

• 论 著 •

应用抗 Xa 活性测定肝素、低分子肝素及利伐沙班的性能验证

付 璐,李 洁,董丽梅,毕 莉,王 颖,刘明明,李 琳,吴 悦,关 雨
(哈尔滨医科大学第一临床医学院实验诊断教研室,黑龙江哈尔滨 150001)

摘 要:**目的** 评价 CS5100 全自动血凝仪(简称 CS5100)应用抗 Xa 活性检测血浆肝素、低分子肝素(LMWH)水平及利伐沙班的性能验证。**方法** 参照美国临床和实验室标准协会文件对 CS5100 应用抗 Xa 活性检测血浆肝素、LMWH 及利伐沙班水平的精密度(批内精密度及日间精密度)、准确度、线性、参考区间、携带污染率性能进行验证。**结果** CS5100 检测血浆肝素、LMWH 及利伐沙班水平的批内精密度及日间精密度符合厂家说明书给定的标准;准确性验证结果偏倚在生物学变异系数(CV)要求内;应用试剂配套稀释液时血浆肝素水平的线性验证试验未达标;应用体检健康者血浆作稀释液时肝素、LMWH 及利伐沙班水平的线性验证试验理论值和实测值的回归方程均符合要求;携带污染率各参数 CV<10%;参考区间验证通过。**结论** CS5100 检测血浆肝素、LMWH 及利伐沙班水平的精密度、准确度、携带污染率、线性结果均符合质量控制要求,能够保证检验质量。但要注意检测结果超过线性时,要使用体检健康者血浆作稀释液手动上机检测。

关键词:CS5100 全自动血凝仪; 抗 Xa 活性测定; 低分子肝素; 利伐沙班; 性能验证

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.10.017 **中图法分类号:**R-331

文章编号:1673-4130(2020)10-1218-05 **文献标识码:**A

Determination of heparin, low molecular weight heparin and rivaroxaban by anti-Xa activity

FU Lu, LI Jie, DONG Limei, BI Li, WANG Ying, LIU Mingming, LI Lin, WU Yue, GUAN Yu

(Department of Laboratory Diagnosis, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

Abstract:**Objective** To evaluate the performance verification of CS5100 automatic hemagglutination apparatus (CS5100 for short) using anti-Xa activity to detect plasma heparin, low molecular weight heparin (LMWH) levels and rivaroxaban. **Methods** According to the documents of national committee for Clinical and Laboratory Standards Institute, the accuracy, linearity, reference range and carrying pollution rate of CS5100 in the determination of heparin, LMWH and rivaroxaban in plasma were verified. **Results** The intra batch and intra day precision of CS5100 in detecting heparin, LMWH and rivaroxaban levels were in accordance with the standards given in the manufacturer's instructions, the deviation of accuracy verification results was within the requirements of biological coefficient of variation (CV), and the linear verification test of heparin level in plasma was not up to the standards when using reagent matching diluent; the regression equation of the theoretical value and the measured value of the linear validation test of heparin, LMWH and rivaroxaban were all in line with the requirements when the healthy people plasma was used as the diluent; the CV of the parameters carrying pollution rate was less than 10%; the reference interval validation was passed. **Conclusion** The precision, accuracy, carryover contamination rate and linearity of CS5100 in detecting heparin, LMWH and rivaroxaban are all in line with the quality control requirements, which can guarantee the quality of the test. However, it should be noted that when the test results are more than linear, healthy people plasma should be used as diluent for manual on-line test.

Key words:CS5100 automatic hemagglutination instrument; anti-Xa activity determination; low molecular weight heparin; rivaroxaban; performance verification

随着肝素、低分子肝素(LMWH)及利伐沙班的广泛应用,对于部分患者的血浆肝素、LMWH 及利伐

作者简介:付璐,女,副主任医师,主要从事止血、凝血、白血病相关研究。

本文引用格式:付璐,李洁,董丽梅,等.应用抗 Xa 活性测定肝素、低分子肝素及利伐沙班的性能验证[J].国际检验医学杂志,2020,41(10):1218-1221.

沙班的药物水平进行必要的监测,可以在提高抗凝效果的同时降低患者出血的风险。CS5100 全自动血凝仪(简称 CS5100)应用发色底物法检测肝素抗 Xa 活性,其原理是将标本中的肝素等药物与抗凝血酶(AT)形成复合物,此复合物与过量添加的 Xa 因子相结合,并灭活与之结合的 Xa 活性。剩余的 Xa 因子活性的测量,是通过检测其特异的底物作用而释放出 pNA 的量来进行的,这一反应中最终检测到 pNA 的量与患者血液中肝素等药物的水平成反比,从而实现应用抗 Xa 活性定标血浆肝素、LMWH 及利伐沙班水平。本文参考美国临床和实验室标准协会(CLSI) H57-A、H26-A2 和 EP17-A2 文件、卫生行业标准 WS/T406—2012 及试剂生产厂家的试剂说明书作为依据^[1-5],对 CS5100 检测血浆肝素、LMWH 及利伐沙班水平的性能进行验证。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取在本院就诊的体检健康者,参照 CLSI H21-A5 文件的要求^[6],用 0.109 mmol/L 枸橼酸钠抗凝管采集静脉血 3 mL,1 500 r/min 离心 10 min,分离出乏血小板血浆,要求标本无溶血、凝固、乳糜现象,血细胞比容 $<55\%$ 。

1.2 仪器与试剂 CS5100 全自动血凝仪购自日本 Sysmex 公司;抗-Xa 活性测定试剂盒(发色底物法)购自中国上海贞元诊断用品科技有限公司,批号为 20181101。肝素校准品批号为 20190201,质控品批号为 20190201;LMWH 校准品批号为 20190301,质控品批号为 20190301;利伐沙班校准品批号为 20190301,质控品批号为 20190301。

1.3 方法

1.3.1 精密度 以变异系数(CV)进行验证,批内不精密度:参考 CLSI H57-A、H21-A5 和试剂厂家的要求^[1,6],取 2 个水平的混合血浆,按照常规方法连续测定 20 次血浆肝素、LMWH 及利伐沙班水平,计算各项的 $\bar{x}$ 、s 和 CV。日间精密度:取 2 个水平的混合血浆,各分装成 5 份标本,保存于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$,每天测定 4 次,分 2 批测定,每批间隔时间 2 h,连续测定 5 d,记录每次测定结果,计算 CV。按照厂家标准要求,肝素、LMWH 及利伐沙班抗-Xa 活性检测的批内精密度 $\leq 8\%$,日间精密度 $\leq 10\%$ 。

1.3.2 准确度或可比性验证 参照厂家提供的定值质控品使用说明书,使用 1 mL 的蒸馏水将正常和异常 2 个水平的定值质控品进行复溶、混匀,室温(25 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 稳定 20~30 min 后进行检测。同时参照 CLSI EP15-A2 文件要求^[7],重复测定血浆肝素、LMWH 及利伐沙班 2 个水平的定值质控品各 3 次,将测定值与靶值进行比较,计算相对偏倚,相对偏倚=(靶值-测定值)/靶值 $\times 100\%$ 。查阅 Westgard 生物学 CV 要

求,偏倚 $\pm 15\%$ 。

1.3.3 线性验证 方式一:选取高水平 LMWH 的混合血浆,将高水平标本与试剂配套稀释液分别按 5:0、4:1、3:2、2:3、1:4、1:9 的比例混合,得到 6 份线性试验标本,每份稀释度重复测定 3 次,计算 $\bar{x}$ 。方式二:选取高水平肝素、LMWH、利伐沙班的混合血浆与未用药体检健康者的混合血浆,将高水平标本和体检健康者分别按 5:0、4:1、3:2、2:3、1:4、1:9 的比例混合,得到 6 份线性试验标本,每份稀释度重复测定 3 次,计算 $\bar{x}$ 。

判定标准:(1)肝素在 0.10~1.20 IU/mL 线性范围内,线性相关系数(r) ≥ 0.990 ;在 0.10~0.25 IU/mL 线性范围内,线性绝对偏差不超过 ± 0.05 IU/mL;在 0.26~1.20 IU/mL 线性范围内,线性绝对偏差不超过 $\pm 15\%$ 。(2)LMWH 在 0.10~1.60 IU/mL 线性范围内, $r \geq 0.990$;在 0.10~0.30 IU/mL 线性范围内,线性绝对偏差不超过 ± 0.05 IU/mL;在 0.31~1.60 IU/mL 线性范围内,线性绝对偏差不超过 $\pm 15\%$ 。(3)利伐沙班由于目前没有相关的要求,此标准参照肝素与 LMWH 定为线性绝对偏差不超过 $\pm 15\%$ 。计算 $Y=aX+b$,验证线性范围,a 值在 1 ± 0.05 范围内, $r \geq 0.990$ 。

1.3.4 参考区间验证 厂家试剂说明书提供的参考区间肝素及 LMWH 均为 0。参照 CLSI C28-A2 文件^[8],收集 20 名体检健康者血浆,排除伴有血液系统疾病、心脑血管疾病、肝脏疾病、肺栓塞、使用肝素等抗凝药物者。进行血浆肝素及 LMWH 水平的检测。评价标准:体检健康者血浆肝素及 LMWH 水平接近于 0,结果符合率 $>90\%$ 。

1.3.5 携带污染验证 参照 CLSI H57-A 文件^[1],高值标本污染,将低值标本置于 1 和 3 位置,高值标本置于 2 位置,每个标本测 3 次,记录结果,分别标注为 L1、L2、L3、H1、H2、H3、L4。低值对高值的携带污染率= $[H1-\bar{x}(H1、H2、H3)]/\bar{x}(H1、H2、H3)$,高值对低值的携带污染率= $[L4-\bar{x}(L1、L2、L3)]/\bar{x}(L1、L2、L3)$ 。尚未查到对抗 Xa 活性检测携带污染率有要求的指南性文件,仅有相关血凝仪性能验证文献^[9-10]报道各项目 CV $<10\%$ 。因此,以携带污染率 $<10\%$ 为符合要求。

1.4 统计学处理 采用 Excel2003 软件进行数据统计分析。

2 结果

2.1 精密度验证 血浆肝素与 LMWH 水平批内不精密度和日间不精密度验证结果均符合试剂说明书要求。见表 1。

2.2 准确度验证 血浆肝素和 LMWH 各项目检测结果均落在质控品标示的允许范围内,偏倚符合

Westgard 生物学 CV 要求。见表 2。

表 1 肝素、LMWH、利伐沙班-抗 Xa 活性检测批内与日间精密度验证结果

项目	肝素-抗 Xa 活性(IU/mL)		LMWH-抗 Xa 活性(IU/mL)		利伐沙班-抗 Xa 活性(ng/mL)	
	20190201-L	20190201-H	20190301-L	20190301-H	20190301-L	20190301-H
批间精密度						
检测次数(<i>n</i>)	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	0.48	0.77	0.50	1.27	121.88	236.33
<i>s</i>	0.01	0.01	0.01	0.15	2.60	1.06
CV(%)	2.09	1.30	2.00	1.18	2.13	0.45
精密度要求	≤8%	≤8%	≤8%	≤8%	≤8%	≤8%
是否符合要求	是	是	是	是	是	是
日间精密度						
检测次数(<i>n</i>)	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	0.50	0.82	0.47	1.35	128.25	241.19
<i>s</i>	0.03	0.06	0.03	0.07	7.11	18.58
CV(%)	6.20	7.80	7.02	4.96	5.53	7.70
精密度要求	≤10%	≤10%	≤10%	≤10%	≤10%	≤10%
是否符合要求	是	是	是	是	是	是

表 2 肝素、LMWH、利伐沙班抗 Xa 活性检测准确度验证

项目	低值水平质控物			高值水平质控物		
	测定值	靶值	偏倚(%)	测定值	靶值	偏倚(%)
肝素 (IU/mL)	0.407	0.44	-7.50	0.796	0.81	-1.73
	0.427	0.44	-2.95	0.784	0.81	-3.21
	0.413	0.44	-6.14	0.791	0.81	-2.35
LMWH (IU/mL)	0.541	0.53	2.08	0.888	0.99	-10.30
	0.519	0.53	-2.08	0.880	0.99	-11.11
	0.527	0.53	-0.57	0.876	0.99	-11.52
利伐沙班 (ng/mL)	120.700	114.00	5.880	236.900	212.00	11.75
	119.500	114.00	4.820	237.400	212.00	11.98
	119.500	114.00	4.820	236.500	212.00	11.56

2.3 线性验证 用试剂配套稀释液与高值混合血浆按比例稀释的 LMWH 线性验证其理论值与实测值的回归方程为 $Y=0.749\ 5X+0.252\ 9$, $r=0.984$ 。不符合判定标准,验证不合格。用体检健康者混合血浆作稀释液与高值混合血浆按比例稀释的肝素线性验证其理论值与实测值的回归方程为 $Y=0.996\ 1X+0.007$, $r=0.999$;线性在 0.10~0.25 IU/mL 时,线性偏差未超过±0.05 IU/mL;在 0.26~1.20 IU/mL 时,线性绝对偏差也均未超过±15%,均符合判定标准,验证合格。用体检健康者混合血浆作稀释液与高值混合血浆按比例稀释的 LMWH 线性验证其理论值与实测值的回归方程为 $Y=0.982\ 3X+0.017\ 4$, $r=0.996$;线性在 0.10~0.30 IU/mL 时,线性偏差未超过±0.05 IU/mL;在 0.30~1.60 IU/mL 时,线性绝对偏差均未超过±15%。均符合判定标准,验证

合格。见表 3。

表 3 肝素、LMWH、利伐沙班抗 Xa 活性检测的线性验证

项目	稀释度	理论值	实测值			百分偏差 (%)
			第 1 次	第 2 次	$\bar{x}$	
LMWH 线性 ^a						
(IU/mL)	100	1.560	1.517	1.517	1.517	-2.75
	80	1.248	1.028	1.028	1.028	-17.63
	60	0.936	0.602	0.602	0.602	-35.68
	40	0.624	0.269	0.269	0.269	-56.89
	20	0.312	0.019	0.019	0.019	-93.91
	10	0.156	0.000	0.000	0.000	—
肝素线性 ^b						
(IU/mL)	100	1.320	1.323	1.321	1.322	0.15
	80	1.060	1.040	1.053	1.047	-0.90
	60	0.790	0.760	0.788	0.774	-2.27
	40	0.530	0.537	0.531	0.534	1.14
	20	0.260	0.295	0.287	0.291	10.23
	10	0.130	0.104	0.093	0.100	-25.38
LMWH 线性 ^b						
(IU/mL)	100	1.560	1.622	1.507	1.560	0.29
	80	1.248	1.224	1.226	1.230	-1.84
	60	0.936	0.923	0.930	0.930	-1.01
	40	0.624	0.648	0.700	0.670	8.01
	20	0.312	0.338	0.366	0.350	12.82
	10	0.156	0.107	0.125	0.116	-25.64
利伐沙班线性 ^b						
(ng/mL)	100	437.100	437.200	437.000	437.100	0.00
	80	349.680	379.800	379.000	379.400	8.50
	60	262.260	283.100	278.500	280.800	7.07

续表 3 肝素、LMWH、利伐沙班抗 Xa 活性检测的线性验证

项目	稀释度	理论值	实测值			百分偏差 (%)
			第 1 次	第 2 次	$\bar{x}$	
利伐沙班 (ng/mL)	40	174.840	198.500	191.000	194.750	11.39
	20	87.420	87.800	89.200	88.500	1.24
	10	43.710	43.800	42.000	42.900	-1.85

注：^a 表示应用试剂配套稀释液；^b 表示应用体检健康者混合血浆稀释；—表示此项无数据。

2.4 参考区间验证 20 名体检健康者肝素、LMWH 的血浆水平均为 0.00 IU/mL,结果通过率为 100%。

表 4 肝素、LMWH 及利伐沙班高低值样本的携带污染率

项目	L1	L2	L3	$\bar{x}(L1-L3)$	H1	H2	H3	$\bar{x}(H1-H3)$	L4
肝素(IU/mL)	0.406	0.419	0.420	0.400	1.152	1.213	1.254	1.210	0.424
LMWH(IU/mL)	0.513	0.515	0.507	0.500	1.252	1.301	1.293	1.280	0.513
利伐沙班(ng/mL)	121.200	121.000	120.700	121.000	354.100	360.800	359.100	358.000	120.600

3 讨 论

肝素、LMWH 及利伐沙班目前广泛用于治疗和预防各种血栓性疾病^[11-14]。应用过程中,血栓出血等各类并发症也屡见不鲜^[15-16]。目前,有研究和指南认为,对特定患者如年老者、肥胖者、孕妇、儿童和肾功不全患者的肝素、LMWH 及利伐沙班进行血浆水平的监测,是提高抗凝效果、降低出血并发症的必要手段^[17]。

本研究参考 CLSI 系列指南文件进行性能验证。结果显示血浆肝素、LMWH、利伐沙班水平的批内精密度和日间精密度均符合厂家要求(批内精密度应≤8%,日间精密度≤10%)。分别应用 2 个水平的定标血浆对血浆肝素、LMWH、利伐沙班水平的准确度进行验证,所有检测结果与定标值之间的偏差均小于±15%,符合厂家说明书的要求。

在线性范围验证中,以厂家配套稀释液与高值定标血浆混合的 LMWH *r* 不符合厂家说明书的要求,验证未通过。而用体检健康者混合血浆与高值定标血浆混合的血浆肝素、LMWH、利伐沙班 *r* 均符合厂家说明书的要求,验证通过。回顾原因可能是因为无论是肝素、LMWH 还是利伐沙班,均在 AT 充足的条件下才能发挥抑制 Xa 因子活性,起到抗凝的作用。而本试剂盒的检测原理更是通过加入过量的 Xa,来检测未被抑制活性的 Xa 数量,反过来推算血浆中的各种药物水平。当使用稀释液对高值血浆进行倍比稀释时,不能给试验补充相应的 AT,造成检测的结果均低于理论值。体检健康者混合血浆在对高值血浆进行倍比稀释时,可以补充足够的 AT,试验中各种药物可以被充分激活,所以检测值与理论值非常接近。尽管 CS5100 在血浆肝素、LMWH、利伐沙班的检测中自带各种倍数的稀释程序,但是需要使用稀释液进

肝素 $\bar{x}$ 为 5.29 IU/mL,*s* 为 0.11 IU/mL;LMWH $\bar{x}$ 为 5.30 IU/mL,*s* 为 0.10 IU/mL。

2.5 携带污染试验 肝素高值对低值的污染所引起的相对偏差为 2.17%,低值对高值的污染所引起的相对偏差为-4.50%。LMWH 高值对低值的污染所引起的相对偏差为 0.26%,低值对高值的污染所引起的相对偏差为-2.34%。携带污染率可接受。利伐沙班高值对低值的污染所引起的相对偏差为-0.30%,低值对高值的污染所引起的相对偏差为 1.09%。见表 4。

行稀释,检测结果无法反映真实的血浆水平,所以不能启用稀释程序。当血浆水平超过最大检出限时,要使用体检健康者混合血浆手工稀释后,进行上机检测。

参考区间验证中,20 名体检健康者肝素、LMWH 及利伐沙班的血浆水平均为 0.00 IU/mL,结果通过率为 100%。携带污染也均低于相关血凝仪性能验证文献报道的各项目 CV<10%^[9-10],符合要求。

4 结 论

综上所述,本研究对 CS5100 全自动血凝仪进行肝素、LMWH 及利伐沙班的血浆水平进行了性能验证,结果符合厂家和卫生行业标准的要求。但在应用时要注意要使用体检健康者血浆作为稀释血液进行线性的调整。同时,目前国内外对于通过测定抗 Xa 活性进行各种肝素类药物水平的检测,尚无性能验证和质量控制方面的指南性文件。期望相关指南的完善,能使肝素、LMWH 及利伐沙班的血浆水平进一步规范开展,提高检测质量。

参考文献

[1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Protocol for the evaluation, validation and implementation of coagulometers; H57-A[S]. Wayne, PA, USA; CLSI, 2008.

[2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Validation, verification, and quality assurance of automated hematology analyzers; approved standard-second edition; H26-A2 [S]. Wayne, PA, USA; CLSI, 2010.

[3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Protocols for determination of detection and limits of quantitation; approved guideline-second edition; EP17-A2 [S]. Wayne, PA, USA; CLSI, 2012.

[4] 临床检验标准专业委员会. 临床化学设备(下转第 1225 页)

- 2014,20(9):1561-1564.
- [2] 程莹. 胰岛素抵抗的检测方法及评价[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(4): 56-57.
- [3] 李光伟. 胰岛 β 细胞功能评估[J]. 国外医学(内分泌学分册), 2001, 21(5): 225-227.
- [4] 张家庆. Homa2-IR 是个较好的胰岛素抵抗指数[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(4): 304-305.
- [5] 李光伟, 杨文英, 姜亚云, 等. 以 $(FINS \times FPG) / (PG_{120} + PG_{60} - 2FPG)$ 评估胰岛 β 细胞分泌功能的可行性探讨[J]. 中华内科杂志, 2000, 48(4): 17-21.
- [6] 李光伟, BENNETT H P. 糖尿病流行病学研究中应用 OGTT 资料评估胰岛 β 细胞功能的可能性: 468 例非糖尿病 Pima 印第安人葡萄糖钳研究资料分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(1): 12-16.
- [7] 严励, 何扬, 薛声能, 等. 胰岛 β 细胞分泌功能评估指标的比较: 186 例不同糖耐量者葡萄糖耐量试验资料分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(6): 503-506.
- [8] 马晓慧, 张源, 王雨, 等. 哈尔滨居民血清维生素 D 与 2 型糖尿病发病风险的关联研究[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(6): 553-558.
- [9] 杨士桂, 林海, 杨虹, 等. 活性维生素 D_3 对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响研究[J]. 浙江医学, 2019, 41(10): 995-997.
- [10] 钟丽娣, 池莲祥, 聂雷, 等. 维生素 D 与胰岛细胞功能关系的研究进展[J]. 中国现代医生, 2015, 53(12): 157-160.
- [11] 刘宁, 叶小珍, 卢斌, 等. 初诊 2 型糖尿病患者血清 25-羟维生素 D 水平与胰岛 α 细胞及 β 细胞功能的相关性[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(1): 57-61.
- [12] 李明霞, 赵铁峰, 左丽娟, 等. 2 型糖尿病患者血清 25-羟维生素 D_3 水平与胰岛素早相分泌的相关性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(24): 2411-2413.
- [13] 金华. 老年 2 型糖尿病患者维生素 D 水平的表达及与胰岛 β 细胞功能的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(3): 615-617.
- [14] 阙凤连, 黄国良. 老年 2 型糖尿病患者血 25 羟维生素 D_3 水平与早相胰岛素分泌的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(8): 614-616.
- [15] HOLICK M F. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- [16] 李水军. 维生素 D 代谢及 25-羟基维生素 D 测定方法研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(24): 3028-3030.
- [17] 肖常青, 邓宏明, 庞翠军, 等. 不同方法评价胰岛 β 细胞功能的结果分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(1): 43-44.
- [18] 李光伟, 潘孝仁, BENNETT P H. 血浆葡萄糖、胰岛素比值是可靠的胰岛素敏感性指数吗[J]. 中华心血管病杂志, 1996, 24(1): 58-63.

(收稿日期: 2019-12-23 修回日期: 2020-03-15)

(上接第 1221 页)

- 线性评价指南: WS/T408-2012[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [5] 临床检验标准专业委员会. 临床血液学检验常规项目分析质量要求: WS/T406-2012[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; H21-A5[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2008.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. User verification of performance for precision and trueness; EP15-A2[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2004.
- [8] Clinical and Laboratory Standards Institute. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; C28-A2[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2000.
- [9] 王芳, 张军, 徐唯傑, 等. SYSMEX CS 5100 全自动血凝分析仪的性能评价[J]. 检验医学, 2015, 30(2): 177-180.
- [10] 闫宏斌, 郑善奎, 郝晓柯. SYSMEX CS5100 血凝分析仪性能评估及凝血六项参考区间的调整[J]. 检验医学, 2014, 29(9): 964-968.
- [11] ANGELINI D E, TOMAS R, KEITH R. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation[J]. Am J Hematol, 2019, 94(7): 780-785.
- [12] JIA J, XUE S M, XU N. Efficacy of rivaroxaban for pulmonary embolism[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(16): e15224.
- [13] SOPHIE F, YU P X, CAMILLE E, et al. Low molecular weight heparin and direct oral anticoagulants influence tumour formation, growth, invasion and vascularisation by separate mechanisms[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 6272-6284.
- [14] BOSE G, GRAVELINE J, YOGENDRAKUMAR V, et al. Direct oral anticoagulants in treatment of cerebral venous thrombosis: a systematic review protocol[J]. Syst Rev, 2019, 8(1): 99-102.
- [15] GLASSBERG M B, LACHIEWICZ P F. Changing patterns of anticoagulation after total hip arthroplasty in the united states; frequency of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and complications with rivaroxaban and warfarin[J]. J Arthroplasty, 2019, 34(8): 1793-1801.
- [16] RAY W A, CHUNG C P, MURRAY K T, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding[J]. JAMA, 2018, 320(21): 2221-2230.
- [17] British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin[S]. London, UK: BCSH, 2005.

(收稿日期: 2019-10-07 修回日期: 2020-01-15)