

“奇魔控” 凝血酶時間試驗

“Hemochron” Thrombin Time Test

衛署醫器輸字第 016593 號

HEMOCHRON

全血凝固學分析套組



凝血酶時間 (TT) /
肝素中和凝血酶時間 (HNTT)
產品說明書

效能

HEMOCHRON TT 的設計是為了提供血液循環中纖維蛋白原濃度之評估與肝素之偵測使用。

HEMOCHRON TT 的設計只供顯示血液循環中纖維蛋白原濃度，此分析不會因為血液中含有肝素而受到影響。

HEMOCHRON TT 與 HNTT 分析供體外診斷性檢驗使用，並且只可搭配 HEMOCHRON 8000、801 與 401 等三種機型分析儀進行分析。

供體外診斷性檢驗使用

簡介與說明

HEMOCHRON TT (產品目錄編號：A301) 與 HEMOCHRON HNTT (產品目錄編號：A401) 是以全血進行血液凝固分析試驗，這些試驗需以 HEMOCHRON 血液凝固分析儀進行測定，8000、801 與 401 等三種機型對於定量血液循環中的纖維蛋白原、偵測血液中肝素含量、診斷血管內凝血、以及評估血栓溶解治療等

相當有幫助。

HEMOCHRON 出品的 TT 試劑組內含磷脂化的凝血酶準備品，在將新鮮或含有檸檬酸鹽抗凝劑的全血檢體加入試管後，血塊形成所需之時間即代表纖維蛋白原的濃度和/或肝素的含量。HEMOCHRON 出品的 HNTT 試劑組內含磷脂化的凝血酶準備品與硫酸魚精蛋白 (protamine sulfate)，魚精蛋白具有中和肝素作用的效果，血塊形成所需之時間只能指示纖維蛋白原的濃度。這兩種分析試驗皆需以 HEMOCHRON 8000、801 與 401 等三種機型的血液凝固分析儀進行分析。若同時進行 HEMOCHRON TT 與 HEMOCHRON HNTT 分析，則有可能將纖維蛋白原耗竭 (fibrinogen depletion) 與肝素抗凝血治療所造成之凝血能力低下 (hypocoagulability) 區分開來，接著便可依此結果擬定治療方式。

在人類體內，凝血酶由前驅蛋白凝血酶原 (prothrombin) 生成，是一種能快速將纖維蛋白原轉變為纖維蛋白的蛋白質酵素。纖維蛋白在血管受損部位的堆積作用對於血塊形成和止血作用控制是非常重要的。藉由將凝血酶試劑加入血液檢體中，即可在實驗室中完成活化纖維蛋白凝塊形成這種基礎生理機轉。

凝血酶時間是一種簡單而極具價值的血液凝固功能測定分析，血塊形成所需之時間提供了關於功能性纖維蛋白原濃度之相關資訊，在纖維蛋白原減少 (低纖維蛋白原血症, hypofibrinogenemia) 或無功能性纖維蛋白原 (無纖維蛋白原血症, dysfibrinogenemia) (1)。

凝血酶時間常用於測定疑似異常的肝素抗凝血作用 (6) 與定量血液循環中的纖維蛋白原 (1)。纖維蛋白原濃度測量對於凝血因子消耗 (Consumptive Coagulopathy) 或血管內凝血 (7) 之診斷以及監測血栓溶解治療相當有幫助 (6)。

除了對纖維蛋白原濃度敏感外，凝血酶時間亦對血中肝素含量敏感。肝素會中和試管內的凝血酶而造成凝血酶時間延長。由於在臨床治療上時常應用到肝素，因此目前已有許多技術使用於中和肝素的抗凝血作用 (2-5)，最常受到採用者為硫酸魚精蛋白 (protamine sulfate) (5)。若以肝素經過中和的血液檢體進行分析，凝血酶時間這類的血液凝固分析結果可反應病患的止血情況；這種分析便可稱做肝素中和凝血酶時間 (HNTT)。

包含心肌梗塞、深層靜脈血栓與肺栓塞這類急性血栓症的病患會被給予血栓溶解藥物減緩症狀 (8)，這些藥物包括鏈球菌酶 (streptokinase, SK)、尿激酶 (urokinase, UK)、化工合成的抗凝血劑或纖溶酶原激活劑 (Tissue Plasminogen Activator, rTPA)、anistreplase (APSAC)，它們會藉由將凝血酶原轉變成凝血酶而活化纖維溶解的一系列反應。在正常止血情況下，凝血酶會將在局部堆積的纖維蛋白消化；然而在血栓溶解治療這類情況下，凝血酶濃度會急遽升高，而全身的纖維蛋白原功能亦會衰減 (depletion) (8,11)，這會在 SK (6, 8)、UK (6,8) 或 rTPA (9, 10) 等治療期間造成血液循環中的纖維蛋白原減少以及纖維蛋白分解產物 (fibrin degradation product, FDP's) 增加 (11)。

凝血酶時間試驗是監測與血管內凝血或使用血栓溶解藥物相關的全身性纖維蛋白原衰減之最佳方法 (1, 6, 12)；由於在多數血栓溶解治療中或治療後都會

給予病患肝素 (6, 13, 14)，肝素中和凝血酶時間可再不受肝素干擾的情形下監測血液循環中的纖維蛋白原濃度。

試劑

TT

HEMOCHRON TT 紅頭試管內含磷脂化的人類凝血酶準備品、鈣鹽、穩定劑與緩衝液，每支試管皆附有一小瓶去離子蒸餾水 (1.5 cc)。

HNTT

HEMOCHRON HNTT 棕頭試管內含磷脂化的人類凝血酶準備品、鈣鹽、硫酸魚精蛋白、穩定劑與緩衝液，HEMOCHRON TT 與 HNTT 試劑內含硫柳汞 (thimerosal) 做為防腐劑。

警告：潛在生物性危險材料

這些產品內含以人類血漿或血清製備而成之材料，這些血漿或血清已經過 FDA 核准的方法證實無人類免疫缺乏病毒 (HIV) 以及 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 存在之反應；然而，沒有一種檢測方法能完全確保材料專沒有感染媒介，故應將所有人類來源的檢體視為具有潛在感染性並謹慎處理。

儲存與穩定性

為了讓試劑保持最佳效能，HEMOCHRON TT 與 HEMOCHRON HNTT 試劑組應冷藏儲存，在冷藏時 (2-8°C)，試管在有效日期前品質可保持穩定，亦可儲存於室溫下至多 2 星期，然而產品以此條件儲存時必須重新標示保存期限，不可為了延長有效日期而將試管儲存於高於 37°C 的環境中。

檢體採集與處理

採取血液檢體時，使用 3CC 針筒或檸檬酸鈉採血管 (真空採血) 抽取分析用新鮮血液檢體，必須使用正確技術採血：

A. 靜脈點滴滯留針 (不可經由用肝素灌注過的點滴管路或注射帽採血)

- i. 若有需要則停止輸液
- ii. 採用兩段針筒(two-syringe)抽取法 – 使用兩支 3CC 針筒抽取，丟棄抽出之第一管血。

B. 體外血液循環管路端口

- i. 用 3CC 針筒抽出 3CC 檢體。

C. 靜脈穿刺採血

- i. 使用兩支 3CC 針筒抽取，丟棄抽出之第一管血，採用第二支針筒之 3CC 檢體。

操作流程

內含器材

- HEMOCHRON TT 紅頭試管或 HEMOCHRON HNTT 棕頭試管
- 去離子蒸餾水

未提供之分析所需器材

- HEMOCHRON 8000 機型（雙測試孔分析儀）
- HEMOCHRON 800/801 機型（單測試孔分析儀）或 400/401 機型（單測試孔分析儀）
- 3CC 針筒
- 一支針筒（可吸取 1CC 水之量）

在執行任何分析之前，使用者必須查閱合適的 HEMOCHRON 操作手冊以獲得操作細節說明。

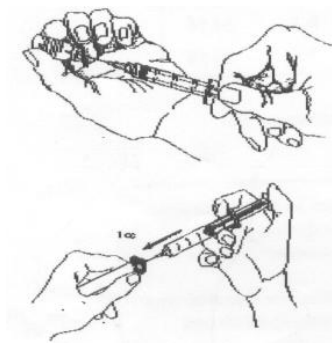
參考 HEMOCHRON 8000 操作手冊中的說明書附錄，以獲得操作細節指導。

分析步驟

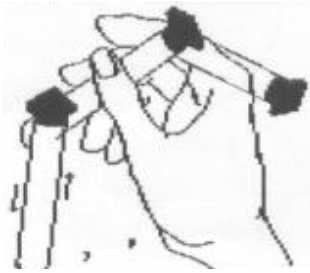
HEMOCHRON 出品的新鮮或含檸檬酸那全血用 TT（產品目錄編號：A301）與 NTT（產品目錄編號：A401）。

注意：若以冷藏狀態保存，要在使用前至少讓 TT 與 HNTT 試管還有蒸餾水回溫至少 20 分鐘，使試劑重新液化。重複測定能改善分析結果的準確度。

1. 將每支試管回溫，加入 1CC 試劑組內附的去離子蒸餾水將試藥重新液化。拿一支針筒抽取蒸餾水，直接插進試管的橡膠蓋將水打入試管中。



2. 以直立的方式輕輕拿起試管上下晃動，直到管內的準備品完全溶解。



注意：爲了讓試藥發揮最好效能，TT 或 HNTT 試管重新液化後應置於 37°C 加溫 30 分鐘。



3. 將試藥已重新液化之試管插入正確的 HEMOCHRON 測試孔中並按下開始鈕或溫機/選擇鈕開始加溫 3 分鐘（HEMOCHRON 計時器會顯示 180 秒）。

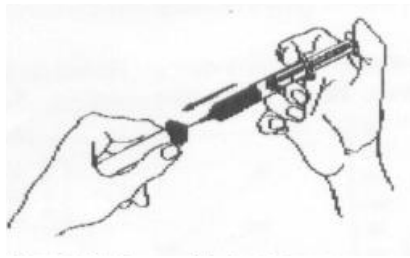
注意：爲了讓試藥發揮最好效能，TT 或 HNTT 試管在加溫後 30 分鐘內使用。不可重複加熱試管。

4. 在 HEMOCHRON 分析儀計時完 180 秒後，將 TT 或 HNTT 試管重分析儀上移開。

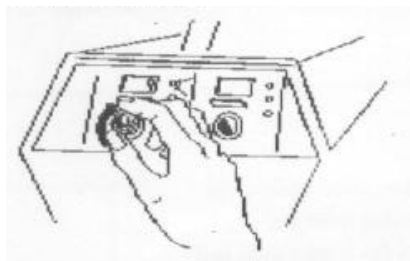
注意：將 TT 或 HNTT 試管重分析儀上移開非常重要，要避免過度加溫。

5a. 新鮮全血：用 3CC 針筒將 1CC 新鮮全血分裝到經過重新液化且加熱過的試管中。

5b. 含檸檬酸鈉抗凝劑之血：用 3CC 針筒將 1CC 含檸檬酸抗凝劑之血分裝到經過重新液化且加熱過的試管中。



6. 立即按下 HEMOCHRON 開始鈕，如步驟 3。
7. 以步驟 2 之方式劇烈搖盪試管。
8. 將試管放入 HEMOCHRON 測試孔，並以順時鐘方向旋轉試管至綠色偵測燈號亮起為止。



9. 當儀器發出提示聲響時，記錄每個分析的結果。

效能特性

正常範圍

HEMOCHRON TT 與 HNTT 以健康捐血者的新鮮與含檸檬酸鈉抗凝劑之全血檢體進行評估。

分析方法	基質	平均數 (秒)	SD (秒)	範圍* (秒)
HEMOCHRON TT	新鮮血液	45.9	3.9	38-54
HEMOCHRON TT	含檸檬酸鈉血液	49.3	3.7	41-57
HEMOCHRON HNTT	新鮮血液	43.7	6.1	31-56
HEMOCHRON HNTT	含檸檬酸鈉血液	47.0	5.4	36-58

*範圍 = 平均數 ± 2SD

建議每個醫療機構建立屬於自己的正常範圍以使方西發揮最大效能。

纖維蛋白原敏感度

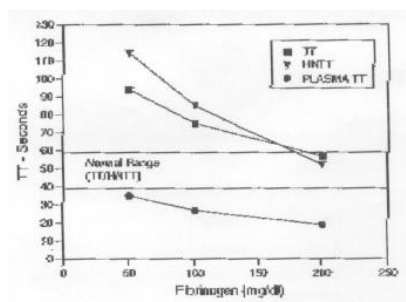
為測定敏感度，需預先準備一管經過分析纖維蛋白原濃度約為 200mg/dl 之標準

化全血 (SWB)，同時亦準備 100mg/dl 與 50mg/dl 兩管異常纖維蛋白原濃度之 SWB。

分析結果與使用纖維測定儀 (fibrometer) 分析牛隻 (bovine) 來源凝血酶所得之參考用血漿凝血酶時間相對照。

兩種分析方法的纖維蛋白原敏感度結果皆繪製成劑量-反應曲線，亦計算出每條曲線之斜率，斜率代表了每種方法的相對敏感度。

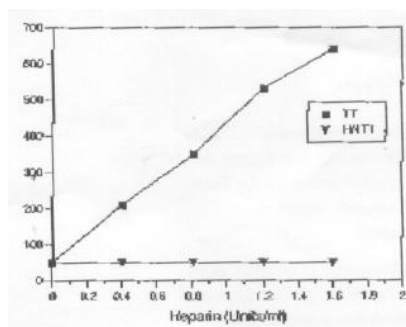
肝素敏感度



單一捐血者檢體

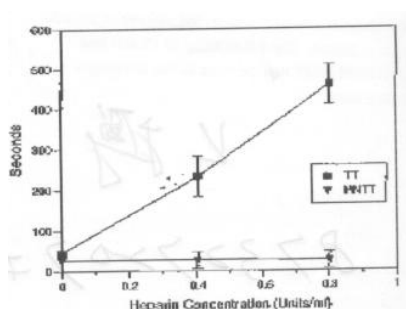
以新鮮採集的健康捐血者血液在體外添加肝素進行測定，每管添加肝素或未添加肝素之等量檢體皆以 HEMOCHRON TT 與 HEMOCHRON HNTT 進行分析並將結果繪製成劑量-反應曲線。

HEMOCHRON TT 在肝素濃度 1.6 單位/ml 以下時成線性增加，而 HNTT 在此濃度範圍內則沒有變化。



健康捐血者的反應範圍

以八個健康捐血者的檢體按上述步驟進行測試，



圖：肝素濃度

住院病患的肝素敏感度

檢體來自醫院住院病患，其中一組病患被給予肝素並接受部分凝血活時間（Activated partial thromboplastin time）監測，第二組病患未接受任何抗凝固劑治療。

分析方法	病患組別	
	無肝素	有肝素
HEMOCHRON TT	48.8±2.2	143.0±40.0
HEMOCHRON HNTT	47.7±7.8	50.0±6.2
APTT	27.3±3.7	48.3±13.2

所有數值皆以秒為單位（平均值±2SD）

在有肝素的情形下 HEMOCHRON TT 會延長，這可經由 APTT 數值上升而證實，HEMOCHRON HNTT 則不受肝素影響。

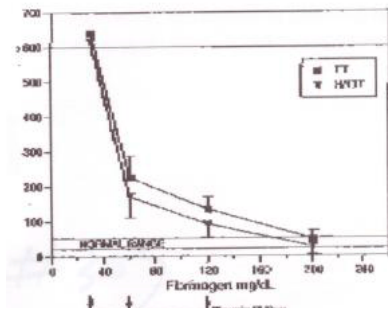
對纖維蛋白原溶解症（fibrinogenolysis）相關的纖維蛋白原濃度降低之敏感度

既然 HEMOCHRON TT 與 HEMOCHRON HNTT 對血漿纖維蛋白原濃度敏感，這些分析方法也可以用於監測血栓溶解治療中發生的纖維蛋白原溶解症之嚴重程度。在體外試驗中，可用纖溶酶（plasmin）加入健康捐血者的血液中而模擬出纖維蛋白原溶解症之作用；這情況會造成纖維蛋白原明顯減少，可用 HEMOCHRON TT 與 HEMOCHRON HNTT 監測。

含檸檬酸鈉抗凝劑的新鮮血液檢體來自健康捐血者，血液檢體被等量分裝，分別加入濃度 0.15、0.3、0.45 Casein 單位（CU）/mg 纖維蛋白原並在 37°C 加溫 45 分鐘，這些檢體以 HEMOCHRON TT 與 HNTT 進行測定（下方 A）；對照血液檢體則在纖溶酶以 37°C 加溫過後，進行 HEMOCHRON TT 與 HNTT 測定前加入肝素（0.4 單位/ml）（下方 B），纖維蛋白原用市售的其他分析方法測定。在任何一種纖溶酶濃度下，纖維蛋白原被消化的程度隨著捐血者不同而有相當大的變異，下列數值代表了具有相似（並非完全相同）纖維蛋白原濃度之混合檢體的平均值。

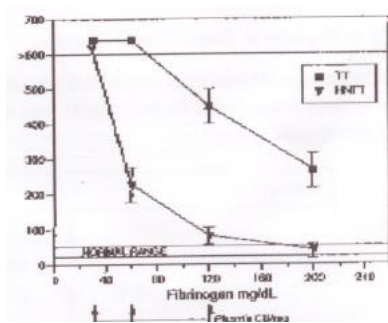
纖溶酶消化，無肝素

隨著加入的纖溶酶量增加，血漿中纖維蛋白原濃度隨之下降；隨著纖維蛋白原濃度下降，HEMOCHRON TT 與 HEMOCHRON HNTT 分析出之值亦隨之上升。



纖維酶消化，有肝素

儘管有足量的纖維蛋白原，在有肝素存在時 HEMOCHRON TT 分析出之時間仍會比正常情況下延長，隨著纖維蛋白原濃度因受纖維酶消化而下降，HEMOCHRON TT 分析出之時間也隨之更加延長。隨著纖維蛋白原濃度下降 HEMOCHRON HNTT 之時間亦延長，但不受肝素影響。



結果解釋

TT N=39-53	HNTT N=33-58	可能原因
正常	正常	正常纖維素原功能
延長	正常	肝素
延長	延長	非正常纖維素原功能

1. TT 與 HNTT 皆正常代表纖維蛋白原濃度正常，血液循環中沒有肝素存在。
2. TT 延長而 HNTT 正常代表有肝素存在，顯示需要添加一點魚精蛋白中和抗凝血作用。
3. TT 與 HNTT 皆延長不是代表纖維蛋白原濃度降低需要替代治療(replacement therapy)，就是肝素過量，需要給予魚精蛋白。

方法限制

凝血酶時間會受到操作技術不良影響，包括檢體採集與分析過程。吸取精確的檢體量並妥善混合檢體是分析結果準確必須之要素；產品在使用前未適當儲存也可

能影響結果。實驗室研究的結果顯示當血漿纖維蛋白原濃度正常時，纖維蛋白原與凝纖維蛋白的分解產物（FDP's）堆積的確會影響分析數值；當 FDP 過量（400 μ g/ml）時，可能會觀察到 HEMOCHRON TT 與 HEMOCHRON HNTT 的結果出現變化。功能性纖維蛋白濃度減少而 FDP's 濃度略微過量時，也可能影響分析效果。

品質管制

建議所有體外試驗產品皆須進行品質管制。

所有電子儀器皆須經過品質管制測試以確保儀器不會偏離原本校正良好的狀態，儀器未正常運作可能會導致錯誤結果。

HEMOCHRON 電子分析驗證試管（Electronic System Verification Tube）（產品目錄編號：EQC-N、EQC-AI、EQC-AII）之使用目的為提供 HEMOCHRON 血液凝固分析儀進行定量電子分析驗證之測定，HEMOCHRON 電子分析驗證試管會以與病患檢體分析相同的方式刺激儀器起始分析並偵測血塊。

您可以用任何市售的血液凝固試驗品管血漿確保 HEMOCHRON TT 與 HNTT 分析品質能夠穩定；然而，我們建議您使用 HEMOCHRON 血液凝固試驗品管試劑，因為每盒/批試藥都附有該批號 HEMOCHRON 血液凝固試驗品管血漿（產品目錄編號：Q101）專屬的效能範圍。

若要控制本分析之品質，只要按照 HEMOCHRON 血液凝固試驗品管血漿試劑組說明書中 TT 與 HNTT 的分析步驟指導即可。

製造廠名稱：ITC (International Technodyne Corporation)

製造廠地址：6 Olsen Avenue Edison NJ08820, U.S.A.

藥商名稱：傳永有限公司

藥商地址：24892 台北縣新莊市五權一路五號八樓之七(804 室)