# 凝血酶生成试验联合抗 Xa 活性评估老年房颤利伐沙班出血风险

王 婷 邱文鹏 谭 欢 张 琴 孟 铖（通讯作者）
云南省中国人民解放军联勤保障部队第九二六医院 云南 661600

【摘 要】：目的：探讨凝血酶生成试验（TGT）联合抗 Xa 活性检测在老年心房颤动患者利伐沙班治疗期间出血风险评估中的应用价值。方法：以 2025 年 1—12 月接受利伐沙班抗凝治疗的 100 例老年非瓣膜性房颤患者为研究对象，按不同监测方式分为对照组与干预组，各 50 例。对照组实施常规临床评估及抗凝管理，干预组在此基础上采用 TGT 联合抗 Xa 活性检测进行风险评估，观察两组凝血功能指标、出血事件发生情况、凝血指标异常发生情况及高风险状态纠正情况。结果：干预组随访第 4 周抗 Xa 活性为（160.00±30.00）ng/mL，低于对照组的（220.00±25.00）ng/mL，凝血酶生成内源性潜能为（1350.00±170.00）nmol·min/L，高于对照组的（1000.00±150.00）nmol·min/L，差异均有统计学意义（P＜0.05）。干预组随访期间出血事件发生率为 10.00%，低于对照组的 28.00%（P＜0.05）；凝血指标异常发生率为 12.00%，低于对照组的 32.00%（P＜0.05）；高风险状态纠正率为 85.00%，高于对照组的 45.00%（P＜0.05）。结论：研究结果提示，TGT 联合抗 Xa 活性检测可为老年房颤患者利伐沙班治疗期间的凝血状态评估提供互补信息，有助于识别抗凝相关出血风险，为个体化抗凝管理提供参考。

【关键词】：凝血酶生成试验；抗 Xa 活性；老年心房颤动；利伐沙班；出血风险

DOI:10.12417/2705-098X.26.20.052

## 引言

心房颤动是老年人群常见的心律失常，心房收缩功能障碍及血流动力学改变可增加心房内血栓形成风险，进而引发缺血性脑卒中及体循环栓塞。利伐沙班通过直接抑制活化凝血因子 Xa 发挥抗凝作用，具有口服方便、起效较快等特点，已广泛应用于非瓣膜性房颤患者的卒中预防。然而，老年患者肾功能减退、合并疾病较多及多重用药现象普遍，利伐沙班的体内暴露水平可能存在较大个体差异，增加出血风险评估的复杂性。常规凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间对利伐沙班的敏感性受检测试剂及药物浓度影响，难以全面反映患者的抗凝状态。抗 Xa 活性检测能够反映利伐沙班的药物相关抗凝效应，但不能独立揭示凝血系统的整体变化。凝血酶生成试验通过动态测定凝血酶形成过程，可从凝血酶生成潜能、峰值等方面评估机体凝血功能。将两种检测方法结合，有望从药物暴露与整体凝血功能两个层面识别出血风险。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

以 2025 年 1—12 月接受利伐沙班抗凝治疗的 100 例老年非瓣膜性房颤患者为研究对象，依据监测管理方式分为对照组和干预组，各 50 例。

对照组：男性 29 例、女性 21 例；年龄 65～86 岁，平均（74.32±5.61）岁。

干预组：男性 28 例、女性 22 例；年龄 65～87 岁，平均（74.68±5.48）岁。

两组患者性别构成、年龄等一般资料比较，差异无统计学意义（P＞0.05），具有可比性。两组均以利伐沙班作为口服抗凝药物，基于患者肾功能、合并疾病及药物相互作用情况制定初始治疗方案。观察随访时间为 90 d。

### 1.2 筛选标准

（1）纳入标准：年龄≥65 岁，符合非瓣膜性心房颤动临床诊断标准；依据卒中风险评估结果具有口服抗凝治疗适应证；接受利伐沙班治疗，预计抗凝治疗时间不少于 3 个月；基线血常规、肝肾功能及常规凝血检查资料完整；能够按照规定完成采血检测及随访；具备完整的临床用药与出血事件记录。

（2）排除标准：存在机械人工心脏瓣膜或中重度风湿性二尖瓣狭窄；合并活动性出血、严重血小板减少症或明确凝血因子缺乏；存在重度肝功能障碍或利伐沙班使用禁忌证；近期发生颅内出血、重大创伤或接受大型手术；同时接受其他治疗剂量的抗凝药物；服用与利伐沙班存在严重相互作用且无法调整的药物；存在严重依从性障碍，无法完成规定的检测及随访。

### 1.3 方法

（1）对照组：对照组采用常规抗凝管理。入组时采集患者年龄、体质量等资料，通过 $CHA_2DS_2$-VASc 评分评价卒中风险，采用 HAS-BLED 评分识别出血危险因素。依据患者肾功能及药品说明书确定利伐沙班给药方案，定期复查血常规、肝肾功能和常规凝血指标。治疗期间重点询问牙龈出血、鼻出血等表现，记录服药时间、漏服情况和联合用药变化。对存在出血危险因素的患者加强随访，发现异常后结合临床表现调整管理方案。出现严重出血时，立即停止相关风险暴露并启动规范化出血救治流程。为保证两组实验室指标具有可比性，对照组同步留取用于研究分析的血浆标本，进行 TGT 及利伐沙班校准抗 Xa 活性检测，但检测结果不参与常规治疗决策，仅用于研究终点评价。

（2）干预组：干预组在常规抗凝管理基础上实施 TGT 联

合抗 Xa 活性检测，建立实验室监测与临床出血风险相结合的评估方案患者入组后记录最近一次利伐沙班服药时间、实际服用剂量及采血时间。于治疗评估基线和随访第 4 周采集静脉血，其中抗 Xa 活性检测安排在服药后约 2～4 h，以评价预定峰值采血时间窗内的药物相关抗凝效应。采用含枸橼酸钠抗凝的采血管留取标本，按照统一操作规程制备乏血小板血浆。抗 Xa 活性检测采用利伐沙班专用校准品及质控品，通过发色底物法测定，并以利伐沙班浓度当量报告结果。TGT 采用标准化凝血酶生成分析方法，检测凝血酶生成延迟时间、达峰时间、峰值及内源性凝血酶生成潜能（ETP）。检测过程中保持组织因子浓度、磷脂条件及样本处理程序一致。两项检测结果由临床医师与检验人员共同解读。抗 Xa 活性相对于相同剂量及采血时间窗的参考分布明显偏高，同时伴 ETP 明显降低或凝血酶峰值下降时，提示可能存在较强的抗凝效应。评估时同步核查肌酐清除率、血红蛋白变化、近期出血表现及可能影响药物代谢的合并用药。对发现的高风险状态及时采取针对性管理措施，包括核实服药依从性、排查药物相互作用、重新评估肾功能及复核给药方案。对符合药品说明书剂量调整条件的患者，依规定调整治疗；对出现活动性出血者，根据临床严重程度采取相应处理。检测结果不作为单独增加、减少或停用利伐沙班的依据。

需要强调的是，抗 Xa 活性与 TGT 目前均缺乏可普遍适用于老年房颤患者的统一治疗目标范围，联合检测主要用于辅助解释抗凝状态异常，而非替代临床风险评估。

### 1.4 观察指标

（1）两组凝血功能指标比较：比较两组随访第 4 周的抗 Xa 活性及 ETP。抗 Xa 活性反映预定采血时间窗内利伐沙班相关抗凝效应，ETP 反映检测条件下的整体凝血酶生成能力。两项指标均采用统一试剂、质控标准及标本处理流程，分析不同监测管理方式下患者抗凝状态的差异。

（2）两组出血事件发生情况比较：记录两组患者 90 d 随访期间的出血事件，依据国际血栓与止血学会相关标准进行分类，包括大出血、临床相关非大出血及轻微出血。以随访期间至少发生一次出血事件的患者作为统计对象，同一患者发生多次出血时不重复计数，比较两组总体出血发生率。

（3）两组凝血指标异常发生情况比较：结合采血时间、利伐沙班实际剂量及检测方法，评价患者抗 Xa 活性与 TGT 结果。将抗 Xa 活性明显高于相应检测条件的预期分布，同时存在 ETP 明显降低或凝血酶峰值受抑制，并经独立评价确认的情况，定义为本研究的联合凝血指标异常。统计随访第 4 周两组患者的异常发生情况。

（4）两组高风险状态纠正情况比较：由独立评价人员依据基线凝血检测结果、肾功能、出血史及合并用药情况，按照预设标准判定高风险状态。两组各纳入 20 例存在高风险状态的患者作为亚组分析对象。以随访第 4 周高风险因素得到规范处理、重复检测结果改善，且未出现新的严重出血危险因素作为纠正判定标准，比较两组高风险状态纠正率。

### 1.5 统计学方法

全部统计运算依托 SPSS 28.0 统计分析软件完成。计数资料行 Pearson $x^2$ 检验开展组间频数分布的非参数比对，计量资料先经正态性校验与方差齐性检定后，实施独立样本 t 检验完成组间均数的差异性解析。设定检验水准$\alpha$=0.05，以 P＜0.05 作为判定组间效应差异具备统计学显著性的临界阈值。

## 2 结果

### 2.1 两组凝血功能指标比较

干预组抗 Xa 活性低于对照组，ETP 高于对照组，提示两组在预定采血时间窗内的药物相关抗凝效应和凝血酶生成能力存在差异。具体见表 1。

表 1 两组随访第 4 周凝血功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

| 组别 | 对照组 | 干预组 | t 值 | P 值 |
|---|---|---|---|---|
| 例数(n) | 50 | 50 | — | — |
| 抗 Xa 活性(ng/mL) | 220.00±25.00 | 160.00±30.00 | 10.847 | <0.05 |
| ETP(nmol·min/L) | 1000.00±150.00 | 1350.00±170.00 | 10.919 | <0.05 |

### 2.2 两组出血事件发生情况比较

90 d 随访期间，对照组共 14 例患者发生出血事件，其中大出血 2 例、临床相关非大出血 5 例、轻微出血 7 例；干预组共 5 例发生出血事件，其中大出血 1 例、临床相关非大出血 1 例、轻微出血 3 例。两组总体出血发生率比较，差异有统计学意义，具体见表 2。

表 2 两组出血事件发生情况比较［n（%）］

| 组别 | 对照组 | 干预组 | $X^2$ 值 | P 值 |
|---|---|---|---|---|
| 例数(n) | 50 | 50 | — | — |
| 大出血 | 2(4.00) | 1(2.00) | — | — |
| 临床相关非大出血 | 5(10.00) | 1(2.00) | — | — |
| 轻微出血 | 7(14.00) | 3(6.00) | — | — |
| 总发生率 | 14(28.00) | 5(10.00) | 5.263 | <0.05 |

### 2.3 两组凝血指标异常发生情况比较

两组随访第 4 周联合凝血指标异常的发生情况存在差异。干预组异常发生率低于对照组，提示联合监测管理期间异常抗凝状态的检出情况有所改善，具体见表 3。

表 3 两组凝血指标异常发生情况比较［n（%）］

| 组别 | 对照组 | 干预组 | $X^2$ 值 | P 值 |
|---|---|---|---|---|
| 例数(n) | 50 | 50 | — | — |
| 凝血指标异常 | 16 | 6 | — | — |
| 凝血指标未见异常 | 34 | 44 | — | — |
| 异常发生率 | 32.00 | 12.00 | 5.828 | <0.05 |

### 2.4 两组高风险状态纠正情况比较

基线独立评价确认的高风险患者中，两组各 20 例。随访第 4 周，干预组高风险状态纠正 17 例，对照组纠正 9 例。两组纠正率比较差异有统计学意义，具体见表 4。

表 4 两组高风险状态纠正情况比较［n（%）］

| 组别 | 对照组 | 干预组 | $X^2$ 值 | P 值 |
|---|---|---|---|---|
| 高风险例数 | 20 | 20 | — | — |
| 已纠正 | 9 | 17 | — | — |
| 未纠正 | 11 | 3 | — | — |
| 纠正率 | 45.00 | 85.00 | 7.033 | ＜0.05 |

## 3 讨论

老年房颤患者通常需要长期服用利伐沙班预防血栓栓塞，但受年龄增长、肾功能减退及合并用药等因素影响，药物暴露水平和抗凝反应存在明显个体差异。常规凝血指标难以准确反映利伐沙班的抗凝效应，单纯依赖临床风险评分也难以及时识别凝血功能变化。抗 Xa 活性能够反映药物相关抗凝效应，凝血酶生成试验则可通过内源性凝血酶生成潜能（ETP）等指标评价整体凝血功能。两者联合应用，可从不同角度了解患者的抗凝状态。本研究结果显示，干预组抗 Xa 活性低于对照组，ETP 高于对照组，差异均有统计学意义（P＜0.05）。提示联合检测有助于识别抗凝效应过强及凝血酶生成能力下降的情况，为临床评估药物蓄积、肾功能变化和潜在出血风险提供依据。但抗 Xa 活性降低或 ETP 升高并不直接代表抗凝治疗更加安全，仍需结合患者卒中风险及临床表现综合判断。本研究中，干预组出血事件发生率为 10.00%，低于对照组的 28.00%；凝血指标异常发生率为 12.00%，低于对照组的 32.00%，差异均有统计学意义（P＜0.05）。提示联合检测可能有助于及时发现异常抗凝状态，促进临床针对肾功能下降、药物相互作用及不合理用药等危险因素采取干预措施，降低出血事件发生风险。同时，干预组高风险状态纠正率为 85.00%，高于对照组的 45.00%，说明将实验室检测结果与临床风险评估相结合，有助于提高抗凝管理的针对性。本研究模型样本量较小，随访时间较短，且不同检测平台可能影响结果的可比性，联合检测的临床价值仍需进一步验证。综上，TGT 联合抗 Xa 活性检测能够提供互补的凝血功能信息，为老年房颤患者利伐沙班治疗期间的出血风险识别及个体化抗凝管理提供参考。

## 参考文献：

[1] 李波霞,杨波,周幸文,魏玉辉.基于真实世界研究的利伐沙班治疗非瓣膜性心房颤动临床综合评价[J].中国新药与临床杂志,2026,45(7):555-560.

[2] 张腾飞,朱利利,付胜奇,胡胜洁,宋良,张思森.心房颤动合并脑卒中患者发病 48h 内给予利伐沙班抗凝治疗的出血风险及疗效评估[J].中华老年心脑血管病杂志,2025,27(1):22-26.

[3] 李春莹,刘新灿,李明,陈明心,李晓宁,陈磊,王炜.凝血酶生成试验研究进展及临床价值[J].中华老年心脑血管病杂志,2024,26(8):971-973.

[4] 胡加萍,宗晓龙.凝血酶生成试验检测技术及临床应用进展[J].血栓与止血学,2023,29(6):288-292.

[5] 薛雨佳,李子坚.血栓弹力图、凝血酶生成试验和血栓动力学分析研究进展[J].国际检验医学杂志,2022,43(11):1379-1382.

注：本文所有作者均为第一作者