

## Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT 和 Medtronic ACT<sup>®</sup> II 测量 ACT 准确性的比较

马晓媛,张永强,姜巧巧,郑宏,王江\*

(新疆医科大学第一附属医院麻醉科,新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐 830054)

**[摘要]** 目的:评价 Celite i-STAT<sup>®</sup>ACT 所测得的活化凝血时间(activated clotting time,ACT)与临床常用测量方法 Medtronic ACT<sup>®</sup> II 之间的差异及相关性。方法:择期行心脏外科手术患者 60 例,比较 Celite i-STAT<sup>®</sup>ACT 与 Medtronic ACT<sup>®</sup> II 2 种仪器所测得的 ACT 值,分别在体外循环建立前、肝素化后与鱼精蛋白中和后抽取血样本用 2 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两者的一致性,Bland-Altman 分析用来评价偏倚。结果:Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT 检测结果为 85~913 s,Medtronic ACT<sup>®</sup> II 检测结果为 99~980 s, $R^2 = 0.96$ , 回归方程: $y = 7.86 + 0.86x$ ,Pearson 相关系数  $r = 0.98$  ( $P < 0.001$ );ACT 值在 480~999 s 范围具有线性相关, $R^2 = 0.65$ , 回归方程: $y = 108.82 + 0.72x$ ,Pearson 相关系数  $r = 0.80$  ( $P < 0.001$ );Bland-Altman 一致性分析认为 2 种方法测量的结果具有较好的一致性。结论:体外循环下心脏直视手术中 Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT 和 Medtronic ACT<sup>®</sup> II 2 种设备测得的 ACT 值临床上都是可以接受的。

**[关键词]** 活化凝血时间;凝血检测;肝素;肝素化

**[中图分类号]** R619

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2014)07-986-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20140727

## Comparison of accuracy of Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT and Medtronic ACT<sup>®</sup> II in ACT measurement

Ma Xiaoyuan, Zhang Yongqiang, Jiang qiaoqiao, Zheng Hong, Wang Jiang\*

(Department of anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the difference and correlation of activated clotting time (ACT) measured between Celite i-STAT<sup>®</sup> II and clinical classical measurement method-Medtronic ACT<sup>®</sup> II. **Methods:** Sixty patients underwent elective cardiac surgery. We compared ACT values measured by Medtronic ACT<sup>®</sup> II and Celite i-STAT<sup>®</sup> II. Blood samples were obtained before establishment of extracorporeal circulation, after heparinization and protamine neutralization, respectively, and then measured by the two methods. Linear regression and Pearson correlation analysis were performed to assess the consistency of the two measured data. Bland-Altman plot was performed to evaluate bias. **Results:** Celite i-STAT<sup>®</sup>ACT value was 85 to 913 seconds and Medtronic ACT<sup>®</sup>II value was 99 to 980 seconds,  $R^2 = 0.96$ , regression equation:  $y = 7.86 + 0.86x$ , Pearson correlation coefficient:  $r = 0.98$  ( $P < 0.001$ ). ACT value ranged from 480 to 999 seconds and had linear correlation,  $R^2 = 0.65$ , regression equation:  $y = 108.82 + 0.72x$ , Pearson correlation coefficient:  $r = 0.80$  ( $P < 0.001$ ). Bland-Altman plot showed that the results of the two methods had good consistency. **Conclusion:** In cardiac operation under extracorporeal circulation, ACT values measured by Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT and Medtronic ACT<sup>®</sup> II are acceptable clinically.

**[Key words]** activated clotting time; coagulation tests; heparin; heparinization

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(07):986-990]

在日常临床工作中,许多手术和检查治疗都需要抗凝处理,如体外循环下心脏直视手术、心导管

介入检查及手术、大血管腔内支架手术和血液透析等<sup>[1]</sup>,这些都需要快速的抗凝和及时准确的监测满足临床要求的凝血指标。目前,常用的抗凝剂是肝素,它可以快速延长活化凝血时间(activated clotting time,ACT),同时床旁仪器可以方便测出 ACT<sup>[2]</sup>。Hattersley<sup>[3-4]</sup>在 1966 年对 ACT 作了首次描述,世界

**[基金项目]** 新疆维吾尔自治区高校科研计划科学研究重点项目(XJEDU2013I21)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail:710985359@qq.com

上大部分国家都是以 Medtronic ACT<sup>®</sup> II 仪器的测定为标准, 并广泛使用于体外循环肝素化后 ACT 的测定。便携式 Celite i-STAT<sup>®</sup> (Abbott Point of Care Inc, 美国) 分析仪也可以应用于体外循环肝素化后 ACT 的测定, 但目前仅用在儿童的体外循环下心脏直视手术中。因此本研究的目的是对 2 种仪器测定的 ACT 值进行对比, 来验证 Celite i-STAT<sup>®</sup> 是否可以安全应用于成年人的体外循环下心脏直视手术中。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

研究经医院伦理委员会批准, 所有参与研究的患者均签署知情同意书。纳入 2013 年 4~7 月在本院行择期体外循环下心脏直视手术的患者 60 例。纳入标准: ①均为第一次实施心脏直视手术的患者; ②ASA II~III 级、术前心功能分级(NYHA) II~III; ③年龄 18~65 岁。排除标准: ①伴有肝肾功能障碍者; ②二次心脏手术及急症手术患者; ③术前存在血液系统疾病及贫血的患者; ④术前存在凝血功能异常及术前没有停用抗凝药物者; ⑤有肝素及鱼精蛋白过敏的患者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 麻醉方法与监测

除了血管紧张素转换酶抑制剂, 所有患者的心血管用药均服用到手术当天。麻醉前用药: 吗啡 0.1 mg/kg 和东莨菪碱 0.3 mg 术前 30 min 肌注。麻醉维持: 采用异丙酚 + 舒芬太尼 + 维库溴铵的全静脉麻醉, 异丙酚 (3~5)mg/(kg·min), 舒芬太尼总量不超过 10 μg/kg, 维库溴铵 (0.05~0.10)mg/(kg·min)。由 Narcotrend 麻醉深度监测仪和 Tof-watch 指导术中麻醉药物的用量, 使其麻醉深度维持在 D2-E1。术中根据需要使用硝普钠 (0.5~5.0)μg/(kg·min) 和多巴胺 (2~8)μg/(kg·min), 维持平均动脉压(MAP)在 60~90 mmHg 之间, 若多巴胺泵注速度 > 8 μg/(kg·min), 加用肾上腺素 0.05 μg/(kg·min), 若肾上腺素 > 0.1 μg/(kg·min), 则实验停止。体外循环建立前按 3 mg/kg 肝素静推, 所测得 ACT > 480 s 时开始体外循环, 否则继续追加肝素直到 ACT > 480 s。

#### 1.2.2 样本采集及检测

分别于体外循环建立前、肝素化后与鱼精蛋白中和后从患者中心静脉取 2 ml 血样, 分别注入 2 个 Celite i-STAT<sup>®</sup> 试剂片和 Medtronic ACT<sup>®</sup> II 仪器的 2 个试剂管进行测量。如果出现机器异常问题, 则重新抽取血样用两种仪器再次测量。记录所得的两组

ACT 值, 分别取各自的平均值。每例患者心脏手术期间, 共测量 3 组, 即基础、肝素化后和鱼精蛋白中和后的 ACT 值。

### 1.3 统计学方法

本研究采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析。患者一般资料的计量指标采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示; 用线性回归及 Pearson 相关分析评估两者 ACT 值的一致性; 采用 MedCalc (V12.7.1.0) 医学软件绘制 Bland-Altman (简称 B-A) 散点图, 评价两种测量方法的一致性及偏倚。

## 2 结果

### 2.1 患者一般情况

180 个血样本共来源于 60 例患者, 每例患者的年龄、性别、体重、身高、术前凝血及血红蛋白等资料比较均衡; 拟施手术类型分为 3 种, 所占比例均衡 (表 1)。

表 1 患者一般情况

Table 1 General condition of patients

( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

一般情况	术前数据
年龄(岁)	46 ± 13
性别(男/女)	32/28
身高(cm)	165 ± 7
体重(kg)	65 ± 14
拟施手术类型(n)	
冠脉搭桥术	14
瓣膜置换术	29
房/室间隔修补术	17
活化部分凝血活酶时间(s)	32.7 ± 3.7
凝血酶时间(s)	22.5 ± 2.6
凝血酶原时间(s)	10.9 ± 1.9
纤维蛋白原(g/L)	3.32 ± 1.02
国际标准化比值	0.98 ± 0.14
血小板(×10 <sup>9</sup> 个/L)	234 ± 73
血红蛋白(g/L)	124 ± 18

### 2.2 Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT 和 Medtronic ACT<sup>®</sup> II 两种方法的比较

#### 2.2.1 所有样本的回归方程

图 1 所示, 测得的 180 份样本数据中, 排除了 Medtronic ACT<sup>®</sup> II 所测 > 999 s 和美敦力 Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT 所测 > 1 000 s 的样本共 5 份 (2.78%)。其中, Medtronic ACT<sup>®</sup> II 结果 > 999 s 的有 4 份, Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT 结果 > 1 000 s 的有 5 份。通过交叉方法进行全面的分析, 验证出 Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT 的可报告范围为 85~913 s, Medtronic ACT<sup>®</sup> II

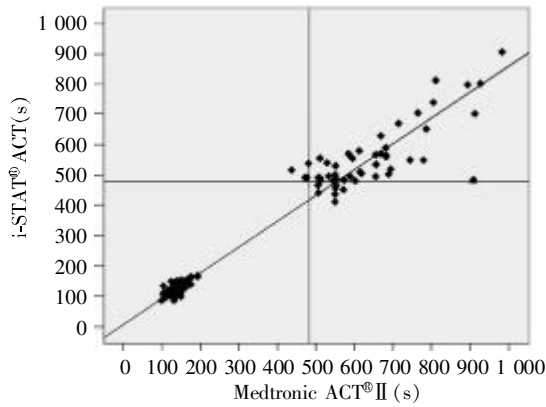


图1 Medtronic ACT® II 和 Celite i-STAT® 测得的全部 ACT 值(可报告范围内)的回归关系散点图

Figure 1 Regression relation scatter plot of ACT values (the full range of reportable values) measured by Medtronic ACT® II and Celite i-STAT®

为 99~980 s。线性回归全范围的测量值显示: $R^2 = 0.96$ , 回归方程: $y = 7.86 + 0.86x$ , Pearson 相关系数  $r = 0.98 (P < 0.001)$ 。

### 2.2.2 满足手术需要的样本的回归方程

肝素化后用 2 种方法所测的 60 份样本中, 排除了 17 份 (ACT < 480 s 或 ACT > 999 s), 共 43 份样本 (71.7%)。图 2 所示, ACT 值在 480~999 s 范围内具有线性相关, 线性回归测量值显示: $R^2 = 0.65$ , 回归方程: $y = 108.82 + 0.72x$ , Pearson 相关系数  $r = 0.80 (P < 0.001)$ 。表明 2 种方法之间具有显著的统计相关性。

### 2.2.3 Bland-Altman 图分析

Medtronic ACT® II 的平均值是 699 s (95% 置信区间 397~942 s), Celite i-STAT® II ACT 的平均值是 590 s (95% 置信区间 346~833 s), 其差异不是很大。排除 6 份样品剩余 174 份进行配对差值计算 (Celite i-STAT® ACT - Medtronic ACT® II): 差值的均数为 -33.2 s, 标准差 53.6 s, 则 95% 一致性界限为  $-33.2 \pm 1.96 \times 53.6$  s, 即 (-138.2 s, 71.7 s)。

图 3 所示, 4.60% (8/174) 的点在 95% 一致性界限以外; 在一致性界限范围内, Celite i-STAT® ACT 法测得的 ACT 值与 Medtronic ACT® II 法测得的 ACT 值相比, 差值的绝对值最大为 418 s。180 份样品中, Medtronic ACT® II 法测得的值低于 Celite i-STAT® ACT 的有 22 份样品 (12.2%)。

## 3 讨论

本研究评估了 Celite i-STAT® ACT 与 Medtronic ACT® II 测得的 ACT 在体外循环下心脏直视手术中的应用, 通过对 ACT 值的对比来判断 Celite i-STAT®

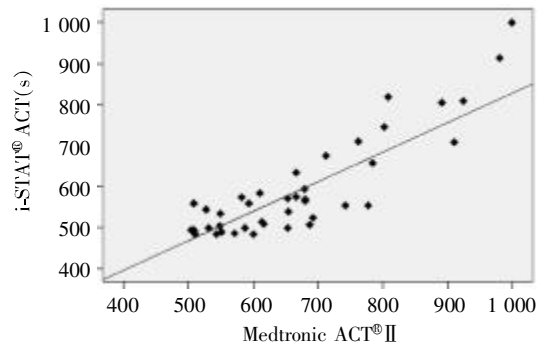


图2 肝素化后满足手术要求的回归关系散点图  
Figure 2 Regression relation scatter plot that achieved surgery standard after heparinization

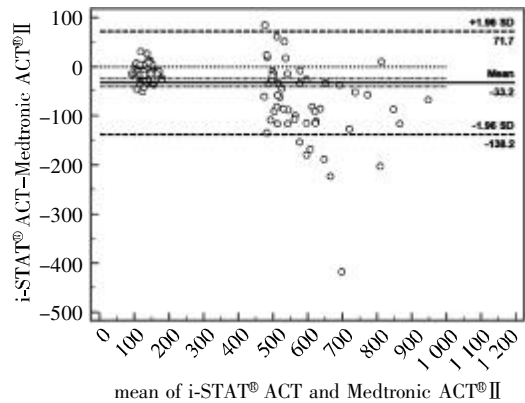


图3 两种方法 (Medtronic ACT® II 和 Celite i-STAT® ACT) 测量 ACT 值的 Bland-Altman 图  
Figure 3 Bland-Altman plot of ACT values measured by two methods (Medtronic ACT® II vs Celite i-STAT® ACT)

ACT 是否能安全应用于临床并可代替 Medtronic ACT® II。

首先, 两种设备都有各自的特点: Medtronic ACT® II 不便于转运, 打开电源需要自检预热, 如果接触到了黑色旗标杆, 会影响测量值的准确性, 甚至测不出。而 Celite i-STAT® ACT 小巧便于携带, 避免了上述缺点; 其次, Medtronic ACT® II 需要 1 ml 血标本, 但 Celite i-STAT® ACT 只需要 95  $\mu$ l<sup>[4]</sup>。Celite i-STAT® ACT 临床分析仪有 Medtronic ACT® II 没有的优势, 即 Celite i-STAT® ACT 临床分析仪可以用于其他测试 (生化、血气、电解质等); 另外, Medtronic ACT® II 一般保存在 5~25 $^{\circ}$ C, 如果超过 25 $^{\circ}$ C, ACT 测量值会延长或不准确。Medtronic ACT® II 还受血液稀释和抑肽酶水平的影响<sup>[5]</sup>。若延迟测量血标本, 则会影响 ACT 的值<sup>[6]</sup>。但 Celite i-STAT® ACT 较少受以上因素的影响, 同时也较少取决于操作者的技术<sup>[7]</sup>。在成本方面, Celite i-STAT® ACT 更有优势。

目前关于 Celite i-STAT<sup>®</sup>ACT 和 Medtronic ACT<sup>®</sup> II 两种设备只有相对有限的研究。Hug 和 Guzzetta 研究<sup>[8-9]</sup>比较了在儿童中两种设备的差异,显示出具有极低的相关性,其区别归因于血红蛋白浓度对 Medtronic ACT<sup>®</sup> II 的影响,但是没能找到最佳的临床证据。

体外循环下心脏直视手术的 ACT 目标范围值是 > 480 s。本研究中, Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT 只有 8 个不符值,但这些数值接近 480 s,对应的 Medtronic ACT<sup>®</sup> II 已经 > 480 s。因此,对于临床而言无关紧要。ACT 值 < 480 s 的原因可能受每种仪器的程序和它们的标定值制约。总体而言,二者在统计学上具有很好的相关性( $R^2 = 0.96$ )。

本研究发现两种监测设备测出的 ACT 值存在差异:60 份血样本的基础 ACT 值中, Medtronic ACT<sup>®</sup> II 测量值 > Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT 的有 55 份, 差值范围在 7~30 s 之间; 肝素化后, Medtronic ACT<sup>®</sup> II 测量值 > Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT 的有 50 份, 差值范围在 0~200 s 左右; 鱼精蛋白中和后, Medtronic ACT<sup>®</sup> II 测量值 > Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT 的有 52 份, 差值范围在 7~30 s 之间。可以看出,两种测量设备在基础和鱼精蛋白中和后差异不大,但在肝素化后,差异较大。排除温度、注入血量、人为因素及机器故障的原因,可能与各自的活化剂成分不同有关<sup>[10]</sup>。这需要进一步研究以确定 Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT 法凝血酶抑制剂的反应,如阿加曲班、比伐卢定等。Schussler<sup>[11]</sup>研究表明:当比较 Medtronic ACT<sup>®</sup> II 与 Hemochron 401 (硅藻土 CA519 管)时,凝血酶抑制剂比伐卢定与肝素在抗凝方面具有不同性。

由于两种设备有各自的影响因素,因此加大了研究的复杂性。首先,ACT 试剂可能会使用不同的激活剂,如硅藻土或高岭土<sup>[12-13]</sup>;其次,目标范围值的变化取决于临床操作过程;最后,不同的分析仪有其专有的范围模式<sup>[13]</sup>,如 Medtronic ACT<sup>®</sup> II 有高范围盒或低范围盒。然而,对于任何固定的时点,每个患者的肝素状态分别用两种不同的设备会测出不同的值。因此,没有准确的 ACT 值,也没有标准确定哪种测量方法是“正确的”<sup>[14]</sup>。最重要的一点是在不对临床造成损害的前提下,来判断一种方法与另一种方法是否具有一致性。

目前的研究表明 Medtronic ACT<sup>®</sup> II 和 Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT 具有一致性,因为所有 Medtronic ACT<sup>®</sup> II > 999 s 时, Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT 也均超过 1 000 s。在 85~999 s 之间, Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT 往往会比

Medtronic ACT<sup>®</sup> II 低,可以解释为 Celite i-STAT<sup>®</sup> ACT 方法的测定没有稳固的血栓形成、实际基准值依赖于测定程序的类型、抗凝血酶的实施和其他等因素<sup>[15]</sup>。但是对于肝素抵抗的特殊患者还需要进一步研究。

综上所述,两种设备所测得的值在临床范围内都是可以接受的,都可以安全用于临床。

#### [参考文献]

- [1] Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, et al. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery: a review of current and emerging techniques [J]. *Anesthesiology*, 1999, 91 (4): 1122-1151
- [2] Chia S, Van Cott EM, Raffel OC, et al. Comparison of activated clotting times obtained using Hemochron and Medtronic analysers in patients receiving anti-thrombin therapy during cardiac catheterisation [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(3): 535-540
- [3] Guzzetta NA, Miller BE, Todd K, et al. Clinical measures of heparin's effect and thrombin inhibitor levels in pediatric patients with congenital heart disease [J]. *Anesth Analg*, 2006, 103(5): 1131-1138
- [4] Bosch YP, Ganushchak YM, de Jong DS. Comparison of ACT point-of-care measurements: repeatability and agreement [J]. *Perfusion*, 2006, 21(1): 27-31
- [5] Dalbert S, Ganter MT, 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*, 2006, 50(4): 461-468
- [6] Searles B, Nasrallah F, Darling E, et al. How does the age of a blood sample affect its activated clotting time? Comparison of eight different devices [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2002, 34(3): 175-177
- [7] Doherty TM, Shavelle RM, French WJ. Reproducibility and variability of activated clotting time measurements in the cardiac catheterization laboratory [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005, 65(3): 330-337
- [8] Hug MI, Di Bernardo S, Berger F, et al. Measurement of activated clotting time in children: comparison of the Celite i-STAT ACT with the Medtronic ACT II [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004, 48(2): 211-217
- [9] Guzzetta NA, Monitz HG, Fernandez JD, et al. Correlations between activated clotting time values and heparin concentration measurements in young infants undergoing cardiopulmonary bypass [J]. *Anesth Analg*, 2010, 111 (1): 173-179
- [10] Lewandrowski EL, Van Cott EM, 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

[11] Schussler JM, Lander SR, Wissinger LA, et al. Validation of the i-STAT handheld activated clotting time for use with bivalirudin [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93 (10): 1318-1319

[12] Koster A, Despotis G, Gruendel M, et al. The plasma supplemented modified activated clotting time for monitoring of heparinization during cardiopulmonary bypass: a pilot investigation [J]. *Anesth Analg*, 2002, 95 (1): 26-30

[13] Ulmer FF, Baulig W, Bettex D, et al. Measurement of activated coagulation time in children; evaluation of the blood-saving kaolin i-STAT activated coagulation time technique in pediatric cardiac anesthesia [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25 (3): 395-401

[14] Dascombe BJ, Reaburn PR, Sirotic AC, et al. The reliability of the i-STAT clinical portable analyser [J]. *J Sci Med Sport*, 2007, 10 (3): 135-140

[15] Paniccia R, Fedi S, Carbonetto F, et al. Evaluation of a new point-of-care celite-activated clotting time analyzer in different clinical settings. The i-STAT celite-activated clotting time test [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99 (1): 54-59

[收稿日期] 2013-12-20

(上接第 985 页)

人民卫生出版社, 2004: 1916-1957

[6] Balik M, Plasil P, Pazout J, et al. Correlation of cardiac output measurement with transesophageal echocardiography and bolus thermodilution technique in patients with various of tricuspid regurgitation [J]. *Anesth Intensiv Med*, 2004, 15 (4): 204-208

[7] Winter M, Sobkowicz B, Zajac B, et al. Value of intraoperative transoesophageal echocardiography in monitoring left ventricular function in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting [J]. *Kardiol Pol*, 2009, 67 (5): 496-503

[8] Stöckl D, Rodríguez Cabaleiro D, Van Uytvanghe K, et al. Interpreting method comparison studies by use of the bland-altman plot; reflecting the importance of sample size by incorporating confidence limits and predefined error limits in the graphic [J]. *Clin Chem*, 2004, 50 (11): 2216-2218

[9] Hanneman SK. Design, analysis, and interpretation of method-comparison studies [J]. *AACN Advanced Critical Care*, 2008, 19 (2): 223-234

[10] Akamatsu S, Kondo Y, Ueda N, et al. Continuous cardiac output measurement with a Doppler-equipped pulmonary artery catheter [J]. *Anesth Analg*, 2011, 112 (4): 851-857

[11] 胡小菊, 史宏伟, 严金燕, 等. 食道超声心动图经二尖瓣和升主动脉测定二尖瓣置换术患者心脏指数的一致性 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2012, 32 (11): 1376-1378

[12] Møller-Sørensen H, Graeser K, Hansen KL, et al. Measurements of cardiac output obtained with transesophageal echocardiography and pulmonary artery thermodilution are not interchangeable [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, 58 (1): 80-88

[13] Brodka J, Tulecki L, Ciurysek M, et al. Thermodilution vs transesophageal echocardiography for cardiac output measurement in patients with good left ventricle function [J]. *Anaesthesiol Intens Ther*, 2010, 42 (1): 15-18

[14] Royse CF, Royse AG, Blake DW, et al. Measurement of cardiac output by transesophageal echocardiography: a comparison of two doppler methods with thermodilution [J]. *Anaesth Intensive Care*, 1999, 27 (6): 586-590

[15] De Simone, Wolf I, Mottl-Link S, et al. Intraoperative assessment of right ventricular volume and function [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005, 27 (6): 988-993

[收稿日期] 2013-11-21