

effects of recombinant TSH on bone turnover markers and serum osteoprotegerin and RANKL levels[J]. Thyroid, 2018, 18(4):189-193.

[22] SCHNEIDER R, SCHNEIDER M, REINERS C, et al. Effects of levothyroxine on bone mineral density, muscle force, and bone turnover markers: a cohort study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(11):3926-3934.

[23] DELITALA A, FANCIULLI G, MAIOLI M, et al. Sub-clinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease[J]. Eur J Intern Med, 2017, 38(1):17-24.

[24] ROSARIO P W. Radioiodine therapy in elderly patients with subclinical hyperthyroidism due to non-voluminous nodular goiter and its effect on bone metabolism[J]. Endocrinol Metabol, 2013, 57(2):144-147.

[25] ZATONSKA K, BOLANOWSKI M. The influence of thyrotoxicosis and thyroxine therapy on the risk of osteoporosis[J]. Pol Merkur Lekarski, 2000, 8(47):356-359.

[26] APPETECCHIA M. Effects on bone mineral density by treatment of benign nodular goiter with mildly suppressive doses of L-thyroxine in a cohort women study[J]. Horm Res, 2005, 64(6):293-298.

[27] REVERTER J, HOLGADO S, ALONSO N, et al. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma[J]. Endocr Relat Cancer, 2005, 12(4):973-981.

[28] POOMTHAVORN P, MAHACHOKLERTWATTANA P, ONGPHIPHADHANAKUL B, et al. Exogenous sub-clinical hyperthyroidism during adolescence: effect on peak bone mass[J]. Endocrinol Metab, 2005, 18(5):463-469.

[29] DELITALA A P, FANCIULLI G, PES G M, et al. Thyroid hormones, metabolic syndrome and its components[J]. Drug Targets, 2017, 17(1):56-62.

[30] 聂玥. 左旋甲状腺素对老年亚临床甲状腺功能减退症血脂和骨代谢的影响[J]. 中外医学研究, 2016, 14(9):33-34.

[31] 马静静, 周雪, 郭淑芹, 等. 左甲状腺素钠片对妊娠中期亚临床甲状腺功能减退症患者维生素 D 及骨代谢指标的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(1):92-94.

[32] 刘勇, 周珍, 彭小春.¹³¹I 联合左旋甲状腺素对分化型甲状腺癌术后患者骨代谢的影响[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(4):286-287.

[33] 鹿存芝, 鹿峰, 王亚楠, 等. 分化型甲状腺癌术后¹³¹I 联合左旋甲状腺素治疗对患者骨代谢标志物与骨密度的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(86):30-31.

[34] DELITALA A P, SCUTERI A, DORIA C, et al. Thyroid hormone diseases and osteoporosis[J]. J Clin Med, 2020, 9(4):1034.

(收稿日期:2020-11-22 修回日期:2021-05-07)

• 综 述 •

抗 Xa 活性监测低分子肝素抗凝疗效的应用及研究进展

刘 星¹综述, 莫非^{2△}审校

1. 贵州医科大学检验学院临床检验血液教研室, 贵州贵阳 550004;
2. 贵州医科大学附属医院临床检验中心, 贵州贵阳 550001

摘 要:低分子肝素的有效性与安全性已被许多研究所证实,是目前常用的抗凝药物之一,主要用于预防血栓形成,治疗深静脉血栓及肺栓塞。监测低分子肝素抗凝疗效,避免血栓形成及出血风险是临床治疗面临的一大难题,且一些特殊人群及高凝状态的疾病有着不可预测的药物代谢动力学,有效的监测手段被临床所需。目前抗 Xa 活性是低分子肝素疗效监测的推荐指标。该文主要对抗 Xa 活性在低分子肝素抗凝治疗中的监测作用进行综述,旨在为抗 Xa 活性的临床应用提供参考。

关键词:抗 Xa 活性; 低分子肝素; 深静脉血栓

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.18.023

文章编号:1673-4130(2021)18-2276-05

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

The application and research progress in monitoring anti-Xa activity in anticoagulant therapy of low molecular weight heparin

LIU Xing¹, MO Fei^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory Blood, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China;
2. Department of Clinical Laboratory Center, the Affiliated Hospital

△ 通信作者, E-mail: 354406804@qq.com。

本文引用格式: 刘星, 莫非. 抗 Xa 活性监测低分子肝素抗凝疗效的应用及研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(18): 2276-2280.

of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China

Abstract: The efficacy and safety of low molecular weight heparin has been confirmed by many studies. Low molecular weight heparin, is one of the commonly used anticoagulant drugs, mainly used for the prevention of thrombosis, the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Monitoring the anticoagulant efficacy of low molecular weight heparin and avoiding the risk of thrombosis and bleeding is a major problem in clinical treatment. Moreover, some special populations and diseases with high coagulation state have unpredictable pharmacokinetics, so effective monitoring means are needed clinically. Anti- Xa activity is currently the recommended trial for monitoring the efficacy of low molecular weight heparin. In this paper, the monitoring effect of anti- Xa activity in the anticoagulant therapy of low molecular weight heparin was reviewed, aiming to provide reference for the clinical application of anti- Xa activity.

Key words: anti- Xa activity; low molecular weight heparin; deep vein thrombosis

低分子肝素(LMWH)是通过化学解聚或酶解聚生成,相对分子质量为 4 000~6 000 的肝素片段^[1]。临床常用到的 LMWH 有达肝素、依诺肝素、那屈肝素、亭扎肝素等,其主要是与抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)形成抑制复合物,使活化因子 X (Xa)失活以达到抗凝效果,这也是抗 Xa 活性监测 LMWH 抗凝疗效的原理。虽有文献指出 LMWH 有着可预测的药物代谢动力学与药效学,安全有效,无需监测^[2],但也有学者^[3-4]提出一些特殊患者(如肾功能异常、肥胖、孕妇、新生儿和儿童)及某些可能有较高不良事件风险的疾病需在应用 LMWH 期间进行常规监测。本文将对抗 Xa 活性在特殊人群及高凝状态疾病患者中应用 LMWH 抗凝治疗的监测作用进行简要介绍。

1 抗 Xa 活性监测的意义

LMWH 在临床应用日益广泛,因其半衰期长,且无有效的解毒剂来逆转抗凝作用,特殊人群或者高凝状态疾病的患者,长期抗凝治疗若缺乏有效的凝血监测会造成血栓或出血风险增加。目前临床普遍根据体质量计算或者固定剂量经验性给予相应剂量进行抗凝治疗,常规的凝血监测指标为活化部分凝血活酶时间(APTT),但是 APTT 易受环境影响,所得结果的误差较大^[5],同时 LMWH 对 APTT 的结果影响较小,故监测作用欠佳。由于 LMWH 的抗凝作用主要为抑制 Xa 的活性,利用发色底物法测定 LMWH 对活化因子 Xa 活性的抑制作用成为监测其抗凝程度的新方法。其检测理论基础为 LMWH 可以激活抗凝血酶(AT),催化其对 Xa 的抑制作用,通过患者血浆中 LMWH-抗凝血酶复合物对 Xa 的抑制程度,来判断 LMWH 的抗凝效果,并不是检测患者体内的 Xa 浓度。具体的实验方法是向待测的血浆样本中加入足量的 Xa ,样本中的 LMWH 与抗凝血酶形成复合物,该复合物再与 Xa 进一步结合,剩余的 Xa 和发色底物特异性结合,释放出对硝基苯胺而发生颜色变化,颜色的深浅与 LMWH 的活性成反比。因此抗 Xa 活性的结果可以反映出 LMWH 的抗凝效果,抗 Xa

活性数值大,代表抗凝强度大或超过治疗范围;抗 Xa 活性数值小,表明抗凝强度不足或未达治疗范围。相较于 APTT 检测,抗 Xa 活性检测有着其独特的优势。但目前国内开展抗 Xa 活性检测的医院较少,尚未广泛应用和开展,且鉴于国内外研究没有给出统一的抗 Xa 活性目标治疗范围,根据抗 Xa 活性预测抗凝效果调整 LMWH 剂量尚需进一步研究。

2 临床应用

2.1 抗 Xa 活性在骨科抗凝治疗中的应用 下肢、骨盆骨折及行人工关节置换术的患者因创伤形成了 Virchow 三联征:血管内皮损伤、静脉血液瘀滞和高凝状态,且患者处于长期卧床状态,是静脉血栓栓塞(VTE)的高危人群^[6-7],预防 VTE 形成是治疗的一大难题。邱贵兴等^[8]对 120 例髌髁置换术后的患者进行观察,发现人工关节置换术后深静脉血栓的发生率在预防治疗组为 11.8%、未预防治疗组为 30.8%,可见骨科术后抗凝治疗是预防 VTE 形成的重要途径。

目前,骨科常用 LMWH 作为预防 VTE 的抗凝药物,但对抗凝效果监测尚无统一标准。KO 等^[9]认为,依诺肝素达到目标抗 Xa 谷值水平时,患者 VTE 的发生率降低;DHILLON 等^[10]对 159 例骨盆骨折或下肢骨折的患者进行研究,将其分为调整组和对照组,两组均给予初始固定剂量(依诺肝素 30 mg,每日 2 次)预防静脉血栓形成,但调整组根据目标抗 Xa 谷值水平(0.11~0.20 IU/mL)调整剂量,结果显示,调整组 1 例(1.7%)、对照组 14 例(13.9%)发生了静脉血栓。表明抗 Xa 活性监测对调整 LMWH 剂量预防骨科创伤患者 VTE 具有指导意义。遗憾的是,目前没有大型的临床试验提供数据指导如何根据抗 Xa 谷值水平进行剂量调整以提高骨科创伤患者抗凝治疗安全性与有效性。

2.2 抗 Xa 活性在新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染后抗凝治疗中的应用 SARS-CoV-2 感染后的一系列炎症反应引起局部血栓性炎症,可致肺微血管广泛血栓形成,VTE 和肺栓塞(PE)成为 SARS-CoV-2

感染患者常见的并发症及死亡原因。对于此类具有明显的血栓形成风险的患者,有学者提出,应采用高于常规预防治疗的 LMWH 剂量及目标抗 Xa 水平(0.30~0.70 IU/mL)来预防血栓事件的发生,并发现 SARS-CoV-2 感染患者抗凝治疗期间据抗 Xa 活性及时调整剂量,后续血栓事件发生的风险降低^[11]。尽管接受 LMWH 治疗的患者抗 Xa 水平达到常规治疗水平,仍然有部分无症状深静脉血栓形成^[12],考虑全剂量 LMWH 对于这部分患者是不够的。他们的研究肯定了抗 Xa 活性在此类患者抗凝治疗中的临床意义,指出 SARS-CoV-2 感染患者预防血栓治疗时可能需要较高目标抗 Xa 水平及 LMWH 剂量的特殊性,但抗 Xa 活性在这方面的应用研究甚少,仍需进一步的深入研究。

2.3 抗 Xa 活性在特殊人群抗凝治疗中的应用

2.3.1 孕妇 孕妇妊娠期高凝状态使血栓形成的风险增加,预防和治疗 VTE 是妊娠期的常规治疗。LMWH 不能通过胎盘,抗凝治疗时可使胎儿暴露的风险极大降低,且其具有较高的生物利用度及可预测性,是妊娠期首选抗凝药物。由于妊娠期肾清除率和血浆容量增加会影响 LMWH 的药物代谢动力学,故 LMWH 使用剂量可能与常规用药剂量有所不同,但目前对于妊娠期 LMWH 剂量的调整缺乏共识。临床实践指南建议在怀孕时,LMWH 的初始剂量应据体质量计算,但研究表明,由于孕妇体质量不断增加及 LMWH 分布和清除率的变化,基于体质量计算的 LMWH 剂量孕妇常不能达到目标抗 Xa 水平^[13]。

BOBAN 等^[14]通过对 173 例 VTE 预防治疗的孕妇观察发现,79.0% 的患者在依据体质量给药后未达到目标抗 Xa 水平,需调整 LMWH 剂量。一项对 12 例 VTE 孕妇的观察试验发现,为达到并维持目标峰值水平(0.5~1.0 IU/mL),随着妊娠进展实际 LMWH 剂量较基于体质量的剂量有所减少,以抗 Xa 活性调整剂量,抗凝治疗后仅有 1 例 VTE 孕妇产后 2 d 诊断出双侧深静脉血栓,无大出血事件发生^[15]。提示随着妊娠期的进展,胎儿的成长以及孕妇自身肥胖所致的脂肪组织增多,据体质量计算或固定剂量可能达不到有效的抗凝疗效,借助抗 Xa 活性监测可评估 LMWH 在孕妇体内发挥抗凝作用的活性水平,指导临床用药。然而,也有研究发现,与固定剂量相比,根据抗 Xa 水平调整依诺肝素的剂量并不能降低 VTE 发生或 VTE 高危孕妇发生妊娠并发症的风险^[16]。可见根据抗 Xa 活性调整 LMWH 剂量能否改善妊娠结局存在争议,仍需更多的研究证实。

2.3.2 肥胖患者 由于 LMWH 具有亲水特性(如依诺肝素),其主要集中在身体的血液和非脂肪组织中。肥胖患者中,身体的脂肪比例明显增加,若仍按

照体质量计算用量,可能会使血液和非脂肪组织中的药物浓度较预期升高,从而增加出血风险。此外,肥胖患者皮下脂肪较多,皮下给药可能会延长 LMWH 的吸收时间,从而影响血液中药物流性的峰值。有学者研究发现,肥胖患者在接受依诺肝素治疗后达到抗 Xa 活性峰值的时间比非肥胖患者更长^[17]。若仍根据用药后 4 h 抗 Xa 活性来调整 LMWH 用药剂量,可能会带来出血风险。故对于肥胖患者监测抗 Xa 活性是有必要的,以确保依诺肝素在肥胖患者人群中的安全性和有效性^[18]。

另有研究发现,当肥胖和非肥胖患者使用基于体质量的 LMWH 剂量治疗 VTE 时,抗 Xa 活性差异很大,伴随体质量及体质量指数的增加,高于目标抗 Xa 水平(0.5~1.0 IU/mL)的比例增加^[19]。一项病态肥胖的队列研究结果显示,依诺肝素在肥胖患者中的治疗性剂量低于推荐的 1 mg/kg(每 12 小时)就可达到或高于目标抗 Xa 水平(0.5~1.0 IU/mL),且抗 Xa 水平高于目标水平的患者,出血事件更为频繁^[20],可见肥胖患者所需的实际治疗剂量低于基于体质量的给药剂量。DIEPSTRATEN 等^[21]研究发现,大部分肥胖患者使用标准预防剂量(40 mg,每天 1 次)或推荐的最大治疗剂量(1 mg/kg,每天 2 次)的依诺肝素后未达到预防性抗 Xa 水平(0.2~0.5 IU/mL)或治疗性抗 Xa 水平(0.6~1.0 IU/mL)。可见针对非肥胖人群推荐的 LMWH 剂量及目标抗 Xa 水平对于肥胖人群可能不太符合,但目前缺乏明确的剂量指南^[22]。建议根据抗 Xa 活性调整依诺肝素剂量,以达到预期的治疗效果,但其个体化用药方案及适用于肥胖患者的目标抗 Xa 水平需进一步临床研究加以验证。

2.3.3 肾功能受损患者 LMWH 虽有可预测的药物代谢动力学,但其经肾脏代谢的特点,在肾功能损伤的患者中使用,有药物积聚导致出血的风险^[23]。BECKER 等^[24]指出,治疗剂量的依诺肝素用于合并肾功能损害的患者会导致抗 Xa 活性升高、大出血发生率升高。因此,肾功能不全的患者抗凝治疗同时进行抗 Xa 活性监测显得尤为重要。

一项针对中重度肾功能不全患者预先减量使用 LMWH 评估抗 Xa 活性是否在治疗范围的研究显示,以给药后 4 h 抗 Xa 水平(0.85~2.00 IU/mL)作为目标治疗范围,中、重度肾损伤患者分别预先减少 25% 或 50% 的剂量后,只有 7.7% 的患者具有足够的抗 Xa 水平,为了达到目标治疗范围,需进行剂量调整^[25]。提示对于肾功能不全的患者,不应常规预先减少剂量,而应监测抗 Xa 活性,并相应调整剂量。CHOW 等^[26]的一项前瞻性研究,证实了抗 Xa 活性与肾功能存在显著相关性,建议在肾衰竭时监测抗 X

a 活性并进行剂量调整,以防止依诺肝素在体内蓄积,导致出血风险。同时,当给予治疗性全剂量依诺肝素时,严重肾功能不全患者的抗 Xa 活性显著高于无肾功能不全患者,其出血风险也会增加^[27]。

可见,肾损伤的严重程度、给药剂量、治疗持续时间和使用的 LMWH 类型等诸多因素均可导致肾损伤患者临床相关的抗凝药物活性累积,从而增加出血风险。对于肾损伤的严重程度存在疑问,并打算据体质量使用全剂量治疗或据经验预先减量治疗的患者,均建议监测抗 Xa 活性,以降低出血及血栓形成的风险。

2.3.4 儿童及婴幼儿 儿童 VTE 的发生率持续升高,其抗凝治疗成为临床一大难题。因儿童与成年人相比其生理功能、凝血系统功能及药物药理反应有着特殊性^[28],据体质量调整 LMWH 剂量所获得的抗凝疗效可预测性更小,据抗 Xa 活性调整药物剂量有望成为临床监测儿童 LMWH 抗凝疗效的重要指标。

目前儿童的目标抗 Xa 水平是根据成人的结果推断的。基于体质量剂量(每天 2 次),指南为注射药物后 2~6 h 测定抗 Xa 水平在 0.5~1.0 U/mL^[28]。MOFFETT 等^[29]对 853 例 1~18 岁需治疗或预防血栓的患者建立药物代谢动力学模型,研究发现,以每 12 小时 1 mg/kg 的剂量皮下注射依诺肝素,测定用药后 4 h 的抗 Xa 活性,72.35% 的患者落于目标范围(0.5~1.0 U/mL)内,但也有近 30% 的患儿抗 Xa 活性不在理想范围内。因此,用药期间仍需监测抗 Xa 活性调整用药。

对于 1 岁以下的婴幼儿,其凝血系统尚未完全成熟,发挥作用的凝血因子的生理功能水平较低。文献^[28]建议婴幼儿初始依诺肝素剂量为 1.5 mg/kg,而越来越多的证据支持在早产儿和足月新生儿中需使用较高起始剂量的依诺肝素。对患有 VTE 的 19 例早产儿和 21 例足月新生儿进行了回顾性分析,初始据体质量给药仅 25 例(64%)达到目标抗 Xa 治疗水平,而 14 例(36%)需据抗 Xa 活性调整剂量,平均每例患儿调整 1.6 次剂量^[30]。可见,小儿 VTE 治疗过程中使用推荐剂量的 LMWH 期望获得治疗性抗 Xa 水平以达到改善 VTE 的结果可能是不理想的^[31]。

因此,婴幼儿及儿童中,仅以体质量指导 LMWH 用量并不足够可靠,抗凝治疗期间监测抗 Xa 活性,并相应调整 LMWH 的给药剂量也许更能达到预期的效果,从而降低出血或抗凝不足的风险。

3 小结与展望

抗 Xa 活性作为反映 LMWH 在体内抗凝疗效的一个指标,已经引起的众多学者的关注。既往的研究认为 LMWH 的可预测性好,不需常规监测凝血指标,但目前的很多研究已经证实,在一些特殊人群中,

如儿童、孕妇、肥胖、肾功能受损的患者,因其特殊的生理病理改变,影响了 LMWH 的药物代谢动力学或药物在体内分布,使得可预测性较好的 LMWH 也变得难以判断其抗凝效果,据抗 Xa 活性及时调整 LMWH 剂量,制订个体化的抗凝治疗方案,也许能更好地预防及治疗 VTE 或降低出血风险。且抗 Xa 活性在骨科大手术后、长期卧床、烧伤、新型冠状病毒肺炎患者的血栓预防及急性冠脉综合征、血液透析的抗凝治疗等方面亦有新的临床应用进展。目前抗 Xa 活性的有效治疗范围存在意见不一且特殊人群亦缺乏明确的治疗指南,对于据目标抗 Xa 水平(峰值或谷值)指导调整 LMWH 剂量能否有效预防血栓、出血的发生或改善临床疗效亦存在着争议,仍需检验工作者与临床紧密结合开展更多的临床研究加以证实。

参考文献

- [1] HAO C, SUN M, WANG H, et al. Low molecular weight heparins and their clinical applications[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 163(1): 21-39.
- [2] ROBERTSON L, JONES L E. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 2(2): Cd001100.
- [3] BABIN J L, TRAYLOR K L, WITT D M. Laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin and fondaparinux[J]. Semin Thromb Hemost, 2017, 43(3): 261-269.
- [4] LIN A, VAZQUEZ S R. Description of anti-Xa monitoring practices during low molecular weight heparin use [J]. J Thromb Thrombolysis, 2019, 48(4): 623-628.
- [5] SMYTHE M A, PRIZIOLA J, DOBESH P P, et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism [J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41(1): 165-186.
- [6] BRAITHWAITE I, HEALY B, CAMERON L, et al. Lower limb immobilisation and venous thromboembolism risk: combined case-control studies[J]. Postgrad Med J, 2017, 93(1100): 354-359.
- [7] WATSON U, HICKEY B A, JONES H M, et al. A critical evaluation of venous thromboembolism risk assessment models used in patients with lower limb cast immobilisation[J]. Foot Ankle Surg, 2016, 22(3): 191-195.
- [8] 邱贵兴, 杨庆铭, 余楠生, 等. 低分子肝素预防髋、膝关节手术后下肢深静脉血栓形成的多中心研究[J]. 中华骨科杂志, 2006, 26(12): 819-822.
- [9] KO A, HARADA M Y, BARMPARAS G, et al. Association between enoxaparin dosage adjusted by anti-factor Xa trough level and clinically evident venous thromboembolism after trauma[J]. JAMA Surg, 2016, 151(11): 1006-1013.

- [10] DHILLON N K, SMITH E J T, GILLETTE E, et al. Trauma patients with lower extremity and pelvic fractures: should anti-factor Xa trough level guide prophylactic enoxaparin dose[J]. *Int J Surg*, 2018, 51(1):128-132.
- [11] TRUNFIO M, SALVADOR E, CABODI D, et al. Anti-Xa monitoring improves low-molecular-weight heparin effectiveness in patients with SARS-CoV-2 infection [J]. *Thromb Res*, 2020, 196(1):432-434.
- [12] TORRES-MACHORRO A, ANGUIANO-ÁLVAREZ V M, GRIMALDO-GÓMEZ F A, et al. Asymptomatic deep vein thrombosis in critically ill COVID-19 patients despite therapeutic levels of anti-Xa activity[J]. *Thromb Res*, 2020, 196(1):268-271.
- [13] GIBSON P S, NEWELL K, SAM D X, et al. Weight-adjusted dosing of tinzaparin in pregnancy [J]. *Thromb Res*, 2013, 131(2):71-75.
- [14] BOBAN A, PAULUS S, LAMBERT C, et al. The value and impact of anti-Xa activity monitoring for prophylactic dose adjustment of low-molecular-weight heparin during pregnancy: a retrospective study[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017, 28(3):199-204.
- [15] BERRESHEIM M, WILKIE J, NERENBERG K A, et al. A case series of LMWH use in pregnancy: should trough anti-Xa levels guide dosing [J]. *Thromb Res*, 2014, 134(6):1234-1240.
- [16] SALIM R, NACHUM Z, GAVISH I, et al. Adjusting enoxaparin dosage according to anti-FXa levels and pregnancy outcome in thrombophilic women: a randomised controlled trial[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(4):687-695.
- [17] SANDERINK G J, LE LIBOUX A, JARIWALA N, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 72(3):308-318.
- [18] LEE Y R, VEGA J A, DUONG H N, et al. Monitoring enoxaparin with antifactor Xa levels in obese patients[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(11):1007-1015.
- [19] MACLACHLAN K H, STEVENS H P, TRAN H A, et al. Weight-based enoxaparin for venous thromboembolism in obesity gives similar anti-Xa levels to patients <100 kg, with no increase in major bleeding[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45(1):94-99.
- [20] DEAL E N, HOLLANDS J M, RINEY J N, et al. Evaluation of therapeutic anticoagulation with enoxaparin and associated anti-Xa monitoring in patients with morbid obesity: a case series[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 32(2):188-194.
- [21] DIEPSTRATEN J, HACKENG C M, VAN KRALINGEN S, et al. Anti-Xa levels 4 h after subcutaneous administration of 5 700 IU nadroparin strongly correlate with lean body weight in morbidly obese patients [J]. *Obes Surg*, 2012, 22(5):791-796.
- [22] DE LUCA M, ANGRISANI L, HIMPENS J, et al. Indications for surgery for obesity and weight-related diseases: position statements from the international federation for the surgery of obesity and metabolic disorders (IFSO) [J]. *Obes Surg*, 2016, 26(8):1659-1696.
- [23] PARK D, SOUTHERN W, CALVO M, et al. Treatment with dalteparin is associated with a lower risk of bleeding compared to treatment with unfractionated heparin in patients with renal insufficiency [J]. *J Gen Intern Med*, 2016, 31(2):182-187.
- [24] BECKER R C, SPENCER F A, GIBSON M, et al. Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. *Am Heart J*, 2002, 143(5):753-759.
- [25] OLIE R H, MEERTENS N E L, HENSKENS Y M C, et al. Empirically reduced dosages of tinzaparin in patients with moderate-to-severe renal insufficiency lead to inadequate anti-Xa levels[J]. *Nephron*, 2017, 137(2):113-123.
- [26] CHOW S L, ZAMMIT K, WEST K, et al. Correlation of antifactor Xa concentrations with renal function in patients on enoxaparin[J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(6):586-590.
- [27] MA J M, JACKEVICIUS C A, YEO E. Anti-Xa monitoring of enoxaparin for acute coronary syndromes in patients with renal disease[J]. *Ann Pharmacother*, 2004, 38(10):1576-1581.
- [28] MONAGLE P, CHAN A K C, GOLDENBERG N A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2):737-801.
- [29] MOFFETT B S, LEE-KIM Y, GALATI M, et al. Population pharmacokinetics of enoxaparin in pediatric patients [J]. *Ann Pharmacother*, 2018, 52(2):140-146.
- [30] GOLDSMITH R, CHAN A K, PAES B A, et al. Feasibility and safety of enoxaparin whole milligram dosing in premature and term neonates [J]. *J Perinatol*, 2015, 35(10):852-854.
- [31] FAN J L, ROBERTS L E, SCHEURER M E, et al. Association of outcomes and anti-Xa levels in the treatment of pediatric venous thromboembolism [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(11):e26629.