

抗Xa因子活性监测在低分子肝素抗凝中的应用： 不同手术的比较与预后评估

谢 鸿^{1, 2} 蔡会欣² (通讯作者*)

1. 承德医学院 河北承德 067000

2. 保定市第一中心医院 河北保定 071000

摘要：低分子肝素 (Low Molecular Weight Heparin, LMWH) 具有可预测的药代动力学特性、较高的生物利用度, 对血小板功能的抑制作用较轻且不会诱导血小板聚集, 同时起效迅速, 血药浓度维持时间长, 已成为外科围手术期血栓预防和治疗的核心药物。传统的凝血监测指标 (如 Activated Partial Thromboplastin Time, APTT, 活化部分凝血活酶时间) 对 LMWH 不敏感, 而抗因子 Xa 活性 (抗 Xa) 检测已成为监测 LMWH 抗凝强度的金标准。然而在不同类型的外科手术中, 患者的基础疾病、手术创伤程度、出血与血栓风险平衡点不同, 导致抗 Xa 监测的指征、目标范围及临床意义存在显著差异。本文旨在综述抗 Xa 监测在骨科大手术、普通外科、心血管手术、创伤外科及重症监护等领域中的应用现状, 比较不同手术人群测定目标值设定的范围, 探讨 LMWH 用于临床预后 (包括静脉血栓栓塞症预防效果、出血并发症及长期生存率) 的相关性。结论指出, 个体化的抗 Xa 监测对于进一步提高外科患者的抗凝管理、改善预后至关重要, 但需结合临床背景进一步评估。

关键词：抗 Xa 活性; 低分子肝素 (LMWH); 手术; 血栓预防; 抗凝监测; 预后

引言

静脉血栓栓塞症 (Venous Thromboembolism, VTE), 包括深静脉血栓形成 (Deep Vein Thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (Pulmonary Embolism, PE), 是外科术后常见且可能致命的并发症^[1]。低分子肝素 (LMWH) 通过激活抗凝血酶 III, 特异性抑制凝血因子 Xa, 发挥强大的抗血栓作用, 已成为围手术期 VTE 预防和治疗的基石。与普通肝素相比, LMWH 剂量反应相关性更好, 常规预防剂量下无需监测。但是在特定高危、复杂或特殊人群的外科患者中, 如肥胖、肾功能不全、孕妇、肿瘤患者以及需要治疗性抗凝的病例, LMWH 的药代动力学可能发生改变, 出血或血栓风险增加, 所以进行抗凝强度监测显得尤为重要。本文将从不同亚专业的角度, 系统比较抗 Xa 监测的应用策略, 并分析其与患者预后的关系。

一、抗 Xa 监测的检测原理和检测指征

抗 Xa 活性检测基于生色底物法。在患者血浆中加入过量的外源性抗凝血酶和已知活性的因子 Xa。血浆中的 LMWH-抗凝血酶复合物会抑制添加的因子 Xa, 剩余的因子 Xa 活性可水解特定的生色底物, 释放出对硝基苯

胺, 测量吸光度值便可得出剩余 Xa 活性, 而该值与血浆内抗 Xa 活性成反比, 间接得出血浆内抗 Xa 活性结果 (IU/mL)^[2]

LMWH 因分子量小, 不具备 18 个单糖结构, 不能够形成三重复合物, 无法通过抗凝血酶 III 发挥抗 IIa 因子作用, 需通过抗凝血酶 III 间接以及直接抗 Xa 而发挥凝血功能, 因此, 临床通过监测抗 Xa 因子活性检测监测抗凝效果。^[3]对于预防性应用 (如皮下注射依诺肝素 40mg qd), 通常不需要常规监测。监测的指征主要包括: 治疗性抗凝 (如 VTE 治疗); 特殊人群肥胖人群、严重肾功能不全、孕妇; 围手术期桥接抗凝; 出现出血或血栓事件时; 儿童患者。不同的临床场景对应不同的目标抗 Xa 峰浓度。抗 Xa 因子活性不受年龄、凝血功能障碍的影响, 可以提高治疗检测的准确性^[4]。抗 Xa 监测的缺点是依赖 AT 水平, 且显色试验容易受到溶血、脂血的影响, 而且抗 Xa 是否能反应凝血的整体状况, 需要结合患者基础状态来进行凝血状态的评估。

二、不同外科领域的抗 Xa 监测比较

(一) 骨科手术: 关节置换与脊柱手术

VTE 是骨科大手术是常见术后并发症。对于全髋/膝关节置换术 (THA/TKA) 患者, 常规采用预防剂量的

LMWH (如依诺肝素 40mg qd)。研究表明,在此剂量下,平均抗 Xa 峰浓度约为 0.2–0.5 IU/mL。然而,即使采用标准预防,仍有部分患者出现血栓或出血事件。研究开始探索个体化剂量调整的价值。LMWH 作为选择性抗 Xa 因子抑制剂,生物利用度高达 90%,作用起效快,血药浓度维持时间长,有效地降低了 TKA 术后 DVT 的发生率^[4]。在使用 LMWH 时监测抗 Xa 因子活性水平是评估 LMWH 抗凝效果的重要指标,并且给出最佳目标范围 0.3–0.7 IU/mL,根据抗 Xa 因子活性调整 LMWH 剂量,可有效地降低 TKA 术后出血量,降低术后输血并发症,可以取得较好静脉血栓预防效果,还可减轻患者的经济负担。有回顾性分析发现,THA/TKA 术后接受 LMWH 预防的患者中,若其抗 Xa 峰浓度低于 0.2 IU/mL,其发生无症状 DVT 的风险显著增高。相反,若峰浓度持续高于 0.5 IU/mL,则大出血风险增加。因此,在骨科高危患者(如合并肥胖、VTE 病史)中,进行抗 Xa 监测并调整剂量至目标范围(如 0.2–0.4 IU/mL),可能优化风险获益比。脊柱外科,特别是涉及多节段、长时间手术或合并脊髓损伤的患者,血栓风险同样极高,但出血可能导致灾难性的硬膜外血肿。因此,该领域的监测更为谨慎,目标范围可能更倾向于较低水平(如 0.1–0.3 IU/mL),但尚缺乏高级别证据的统一标准。

(二) 普通外科与肿瘤外科

普通外科患者的 VTE 风险差异各不相同。对于大型腹部手术,特别是恶性肿瘤手术,VTE 风险显著升高。肿瘤本身导致的高凝状态,以及手术创伤、化疗等因素,使得抗凝管理复杂化。

一项前瞻性队列研究针对成人 HPB 患者^[5]亚预防性抗 Xa 水平展开评估,结果显示这类患者的静脉血栓栓塞(VTE)风险较高。一项关于低分子肝素在腹部肿瘤围手术期应用的研究^[6]表明,恶性肿瘤患者发生深静脉血栓的概率约为普通人群的 6~7 倍,血栓栓塞对患者危害极大。导管相关性血栓的形成主要与中心静脉置管损伤血管内皮有关,该损伤会导致静脉血流速度减慢、血液淤滞,同时内皮下胶原暴露也会诱发血栓形成。肿瘤患者使用 LMWH 预防 VTE 的获益更大。在此类患者中,标准预防剂量可能不足。研究显示,肿瘤患者对 LMWH 的反应可能增强或减弱,部分原因与体重分布、炎症状态及肝功能有关。监测目标通常参考治疗性范围的下限或中等强度抗凝(如 0.5–1.0 IU/mL,用于高危及术后治疗性抗凝)。更重要的是,有前瞻性观察性研究提示,在肿瘤

术后患者中,达到特定抗 Xa 目标范围(例如,预防性剂量下峰浓度 >0.1 IU/mL)与较低的 VTE 发生率相关,且未显著增加出血。提示在肿瘤外科高危人群中仍需实施基于监测的个体化抗凝。

(三) 心血管手术

心血管外科,尤其是心脏瓣膜置换或机械循环支持装置(如左心室辅助装置, LVAD)植入术后的患者,常需长期或终身抗凝。华法林是主要使用药物,但围手术期或存在华法林禁忌时, LMWH 是常用的桥接或替代药物。在这类患者中,抗凝强度要求高(治疗性范围),且出血(尤其是心包填塞)和血栓(瓣膜血栓、卒中、泵血栓)后果均极其严重。因此,抗 Xa 监测是管理的关键。目标范围通常设定在标准的治疗性抗凝水平(皮下注射后 4 小时抗 Xa 水平为 0.6–1.0 IU/mL,用于 VTE 治疗)。严格的抗 Xa 监测(维持谷浓度 >0.2 IU/mL)被认为是降低泵血栓风险的重要手段,尽管最佳目标范围仍在探索中。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)通过疏通狭窄甚至闭塞的冠状动脉、改善心肌血流灌注来治疗冠心病(CHD)。持续使用普通肝素后,停用期间可能出现反跳现象,进而导致血管再狭窄。而低分子肝素(LMWH)效能稳定且无反跳现象,应用依诺肝素时其活性可在短时间内升高^[7],展现出更好监测作用。

(四) 创伤外科

严重创伤患者是静脉血栓栓塞症(VTE)的极高危人群,这类患者常存在血流动力学不稳定、炎症反应、大量输血及急性肾损伤等问题,而这些因素均会影响低分子肝素(LMWH)的药代动力学。暂停或延迟预防性药物抗凝会增加 VTE 的发生率,因此抗 Xa 监测在创伤患者中具有独特价值。一项回顾性研究显示,成年创伤患者中达到目标抗 Xa 浓度的比率仍不理想,仍有进一步改进的空间。与总体重(TBW)和体重指数(BMI)相比,依诺肝素剂量按估计血容量(EBV)计算时,与抗 Xa 浓度的相关性更为密切^[8]。创伤性脑损伤^[9](traumatic brain injury, TBI)患者常存在 VTE 预防的禁忌证,目前临床多根据抗 Xa 因子水平和体重选择 LMWH 剂量,最常用的推荐剂量为 5000U/8h 和 30mg/h。在 TBI 评估中,可通过测定抗 Xa 因子水平来评估出血风险。当患者体重指数过大时,应仔细权衡 VTE 发生风险与出血风险,目前不建议对外伤性脑出血患者采用基于体重的给药方案。极高危^[10]VTE 创伤患者的抗凝时长仍需动态观察并反复评估,若出现致死性活动性出血或肝素抵抗情况,则需暂停或

终止预防性药物抗凝。

（五）重症医学相关的侵入性操作

随着重症医学的发展，体外膜氧合技术（ECMO）被越来越多地应用于严重心肺功能衰竭患者的救治。在小儿患者群体中，凝血系统发育尚不成熟，蛋白C、蛋白S及抗凝血酶Ⅲ等抗凝血因子水平显著低于成人，出血及血栓等并发症仍是影响ECMO患儿病死率的主要原因之一。ECMO操作过程中，血液与体外非生物内皮细胞管路接触，会激活血小板、XII因子及激肽激酶系统，使机体的凝血-抗凝平衡转向促凝与促炎状态，导致凝血因子和血小板被消耗、纤溶系统被激活，最终引发出血、血栓及纤溶亢进^[11]。一项关于静脉-动脉ECMO应用的研究^[12]显示，对于ECMO支持治疗后无法脱机、心肺功能未能有效恢复的患者，治疗期间无需维持过高的肝素浓度，通过抗Xa因子检测的肝素浓度通常保持在0.3~0.5U/mL即可。尽管如此，出血和血栓的发生率仍较高，如何精准平衡凝血状态仍是ECMO管理的关键环节。

三、抗Xa水平与临床预后的关联

（一）VTE预防效果

大量证据支持，在多种外科高危人群中，较低的抗Xa峰浓度与VTE发生风险增加相关。在创伤、骨科和肿瘤外科的研究中，未能达到最低有效抗Xa水平（阈值在0.1~0.2 IU/mL之间）是发生DVT的独立预测因子。实现个体化的目标范围（如创伤患者的0.2~0.4 IU/mL）可以显著改善VTE预防效果。这表明抗Xa水平是一个有效的药理学标志物，可用于识别“预防不足”的患者。

（二）出血风险

过高的抗Xa水平（如>0.5 IU/mL用于预防，或>1.2 IU/mL用于治疗）确实与大出血风险增加相关，尤其是在神经外科等敏感领域。然而，这种相关性不如与VTE的关联那样一致和紧密，因为出血还受手术技术、局部因素和患者凝血功能整体状态的影响。因此，抗Xa监测的主要价值在于避免“过度抗凝”，为安全设限。

（三）长期预后（生存率）

在肿瘤外科患者中，抗凝治疗可能通过抑制肿瘤进展和转移的机制，带来生存获益。一些探索性研究分析了抗Xa水平与癌症患者生存期的关系。维持更稳定和充分的抗Xa水平可能带来更好的肿瘤学结局，但这需要更多前瞻性研究证实。通过优化抗Xa监测减少VTE和严重出血事件，本身就间接改善了患者的短期和长期预后。

四、挑战与未来方向

抗Xa监测面临标准化问题，不同试剂和仪器的检测结果差异大，需各中心自建参考范围。采血时间需精确在用药后3~4小时，临床执行困难。常规监测不经济，需识别高危人群。抗Xa水平需结合出血体征、肾功能等综合判断。未来应建立AI预测模型，开发床旁检测设备，开展前瞻性研究比较个体化剂量与固定剂量的终点差异。此外，抗Xa因子检测未标准化，各试剂结果不同，实验室需自定合理范围。^[4]

结论

抗Xa活性检测是指导外科患者LMWH个体化抗凝管理的核心工具。不同外科亚专科因手术特性、出血风险及血栓风险的不同，对抗Xa目标范围的要求存在显著差异：从神经外科的谨慎低水平（0.1~0.3 IU/mL），到骨科和创伤外科的中等预防水平（0.2~0.4 IU/mL），再到心血管外科和肿瘤外科的高治疗水平（0.6~1.0 IU/mL）。充分的证据表明，达到适宜的目标抗Xa水平与改善VTE预防效果密切相关，并能帮助控制出血风险。在 高危、复杂患者群体中，实施基于抗Xa监测的个体化LMWH给药策略，是实现最佳血栓预防、平衡出血风险、最终改善患者预后的重要途径。

参考文献

- [1] Kearon C, Akl E A, Comerota A J, 等. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e419S-e496S
- [2] 刘晓辉, 张洋, 宋鉴清, 等. 国产抗Xa测定试剂盒（发色底物法）多中心横向联合性能评价[J]. 标记免疫分析与临床, 2025, 32(04): 848-854.
- [3] 张旭, 周孟赢, 曹盛吉, 等. 抗Xa因子在日间CRRT低分子肝素抗凝监测中的临床应用[J]. 大连医科大学学报, 2018, 40(03): 230-233.
- [4] 阿卜杜合力力·艾尼, 巨啸晨, 孙荣鑫. 抗Xa因子活性监测及ATⅢ活性检测在TKA术后血栓与出血预防中的应用价值[J]. 实用骨科杂志, 2021, 27(07): 610-614. DOI: 10.13795/j.cnki.sgkz.2021.07.008.
- [5] Verhoeff K, Connell M, Shapiro A J, 等. Rate of prophylactic anti-xa achievement and impact on venous

thromboembolism following oncologic hepato-pancreaticobiliary surgery: A prospective cohort study. *Am J Surg*, 2023, 225(6): 1022 ~ 1028

[6]王军保.低分子肝素在中老年人腹部肿瘤围手术期的应用研究[J].*中国现代药物应用*, 2013, 7(18): 119-120.DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2013.18.196.

[7]闫振富, 豆倩云, 陈晖.依诺肝素对冠状动脉介入治疗的患者抗Xa因子活性及不良事件的影响[J].*重庆医学*, 2018, 47(23): 3090-3092+3096.

[8]O' Keefe M M, Carver T W, Herrmann D J, 等. Evaluation of anti-factor xa concentrations using a body mass index-based enoxaparin dosing protocol for venous thromboembolism prophylaxis in trauma patients. *Pharmacotherapy*, 2022, 42(3): 216 ~ 223

[9]唐轶珣, 祝益民.《创伤重症监护病房深静脉血栓预防策略》美国创伤危重症学会专家共识解读[J].*实用*

休克杂志(中英文), 2021, 5(03): 177-181+186.

[10]Verhoeff K, Raffael K, Connell M, 等. Relationship between anti-xa level achieved with prophylactic low-molecular weight heparin and venous thromboembolism in trauma patients: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*, 2022, 93(2): e61 ~ e70

[11]杨保旺, 王义.儿童体外膜氧合的抗凝管理[J].*中国实用儿科杂志*, 2023, 38(02): 93-98.DOI: 10.19538/j.ek2023020604.

[12]沈建国, 马丽英, 陈云, 等.TT和APTT联合应用指导成人ECMO支持患者肝素抗凝管理的临床研究[J].*检验医学与临床*, 2023, 20(02): 203-206.

[13]Xu L, Sun Y, Wang S, 等. Anti-xa level monitoring of low-molecular-weight heparin during intermittent venovenous hemofiltration. *Ann Hematol*, 2023, 102(8): 2251 ~ 2256