

· 论 著 ·

心脏手术体外循环中使用 i-STAT-Kaolin ACT 和 Medtronic ACT II 测量活化凝血时间的比较研究*

肖立琼, 王雷, 杨婷, 丁黎黎, 蒋张, 姬东旭, 黄福华

(南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院心胸血管外科, 江苏南京 210006)

摘要:目的 评价心脏外科手术患者在体外循环过程中使用 i-STAT-Kaolin 测得的活化凝血时间 (ACT) 与传统常用 Medtronic ACT II 测得的 ACT 的差异性及相关性。方法 选择 2017 年 8—11 月于南京医科大学附属南京医院择期行心脏外科手术患者共 48 例作为研究对象, 在术中随机选取多个时间点共抽取 395 份血标本, 分别用两种方法进行双管检测, 所测得数据进行线性回归和 Pearson 相关系数分析, 以评估二者的一致性, 采用 Bland-Altman 分析评价偏倚。结果 i-STAT-Kaolin ACT 检测范围为 114~962 s, Medtronic ACT II 检测范围为 58~999 s, 线性回归分析两种检测方法全范围的测量值, $r^2=0.85$, $P<0.05$, 回归方程为 $Y=0.92X+31.02$; Pearson 相关分析 $r=0.92$, $P<0.05$ 。Bland-Altman 一致性分析认为两种检测方法测得的结果具有较好的一致性。结论 在体外循环中, i-STAT-Kaolin ACT 和 Medtronic ACT II 两种检测方法之间有很好的的一致性。两种检测方法均符合临床应用的要求, 可以采用 i-STAT-Kaolin ACT 取代 Medtronic ACT II。

关键词: 抗凝; 体外循环; 活化凝血时间; 方法比较

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.15.009

中图法分类号: R653

文章编号: 1673-4130(2020)15-1831-04

文献标识码: A

Comparative study on the measurement of activated clotting time with i-STAT-Kaolin ACT and Medtronic ACT II during cardiopulmonary bypass*

XIAO Liqiong, WANG Lei, YANG Ting, DING Lili, JIANG Zhang, JI Dongxu, HUANG Fuhua

(Department of Cardiothoracic Surgery, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University/Nanjing First Hospital, Nanjing, Jiangsu 210006, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the difference and correlation between the activated clotting time (ACT) of whole blood measured by i-STAT-Kaolin ACT and conventional Medtronic ACT II during cardiopulmonary bypass. **Methods** A total of 48 patients with selective cardiac surgery were selected as objects of study. During the operation, 395 blood samples were randomly selected from multiple time points. Two methods were used for double tube detection. The measured data were analyzed by linear regression and Pearson correlation coefficient analysis to evaluate their consistency. Bland-Altman analysis was used to evaluate bias. **Results** The detection range of i-STAT-Kaolin ACT was 114—962 s and that of Medtronic ACT II was 58—999 s. The full range measurement values of the two detection methods were analyzed by linear regression, $r^2=0.85$, $P<0.05$. Regression equation was $Y=0.92X+31.02$, and $r=0.92$ in Pearson correlation analysis ($P<0.05$). Bland-Altman consistency analysis showed that the results of the two methods were consistent. **Conclusion** There is a good consistency between the i-STAT-Kaolin ACT and Medtronic ACT II devices during cardiopulmonary bypass. Both of two methods meet the requirements of clinical application, indicating that the Medtronic ACT II method can be replaced by the i-STAT-Kaolin ACT.

Key words: anticoagulation; cardiopulmonary bypass; activated clotting time; method comparison

为防止血凝块形成, 在心脏手术及体外循环过程中需常规使用肝素抗凝。监测凝血情况可避免肝素过量或不足, 对预防出血和血栓、减少输血等有重要意义^[1]。活化凝血时间 (ACT) 是指血液样品暴露于

激活内在途径的催化剂后凝固所用的时间 (秒)^[2]。多种检验设备均可以测量 ACT, 包括 Hemochron 设备 (Accriva Diagnostics, San Diego, CA 等)、Hepcon 设备 (Medtronic, Minneapolis) 和 i-STAT 设备

* 基金项目: 江苏省南京市医学重点科技发展项目 (YKK17100); 江苏省科技发展计划项目 (BE2017610)。

作者简介: 肖立琼, 女, 副主任医师, 主要从事心血管的体外循环研究。

本文引用格式: 肖立琼, 王雷, 杨婷, 等. 心脏手术体外循环中使用 i-STAT-Kaolin ACT 和 Medtronic ACT II 测量活化凝血时间的比较研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(15): 1831-1834.

(iACT; Abbott, Princeton, NJ)^[3]。ACT 检测通常在床旁进行,即在患者的床边或手术室进行。随着床旁检测(POCT)技术的不断发展,POCT 具有操作方便、快速获得检测结果等诸多优点。i-STAT 检测系统具备床旁血液监护系统,能够在床旁进行多种测试,方便了以患者为中心的医疗,可加速床旁决策^[4]。目前,采用 Medtronic ACT II 检测 ACT 较为普遍。Medtronic ACT II 等设备检测是采用机械黏弹性方法,测量 ACT 的终点依赖于纤维蛋白链(血块)的形成^[5],容易受低体温、血液稀释的影响;而 i-STAT 设备检测 ACT 基于电化学方法,其测量的终点是在凝血酶裂解后电活性化合物的电化学检测,最大限度减少其他因素(如体温、血液稀释、血小板等)的影响。为了准确监测肝素水平,需要准确监测 ACT,以确保手术患者的安全性和有效性。为探究 i-STAT-Kaolin ACT 和 Medtronic ACT II 两种检测方法之间是否有良好的一致性,本研究拟验证 i-STAT-Kaolin ACT 应用于成年人体外循环下心脏手术的 ACT 检测方面的准确及实效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 8—11 月于南京医科大学附属南京医院心胸血管外科择期体外循环下心脏手术患者 48 例作为研究对象,术中取肝素化前、肝素化后及随机多个时间点的血液标本共计 395 份。在同一时间分别用两种方法进行双管检测。入选标准:(1)年龄 18~65 岁;(2)术前心功能分级(NYHA II~III 级);(3)麻醉风险评 II~III 级;(4)手术在体外循环下进行。排除标准:(1)存在血液系统疾病或重度贫血(血红蛋白<60 g/L)者;(2)术前存在凝血功能异常者;(3)肝素或鱼精蛋白过敏者;(4)严重肝肾功能不全者。本研究获得南京医科大学附属南京医院伦理委员会审批通过,所有参与本研究的患者均签署相关知情同意书。

1.2 方法 Medtronic ACT II 检测是采用机械黏弹性方法,测量 ACT 的终点依赖纤维蛋白链(血块)的形成;而 i-STAT-Kaolin ACT 检测则是基于电化学方法,其测量的终点是在凝血酶裂解后电活性化合物的电化学检测。分别于体外循环建立后、体外循环过程中抽取患者静脉血 4 mL,分别注入 i-STAT-Kaolin ACT 试剂片的 2 个试剂管和 Medtronic ACT II 试剂片的 2 个试剂管并进行测量,分别记录所测得的 ACT 值[i-STAT-Kaolin ACT (A)、i-STAT-Kaolin ACT (B)、Medtronic ACT II (A)、Medtronic ACT II (B)],如果机器测量过程中出现异常,则需要重新抽取血液标本进行测量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例数或百分率表示,以线性回归和 Pearson 相关系数分析评二者的一致性,采用 MedCalc(V12.7.1.0)医学软件绘制 Bland-Altman 图,以

Bland-Altman 分析评价偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况 395 份血液标本共来自 48 例患者,其中男 25 例,女 23 例;年龄(61.29 ± 11.67)岁;体质量(61.27 ± 11.78) kg;血红蛋白(110.00 ± 22.36) g/L;血小板(211.49 ± 119.78) $\times 10^9$ /L;红细胞比容(HCT)为(33.32 ± 6.49)%,凝血酶原时间(PT)为(13.82 ± 5.36) s,活化部分凝血活酶时间(APTT)为(34.94 ± 9.60) s,体外循环时间(105.21 ± 42.12) min。

2.2 i-STAT-Kaolin ACT 和 Medtronic ACT II 两种检测方法比较 i-STAT-Kaolin ACT 检测 ACT 为 114~962 s, Medtronic ACT II 检测结果为 58~999 s。进一步对 i-STAT-Kaolin ACT (A) 和 i-STAT-Kaolin ACT (B) 进行线性回归分析, $r^2 = 0.98$, 回归方程为 $Y = 0.96X + 11.10$, Pearson 相关分析显示, $r = 0.99$, $P < 0.05$, 散点图和拟合方程直线见图 1。对 Medtronic ACT II (A) 和 Medtronic ACT II (B) 进行线性回归分析, $r^2 = 0.92$, 回归方程为 $Y = 0.90X + 18.73$, Pearson 相关分析显示, $r = 0.96$, $P < 0.05$, 散点图和拟合方程直线见图 2。排除同一试剂中 2 次测量值变异度 > 12% 的 42 份标本后(其中 Medtronic ACT II 有 33 份, i-STAT-Kaolin ACT 有 9 份), 对全检测范围内选取 i-STAT-Kaolin ACT (A)、Medtronic ACT II (A) 进行线性回归分析, $r^2 = 0.85$, 回归方程为 $Y = 0.92X + 31.02$, Pearson 相关分析显示, $r = 0.92$, $P < 0.05$, 散点图和拟合方程直线见图 3。选取 ACT < 450 s 的标本进行线性回归分析, 选取 i-STAT-Kaolin ACT (A)、Medtronic ACT II (A) 进行线性回归, $r^2 = 0.89$, 回归方程为 $Y = 0.876X + 36.68$, Pearson 相关分析显示, $r = 0.96$, $P < 0.05$ 。i-STAT-Kaolin ACT 的平均值为(299.93 ± 167.19) s, 95% 置信区间为 284.08~317.11 s, Medtronic ACT II 的平均值为(292.55 ± 168.11) s, 95% 置信区间为 276.43~310.11 s, 二者差异不大。再进行配对差异分析(i-STAT-Kaolin ACT-Medtronic ACT II)均值为 3.31 s, 标准差为 66.11 s, 95% 一致性界限区间为 -126.27~132.89 s ($3.31 \pm 1.96 \times 66.11$ s)。Bland-Altman 一致性分析提示, 两种检测方法测量的结果具有较好的一致性, 见图 4。395 个点中, 19 个点于 95% 一致性界限以外, 比例为 4.8%, 小于 5%。在一致性界限范围内, i-STAT-Kaolin ACT 与 Medtronic ACT II 测得的 ACT 值相比, 差值的最大值为 137.0 s。395 份标本中, 当 ACT 值 < 200 s 时, Medtronic ACT II 测得的值整体低于 i-STAT-Kaolin ACT。经计算一致性界限的可信区间为 -133.37~148.14 s, 该范围大于 95% 一致性界限本身, 同时两种检测方法偏差在 ± 5.0 s 范围内, 是可以接受的, 二者之间一致性较好。

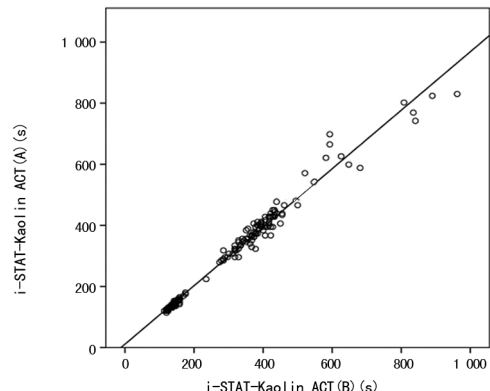


图 1 i-STAT-Kaolin ACT(A)和 i-STAT-Kaolin ACT(B)测得的全部 ACT 值(可报告范围内)的回归关系散点图

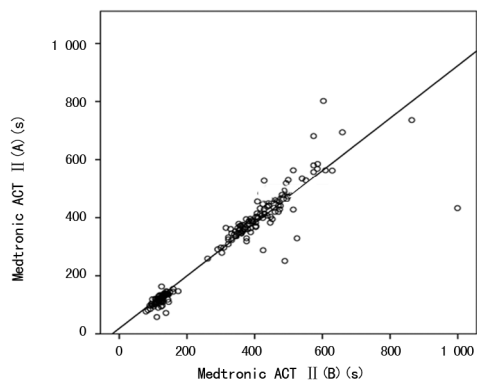


图 2 Medtronic ACT II(A)和 Medtronic ACT II(B)测得的全部 ACT 值(可报告范围内)的回归关系散点图

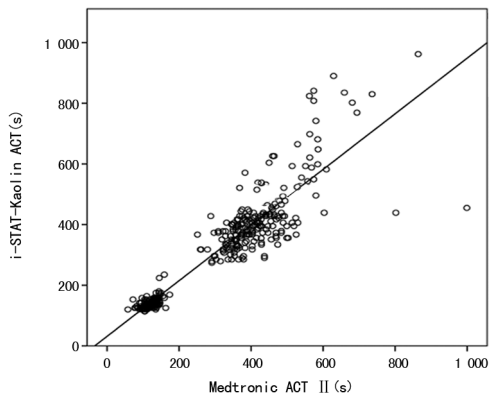


图 3 i-STAT-Kaolin ACT 和 Medtronic ACT II 测得的全部 ACT 值(可报告范围内)的回归关系散点图

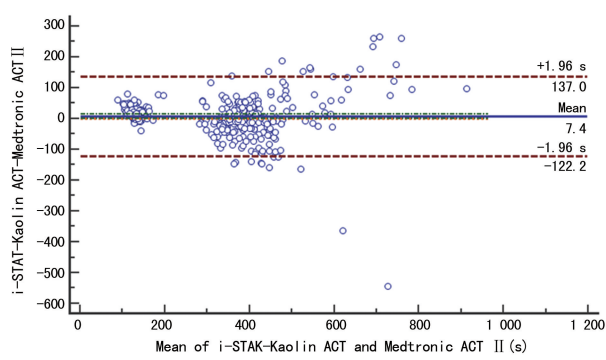


图 4 i-STAT-Kaolin ACT 和 Medtronic ACT II 测量 ACT 值的 Bland-Altman 图

3 讨 论

在心脏手术中,尤其是需要进行体外循环的心脏手术,充分抗凝和检测凝血情况,对避免肝素过量或不足、预防出血和血栓,以及减少输血等至关重要^[6]。2018 年,美国胸外科医师学会、美国心血管麻醉医师协会联合美国体外技术学会共同发布了心肺转流术期间的抗凝指南。指南建议应进行以凝血时间为基础的功能性抗凝全血检测,并保证在体外循环开始时和间隔期有充分抗凝,同时指南推荐在体外循环中以 ACT 作为监测抗凝金标准^[7]。本研究对体外循环下 i-STAT-Kaolin ACT 和 Medtronic ACT II 测得的 ACT 值进行比较,判断采用 i-STAT-Kaolin ACT 取代 Medtronic ACT II 是否安全、准确、有效。

Medtronic ACT II 检测是针对 ACT 床旁检测机械原理测试的仪器之一,多年来在世界范围内被广泛应用,但是 Medtronic ACT II 设备不便转运,需要对机器进行自检预热,同时操作者的技术会在一定程度上影响其准确性;需要的血标本量较多;此外 Medtronic ACT II 一般保存在 5~25℃,在体外循环中容易受低体温、血液稀释的影响^[6]。传统的 Medtronic ACT II 检测重点是全血标本与催化剂混合时为凝集反应的起始阶段,当大块或局部血块形成时完全激活,标志着激活的凝血酶将纤维蛋白原转化为纤维蛋白,而这些代谢血块被仪器检测。i-STAT-Kaolin ACT 小巧,便于携带运转,所需检测标本量较少,只需 40 μL,同时 i-STAT-Kaolin ACT 检测基于电化学法,通过激活 ACT,是一种测定凝血级联系统完全激活所需要的时间监测^[8]。i-STAT-Kaolin ACT 的检测重点是检测凝血酶底物的转换,不是纤维蛋白原,该检测使用电化学传感器显示该转换过程。电化学监测中使用的底物含有一个酰胺键,该结构是模拟纤维蛋白原与凝血酶断裂的酰胺键。i-STAT-Kaolin ACT 监测通过凝血酶出现,直接进行化学评估,最大限度减少其他因素的影响,但温度、纤维蛋白原、红细胞和血小板等因素对机械法结果会有影响,并且与传统机械法监测 ACT 的方法比较,i-STAT-Kaolin ACT 检测可自动均匀血液标本,受人为操作的影响较小。此外,除可以进行 ACT 测量外,i-STAT-Kaolin ACT 系统还可以同时进行其他多项检测(如电解质、生化、血气分析、肌钙蛋白 I 等)^[9],因此,用 i-STAT-Kaolin ACT 机器检测可能具有临床潜在的优势。

本研究是在中国人群中进行关于体外循环中抗凝 ACT 指标的比较研究,研究中大多数接受心脏手术行体外循环的患者都存在低体温、血液稀释和血小板减少等情况。i-STAT-Kaolin ACT 同一标本 2 次测量值的线性回归方程相关度高(Pearson 相关分析 $r=0.96, P<0.05$),表明检测具有较好的稳定性。Medtronic ACT II 同一标本 2 次测量值的线性回归方程相关度也较高(Pearson 相关分析 $r=0.92, P<$

0.05)。Medtronic ACT II 同一标本中 2 次测量值变异度 $>12\%$ 的有 33 份,而 i-STAT-Kaolin ACT 同一标本中 2 次测量值变异度 $>12\%$ 的有 9 份,i-STAT-Kaolin ACT 相对变异度较低,较稳定。i-STAT-Kaolin ACT 和 Medtronic ACT II 线性回归分析表明,二者之间具有较高的一致性,总体而言,二者在统计学上有很好的相关性。

目前,关于 i-STAT-Kaolin ACT 和 Medtronic ACT II 之间比较只有相对有限的研究,LEWANDROWSKI 等^[9]研究发现,i-STAT-Kaolin ACT 和 Medtronic ACT II 之间有较高的相关性,临床上可以相互替代。此外,本文讨论了关于 i-STAT-Kaolin ACT 和 Medtronic ACT II 在医疗开销方面的区别,Medtronic ACT II 的设备需要额外每周进行高水平和低水平的液体质控,因此会产生额外的费用,i-STAT-Kaolin ACT 的 ACT 监测每月仅需进行一次液体质控即可。FALTER 等^[10]研究发现,i-STAT-Kaolin ACT 与 Hemochron 对比研究针对 402 例接受心脏外科手术患者在体外循环中监测 ACT,i-STAT-Kaolin ACT 的变异度为 $3.8\% \sim 9.1\%$,Hemochron 在同等情况下的变异度为 $8.2\% \sim 13.6\%$ 。i-STAT-Kaolin ACT 为肝素活性检测和安全抗凝治疗提供了更好的可靠依据^[11]。

本研究仍有其局限性,为单中心回归性研究,样本量较小,同时病例数不足,没有设亚组分析术中和术后 ACT 的差异,未进一步分析低体温、血液稀释、血小板减少等对 ACT 检测结果的影响,可进行更大规模的研究进一步证实本研究结果。两种方法之间的一致性对于临床使用是可接受的,表明可以使用 i-STAT-Kaolin ACT 取代 Medtronic ACT II,并获得 i-STAT-Kaolin ACT 系统的潜在优势。

本研究主要目的在于比较 i-STAT-Kaolin ACT 的电化学法检测 ACT 与 Medtronic ACT II 传统机械法检测 ACT 的回归相关性研究。在未来的研究中,将继续增大样本量,以期获得大样本人群在进行体外循环时应用不同原理的床旁 ACT 监测设备的可靠性和精确度,尤其是在不同血液稀释情况下的比较。另外,在将来的试验中,值得探索如何根据床旁 ACT 监测更精准地指导体外循环心脏外科手术中的肝素用量,以期达到对患者良好的抗凝管理,减少围术期并发症,以及 ACT 检测目标值与血小板功能和纤维蛋白原水平的相关性。

4 结 论

在体外循环中,i-STAT-Kaolin ACT 和 Medtronic ACT II 两种检测方法之间有很好的 consistency,两种检测方法均符合临床要求,由此说明可以采用 i-STAT-Kaolin ACT 取代 Medtronic ACT II。

参考文献

- [1] PIREAUX V,TASSIGNON J,DEMOULIN S,et al. Anticoagulation with an inhibitor of factors XIa and XIIa during cardiopulmonary bypass[J]. J Am Coll Cardiol,2019,74(17):2178-2189.
- [2] MASLOW A,CHAMBERS A,CHEVES T,et al. Assessment of heparin anticoagulation measured using i-STAT and hemochron activated clotting time[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth,2018,32(4):1603-1608.
- [3] MASLOW A,CHAMBERS A,CHEVES T,et al. Assessment of heparin anticoagulation measured using i-STAT and hemochron activated clotting time[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth,2018,32(4):1603-1608.
- [4] DIRKMANN D,NAGY E,BRITTEN M W,et al. Point-of-care measurement of activated clotting time for cardiac surgery as measured by the hemochron signature elite and the abbot i-STAT: agreement, concordance, and clinical reliability[J]. BMC Anesthesiol,2019,19(1):174-179.
- [5] DALBERT S,GANTER M T,FURRER L,et al. Effects of heparin, haemodilution and aprotinin on kaolin-based activated clotting time: in vitro comparison of two different point of care devices[J]. Acta Anaesthesiol Scand,2010,50(4):461-468.
- [6] SHORE-LESSERSON L,BAKER R A,FERRARIS V,et al. STS/SCA/AmSECT clinical practice guidelines: anticoagulation during cardiopulmonary bypass[J]. J Extra Corpor Technol,2018,50(1):5-18.
- [7] LOIZOU E,MAYHEW D J,MARTLEW V,et al. Implications of deranged activated partial thromboplastin time for anaesthesia and surgery[J]. Anaesthesia,2018,73(12):1557-1563.
- [8] PAPADEA C,FOSTER J,GRANT S,et al. Evaluation of the i-STAT portable clinical analyzer for point-of-care blood testing in the intensive care units of a university children's hospital[J]. Ann Clin Lab Sci,2002,32(3):231-243.
- [9] LEWANDROWSKI E L,VAN COTT E M,GREGORY K,et al. Clinical evaluation of the i-STAT kaolin activated clotting time (ACT) test in different clinical settings in a large academic urban medical center: comparison with the medtronic ACT plus[J]. Am J Clin Pathol,2011,135(5):741-748.
- [10] FALTER F,RAZZAQ N,JOHN M,et al. Clinical evaluation of measuring the ACT during elective cardiac surgery with two different devices[J]. J Extra Corpor Technol,2018,50(1):38-43.
- [11] TARBERT D K,BEHLING-KELLY E,PRIEST H,et al. Evaluation of the i-stat portable clinical analyzer for measurement of ionized calcium and selected blood chemistry values in asian elephants (elephas maximus)[J]. J Zoo Wildl Med,2017,48(2):319-327.