



# 临床检验通讯

2021 年第 1 期

2021 年 4 月 30 日

主办：检验科

主编：陈葳 副主编：王亚文

## 一、血栓与止血检验

血栓与止血诊断是通过对各种因子的检测,从不同方面、不同环节了解其发病原因及病理过程,对血栓性疾病和出血性疾病的病因进行分析。近年来,随着血栓性疾病与出血性疾病在人类疾病谱中地位的变化,以及基础医学,临床医学和实验技术的发展,血栓与止血实验室检测出现了许多新的研究热点和发展趋势。

### (一) 血栓与止血检测项目临床应用的概述

#### 1、血栓和止血检测在出血病诊断的应用

出血病由一期止血缺陷和二期止血缺陷导致,前者主要是指血管壁和血小板缺陷导致的出血,而后者主要是由凝血、抗凝缺陷所导致。

##### (1) 一期止血缺陷

参与一期止血的有血管内皮细胞、血小板及纤维蛋白原等,其数量和质量异常均可导致出血。常用的筛选试验是出血时间和血小板计数。出血时间的延长可伴有血小板计数升高、正常或降低,均是

出血病的实验室检查表现。血小板计数增多,部分患者患骨髓增殖性肿瘤;血小板计数减少,多见于免疫性血小板减少症 (ITP), ITP 的诊断目前多是排除性诊断,使用流式微球技术检测血小板上的自身抗体具有敏感性高、特异性强的特点。

随着技术的进步,作为一期止血的筛选试验,出血时间并未被淘汰,而是方法学上推荐使用模板法检测。国际上普遍使用 PFA-100 检测血小板功能、抗血小板药物的疗效和血管性血友病。

##### (2) 二期止血缺陷

常用的筛选试验是凝血酶原时间 (PT) 和活化部分凝血活酶时间 (APTT) 测定,该 2 项检测是各级医院开展频率最高的凝血常规检测项目。根据两者同时检测的结果,可以大致对凝血因子缺陷症进行分类,进一步进行单个凝血因子的检测,可以对各类凝血因子缺陷性疾病做出诊断和鉴别诊断。

##### (3) 纤维蛋白溶解系统异常导致的出血

纤维蛋白溶解系统组成复杂,作为该系统敏感的筛选试验,联合使用纤维蛋白(原)降解产物和 D-二聚体可以完成。

#### 2、血栓和止血检测在出血病治疗中的作用

缺乏因子的补充替代治疗往往是出血病尤其是凝血因子缺陷症治疗的主要手段。以往，出血病是手术的禁忌症，随着检测技术和生物医药产业的发展，禁区已经被打破，在输注一定剂量的血液制剂后，及时检测患者体内凝血因子的水平，若达到一定高度，就可以抵御手术出血的风险。围手术期定时检测凝血因子的水平并给予维持，可以保障患者围手术期的止血安全。

### 3、血栓和止血检测在血栓病诊断中的作用

血栓病临床上分为遗传性和获得性。体内主要抗凝蛋白如抗凝血酶、蛋白 C、蛋白 S 的先天性缺乏，可以导致血栓性疾病。对静脉系统血栓病的检测可以发现部分患者具备这种先天性缺陷，但临床上大部分血栓病是各种获得性原因导致的，常用的血栓与止血检测可能无法检测出单一的致栓原因，但可从血管壁、血小板、凝血、抗凝、纤维蛋白溶解系统的检测中发现一个或几个方面的异常。目前，血栓弹力图可检测出患者体内的凝血功能和/或血小板功能抗进。

### 4、血栓和止血检测在血栓病治疗中的作用

肝素和相对分子质量肝素是最常见的肠外抗凝剂，其作用主要依赖 AT 质和量的正常。因此，肝素/低相对分子质量肝素抗凝治疗实施以前，必须进行 AT 活性的检测，若 AT 活性低于 70%，肝素治疗效果降低；AT 活性低于 50%，则肝素失效，检测中若发现这种情况后，要及时补充含 AT 制剂，国内的主要是血浆。以往，肝素治疗的监测指标是 APTT，但该指标目前认为有较多局限性，因此，直接检测肝素的含量，对临床更有指导价值。目前，可以使用的抗血小板药物的监测手段有血管舒张剂刺激磷蛋白磷化程度、血栓弹力图和血小板聚集

试验等。

### 5、血栓和止血在优生优育中的应用

由于先天性出血病和血栓病目前尚无法临床根治，且该类疾病具有遗传给后代的特点，如何通过实验室检测的手段进行优生优育干预，阻止患者的出生，是广大检验医学工作者的任务。以遗传性出血病为例，血友病 A 和 B 临床最为常见，且其为染色体伴性隐性遗传，由于男性仅有一条 X 染色体，一旦被累及即成为患者；女性有两条 X 染色体，一条被累及则为致病基因的携带者，可遗传给后代。血友病 A 的基因诊断可以从先证者着手，优先检测占血友病 A 重型患者的热点突变即 FVIII 内含子 22 倒位和内含子 1，若阳性则直接诊断；阴性情况下，可直接进行 FVIII 外显子测序。目前，植入前基因诊断已经在国内起步，其整合了辅助生殖技术和基因诊断技术，采取从受精卵中获取个别卵裂球进行检测，将正常卵裂球植入母体子宫的策略，理论上可以彻底阻止单基因遗传疾病的发生，避免反复流产的风险，在遗传性出血病和血栓病的优生优育中有着极其广阔的应用前景。

#### (二) 检验科开展的出血与血栓性疾病相关新项目

##### 1、凝血因子活性

二十世纪 60 年代初期 MacFarlane、Davie 和 Ratnoff 等分别提出了凝血过程的“瀑布学说”，认为血液中的凝血因子以无活性酶原形式存在，当某一凝血因子被激活后，可使许多凝血因子按一定的次序先后被激活，彼此之间有复杂的催化作用，又被称为“瀑布样学说”。认为凝血是一系列凝血因子相继被酶解激活的过程。前一因子激活后，再引起下一因子的激活，逐级放大，直至最终形成凝血酶，后者裂解纤维蛋白原使之形成纤维蛋白凝块，

血液发生凝固。经过多年的不断完善，该学说已被广泛认可。虽然瀑布学说的凝血现象被广泛肯定，但是具体的数学模型还没有建立。这种学说也只是假说。

凝血过程中参与反应的多种蛋白质分子组成的系统成为凝血系统，世界卫生组织按其被发现的先后次序用罗马数字编号，有凝血因子 I, II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII 等，自 1944 年因子 XIII 被发现以后，再被发现的凝血因子，经过多年验证，认为对于凝血功能，无决定性的影响，不再列入凝血因子的编号。因为因子 VI 事实上是活化的第五因子，所以已经取消因子 VI 的命名。此外，参与凝血瀑布级联反应的还有激肽释放酶原 (PK) 和 高分子量激肽原 (HMWK)。

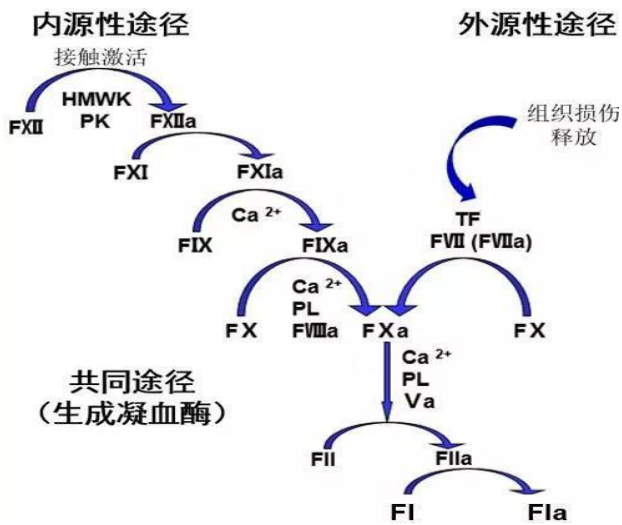


图 1 凝血瀑布学说图示

(1) 内源性凝血因子四项 (含 F VIII、IX、XI、XII)

【检测原理】

血浆中内源性凝血系统任一凝血因子缺乏，都会导致部分凝血活酶时间延长。乏因子血浆试剂可用于确诊某种凝血因子缺乏。总之，可以测定患者血浆某种因子缺乏和缺乏程度。用不同乏因子血浆

和患者血浆混合，测定部分凝血活酶时间，结果用不同稀释度标准血浆、正常和乏因子混合血浆制成参考曲线来解释。缺乏某种特定凝血因子患者血浆不能用相应乏因子血浆补偿，从而导致部分凝血活酶时间延长。

【参考区间】

正常范围 70%-120%。

【检验结果的解释】

凝血因子 VIII, IX, XI 以及 XII 活性测定用于以下几种情况：

- 用于证明部分凝血活酶时间延长的原因；
- 用于诊断先天性或获得性因子缺乏症；
- 用于鉴别诊断异常蛋白血症和蛋白合成性疾病 (与免疫法相结合)。

凝血因子 VIII、IX 活性测定可用于监测血友病甲或乙患者使用因子 VIII 或 IX 替代疗法的疗效；另外，因子 IX 活性测定也可用于诊断消耗性凝血病、肝硬化，并能更精确的监测口服抗凝剂的疗效。

测定凝血因子 XI、XII 活性亦可反映血液凝固中接触期的激活。

【检验方法的局限性】

治疗剂量水蛭素或其他直接凝血酶抑制剂可导致因子活性假性降低。特定抑制剂也会导致相应凝血因子活性改变。由于采血不当引起凝血因子部分激活，将导致单个凝血因子假性升高。在单个凝血因子测定中，狼疮抗凝物可影响因子活性。当存在狼疮抗凝物时应注意稀释效应。

检测结果须结合患者病史、临床表现及其他症状作出合理解释

(2) 外源性凝血因子四项 (含 F II、V、VII、X)

【检测原理】

血浆中外源性凝血系统任一凝血因子的缺乏都可导致凝血活酶时间(PT)延长。乏因子血浆能用于确诊某种因子的缺乏,以及测定病人血浆某种因子的缺乏和缺乏程度。将不同乏因子血浆和病人血浆混合,测定凝血活酶时间,结果用不同稀释度的标准血浆,或正常血浆和乏因子血浆混合物制备的参考曲线来表示。缺乏某种特定因子的病人血浆不能用相应的乏因子血浆来补偿,因此导致凝血活酶时间延长。

#### 【参考区间】

正常范围 70%-120%。

#### 【检验结果的解释】

血浆中凝血因子 II, VII 以及 X 活性测定用于以下几种情况:

- 诊断先天性或获得性因子缺乏症;
- 鉴别诊断异常蛋白血症和蛋白质合成障碍(联合免疫学方法结果);
- 监测凝血酶原复合物的疗效;
- 监测口服抗凝剂治疗情况;
- 检测肝病时的肝功能。

血浆中凝血因子 V 检测可用于诊断先天性或获得性因子 V 缺乏症。先天性缺乏比较罕见,获得性 V 因子缺乏多见于肝功能紊乱、消耗性凝血病、高血纤维蛋白溶解和肿瘤病人。

#### 【检验方法的局限性】

治疗剂量水蛭素或其他直接凝血酶抑制剂可导致因子活性假性降低。特定抑制剂也会导致相应凝血因子活性改变。

由于采血不当引起凝血因子部分激活,将导致单个凝血因子的假性升高。在单个凝血因子测定中,狼疮抗凝物可影响因子活性。

## 2、血管性血友病性因子 VWF

### 【概述】

#### VWF 生化特征

VWF 是一种多聚血浆糖蛋白,分子量高达 15,000 kDa,由 n 个相同的单体构成,每个单体包含两个亚单位;每个亚单位分子量约为 270k Da(10)。VWF 由内皮细胞和巨核细胞合成,一旦从内皮细胞进入血液,一些被纤维蛋白溶解酶消化,一些可能通过内吞作用参与形成血小板 α 颗粒。

#### VWF 功能

VWF 参与初级止血和凝血过程。

VWF 在血小板附着到血管内皮表面过程中起重要作用,通过其与糖蛋白(GP)复合物 Ib/IX 和 IIb/IIIa 的连接,形成血栓。

凝血过程中,VWF 作为 VIII 因子(抗血友病因子 A)载体,可以保护 VIII 因子以免降解。

#### 血管性血友病

血管性血友病(VWD)是最常见的遗传性凝血障碍疾病。临床上常表现为粘膜皮肤出血。临床上共定义了 3 种重要类型的血管性血友病:

- 1 型与 VWF 数量缺乏直接相关,遗传方式为常染色体显性;一般认为 1 型是最常见的类型(占血管性血友病的 70-80%)。
- 2 型与 VWF 质量缺陷有关;缺陷通常发生在多亚基结构;其遗传方式是常染色体显性或隐性。
- 3 型为血浆和细胞器中 VWF 完全缺失;其遗传方式是常染色体隐性遗传。

表 1 血管性血友病的主要分型

检测	1 型	2A 型	2B 型	2N 型	3 型
VWF : Ag	↓	↓	±↓	正常	缺失
VWF : Rco*	↓	↓↓↓	↓/↓↓	正常	缺失
瑞斯托霉素诱导的血小板聚集					
高剂量	正常 或 ↓	↓↓↓或 缺失	正常	正常	缺失
低剂量**	缺失	缺失	存在	缺失	缺失
VIII 因子	正常 或 ± ↓	正常或 ±↓	正常或 ±↓	↓↓	↓↓↓

\* VWF: RCo: VWF 瑞斯托霉素辅助因子活性

\*\* 正常群体中没有低剂量瑞斯托霉素诱导的血小板聚集。

### 其他

还需要指出的是，VWF 缺乏可能和多种临床状态相关，比如骨髓瘤、淋巴瘤、系统性红斑狼疮、甲状腺机能减退等，这些疾病可以被看作是获得性 VWF 疾病。VWF 是一种参与炎症反应的蛋白，当血管内皮损伤时，其水平上升（如术后，感染过程中，癌症，肾功能障碍或肝功能障碍等）。除了一些作者发现的高 VWF 水平参与心血管疾病过程，其在一些类型的心肌梗死中也有显著作用。

### 【参考区间】

正常成人血浆中 VWF:Ag 水平在 50 %-160 % 范围内。

VWF:Ag 水平随着妊娠过程、生育控制药物的使用、物理运动、应激增加，也随着年龄增加；相反，O 型血群体 VWF: Ag 水平比 A 型、B 型和 AB 型略低。

### 【检测方法局限性】

浑浊血浆可能导致 VWF: Ag 测量值偏低。

存在的类风湿因子可能导致 VWF: Ag 水平测量值偏高。

某些物质中存在的抗小牛血清抗体和/或抗兔抗体可能导致 VWF: Ag 水平测量值偏高。

### 3、易栓症相关检测项目

易栓症 (thrombophilia) 不是单一的疾病，而是指机体存在高血栓形成倾向，系抗凝蛋白、凝血因子、纤溶蛋白等的遗传性或获得性缺陷或存在获得性危险因素所致。本室开展的易栓症相关检测项目包括蛋白 C 活性、蛋白 S 活性、抗凝血酶活性、狼疮抗凝物质检测。

#### (1) 蛋白 C (PC)

##### 【概述】

##### 蛋白 C 的生化特性

蛋白 C 是维生素 K 依赖性蛋白的一种。它由肝脏合成。蛋白 C 的分子量约为 62,000 道尔顿，由两个多肽链所组成：高分子量链(约 41,000 道尔顿)带有具激活部位的分子，而低分子量链含有  $\gamma$ -羧基谷氨酸残基，使钙离子能固定在磷脂分子上。

作为一种凝血因子，蛋白 C 在血浆中是以酶原的形式存在，在凝血酶、钙和磷脂存在的情况下被激活。这种依赖凝血酶蛋白 C 激活作用被内皮因子和血栓调节蛋白加强。

在激活状态下，活化蛋白 C 在其辅因子维生素 K 依赖的蛋白 S 存在条件下，通过中和 Va 因子和 VIIIa 因子来调节凝血过程。

蛋白 C 会受到活化蛋白 C 抑制物(PCI) 和  $\alpha$  1-抗胰蛋白酶的抑制。

##### 蛋白 C 缺乏

由于蛋白 C 缺乏分为先天性和后天性两种，所以在临床上检测蛋白 C 量是有意义性的。

获得性蛋白 C 缺乏可由口服抗凝剂治疗和弥漫性血管内凝血(DIC)造成的肝素紊乱而引起(肝

炎，肝硬化等)。

另一方面，先天性缺乏，主要特征为经常性静脉栓塞：分为I型和II型。I型缺乏的特征是蛋白C的功能和抗原水平同时都下降。II型则较少见，其特征是蛋白C的功能下降但免疫蛋白C的量正常(或稍微低于正常)。

#### 【参考区间】

正常成年人PC水平为70-130%。

由于肝脏尚未成熟，新生儿往往蛋白C水平偏低。正常成年人的蛋白C水平与年龄和性别无相关性。

#### 【检测方法局限性】

口服抗凝剂治疗的病人血浆中可能出现PIVKA-蛋白C(PIVKA：由维生素K拮抗剂所引发的蛋白)，该物质可以通过光学检测系统测出。

被测血浆中若出现抑肽酶会使蛋白C检测结果被低估。

### (2) 蛋白S(PS)

#### 【概述】

蛋白S是维生素K依赖蛋白，但并没有任何酯酶的功能。在人体中它的分子量为70,000，由单条多肽链组成。大约包括有7%的糖类且在血浆中浓度为25mg/L。蛋白S在肝脏合成无活性的前体。其活性形式必须在维生素K依赖的羧化酶将谷氨酸残基进行羧化后并保留 $\gamma$ -羧基谷氨酸结构，从而使得分子可以与钙离子结合。

生理上，蛋白S有基本的抗凝功能。它作为活化蛋白C的辅因子并与其形成化学复合物。在钙离子存在的情况下，这一复合物与磷脂表面紧密结合，因子可调控凝血的过程，通过蛋白质水解凝血酶激活之V和VIII因子来达到抑制活化的作用。

蛋白S大大加强蛋白C的抗凝功能，可能是通过增强蛋白C与细胞膜磷脂的结合力。

蛋白S分子的凝血酶敏感区域可被凝血酶有限的水解：这样，蛋白S可保留与磷脂的结合力，但是，丧失了它作为活化蛋白C辅因子的抗凝功能。

蛋白S的生化特性相当复杂，事实上它与C4b接合的蛋白形成一种动态平衡，如：C4b-BP。C4b-BP在血浆中有2种形式：一种低分子量形式(20%的总重量)，与蛋白S没有结合力；另一种高分子量形式(80%的总重量)，可与蛋白S按1:1的比例结合。在生理情况下，两种不同的蛋白S的存在形式达到一种平衡：

- 游离蛋白S形式，作为活化蛋白C的辅因子，大约占总蛋白S的40%。

- 与高分子量的C4b-BP结合的蛋白S形式，无活性，作为活化蛋白C的辅因子，大约占总蛋白S的60%。

蛋白S的先天性缺乏有三种类型：

- I型缺乏，总蛋白S和游离蛋白S的抗原水平减少；

- II型缺乏，蛋白S活性降低，但总蛋白S和游离蛋白S的抗原水平正常；

- III型缺乏，游离蛋白S的活性和抗原都下降，但总蛋白S的抗原水平正常。

获得性蛋白S缺乏见于：由于C4b-BP增加所导致的炎症综合症，肝病，肾病综合症，口服抗凝剂治疗，口服避孕药，L-阿司匹林治疗等。

获得性蛋白S缺乏由于降低了血液抗凝能力，提高了血栓栓塞性疾病的风险。可导致复发性的血栓。

## 【参考区间】

正常成年男性 PS 水平为 77-143%，正常成年女性 PS 水平为 55-123%。

## 【检测方法局限性】

- ①标本采集：务必使用正确的血液和抗凝剂比例。
- ②肝素影响（UFH and LMWH）：1UI/L 以下肝素水平不会影响测试结果，过高的水平可能导致 PS 的水平被高估。

VIII 因子干扰：VIII 水平<250%都不会影响检测结果。

凝血酶抑制剂干扰：凝血酶抑制剂(如水蛭素、阿加曲班…)存在于样本中，可能会导致 PS 的水平被高估

LA 和/或 APA 干扰：如果在血浆中检测出狼疮抗凝血剂（LA）和/或抗磷脂抗体（APA），则可能对蛋白 S 检测有干扰。假如出现不能解释的蛋白 S 异常，结合临床表现，必须仔细进行 LA 和 APA 测试，以及确定游离蛋白 S 抗原水平。

## （3）狼疮抗凝物（LA）

### 【概述】

狼疮抗凝物是一种会增加动静脉血栓形成风险性的蛋白质。可在体内任何部位形成血栓阻塞血液流动，导致中风、心脏病发作、肺动脉栓塞、深静脉血栓（通常发生在腿部）和习惯性流产，特别是在怀孕中、后期的流产（认为与胎盘血管栓塞相关）。狼疮抗凝物是一种获得性的物质，经常在一些自身免疫性疾病患者中发现。狼疮抗凝物（LA）并不是狼疮疾病的诊断实验，之所以得名是源于其与 SLE 相关，它通常会引起部分凝血活酶时间（APTT）延长。

LA 通过结合蛋白-磷脂复合物及抑制磷脂表

面发生凝血反应干扰依赖磷脂的凝血过程起抗凝作用。由于凝血与抗凝过程均依赖磷脂的参与，因此，LA 在体外产生抗凝效应；而在体内可抑制凝血过程促进血栓的形成。LA 并不直接抑制特异性凝血因子的活性，因此虽然体外试验中延长凝血时间，但 LA 阳性的患者临床很少出血，却往往合并血栓。本检测用于评估临床反复发生的血栓形成事件，反复不明原因流产，并作为判断抗磷脂综合征的条件之一。

dRVV 筛选和 dRVV 确认试剂中含有蝰蛇毒液。这种蛇毒在钙存在时为凝血因子 X 的激活物，并可以触发因子 X 下游的凝血级联反应，从而消除了凝血因子的上游影响作用。此检测不因接触因子异常或因子 VIII 和 IX 缺乏或抑制而受影响。

dRVV 筛选检测使用低浓度的磷脂。如果存在 LA，则血浆凝固时间延长。dRVV 确认含有较高浓度的磷脂，用来中和待检血浆中存在的 LA。因此，用 dRVV 确认得到的凝血时间比 dRVV 筛选得到的凝血时间短。

### 【参考区间】

计算公式：仪器自动计算结果。

筛选比值 LA1=患者狼疮抗凝物筛查实验时间 (s) /标准血浆狼疮抗凝物筛查实验时间 (s)。

确认比值 LA2=患者狼疮抗凝物确证实验时间 (s) /标准血浆狼疮抗凝物确证实验时间 (s)。

标准比值 LA3= 筛选比值 LA1/确认比值 LA2  
生物学参考区间

筛选比值 LA1<1.2

标准比值 LA3<1.2

结果解释：

①LA1/LA2 结果在 1.2-1.5 之间存在弱阳性

LA。

②LA1/LA2 结果在 1.5-2.0 之间存在中度阳性 LA。

③LA1/LA2 结果大于 2.0 存在强阳性 LA。

LA 诊断实验室标准：由于 LA 抗体高度异质性，建议 LA 检测 $\geq 2$ 次，间隔 12 周（按照 ISTH 指南测定）。

#### 【检测方法局限性】

dRVV 筛选和 dRVV 确认应当在同一时间完成同一标本检测。

不推荐在接受肝素治疗（普通肝素和/或低分子量肝素）病人标本中实行 LA 检测。但是，dRVV 筛选对浓度小于 0.8 IU/mL 普通肝素不敏感。

#### （4）抗凝血酶 III（AT III）

##### 【概述】

抗凝血酶 III(AT III)是人体内最重要的抗凝物质之一，是由肝细胞分泌的一种相对分子量约 58.2kD 的糖蛋白，属于丝氨酸蛋白酶抑制物 (SERPIN)超家族中的一员。通过抑制凝血酶及活化的凝血因子 IX、X、XI 及 XII 丝氨酸蛋白酶的活性维持机体出凝血平衡，其作用约占抗凝系统总活性的 70%。肝素可诱导抗凝血酶发生构象改变，使其更易于凝血酶结合，可大大提升抗凝血酶的抗凝作用。

抗凝血酶缺乏分为遗传性和获得性，遗传性抗凝血酶缺乏症由 AT 基因突变引起，呈常染色体显性遗传规律，大多伴有家族史。手术、创伤和感染为先天性 AT III 缺乏症血栓形成的主要诱因，因此早发现并对先天性 AT III 缺乏症患者进行预防性抗凝治疗可降低术后静脉血栓和肺栓塞的发生；获得性抗凝血酶缺乏见于肝脏疾病、DIC 和应用肝素治

疗等，在疑难 DIC 诊断时，AT III 水平下降具有诊断价值。急性白血病时 AT III 水平减低更看作是 DIC 发生的信号。

AT III 活性增高见于血友病、白血病、再生障碍性贫血等急性出血期以及口服抗凝药的治疗中，在抗凝治疗中，如怀疑肝素治疗抵抗，可用 AT III 活性检测来确定。抗凝血酶替代治疗时，也应首选 AT III 检测进行监护。综上所述，AT III 活性检测可帮助临床评估患者凝血状态，筛查先天性 AT III 缺乏症，减少手术后静脉血栓和肺栓塞的发生以及监控替代治疗的效果。

#### 【参考区间】

正常成年人 AT III 水平为 80-130 %。

#### 【检测方法局限性】

绝经后妇女口服甾体激素将导致血浆抗凝血酶 III 活性显著性降低。接受慢性血液透析的患者在透析前浓度低，在透析后其浓度上升。

#### 易栓症送检注意事项：

- ①华法林停用两周后检测 PC、PS，华法林可致 PC、PS 降低；
- ②孕前或产后 6 周检测 PS，孕期 PS 显著降低；
- ③IIa、Xa 抑制药至少停药 2 天后检测 LA、AT、PC、PS，可致 LA 假阳性，致 AT、PC、PS 活性测定结果偏高；

- ④肝素及低分子肝素停 24 小时以上检测 LA、PS，可致 LA 假阳性，致 PS 活性测定结果偏高；

（5）建议非静脉血栓急性期送检 AT、PC、PS、VIII 因子；急性期 AT、PC、PS 降低，VIII 因子升高。

#### 4、血栓四项

当前，涉及众多临床科室的血栓性疾病已成为



引起死亡的最主要原因之一。至今的实验室凝血检测项目基本都是筛查项目,临床发现出血或血栓几乎已是晚期,对于血栓性疾病、DIC 和血管内皮系统受损均不能早期诊断。虽然少数有经验的医生意识到血栓风险,提前做抗凝治疗,但经常在抗凝和止血治疗的程度上难以把握。针对困扰临床多年的问题,本室开展了血栓分子标志物检测,将有助于临床血栓性疾病、DIC 的早期诊断、溶栓治疗时再栓的监测、以及血管内皮系统损伤诊断。血栓分子标志物检测包括①凝血酶抗凝血酶 III 复合物测定 (TAT)、②血浆纤溶酶-抗纤溶酶 III 复合物测定 (PAP)、③血浆凝血酶调节蛋白活性检测 (TM)、④组织型纤溶酶原激活剂-抑制剂 1 复合物测定 (t-PAI-C)。

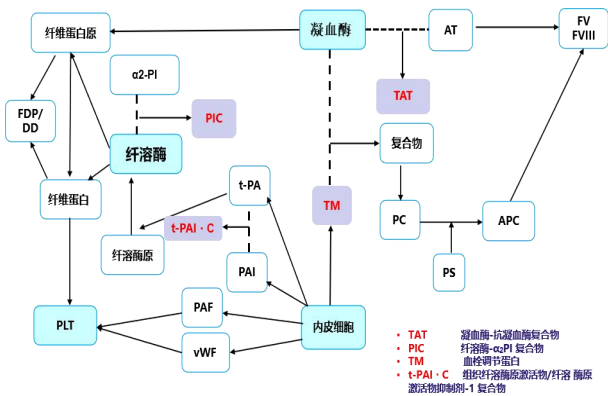


图 2 血栓相关六项检测项目作用机理

### (1) 凝血酶抗凝血酶 III 复合物 (TAT)

血管内凝血激活而最终形成凝血酶时,纤维蛋白原转化为纤维蛋白。凝血酶和其代表性抑制因子抗凝血酶以 1:1 结合的复合物是被称为凝血酶-抗凝血酶复合物,TAT 高值就意味着血中产生凝血酶,反映凝血系统亢进。可以辅助 DIC 的诊断和治疗过程。此外, TAT 的变动对判断凝血疗法的效果、推测预后等都有一定的作用。

### (2) 血浆纤溶酶-抗纤溶酶 III 复合物 (PAP/PIC)

纤溶酶作用于形成的纤维蛋白而发生纤溶时,纤维蛋白降解产物 (FDP 和 D-二聚体) 在血液中出现。肝脏产生的 $\alpha_2$  抗纤溶酶 ( $\alpha_2$ PI) 是纤溶酶最重要的抑制因子,  $\alpha_2$ PI 与血液中的纤溶酶以 1:1 迅速结合, 形成纤溶酶- $\alpha_2$  抗纤溶酶复合物 PIC 高值就意味着血中产生纤溶酶,反映纤溶系统亢进。纤溶亢进型的 DIC 中显著增加,败血症等出现合并症的纤溶抑制型的 DIC 中出现轻度上升的情况较多。下肢深部静脉血栓症、解离性大动脉瘤的血栓梗阻时显示高。

### (3) 血浆凝血酶调节蛋白 (TM)

血浆凝血酶调节蛋白也称为血栓调节蛋白, TM 不仅与凝血酶结合发挥抗凝血酶作用,凝血酶-TM 复合物还会激活凝血抑制因子蛋白 C 发挥抗凝血作用。TM 因为血管内皮细胞受损时游离,所以反映血管内皮损害。结缔组织疾病,糖尿病, TTP 等造成血管障碍恶化时上升。DIC 中多种器官功能衰竭时也显示高值。能反映全身性血管障碍,也可以预测 GVDH 的发生。

### (4) 组织型纤溶酶原激活剂-抑制剂 1 复合物 (t-PAI-C)

组织型纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor, PAI-1) 是内源性纤溶酶原激活物 (PA) 的主要生理抑制剂,具有抑制纤维蛋白降解、促进纤维蛋白沉积于血管壁和刺激平滑肌细胞增生等作用,是最重要的纤溶和凝血系统平衡调节者。血浆 PAI-1 水平的升高与许多心血管疾病密切相关,如动脉粥样硬化、冠心病、原发性高血压、深静脉血栓形成、肺血栓栓塞、脑血栓形成等,目前认为 PAI-1 是心血管疾病相关的标志物之一。t-PAI-C 的检测反映了 PAI-1 的水平。

表 2 血栓相关六项检测项目参考区间及临床意义

项目名称	中文	参考区间	临床意义
TAT	凝血酶抗凝血酶复合物	< 4 ng/mL	判断抗凝治疗最佳时期,适用于血栓 /DIC 早期诊断,溶栓治疗的再栓监测。
PIC(PAP)	纤溶酶 - $\alpha$ 2 纤溶酶抑制物复合物	< 0.8 $\mu$ g/mL	纤溶系统启动标志物,预示血栓正在形成。辅助诊断 DIC 和指导抗纤治疗方案。
TM	血栓调节蛋白	3.8 ~ 13.3 TU/mL	提示血管内皮系统受损程度,升高提示血管内皮损伤。
t-PAIC	组织纤溶酶原激活物 /抑制剂 -1 复合物	男性 < 17ng/mL 女性 < 10.5ng/mL	纤溶系统关键标志物,提示血栓进行性,导致血栓原发病因未去除。
D-Dimer	D- 二聚体	< 0.55 mg/L FEU(SYSMEX) < 0.50 mg/L FEU(STAGO)	升高,提示血栓已形成,也可能是血栓治疗后降解,继发性纤溶
FDP	纤维蛋白(原)降解产物	$\leq$ 5ug/mL	升高,提示血栓已形成,原发性纤溶亢进;也见于溶栓治疗(人为继发性纤溶)。

## 5、标本采集要求

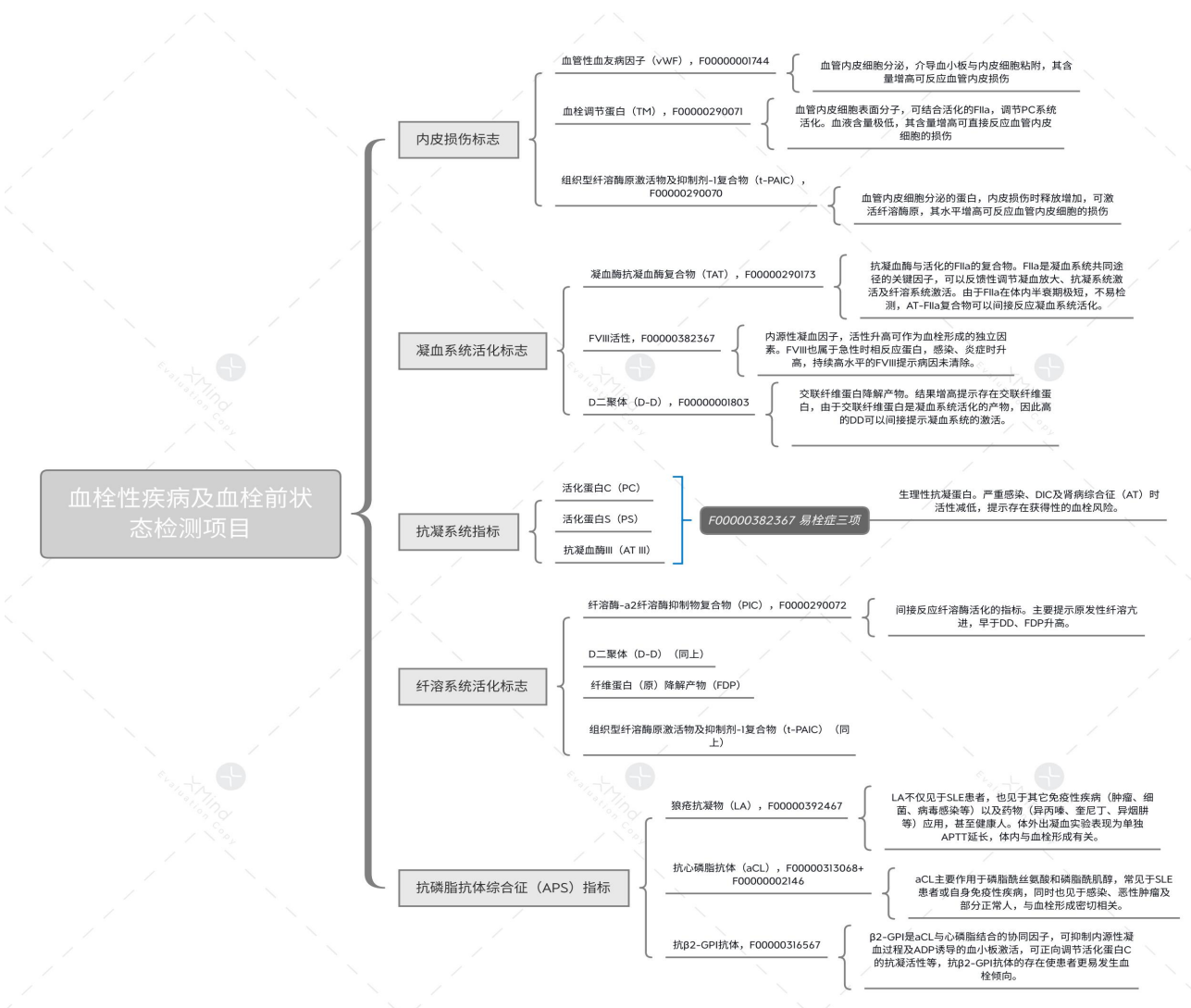
检验项目		是否空腹	送检要求	采血量	所用试管
内源性凝血因子	FVIII、FIX、FXI、FXII	否	上下颠倒混匀 5-10 次, 2 小时之内送检。周一-周六 8:00-17:00, 周日 8:00-12:00 送检。当日报告 (PS 隔日报告)。	3ml, 儿童采血管为 2ml	蓝帽真空管
外源性凝血因子	FII、FV、FVII、FX				
血管性假性血友病因子(VWF)抗原测定	VWF: Ag				
易栓症三项/五项	AT、PC、PS/ LA-S、LA-C				
血栓四项	TAT、PIC(PAP)、TM、 t-PAI-C				

## 6、医嘱开立

组合医嘱	内含项目	收费 (元)	组合医嘱	内含项目	收费 (元)
外源性凝血因子测定四项 (204 元)	凝血因子 II	51	易栓症五项 (135.5 元)	血浆抗凝血酶 III 活性测定 (AT-III)	9.5
	凝血因子 V	51		血浆蛋白 C 活性测定 (PC)	43
	凝血因子 VII	51		血浆蛋白 S 测定 (PS)	43
	凝血因子 X	51		狼疮抗凝物质检测 (筛查)	20
内源性凝血因子测定四项 (204 元)	凝血因子 VIII	51		狼疮抗凝物质检测 (确认)	20
	凝血因子 IX	51	血栓四项 (600 元)	凝血酶抗凝血酶 III 复合物测定 (TAT)	150

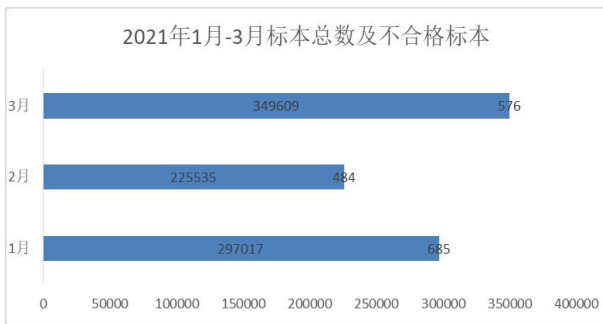
	凝血因子 XI	51		血浆纤溶酶-抗纤溶酶 III 复合物测定 (PAP)	150
	凝血因子 XII	51		血浆凝血酶调节蛋白活性检测 (TM)	150
	血浆抗凝血酶 III 活性测定 (AT-III)	9.5		组织型纤溶酶原激活剂-抑制剂 1 复合物测定 (t-PAI-C)	150
易栓症三项 (95.5 元)	血浆蛋白 C 活性测定 (PC)	43	血管性假性血友病因子 (VWF) 抗原测定	VWF:Ag	21
	血浆蛋白 S 测定 (PS)	43	注: 以上项目均可单独开立		

为方便临床选择合适的检测项目, 以下为本室对血栓性疾病及血栓前状态检测项目的建议组合, 请临床参考。

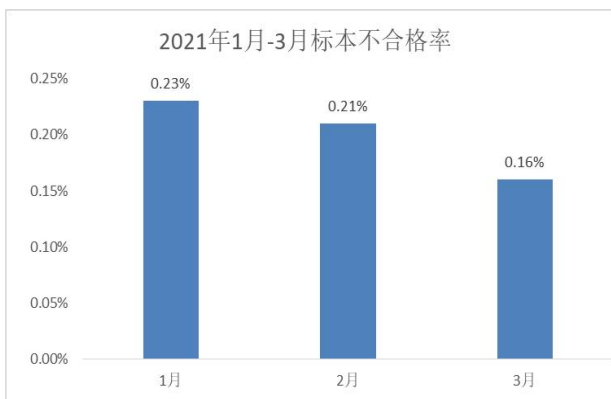


## 二、2021年第1季度不合格标本统计分析报告

1、检验科2021年第一季度总接收标本总数为872161份标本，不合格标本数为1745份标本，占总标本比率为0.20%，其中1月接收标本数为297017份标本，不合格标本数为685份标本，占标本的比率为0.23%；2月接收标本数为225535份标本，不合格标本数为484份标本，占标本的比率为0.21%；3月接收标本数为349609份标本，不合格标本数为576份标本，占标本的比率为0.16%。



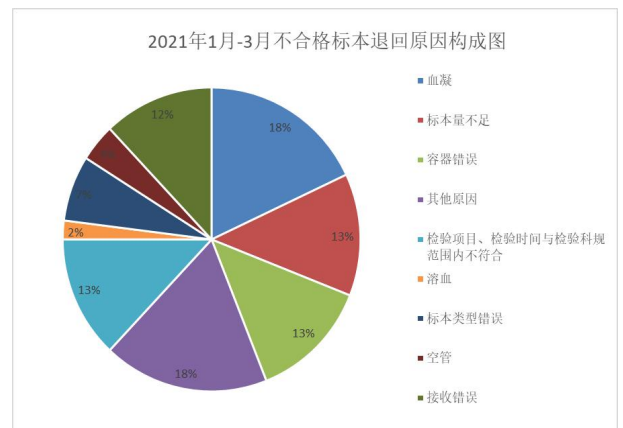
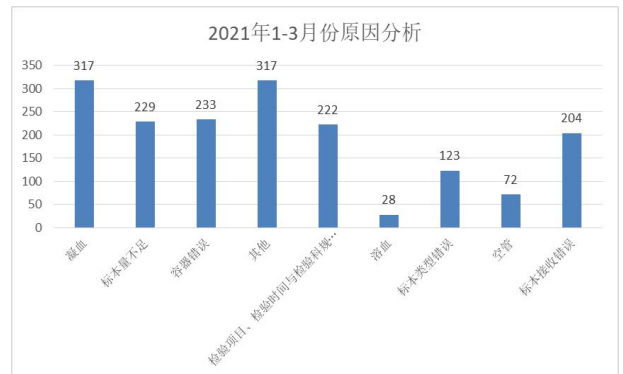
2021年1月-3月不合格标本率分别为0.23%，0.21%，0.16%。



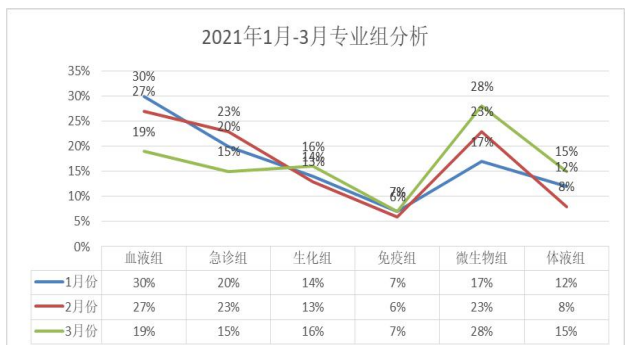
### 2、不合格标本原因分析：

在所有不合格标本中,血凝标本317份占18%、标本量不足于检验需要量的标本229份占13%、容器错误的标本233份占13%、检验项目、检测时间与检验科规定范围内不相符的标本222份占13%、溶血标本28份占2%、标本类型错误的标本

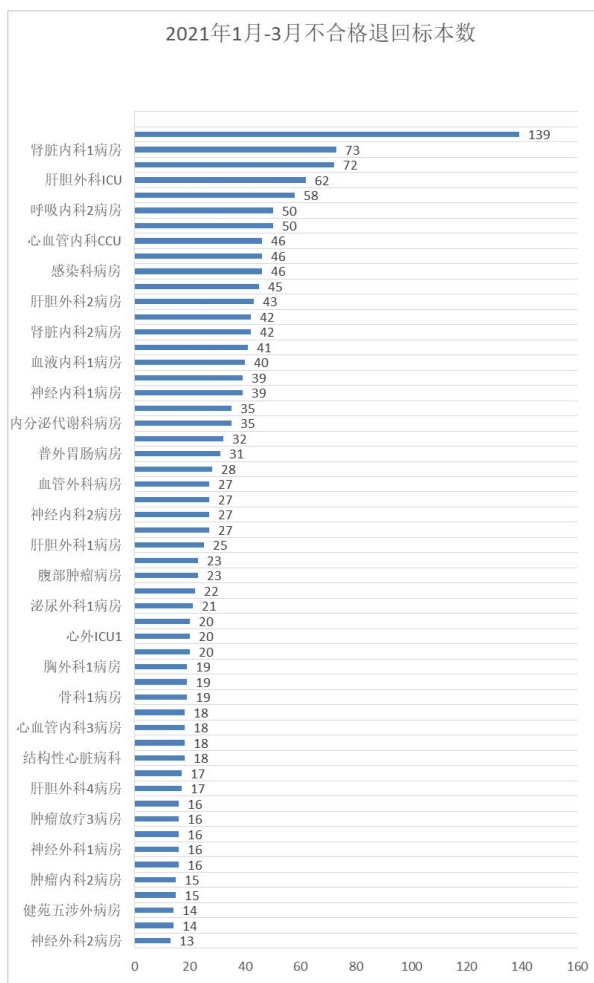
123份占7%、接收错误标本204份占12%、空管标本72份占4%和其他不同原因的标本317份占18%。



3、根据2021年1-3月份分析图，不合格标本与标本不合格率大致成正比，都有所下降。



4、退回不合格标本前五位科室为门诊，肾脏内科1病区，肝胆外科ICU，呼吸内科2病区和心血管内科CCU病区。



屎肠球菌、白色假丝酵母、金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌、表皮葡萄球菌、产酸克雷伯菌。细菌分布与上季度相比，大肠埃希菌依然位于首位，产酸克雷伯菌进入前十，其余细菌分布变化不大，具体分布见下表。

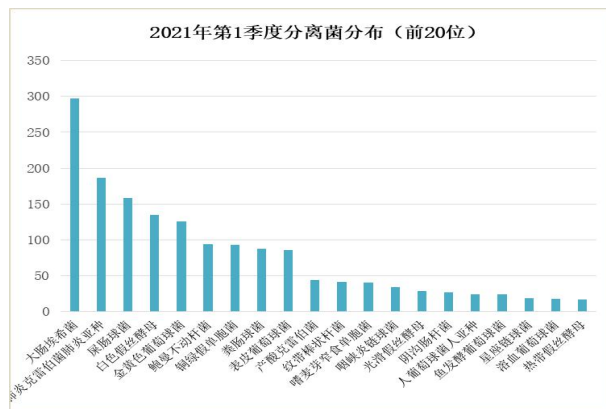


图1 2021年第1季度分离菌分布 (前20)

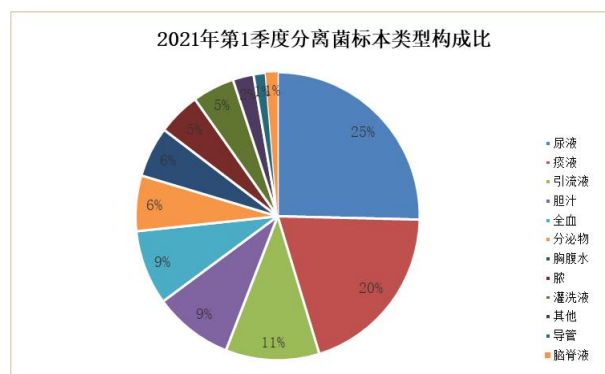


图2 2021年第1季度分离菌标本类型构成比

### 三、2021年第1季度细菌耐药监测

#### (一) 细菌分布

2021年第1季度我院共送检18519份标本，分离出病原菌3676株，非重复性病原菌2022株，分离率10.91%，其中肠杆菌科细菌622株，占30.76%，非发酵菌275株，占13.60%，葡萄球菌297株，占14.68%，肠球菌273株，占13.50%，链球菌94株，占4.64%，念珠菌209株，占10.33%，其他252株，占12.46%，其中分离数量位于前十位的细菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌肺炎亚种、

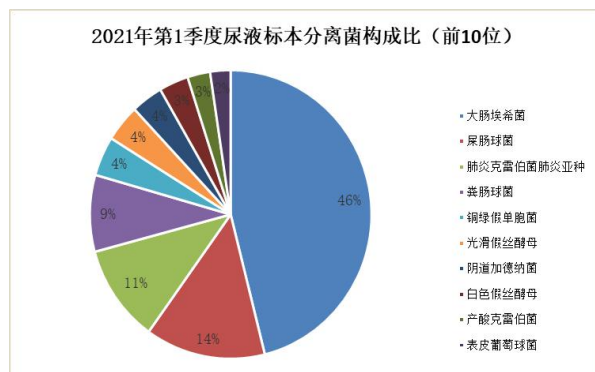


图3 2021年第1季度尿液标本分离菌构成比

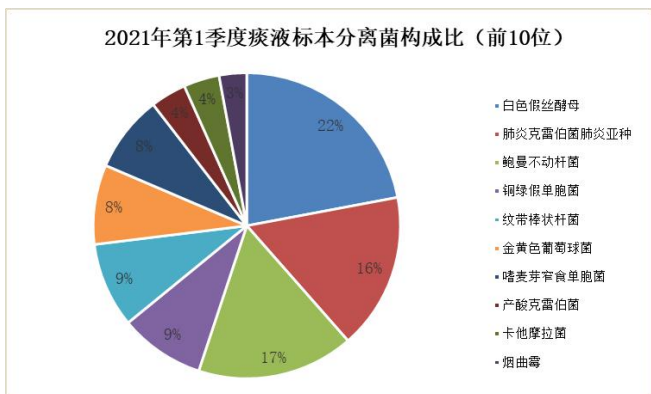


图4 2021年第1季度痰液标本分离菌构成比

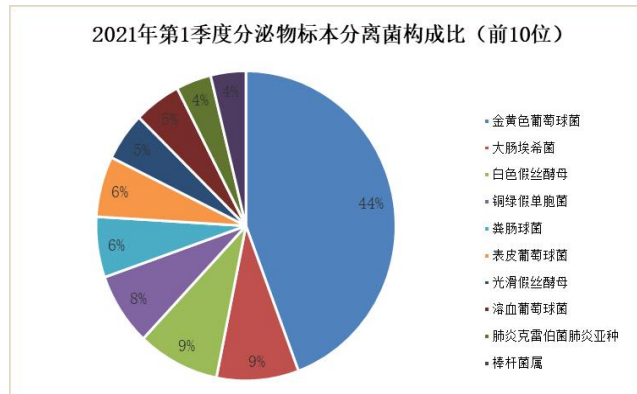


图8 2021年第1季度分泌物标本分离菌构成比

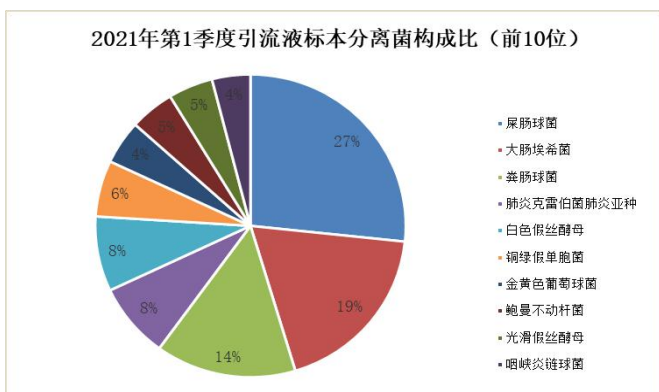


图5 2021年第1季度引流液分离菌构成比

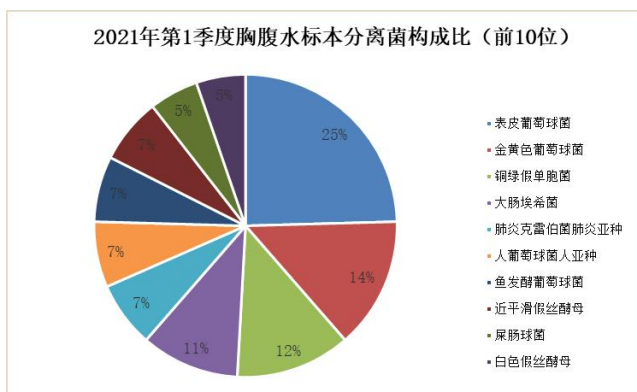


图9 2021年第1季度胸腹水标本分离菌构成比

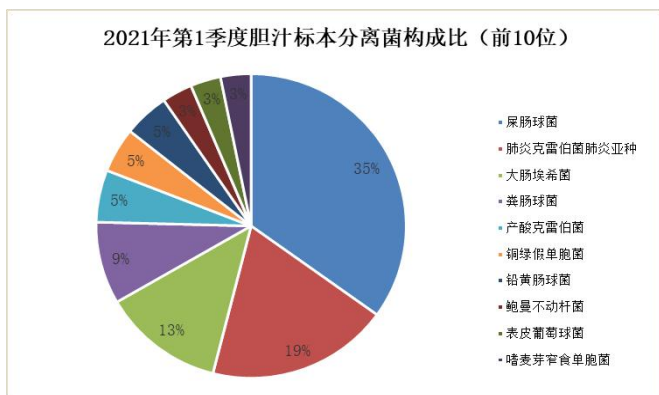


图6 2021年第1季度胆汁标本分离菌构成比

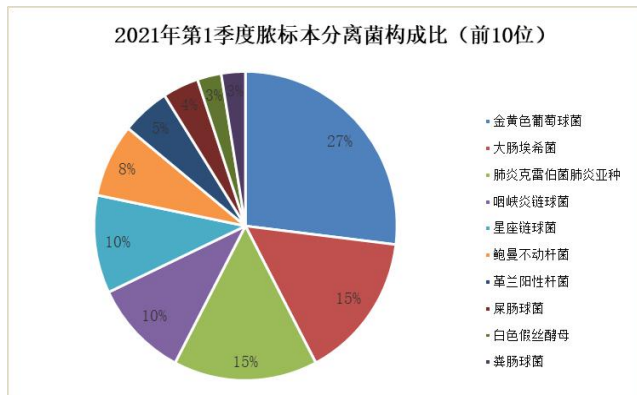


图10 2021年第1季度脓标本分离菌构成比

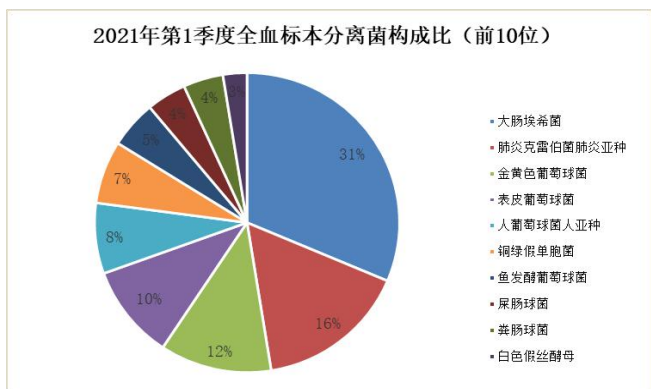


图7 2021年第1季度全血标本分离菌构成比

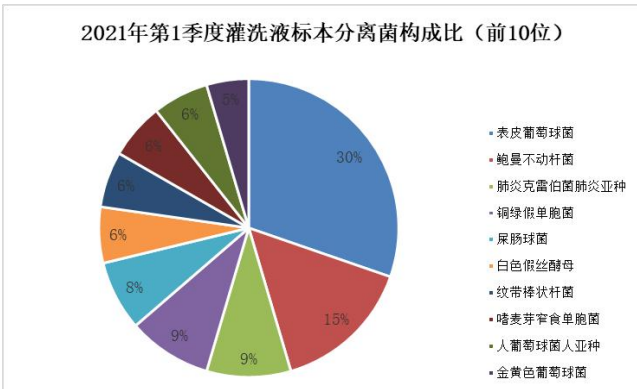


图11 2021年第1季度灌洗液标本分离菌构成比

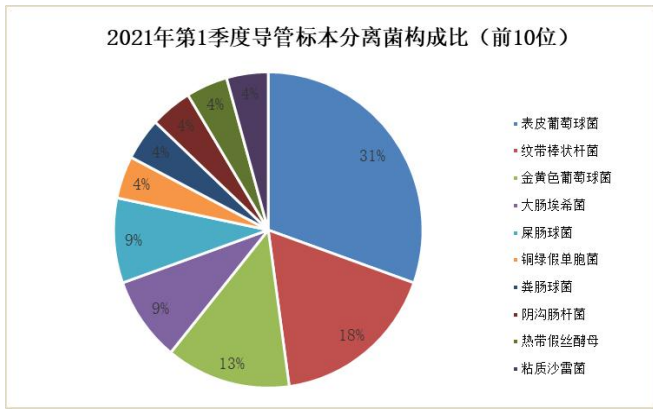


图 12 2021 年第 1 季度导管标本分离菌构成比

(二) 耐药性分析

1、2021 年第 1 季度主要分离菌的耐药性分析

肠杆菌科细菌中主要以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主，敏感性较好的抗生素是碳青霉烯类、哌拉西林/他唑巴坦、头孢替坦和阿米卡星；非发酵菌中主要以鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌为主，鲍曼不动杆菌对替卡西林/克拉维酸耐药率最低（0%），其次是替加环素（3.4%），米诺环素（26.7%），对其他常用抗生素耐药率大多在 65-95%；铜绿假单胞菌对亚胺培南耐药率最高（20.4%），对其他抗生素耐药率均小于 20%；葡萄球菌中以金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌为主，表皮葡萄球菌未发现耐万古霉素及利奈唑胺分离株，金黄色葡萄球菌未发现耐万古霉素的分离株，对利奈唑胺耐药率 0.8%；肠球菌中以屎肠球菌和粪肠球菌为主，均未发现耐万古霉素的分离株，耐利奈唑胺粪肠球菌检出率（10.2%），比上季度有明显上升；各分离菌耐药率见下图。

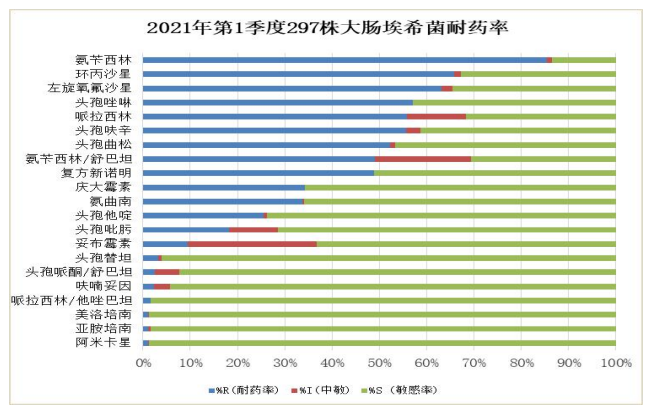


图 13 2021 年第 1 季度大肠埃希菌耐药率

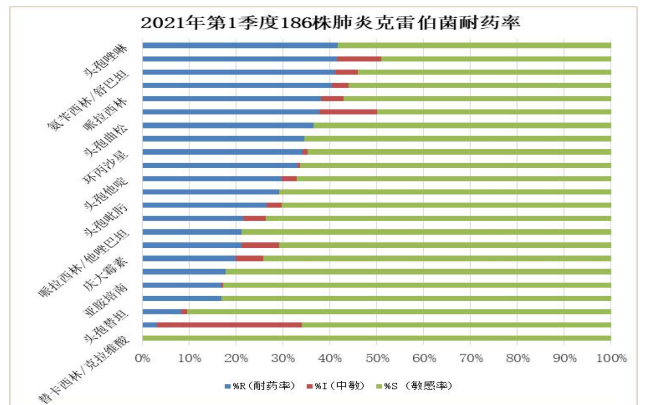


图 14 2021 年第 1 季度肺炎克雷伯菌耐药率

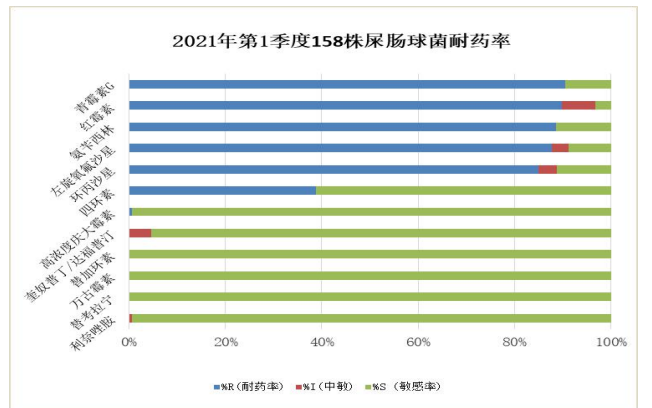


图 15 2021 年第 1 季度屎肠球菌耐药率

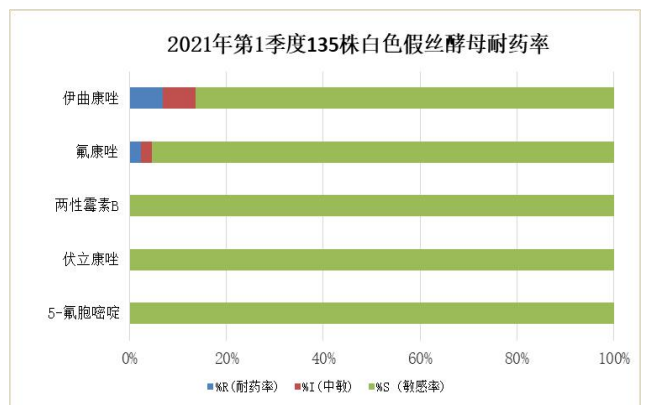


图 16 2021 年第 1 季度白色假丝酵母菌耐药率





萄球菌 MRS 检出率分别 36.5%和 73.2%，均比上季度有所上升。多重耐药菌检出率见下表。

耐药类型 \ 时间	2021 年 第 1 季度 检出率% (本季度)	2020 年 第 4 季度 检出率% (上季度)	2020 年 第 1 季度 检出率% (去年同季度)
CRE (大肠杆菌)	1.0	1.5	1.3
CRE (肺炎克雷伯菌)	17.8	10.3	19.6
CR-PA	20.4	25.0	26.1
CR-AB	90.4	75.3	77.8
MRSA	36.5	33.8	39.3
VRE	0 (尿肠) 0 (粪肠)	0.6 (尿肠) 0 (粪肠)	0.9 (尿肠) 0 (粪肠)

责任编辑：曾晓艳

不合格标本分析：雷静晶

细菌耐药监测统计分析：李雯

细菌耐药监测审核：曾晓艳