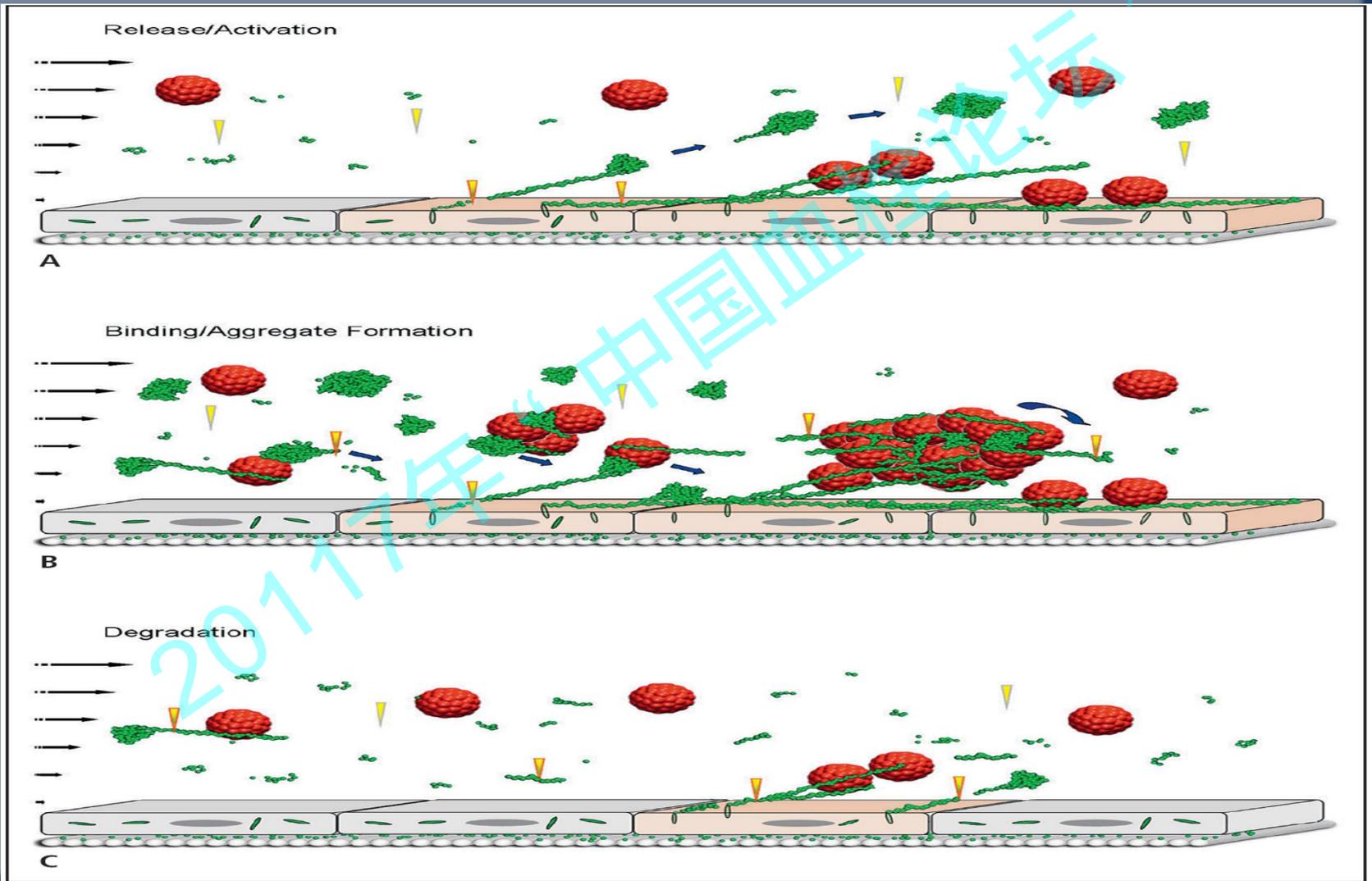


血浆凝血因子VIII (FVIII) 增高

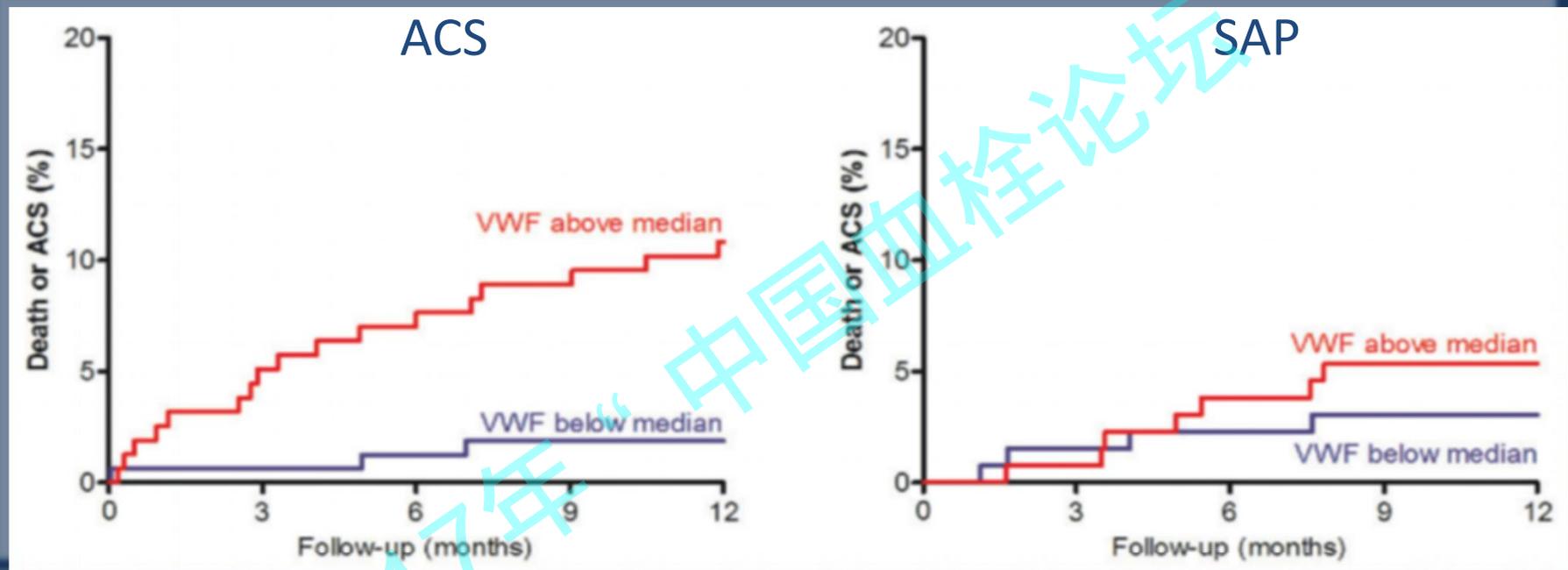
- 高水平血浆FVIII是血栓形成的重要风险因素。
- FVIII活性增强可促进VTE患者血中凝血酶生成。
- 血浆FVIII增加有**血栓病史**患者VTE复发风险。
- VTE风险增加与血浆FVIII水平呈剂量依赖性。
- **活动性恶性肿瘤**时，FVIII活性升高增加VTE风险。
- 高水平FVIII会使**妊娠**相关的静脉血栓风险升高。
- 难以鉴别FVIII是遗传性还是获得性增高。

血管性血友病因子

(von willebrand factor, vWF)

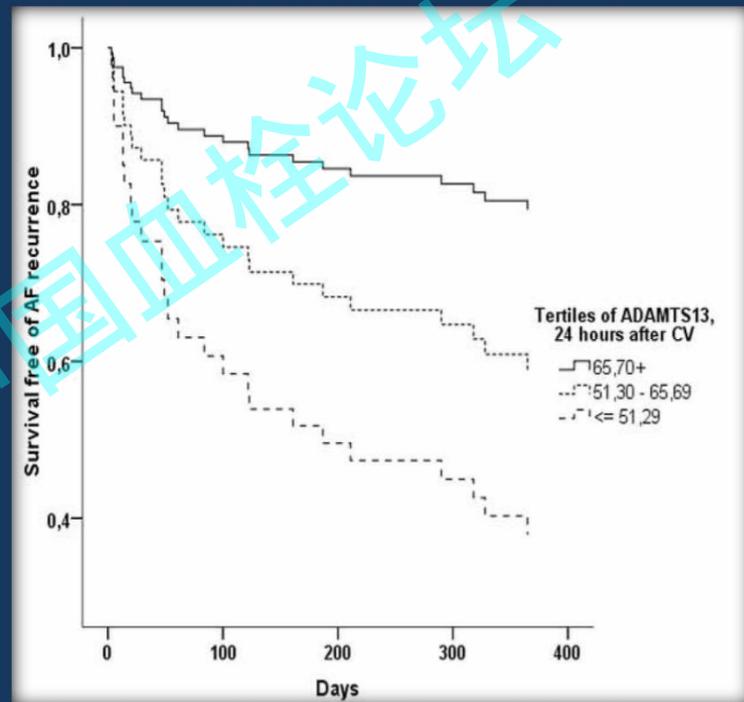
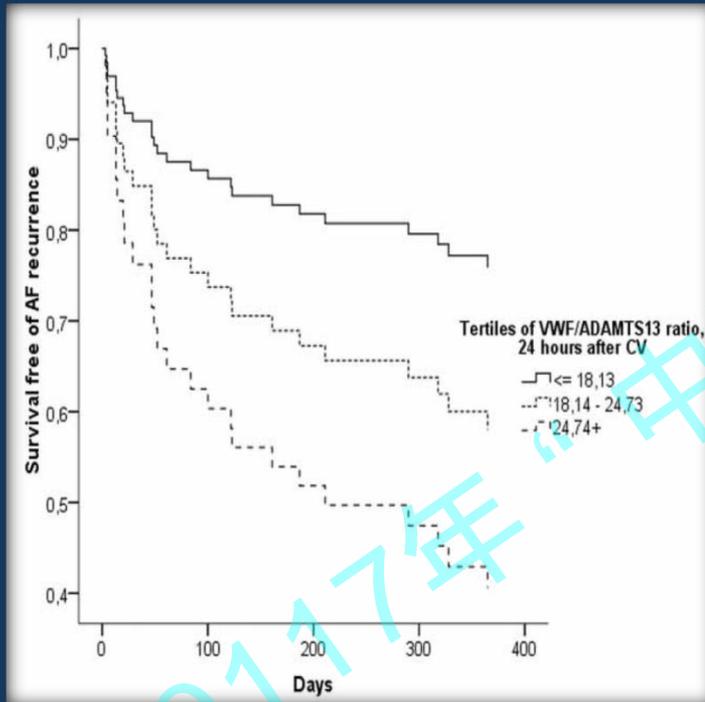


高水平vWF与ACS患者MACE风险



tients (HR 7.65 95% CI 2.16–27.2), while the risk in SAP patients was slightly lower (HR 4.05 95% CI 0.88–18.7). Higher VWF:Ag levels were also significantly associated with a higher incidence of MACE in ACS patients (HR 4.14, 95% CI 1.47–11.6, $p=0.007$), but not in patients with SAP (HR 1.31, 95% CI 0.52–3.29, $p=0.57$) (► Table 3, ► Figure 4). Additional adjustment for plaque burden did not change the results.

房颤复率后复发和卒中风险 (女性患者尤为明显)



0.38–0.99, $p=0.047$). The vWF/ADAMTS13-ratio, determined 24 h after CV, showed comparable results (HR: 1.04, 95%CI 1.00–1.09, $p=0.051$). Accordingly, the analysis of tertiles of the vWF/ADAMTS13-ratio also showed a significantly increased risk of recurrence of AF with higher ratios (HR: 1.56, 95%CI 1.09–2.23,

关于vWF因子的推荐

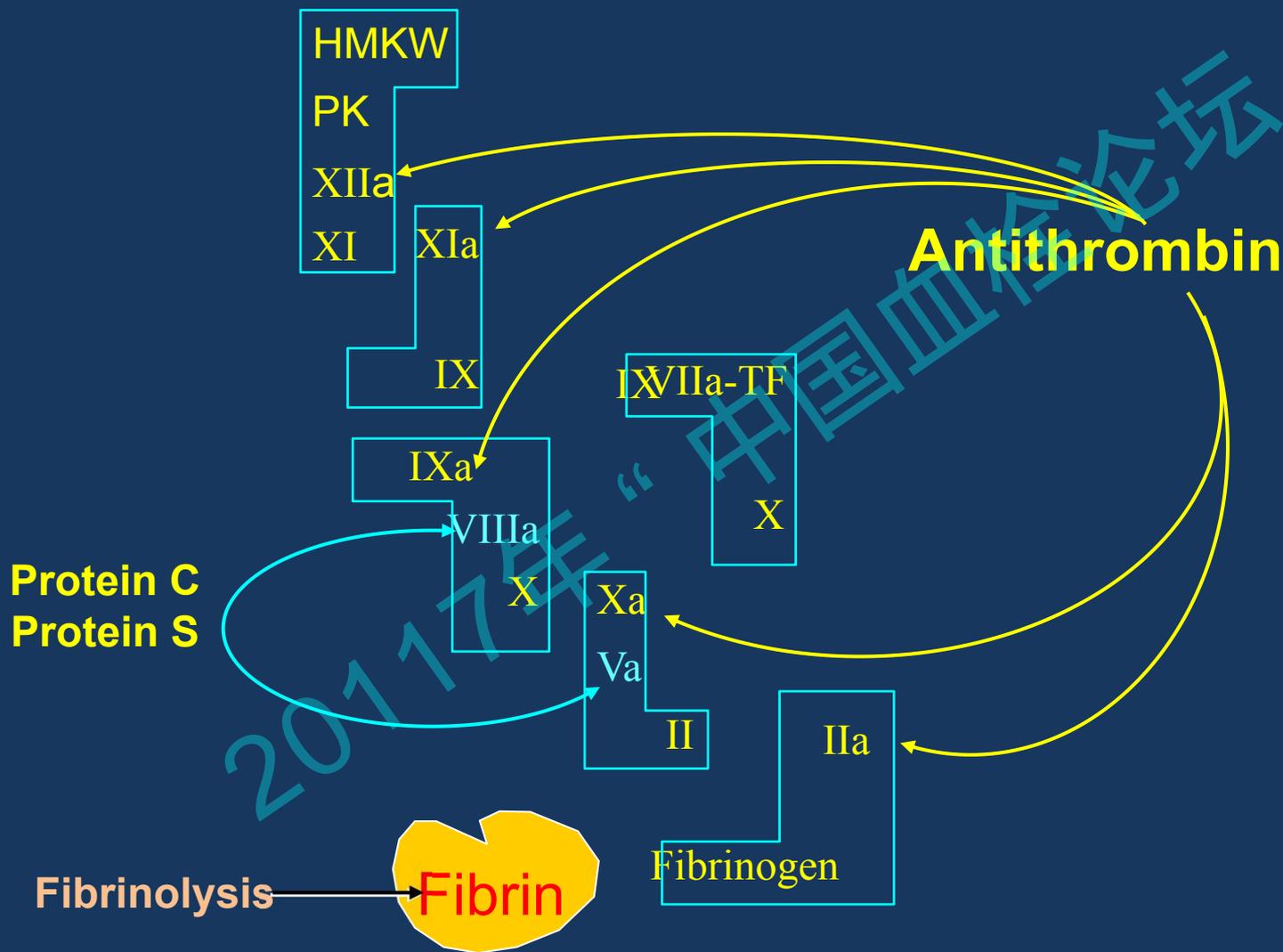
(von willebrand factor, vWF)

- 用vWF抗原评估冠心病患者动脉血栓风险。
- 用vWF抗原联合ADAMTS13，用于非瓣膜性房颤患者的主要不良心血管事件（MACE）预测和复律后的风险分层。
- 在解读病人血浆vWF增高的临床意义时，必要时需考虑血型因素的潜在影响。
- O型血个体血浆vWF水平低，导致FVIII水平低。

辅助诊断

2017年“中国内镜论坛”

抗凝血蛋白



遗传性易栓症的病史和家族史

- 首次血栓（动脉和/或静脉）发生年龄 <50 岁（ $<40y$ ）。
- 青少年时期有 >1 次的VTE病史和/或复发史。
- 少见部位的VTE，如肠系膜静脉、颅内静脉、门静脉。
- 妊娠期VTE >1 次、习惯性流产、宫内生长迟缓、死胎。
- VKAs抗凝治疗时出现皮肤坏死。
- 无明显诱因的特发性VTE。
- 父系或母系家族有明确的VTE家族史。
- 高危家族常有 ≥ 2 个疑似个体，主要表现为静脉疾病。

实验室检测的合理时间

- 肝素抗凝治疗可能会干扰AT:A的测定结果，建议停用肝素至少**24**小时后进行检测。
- 口服华法林抗凝治疗可导致血浆PC:A和PS:A水平降低，应在停药至少**2周~4周**后进行。

(1) 推荐在进行遗传性易栓症相关的抗凝血蛋白（蛋白C、蛋白S和抗凝血酶）检测前，充分评估疑似患者的病史和家族史。

(2) 推荐在选择抗凝血蛋白检测前或进行数据解读时，充分考虑抗凝药物对检测结果的潜在影响。

狼疮抗凝物

- 狼疮抗凝物（Lupus Anticoagulant, **LA**）是一种对多种凝血和抗凝血蛋白质均具有干扰作用的病理性抗凝物质，属于抗磷脂抗体，可导致静、动脉血栓栓塞，在体外试验中可导致凝血时间假性延长。
- 完整的抗磷脂综合征实验室检查应包括：
 - 狼疮抗凝物（Lupus Anticoagulant, LA）
 - 抗心磷脂抗体（anticardiolipin, aCL）
 - 抗 β_2 糖蛋白I抗体（anti- β_2 -glycoprotein I, anti- β_2 -GPI）。

狼疮抗凝物

临床可能性	评价标准
高度	低于50岁的无明显诱因的VTE和无法解释的动脉血栓栓塞、少见部位发生血栓形成、妊娠丢失、血栓形成或病理妊娠合并自身免疫性疾病的患者（包括系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、自身免疫性血小板减少症和自身免疫性溶血性贫血）。
中度	偶然发现的无症状患者的APTT延长、复发性早期妊娠丢失，无明显诱因的VTE年轻患者。
低度	发生VTE或动脉血栓栓塞的老年患者。

抗凝药物影响LA检测

- UFH：筛选试验假性延长，混合试验假性不纠正。
- VKAs：应在停药后1~2周或INR<1.5时进行。
- 桥接治疗：建议使用LMWH桥接VKAs。
- 阿加曲班、比伐卢定、水蛭素或达比加群酯影响LA。

- 1.推荐符合抗磷脂综合征高度临床可能性的患者进行LA检测。
- 2.推荐在选择LA检测前或进行数据解读时，充分考虑抗凝药物对检测结果的潜在影响。

1) Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. J Thromb Haemost 2009;7(10):1737-1740.

2) Clinical and Laboratory Standards Institute. Laboratory Testing for the Lupus Anticoagulant H60-A ; Approved Guideline, 2014, Vol. 34 No. 6.

药物监测

2017年“中国药检论坛”

Recommendations for acute phase treatment

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
PE without shock or hypotension (intermediate-or low-risk)^d			
Anticoagulation: combination of parenteral treatment with VKA			
Initiation of parenteral anticoagulation is recommended without delay in patients with high or intermediate clinical probability of PE while diagnostic work-up is in progress.	I	C	352
LMWH or fondaparinux is the recommended form of acute phase parenteral anticoagulation for most patients.	I	A	273, 274, 281, 353
In parallel to parenteral anticoagulation, treatment with a VKA is recommended, targeting an INR of 2.5 (range 2.0–3.0).	I	B	352, 354
Anticoagulation: new oral anticoagulants			
As an alternative to the combination of parenteral anticoagulation with a VKA, anticoagulation with rivaroxaban (15 mg twice daily for 3 weeks, followed by 20 mg once daily) is recommended.	I	B	296

PT INR

浅表静脉血栓	2.0~3.0 (2.5)
深静脉血栓栓塞	2.0~3.0 (2.5)
心房纤维颤动	2.0~3.0 (2.5)
髋关节骨折手术	2.0~3.0 (2.5)
髋关节置换术	2.0~3.0 (2.5)
膝关节置换术	2.0~3.0 (2.5)

抗生素 (antibiotics)
 抗真菌 (antifungals agents)
 抗抑郁药 (antidepressants)
 抗血小板药物 (antiplatelet agents)
 胺碘酮 (amiodarone)
 抗炎药 (anti-inflammatory drugs)
 对乙酰氨基酚 (acetaminophen)
 替代疗法 (alternative remedies)

PT监测利伐沙班

- 利伐沙班可浓度依赖性地延长PT。
- INR对高浓度利伐沙班敏感性更强，增加结果变异性。
- 用PT（秒）监测利伐沙班。
- 不同PT试剂对利伐沙班敏感性差异大。
- 可利用利伐沙班校准血浆建立PT检测。

Suzanne J. Francart et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of rivaroxaban A cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. 2014, Throm Haemo.

- (1) 用INR监测华法林抗凝效果和安全性，指导药物治疗。
- (2) PT可用于评估利伐沙班的抗凝效果和安全性，但不建议常规使用。

APTT可以监测达比加群酯

- APTT对达比加群酯血药浓度变化敏感。
- APTT-R达到2.0前，可反映达比加群酯血药浓度变化。
- 110 mg bid ， APTT-R达到2.0，有效且安全。
- 150 mg bid （血药浓度 $>200\mu\text{g/L}$ ）， APTT变化趋缓或停滞， APTT-R ≥ 2.0 提示达比加群血药浓度 \geq 治疗水平。
- 不同检测系统对达比加群酯的敏感性也存在差异。
 - （1） Greg Hapgood et al. The effect of dabigatran on the activated partial thromboplastin time and thrombin time as determined by the Hemoclot thrombin inhibitor assay in patient plasma samples.2013, Throm Haemo.
 - （2） Joanne van Ryn et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity.2010, Throm Haemo.

（1）推荐APTT用于监测中等剂量UFH的抗凝效果和安全性，并指导药物剂量调整。（2）APTT可用于评估达比加群酯的抗凝效果和安全性，但不建议常规使用。

APTT监测阿加曲班和比伐芦定

- 阿加曲班和比伐芦定均为直接凝血酶抑制剂，可导致APTT剂量依赖性延长。
- **阿加曲班**：在肝功能正常情况下，半衰期为45分钟，APTT-R的治疗范围为1.5~3.0。
- **比伐芦定**：在肾功能正常情况下，半衰期为25分钟，APTT-R的治疗范围为1.5~2.5。

凝血酶时间和抗因子Xa活性试验

- 凝血酶时间 (TT)

- 可用于证实血浆中存在达比加群酯。

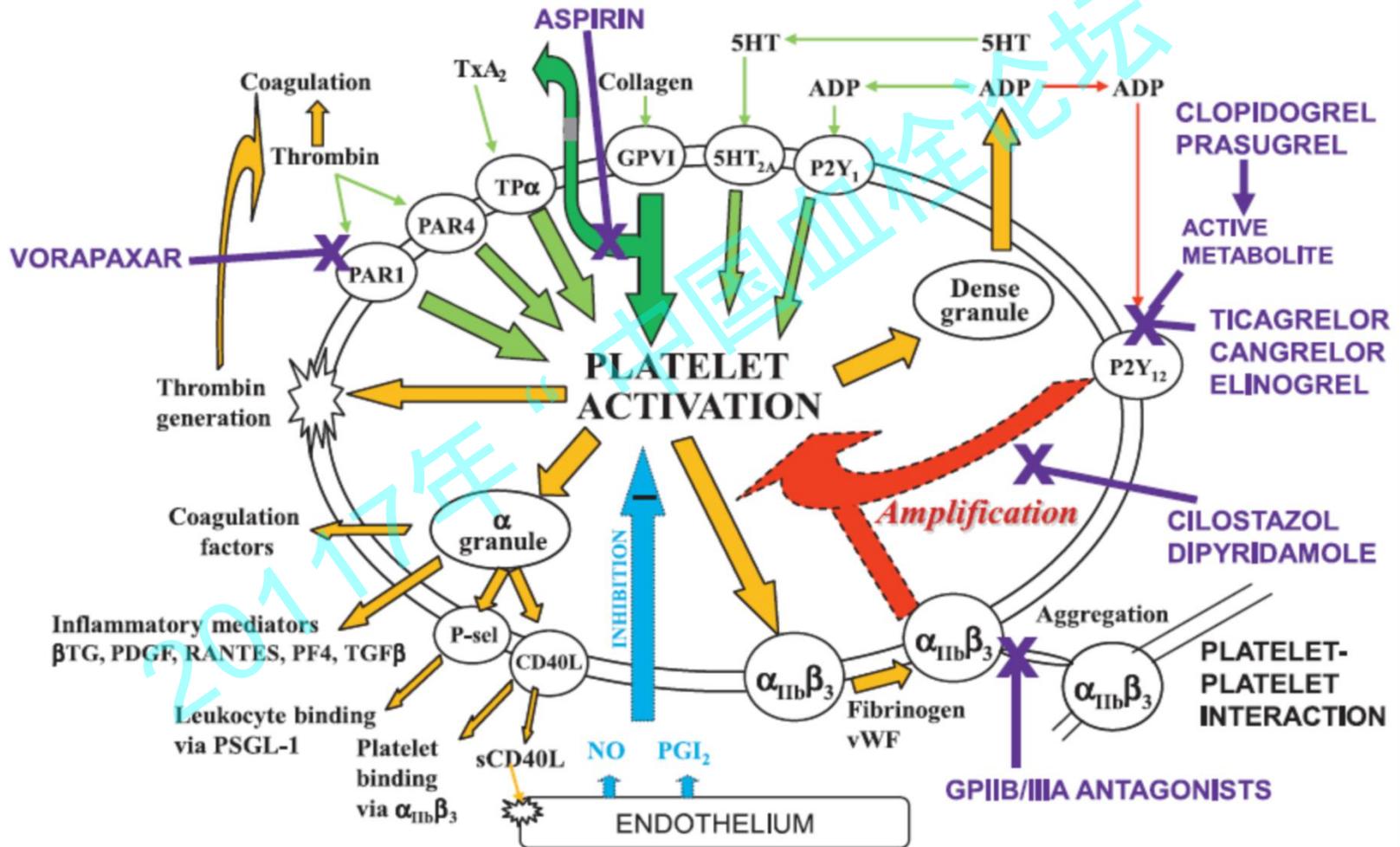
- 抗Xa活性试验 (anti-Xa)

- 妊娠期、超重、肾功能不全患者应用

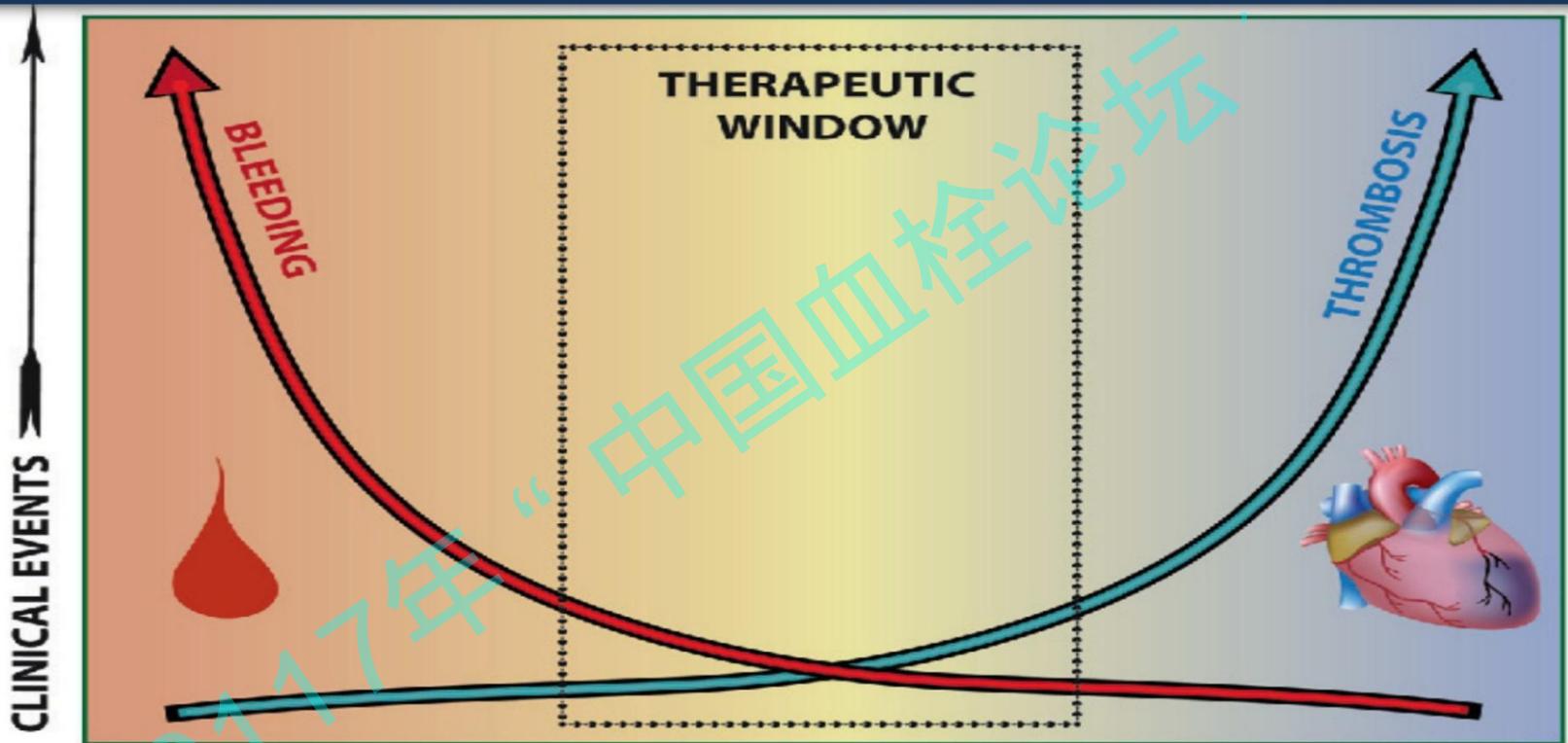
- LMWH时，可用anti-Xa监测疗效和安全性。

- anti-Xa可用于监测利伐沙班和阿哌沙班。

血小板的活化机制



抗血小板治疗监测



MEA:	0U.....	19U.....	46U.....	160U.....
LTA:	0%.....	40%.....	70%.....	100%.....
VASP:	0%.....	10%.....	50%.....	100%.....
VN:	0PRU.....	85PRU.....	208PRU.....	418PRU.....
TEG-MA:	0mm.....	31mm.....	47mm.....	70mm.....
CYP2C19:	*17/*17.....	*17/*1.....	*1/*1.....	*2/*1.....
			*2/*1.....	*2/*2.....

抗血小板治疗监测

- 用LTA监测阿司匹林和P2Y₁₂受体拮抗剂疗效。
- VASP（流式法）可用于监测P2Y₁₂受体拮抗剂的疗效，但不建议作为首选试验。
- VerifyNow[®]可用于监测P2Y₁₂受体拮抗剂和阿司匹林疗效，但不建议作为首选试验。
- 对于部分患者，联合应用由于单独使用。

2017年“中国血栓论坛”

谢谢