

论著·临床研究

不同胎龄早产儿凝血功能及出血性疾病的临床研究

高亮 林新祝 吴倩倩 林玉聪 洪昆尧

(厦门市妇幼保健院新生儿科, 福建 厦门 361000)

[摘要] **目的** 分析早产儿凝血功能与胎龄间的相关性, 并探讨凝血功能检测对出血性疾病的可能预测价值。**方法** 收集2016年9月至2017年8月住院的早产儿的相关临床资料以及生后2 h内凝血功能检测结果。依据胎龄分为晚期早产儿组($n=322$)、早期早产儿组($n=241$)和超/极早产儿组($n=128$), 比较不同胎龄各组早产儿的凝血功能; 并比较生后3 d内有无并发出血性疾病早产儿的凝血功能检测指标。**结果** 不同胎龄的3组间凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原降解产物(FDP)、D-二聚体(DD)的比较差异有统计学意义($P<0.05$), 其中APTT、PT、FDP、DD与胎龄呈负相关, 而TT与胎龄呈正相关($P<0.05$)。与未患出血性疾病的早产儿相比, 罹患出血性疾病早产儿的APTT延长($P<0.05$), DD值升高($P<0.05$)。**结论** 早产儿随着胎龄的增长, 生后凝血功能逐渐成熟。APTT及DD检测结果异常, 预示早产儿可能会具有更高的风险罹患出血性疾病。 [中国当代儿科杂志, 2019, 21(2): 120-124]

[关键词] 凝血功能; 胎龄; 出血性疾病; 早产儿

Coagulation function and hemorrhagic diseases in preterm infants with different gestational ages

GAO Liang, LIN Xin-Zhu, WU Qian-Qian, LIN Yu-Cong, HONG Kun-Yao. Department of Neonatology, Xiamen Maternal and Child Health Care Hospital, Xiamen, Fujian 361000, China (Email: gaoliang811@163.com)

Abstract: Objective To study the correlation between coagulation function and gestational age in preterm infants and the possible value of coagulation function measurement in predicting hemorrhagic diseases. **Methods** The clinical data of preterm infants who were hospitalized between September 2016 and August 2017 were collected. The coagulation indicators were measured within 2 hours after birth. According to the gestational age, the preterm infants were divided into late preterm infant group ($n=322$), early preterm infant group ($n=241$) and extremely/very early preterm infant group ($n=128$). Coagulation function was compared among the three groups, as well as between the preterm infants with and without hemorrhagic diseases within 3 days after birth. **Results** There were significant differences in thrombin time (TT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen degradation product (FDP) and D-dimer (DD) among the three groups ($P<0.05$). APTT, PT, FDP and DD were negatively correlated with gestational age, while TT was positively correlated with gestational age ($P<0.05$). The preterm infants with hemorrhagic diseases had a longer APTT and a higher level of DD ($P<0.05$). **Conclusions** Coagulation function gradually becomes mature in preterm infants with the increase in gestational age. Abnormal APTT and DD indicate that preterm infants may have a higher risk of hemorrhagic diseases. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(2): 120-124]

Key words: Coagulation function; Gestational age; Hemorrhagic disease; Preterm infant

凝血功能是一个逐渐发育成熟的过程, 参与血液凝固过程的蛋白质生理浓度是逐渐增加的。新生儿与儿童的凝血功能检测参考值范围虽然取决于不同的检测仪器及试剂, 但是其与胎龄有着

更为密切的关系。有研究显示, 不同胎龄的新生儿凝血功能检测指标存在差异, 在早产儿中这种差异更为明显^[1]。与足月新生儿及儿童比较, 早产儿血浆中的凝血功能相关蛋白质浓度处于更低的

[收稿日期] 2018-09-13; [接受日期] 2018-12-07

[基金项目] 2017 厦门市科技计划重大专项立项 (3502Z20171006)。

[作者简介] 高亮, 男, 硕士, 主治医师。Email: gaoliang811@163.com。

水平。目前早产儿凝血功能检测缺乏统一的参考标准,成人的检测值正常范围不适用于新生儿^[2]。依据成人的参考值,凝血功能检测结果异常的早产儿,临床上却并未观测到明确的出血症状^[3]。因此,这给临床医师评估早产儿的凝血功能带来了困难^[4]。本研究通过比较不同胎龄早产儿生后2h内的凝血功能状态,分析胎龄与凝血功能检测指标间的相关性,并对是否罹患出血性疾病早产儿各项凝血功能检测指标的差异进行了比较分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组

收集2016年9月至2017年8月入住我院的691例早产儿及其母亲妊娠期相关临床资料。入组标准:(1)胎龄<37周的活产新生儿,无窒息史;(2)生后入住新生儿科,并可观察至生后3d;(3)母孕期无应用苯妥英钠、巴比妥钠、异烟肼、利福平及阿司匹林等药物史;(4)母孕期无出血性疾病及血栓病。

依据胎龄,将入组早产儿分为超/极早产儿组(胎龄24~31⁺⁶周,128例)、早期早产儿组(胎龄32~33⁺⁶周,241例)、晚期早产儿组(胎龄34~36⁺⁶周,322例)。

本研究已经我院医学伦理委员会批准,并取得患儿家长同意参与本次研究的书面知情同意书。

1.2 资料收集

通过查阅产科病历,收集新生儿母亲孕期并发症及一般情况,包括年龄、孕周、分娩方式、妊娠期高血压综合征(简称妊高征)、妊娠期糖尿病、胎盘早剥、胎膜早破等。通过查阅新生儿科病历,记录新生儿性别、出生体重、Apgar评分以及生后3d内出血性疾病的发生情况。早产儿早期常见的出血性疾病包括:弥散性血管内凝血、肺出血、头颅血肿、颅内出血(包括脑室管膜下出血、脑室内出血、脑实质出血及蛛网膜下腔出血等)、消化道出血(包括上消化道出血、血便等)、脐带残端出血、血尿以及严重的皮肤出血点、

瘀斑等^[5]。

1.3 检测指标

新生儿出生后往往均早期注射维生素K₁以预防新生儿维生素K缺乏性出血症^[6]。有研究显示,注射维生素K₁后1h左右(30~120min)即可引起新生儿凝血功能的改变^[7]。故本研究选取早产儿出生后2h内、注射维生素K₁前,采集股静脉血2mL注入含枸橼酸钠抗凝剂试管内,采用ACL TOP700全自动凝血分析仪(美国IL公司生产)测定各项凝血指标,包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、纤维蛋白原降解产物(fibrinogen degradation product, FDP)、D-二聚体(D-dimer, DD)。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 t 检验。多组间计量资料的比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK- q 检验。非正态分布的计量资料以中位数及四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验,两两比较采用Bonferroni法,调整检验水准为0.0167。计数资料以例数和百分率(%)表示,组间比较采用卡方检验。各个凝血指标与胎龄的相关性采用Pearson相关分析或Spearman相关分析。 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组早产儿一般情况的比较

超/极早产儿组、早期早产儿组、晚期早产儿组三组间剖宫产出生率、出生体重、母亲妊高征及妊娠期糖尿病的发生率的比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其中超/极早产儿组剖宫产率、出生体重、母亲妊高症发生率、妊娠期糖尿病发生率均最低,胎膜早破发生率最高;三组间性别分布及胎盘早剥率差异无统计学意义。见表1。

表1 三组早产儿的一般情况比较

组别	例数	剖宫产 [n(%)]	男性 [n(%)]	出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	妊高征 [n(%)]	胎膜早破 [n(%)]	胎盘早剥 [n(%)]	妊娠期糖尿病 [n(%)]
超/极早产儿	128	82(64.1)	75(58.6)	1248 ± 271	25(19.5)	56(43.8)	6(4.7)	5(3.9)
早期早产儿	241	203(84.2)	139(57.7)	1731 ± 346	77(32.0)	85(35.3)	19(7.9)	18(7.5)
晚期早产儿	322	286(88.8)	195(60.6)	2340 ± 492	78(24.2)	81(25.2)	17(5.3)	44(13.7)
F/χ^2 值		39.779	0.497	366.729	6.476	16.199	2.170	12.058
P 值		<0.001	0.780	<0.001	0.039	<0.001	0.338	0.002

2.2 三组早产儿凝血功能检测指标的比较

不同胎龄的早产儿生后2h内FIB定量比较差异无统计学意义；而PT、APTT、FDP、DD随着胎龄的增加呈下降趋势，TT随胎龄增加呈升高趋势，差异有统计学意义（表2）。

既往研究报道，产妇妊娠期常见合并症，如妊高征、妊娠期糖尿病、胎盘早剥、胎膜早破等，可能会继发胎儿出现凝血功能异常，并影响分娩

后的新生儿凝血状态^[8]。排除母亲妊娠期常见合并症后，研究结果显示，不同胎龄分组的早产儿，其FIB定量差异仍无统计学意义，而PT、APTT、FDP、DD随着胎龄的增加呈下降趋势，TT随胎龄增加呈升高趋势，见表3。相关分析显示，TT与胎龄呈正相关，PT、APTT、FDP、DD等与胎龄呈负相关，见表4。

表2 三组早产儿生后2h内的凝血功能比较

组别	例数	PT ($\bar{x} \pm s$, s)	TT ($\bar{x} \pm s$, s)	APTT ($\bar{x} \pm s$, s)	FIB ($\bar{x} \pm s$, mg/dL)	FDP [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{g/mL}$]	DD [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]
超/极早产儿	128	17.4 ± 2.5	19.0 ± 2.9	71 ± 13	160 ± 77	10.06(5.89, 21.57)	3.53(1.71, 6.12)
早期早产儿	241	16.7 ± 1.8 ^a	19.5 ± 2.5	66 ± 13 ^a	159 ± 59	7.85(4.99, 14.50) ^c	2.10(1.13, 3.62) ^c
晚期早产儿	322	16.4 ± 1.7 ^a	19.7 ± 2.4 ^a	63 ± 11 ^{ab}	160 ± 48	5.87(3.43, 11.85) ^c	1.40(0.77, 3.04) ^{cd}
F/Z 值		13.105	3.430	17.705	0.052	31.819	61.089
P 值		<0.001	0.033	<0.001	0.950	<0.001	<0.001

注：a示与超/极早产儿比较， $P<0.05$ ；b示与早期早产儿比较， $P<0.05$ ；c示与超/极早产儿比较， $P<0.0167$ ；d示与早期早产儿比较， $P<0.0167$ 。[PT]凝血酶原时间；[TT]凝血酶时间；[APTT]活化部分凝血活酶时间；[FIB]纤维蛋白原；[FDP]纤维蛋白原降解产物；[DD]D-二聚体。

表3 母亲无明确妊娠期合并症的三组早产儿生后2h内凝血功能比较

组别	例数	PT ($\bar{x} \pm s$, s)	TT ($\bar{x} \pm s$, s)	APTT ($\bar{x} \pm s$, s)	FIB ($\bar{x} \pm s$, mg/dL)	FDP [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{g/mL}$]	DD [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]
超/极早产儿	41	17.6 ± 2.6	18.1 ± 3.2	73 ± 15	173 ± 92	11.90(6.66, 17.12)	3.51(1.67, 6.57)
早期早产儿	67	16.8 ± 1.9 ^a	19.0 ± 2.0 ^a	67 ± 13 ^a	154 ± 52	7.49(4.25, 13.80)	2.00(0.87, 3.45) ^c
晚期早产儿	120	16.4 ± 1.6 ^a	19.2 ± 2.1 ^a	63 ± 11 ^{ab}	155 ± 43	5.24(3.24, 1.34) ^c	1.26(0.68, 2.75) ^c
F/Z 值		6.572	3.856	9.788	1.694	17.455	25.746
P 值		0.002	0.023	<0.001	0.186	<0.001	<0.001

注：a示与超/极早产儿比较， $P<0.05$ ；b示与早期早产儿比较， $P<0.05$ ；c示与超/极早产儿比较， $P<0.0167$ 。[PT]凝血酶原时间；[TT]凝血酶时间；[APTT]活化部分凝血活酶时间；[FIB]纤维蛋白原；[FDP]纤维蛋白原降解产物；[DD]D-二聚体。

表 4 胎龄与生后 2 h 内凝血功能指标的相关性

指标	胎龄	
	相关系数	P 值
PT	-0.258	<0.001
TT	0.139	0.036
APTT	-0.298	<0.001
FIB	-0.088	0.184
FDP	-0.283	<0.001
DD	-0.355	<0.001

注: [PT] 凝血酶原时间; [TT] 凝血酶时间; [APTT] 活化部分凝血活酶时间; [FIB] 纤维蛋白原; [FDP] 纤维蛋白原降解产物; [DD] D-二聚体。

2.3 有无合并出血性疾病早产儿的凝血功能检测指标分析

生后 3 d 内合并出血性疾病组早产儿生后 2 h 的 APTT 及 DD 值显著高于无出血性疾病组, 其他指标两组间的比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 5 有无出血性疾病早产儿的凝血功能检测指标的比较

组别	例数	PT ($\bar{x} \pm s, s$)	TT ($\bar{x} \pm s, s$)	APTT ($\bar{x} \pm s, s$)	FIB ($\bar{x} \pm s, \text{mg/dL}$)	FDP [$M(P_{25}, P_{75}), \mu\text{g/mL}$]	DD [$M(P_{25}, P_{75}), \text{mg/L}$]
无出血组	589	16.7 ± 1.8	19.6 ± 2.5	65 ± 12	161 ± 58	7.23(4.17, 14.01)	1.85(0.94, 3.59)
出血组	102	17.1 ± 2.4	19.3 ± 3.0	68 ± 15	150 ± 57	7.37(4.45, 16.74)	2.20(1.13, 5.28)
t/Z 值		-1.531	1.039	-2.106	1.716	0.838	4.390
P 值		0.128	0.299	0.037	0.087	0.360	0.036

注: [PT] 凝血酶原时间; [TT] 凝血酶时间; [APTT] 活化部分凝血活酶时间; [FIB] 纤维蛋白原; [FDP] 纤维蛋白原降解产物; [DD] D-二聚体。

3 讨论

凝血系统是由脉管系统、细胞组分及血浆蛋白等多种物质共同作用形成的一种动态平衡系统, 该平衡的建立与成熟具有显著的时间依赖性^[9]。血液凝固是一个动态的发育过程, 可发生于胎儿分娩之前。大约在胎龄 10 周左右时, 胎儿即开始合成凝血因子, 并且其浓度与胎龄呈正相关。既往研究已证实, 血浆维生素 K 的浓度决定着血浆中诸多凝血因子(II、VII、IX、X 等)和接触因子(XI、XII、前激肽释放酶、高分子量激肽酶原等)的水平, 新生儿血浆维生素 K 的浓度约为成人的 50%^[10]。早产儿由于母体来源维生素 K 的量偏少, 且其肠道菌群平衡建立缓慢, 自身合成维生素 K 的能力也有限, 其血浆中维生素 K 的水平更低。由于血浆中促凝血因子合成能力的不足, 新生儿产生凝血酶的能力实际上是偏低的^[11]。早产儿的维生素 K₁ 依赖的凝血因子、蛋白质 C 以及抑制物如抗凝血酶 III、抗凝血酶 II、蛋白 C 和蛋白 S 的血清浓度也仅为成人的 50% 左右^[12]。这些原因使早产儿的凝血功能处于一个较低水平的平衡状态。

本研究发现, 早产儿 PT、APTT 随着胎龄的增加呈下降趋势。排除患有妊娠期常见并发症产妇分娩的早产儿后, 仍可得出相同的研究结果, 且相关分析显示, PT、APTT 与胎龄呈负相关。既往文献报道, 血浆维生素 K 的浓度决定着血浆中诸多凝血因子(II、VII、IX、X 等)和接触因子(XI、XII、前激肽释放酶、高分子量激肽酶原等)的水平, 其血浆浓度与胎龄呈正相关^[10]。同时, 肝脏合成蛋白的能力也随着胎龄的增加而日益成熟。PT 反映血浆中凝血因子 I、II、V、VII、X 水平, 是外源性凝血途径较为敏感和最常用的筛查指标。APTT 反映血浆中凝血因子 I、II、V、VIII、IX、X、XI、XII 水平, 其主要反映体内内源性凝血功能状态。本研究也显示, 胎龄越小, FDP 及 DD 的血浆浓度越高。FDP 是血中纤维蛋白 / 纤维蛋白原在纤溶酶作用下裂解所产生的多种碎片统称, 其具有抗凝血酶及抗血小板聚集作用, 可以抑制纤维蛋白多聚体的生成, 在生理情况下可防止微循环内血栓形成; DD 是纤维蛋白的降解产物之一, 两者均是反映纤溶活性的指标^[13]。因此, 尽管早产儿 APTT 及 PT 均较足月儿延长, 这并不能表明其凝血功能

处于异常状态,其促凝和抗凝物之间仍处于动态平衡中^[14]。考虑早产儿的这种低活性的凝血功能是对出生时高血细胞比容状态的一种生理性保护机制,可以降低血流黏滞度,促进血液流动,并最终改善组织灌注。

本研究发现,不同胎龄组别的早产儿生后2 h内FIB定量差异无统计学意义,与程光清等^[15]的研究结果一致。FIB直接参与凝血,可以促进血小板的聚集,是凝血系统功能状态的重要影响因素,理论上FIB的血浆浓度应随着胎龄增加而增加。因此早产儿胎龄对FIB定量的影响尚有待进一步研究。

早产儿早期常见的出血性疾病有头颅血肿、皮肤出血点或瘀斑、颅内出血、肺出血以及消化道出血等^[5]。颅内出血的主要病因在于脑血流动力学的紊乱以及生发基质内脉管系统的不成熟性,凝血功能对颅内出血性疾病的影响目前仍存在争议,但有研究显示,凝血功能异常可以影响到颅内出血的严重程度^[16]。本研究显示,合并出血性疾病组早产儿生后2 h内的APTT及DD值显著高于无出血性疾病组。APTT延长反映内源性凝血功能低下,而DD值升高提示纤维蛋白过多降解,凝血因子过多消耗。当处于病理性状态时,凝血功能的动态平衡被打破,出血性疾病的发生几率随之增加。因此,APTT及DD异常可能预示早产儿有更高的风险罹患出血性疾病。需注意的是,早产儿出血性疾病的发生受多种因素影响,单独应用凝血功能的检测指标预测其发生具有一定的局限性^[17-18]。

综上,早产儿生后早期的各项凝血功能指标处于不断变化中,随着胎龄的增长,凝血系统功能逐渐发育成熟。而APTT及DD检测结果异常,预示早产儿可能会具有更高的风险罹患出血性疾病。评估早产儿生后2 h内APTT、PT、TT、FIB、FDP以及DD水平,可早期发现早产儿凝血系统功能异常,以开展早期干预,对防治早产儿出血性疾病的发生,改善早产儿预后具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] 杨璐,李秋平,许靖,等.不同胎龄新生儿凝血功能的临床研究[J].国际检验医学杂志,2013,34(16):2078-2079.
- [2] Favalaro EJ, Lippi G. Translational aspects of developmental hemostasis: infants and children are not miniature adults and even adults may be different[J]. Ann Transl Med, 2017, 5(10): 212.
- [3] Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, et al. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants (CME)[J]. Transfusion, 2014, 54(3): 627-632.
- [4] Monagle P, Ignjatovic V, Savoia H. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas[J]. Blood Rev, 2010, 24(2): 63-68.
- [5] Kenet G, Krümpel A, Nowak-Göttl U. Bleeding issues in neonates, infants and young children[J]. Thromb Res, 2009, 123(Suppl 2): S35-S37.
- [6] Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths[J]. Blood Transfus, 2011, 9(1): 4-9.
- [7] Raith W, Fauler G, Pichler G, et al. Plasma concentrations after intravenous administration of phylloquinone (vitamin K₁) in preterm and sick neonates[J]. Thromb Res, 2000, 99(5): 467-472.
- [8] 封志纯,王斌,陶少华,等.胎盘早剥产妇所生新生儿的临床资料回顾分析[J].中国儿童保健杂志,2000,8(2):94-96.
- [9] 许靖,潘新年.新生儿弥漫性血管内凝血特征及诊断方法的进展[J].中华儿科杂志,2013,51(3):227-230.
- [10] Attard C, van der Straaten T, Karlaftis V, et al. Developmental hemostasis: age-specific differences in the levels of hemostatic proteins[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(10): 1850-1854.
- [11] Guzzetta NA, Miller BE. Principles of hemostasis in children: models and maturation[J]. Paediatr Anaesth, 2011, 21(1): 3-9.
- [12] Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding—a mini review[J]. Wien Med Wochenschr, 2008, 158(13-14): 385-395.
- [13] Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice[J]. Clin Chem, 2011, 57(9): 1256-1262.
- [14] Tripodi A, Ramenghi LA, Chantarangkul V, et al. Normal thrombin generation in neonates in spite of prolonged conventional coagulation tests[J]. Haematologica, 2008, 93(8): 1256-1259.
- [15] 程光清,刘俐,马晓蕾,等.不同胎龄新生儿出生第1天凝血指标的比较研究[J].中华新生儿科杂志,2017,32(3):213-216.
- [16] Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease[J]. Pediatr Res, 2010, 67(1): 1-8.
- [17] Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(4): 615-621.
- [18] van Ommen CH, Peters M. The bleeding child. Part I: primary hemostatic disorders[J]. Eur J Pediatr, 2012, 171(1): 1-10.

(本文编辑: 邓芳明)