doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.10.024

# 不同胎龄早产儿早期凝血指标的变化及其临床意义

陈小鹏[1] 郑 英[1] 张 杨[1] 陈星柏[1] 李惠森[2]

（1 南方医科大学第三附属医院输血科 广东 广州 510630；2 中山大学附属东华医院输血科 广东 东莞 523120）

**摘要 目的：**研究不同胎龄早产儿早期凝血指标的变化及其临床意义。**方法：**选取 2012 年 1 月至 2017 年 7 月期间我院出生的新生儿 392 例为研究对象。根据新生儿胎龄的不同分为早期早产儿组（胎龄 27～31 周）78 例、中期早产儿组（胎龄 32～33 周）102 例、晚期早产儿组（胎龄 34～36 周）116 例以及足月新生儿组（胎龄 37~42 周）96 例。四组新生儿出生后 2h 内抽取静脉血检测凝血指标，包括凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血酶原时间（APTT）、纤维蛋白原（FIB），并应用 Pearson 相关性分析分析新生儿胎龄与上述各项凝血指标水平的相关性。**结果：**早期早产儿组、中期早产儿组、晚期早产儿组、足月新生儿组的出生体重以及胎龄呈逐渐上升趋势，不同组别新生儿的出生体重以及胎龄差异均有统计学意义（P＜0.05）。早期早产儿组、中期早产儿组、晚期早产儿组、足月新生儿组 PT、APTT 均呈逐渐下降趋势，FIB 呈逐渐上升趋势，不同组别新生儿 PT、APTT、FIB 差异均有统计学意义（P＜0.05）。Pearson 相关性分析显示，新生儿胎龄与 PT、APTT 呈负相关（r=-0.567、-0.691，P=0.000、0.000），而新生儿胎龄与 FIB 水平呈正相关（r=0.623，P=0.000）。**结论：**不同胎龄早产儿早期凝血功能存在异常变化，新生儿胎龄与 PT、APTT 均呈负相关关系，与 FIB 呈正相关关系，临床应予以重视，及时检测其凝血指标，必要时应予以干预治疗。

**关键词：**早产儿；胎龄；凝血功能；临床意义

**中图分类号：**R722 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2018）10-1927-04

# Changes of Early Coagulation Indexes in Preterm Infants with Different Gestational Ages and its Clinical Significance

*CHEN Xiao-peng[1], ZHENG Ying[1], ZHANG Yang[1], CHEN Xing-bai[1], LI Hui-sen[2]*

*(1 Department of Blood Transfusion, The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510630, China; 2 Department of Blood Transfusion, Donghua Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Dongguan, Guangdong, 523120, China)*

**ABSTRACT Objective:** Investigate the changes of early coagulation indexes in preterm infants with different gestational ages and its clinical significance. **Methods:** 392 newborns who were born in our hospital from January 2012 to July 2017 as the subjects. The newborns were divided into 78 cases of early preterm infants group (gestational age 27 to 31 weeks), 102 cases of moderate preterm infants group (gestational age 32 to 33 weeks), 116 cases of late preterm infants group (gestational age 34 to 36 weeks) and 96 cases of newborn group (gestational age 37 to 42 weeks). The blood samples of four groups of newborns were taken from 2h after birth, and the blood coagulation indexes were detected, which was included prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), and fibrinogen (FIB), the correlation between the gestational age and the levels of the above coagulation indexes was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results:** The birth weight and gestational age of the early preterm infants group, the moderate preterm infants group, the late preterm infants group and the newborn group showed a gradual upward trend, the birth weight and gestational age of the newborns in different groups were statistically significant (P<0.05). PT and APTT of the early preterm infants group,the moderate preterm infants group, the late preterm infants group and the newborn group showed a downward trend, and FIB showed a gradual upward trend, PT, APTT and FIB among the different groups were statistically significant (P<0.05). Pearson correlation analysis showed that the gestational age was negatively correlated with PT and APTT (r=-0.567, -0.691, P=0.000, 0.000), while the gestational age was positively related to the level of FIB (r=0.623, P=0.000). **Conclusion:** Early coagulation function in premature infants of different gestational age have abnormal changes, the newborn gestational age is negatively correlate with PT and APTT, and positively correlate with FIB, clinical should be pay high attention, the blood coagulation index should be detect in time, and intervention should be done when necessary.

**Key words:** Preterm infants; Gestational age; Coagulation function; Clinical significance

**Chinese Library Classification(CLC): R722 Document code: A**

**Article ID: 1673-6273(2018)10-1927-04**

## 前言

由于新生儿各器官、系统发育并不十分成熟，特别是肝脏功能不成熟现象更为明显，致使部分早产儿存在不同程度的凝血功能异常[1,2]。早产儿凝血功能异常会引发病理性黄疸、出血性疾病等的发生，严重影响患儿的发育。有研究报道，对早产儿

作者简介：陈小鹏（1983-），女，本科，初级检验师，从事输血检验方面的研究，E-mail：guwnjw@163.com

(收稿日期：2017-09-29 接受日期：2017-10-24)

凝血功能进行早期临床检测，有利于及时发现新生儿凝血功能障碍情况以及降低早产儿死亡风险[3]。目前，临床上虽然将凝血功能检查作为新生儿早期检查的重要指标，但对于凝血功能指标的判定尚无统一标准，给新生儿凝血功能的评估带来困难。近年来有学者发现，早产儿的凝血功能障碍可能与胎龄存在密切相关，胎龄越小，凝血功能紊乱出现的几率越大[4-6]。但目前关于不同胎龄早产儿各项凝血功能指标的差异报道较少。鉴于此，本文通过研究不同胎龄早产儿早期凝血指标的变化及其临床意义，目的在于为临床有效监测新生儿凝血功能变化提供参考依据。现报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取于我院 2012 年 1 月至 2017 年 7 月期间出生的 392 例新生儿为研究对象。根据新生儿胎龄的不同分为早期早产儿组（胎龄 27～31 周）78 例、中期早产儿组（胎龄 32～33 周）102 例、晚期早产儿组（胎龄 34～36 周）116 例以及足月新生儿组（胎龄 37~42 周）96 例。其中早期早产儿组分娩方式：自然分娩 29 例，剖宫产 49 例；母亲产次 1～3 次，平均产次（1.83± 0.32）次。中期早产儿组分娩方式：自然分娩 30 例，剖宫产 72 例；母亲产次 1～3 次，平均产次（1.92± 0.22）次。晚期早产儿组分娩方式：自然分娩 54 例，剖宫产 62 例；母亲产次 1～4 次，平均产次（1.80± 0.31）次。足月新生儿组分娩方式：自然分娩 42 例，剖宫产 54 例；母亲产次 1～3 次，平均产次（1.83± 0.42）次。四组新生儿分娩方式以及母亲产次等方面比较差异无统计学意义（P＞0.05），存在可比性。纳入标准[7]：（1）所有新生儿均为单胎妊娠；（2）出生后 2h 内接受凝血功能检测；（3）母亲分娩前未接受止血或抗凝药物治疗，无抗结核药物以及抗惊厥药物使用史。排除标准：（1）有胎膜早破史者；（2）母亲合并自身免疫性疾病或血液疾病者；（3）母亲孕期有吸烟史者；（4）出生前存在宫颈窘迫者；（5）新生儿出生后有窒息、呼吸窘迫综合征、畸形、败血症以及重症肺炎等疾病者。

### 1.2 研究方法

四组新生儿均在出生后 2 h 内采集静脉血 2 mL，加入枸缘酸钠抗凝剂进行抗凝，其中抗凝剂与血液比例为 1:9。采用 CA-7000 全自动凝血分析仪（日本 SYSMEX）对新生儿的凝血指标进行测定，试剂盒为日本 SYSMEX 公司配套生产试剂，检测指标包括：凝血酶原时间（Prothrombin time，PT）、活化部分凝血酶原时间（Activated partial thromboplastin time，APTT）、纤维蛋白原（Fibrinogen，FIB）。

### 1.3 观察指标

分别比较四组新生儿的基本资料，主要包括性别、出生体重以及胎龄等。同时对比四组新生儿 PT、APTT、FIB 水平，并与胎龄做相关性分析。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS23.0 软件检测本研究数据，计数资料以[n(%)]表示，进行 $x^2$ 检验。计量资料以（$\bar{x}$± s）表示，进行 t 检验，多组间对比予以方差分析，新生儿胎龄与各项凝血功能指标水平的相关性采用 Pearson 分析，P＜0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 四组新生儿基本资料对比

早期早产儿组、中期早产儿组、晚期早产儿组、足月新生儿组的出生体重以及胎龄呈逐渐上升趋势，不同组别新生儿的出生体重以及胎龄差异均有统计学意义（P＜0.05），见表 1。

表 1 四组新生儿基本资料对比（$\bar{x}$± s）

Table 1 Comparison of basic data between four groups（$\bar{x}$± s）

| Groups | n | Gender(male / female) | Birth weight（kg） | Gestational age (weeks) |
|---|---|---|---|---|
| Early preterm infants group | 78 | 36/42 | 1.31± 0.33*#△ | 28.82± 0.87*#△ |
| Moderate preterm infants group | 102 | 53/49 | 1.81± 0.53*# | 32.43± 0.75*# |
| Late preterm infants group | 116 | 52/64 | 2.38± 0.64* | 35.21± 1.15* |
| Newborn group | 96 | 43/53 | 3.12± 0.55 | 38.43± 0.54 |
| F /$x^2$ | - | 2.952 | 11.573 | 9.875 |
| P | - | 0.195 | 0.000 | 0.000 |

Note: compared with newborn group, *P<0.05; compared with late preterm infants group, #P<0.05; compared with moderate preterm infants group, △ P<0.05.

### 2.2 四组新生儿各项凝血指标对比

早期早产儿组、中期早产儿组、晚期早产儿组、足月新生儿组 PT、APTT 均呈逐渐下降趋势，四组新生儿 FIB 水平呈逐渐上升趋势，不同组别新生儿 PT、APTT、FIB 差异均有统计学意义（P＜0.05）。见表 2。

### 2.3 新生儿胎龄与各项凝血指标的相关性分析

新生儿胎龄与 PT、APTT 均呈负相关（r=-0.567，-0.691，P=0.000，P=0.000），而新生儿胎龄与 FIB 水平呈正相关（r=0.623，P=0.000）。见下表 3。

## 3 讨论

正常情况下，凝血系统主要是由细胞、脉管系统和血浆蛋白构成的繁杂系统，系统间各个成分维持一种平衡状态[8,9]。当上述任何一个环节发生异常，均会导致凝血系统功能紊乱，并诱发出血性疾病或内凝血性疾病的发生[10]。早产儿由于凝血功能正处于发展、成熟时期，其凝血功能指标与成人有很大差异，一般处于低水平状态，往往变化不明显[11]。国内外已有研究报道证实[12,13]，凝血功能检查结果显示存在异常的早产儿，多数临

床上未观察到出血等症状,其中主要原因可能与引用了成人的指标作为参考标准以及早产儿凝血功能相对不成熟有关[14]。有研究显示,新生儿抗凝血酶Ⅱ、蛋白C、蛋白S以及接触因子及抑制物抗凝血酶Ⅲ的平均值仅为成人的25%～70%[15]。因此,对不同胎龄新生儿的凝血状态进行研究,有利于了解不同胎龄新生儿凝血功能指标,为新生儿疾病的预防提供可靠数据。

表2 四组新生儿各项凝血指标水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of blood coagulation indexes between four groups ($\bar{x}\pm s$)

| Groups | n | PT(s) | APTT(s) | FIB(g/L) |
|---|---|---|---|---|
| Early preterm infants group | 78 | 18.76± 1.52*#△ | 69.12± 13.28*#△ | 1.53± 0.65*#△ |
| Moderate preterm infants group | 102 | 16.83± 1.21*# | 64.21± 12.83*# | 1.71± 0.36*# |
| Late preterm infants group | 116 | 15.34± 1.12* | 59.75± 11.41 | 1.92± 0.46* |
| Newborn group | 96 | 13.17± 1.33 | 48.82± 10.24 | 2.17± 0.33 |
| F | - | 8.583 | 12.192 | 11.322 |
| P | - | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

Note: compared with newborn group, *P<0.05; compared with late preterm infants group, #P<0.05; compared with moderate preterm infants group, △ P<0.05.

表3 新生儿胎龄与各项凝血指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between gestational age and the levels of blood coagulation indexes

| Blood coagulation index | Gestational age | |
|---|---|---|
| | r | P |
| PT | -0.567 | 0.000 |
| APTT | -0.691 | 0.000 |
| FIB | 0.623 | 0.000 |

本研究结果显示,早期早产儿组、中期早产儿组、晚期早产儿组、足月新生儿组的出生体重以及胎龄呈逐渐上升趋势,差异均有统计学意义(P＜0.05)。这与既往研究高度一致[16],说明了随着胎龄的不断增加,新生儿的出生体重也随之增加。从各组新生儿各项凝血指标比较来看,早期早产儿组、中期早产儿组、晚期早产儿组、足月新生儿组PT、APTT均呈逐渐下降趋势,而四组新生儿FIB水平呈逐渐上升趋势,不同组别新生儿PT、APTT、FIB差异均有统计学意义(P＜0.05),与Lecointre L等人的研究报道相一致[17,18]。表明了不同胎龄新生儿的凝血功能可能存在一定程度的差异,且随着胎龄的逐渐增加,凝血功能不断增强。其中,PT与凝血因子Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ以及Ⅹ有关,是反映外源性凝血途径的主要指标[19-21]。APTT则属于内源性凝血途径相对敏感的筛查指标之一,其主要是被用于评估机体血浆中凝血因子Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ、Ⅺ以及Ⅻ水平,其水平的延长主要见于凝血因子、高分子量激肽酶、激肽释放酶原以及FIB缺失[22,23]。而FIB属于影响凝血活性的主要因素之一,主要参与了血栓形成过程,直接在凝血以及增强血小板聚集性过程中发挥着至关重要的作用[24-26]。对上述三项指标进行检测,可有效对新生儿的凝血功能进行评估,同时断定其是否有输血指征[27]。本研究中新生儿胎龄与PT、APTT水平均呈负相关,而新生儿胎龄与FIB水平呈正相关。笔者认为,由于足月新生儿肝脏成熟程度相比早产儿更高,为FIB的生成创造了有利的条件,同时有利于内源性以及外源性凝血因子水平的逐渐成熟,因此足月儿新生儿的PT、APTT水平明显低于早产儿,而FIB水平明显高于早产儿。提示了胎龄越小的新生儿凝血功能越差,发生出血性疾病的风险越高[28]。其中FIB是由肝脏合成的一种具有凝血功能的蛋白质,属于纤维蛋白的前体,其无法经由胎盘从母体中获得,需要自身合成[29,30]。因此,其水平的升高在一定程度上反映了新生儿血液处于一种低凝以及纤溶亢进的状态,从而增加了新生儿并发消化道出血、弥漫性血管内凝血以及肺出血等凝血障碍性疾病的风险。

综上所述,不同胎龄早产儿早期凝血功能指标存在一定差异,胎龄越小,出现凝血功能障碍的风险越高。临床工作中应对新生儿凝血功能进行检测,及早发现凝血功能异常,进一步为临床选择合理的凝血功能相关药物提供参考,同时为出血性疾病的发生起到一定的防治作用。

## 参 考 文 献(References)

[1] Maller VV, Cohen HL. Neurosonography:Assessing the Premature Infant[J]. Pediatr Radiol, 2017, 47(9): 1031-1045

[2] Maede Y, Ibara S, Tokuhisa T, et al. Polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion and continuous hemodiafiltration inpremature neonates with systemic inflammatory response syndrome[J]. Pediatr Int, 2016, 58(11): 1176-1182

[3] Radicioni M, Bruni A, Bini V, et al. Thromboelastographic profiles of the premature infants with and without intracranial hemorrhage at birth:a pilot study [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28(15): 1779-1783

[4] Modanlou H, Hutson S, Merritt AT, et al. Early Blood Transfusion and Resolution of Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Massive Subgaleal Hemorrhage[J]. Neonatal Netw, 2016, 35(1): 37-41

[5] 徐发林,程慧清,高亮,等.早产儿早期凝血功能与胎龄的关系[J].临床儿科杂志, 2016, 34(1): 25-28

Xu Fa-lin, Cheng Hui-qing, Gao Liang, et al. The relations between early coagulation function and gestational age in premature infants[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2016, 34(1): 25-28

[6] 孟洪,晁爽,刘华仙,等.早产儿及足月儿黄疸期凝血功能的改变及临床意义[J].血栓与止血学, 2016, 22(3): 330-332
Meng Hong, Chao Shuang, Liu Hua-xian, et al. Changes of Coagulation Function in Jaundice Phase of Premature Infants and Full-term Infants and its Clinical Significance[J]. Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2016, 22(3): 330-332

[7] 关楚翘,吴东亮.重度妊娠高血压病对早产儿白细胞及凝血功能影响的研究[J].临床和实验医学杂志, 2015, 14(14): 1164-1167
Guan Chu-qiao, Wu Dong-liang. The effect of severe pregnancy induced hypertension on the leukocyte and blood coagulation function in premature infants [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015, 14(14): 1164-1167

[8] Branchini A, Ferrarese M, Lombardi S, et al. Differential functional readthrough over homozygous nonsense mutations contributes to the bleeding phenotype in coagulation factor VII deficiency[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(10): 1994-2000

[9] Wu Y, Luo L, Niu T, et al. Evaluation of the new Chinese Disseminated Intravascular Coagulation Scoring System in critically ill patients: A multicenter prospective study[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9057

[10] 邹婷婷,徐颖.新生儿凝血功能障碍的评估与管理[J].国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(6): 544-549
Zou Ting-ting, Xu Ying. The evaluation and management of neonatal coagulation disorders[J]. International Journal of Anesthesiology and Resuscitation, 2017, 38(6): 544-549

[11] 白静,侯兴宁,兰海琴,等.新生儿凝血危急值在临床实践中的应用以及正常参考范围的调查分析[J].现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 150-153
Bai Jing, Hou Xing-ning, Lan Hai-qin, et al. Critical Values of Neonatal Coagulation in Clinical Practice and the Investigation of Normal Reference Range[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(1): 150-153

[12] 赵娟,张丙宏.出生胎龄及体质量与新生儿凝血功能的关系[J].中国医师进修杂志, 2017, 40(8): 686-689
Zhao Juan, Zhang Bing-hong. The relationship between coagulation function and birth weight and gestational age in newborn [J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2017, 40(8): 686-689

[13] Neary E, McCallion N, Kevane B, et al. Coagulation indices in very preterm infants from cord blood and postnatal samples [J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(11): 2021-2030

[14] Abdollahi A, Sheikhbahaei S, Hafezi-Nejad N, et al. Hemostatic profile in healthy premature neonates; does birth weight affect the coagulationprofile?[J]. J Clin Neonatol, 2014, 3(2): 89-92

[15] Bondalapati S, Milam RW Jr, Ulrich JN, et al. The Characteristics and Short-term Refractive Error Outcomes of Cystoid Macular Edema inPremature Neonates as Detected by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography [J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2016, 46(8): 806-812

[16] Stanislawski MA, Dabelea D, Wagner BD, et al. Pre-pregnancy weight, gestational weight gain, and the gut microbiota of mothers and their infants[J]. Microbiome, 2017, 5(1): 113

[17] Lecointre L, Sananès N, Weingertner AS, et al. Fetoscopic laser coagulation in 200 consecutive monochorionic pregnancies with twin-twin transfusion syndrome[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2017, 46(2): 175-181

[18] Keir AK, Stanworth S. Fresh-frozen plasma should not be given to nonbleeding premature infants with "abnormal"coagulation tests [J]. Transfusion, 2014, 54(6): 1681

[19] Schellings MWM, de Maat MPM, de Lathouder S, et al. Prolonged Prothrombin Time After Discontinuing Vitamin K Antagonist[J]. Clin Chem, 2017, 63(9): 1442-1444

[20] Tripathi MM, Egawa S, Wirth AG, et al. Clinical evaluation of whole blood prothrombin time (PT) and international normalized ratio (INR) using a Laser Speckle Rheology sensor[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9169

[21] Wang XP, Mao MJ, He ZL, et al. A retrospective discussion of the prognostic value of combining prothrombin time (PT) and fibrinogen (Fbg) in patients with Hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer, 2017, 8 (11): 2079-2087

[22] Yao K, Zhang L, Zhou H, et al. Plasma Antiphospholipid Antibodies Effects on Activated Partial Thromboplastin Time Assays [J]. Am J Med Sci, 2017, 354(1): 22-26

[23] Guy S, Van Veen J, Kitchen S. More on the Limitations of the Activated Partial Thromboplastin Time for Monitoring Argatroban Therapy [J]. Semin Thromb Hemost, 2017, 43(6): 642-643

[24] Seebacher V, Aust S, D'Andrea D, et al. Development of a tool for prediction of ovarian cancer in patients with adnexal masses: Value of plasma fibrinogen[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0182383

[25] 林孝发,张运佳,孙兆健,等.柱层析法纯化人血纤维蛋白原及其药理功能研究[J].现代生物医学进展, 2017, 17(11): 2041-2045
Lin Xiao-fa, Zhang Yun-jia, Sun Zhao-jian, et al. Studies on the Purification of Human Fibrinogen by Column Chromatography and Its Pharmacological Function[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(11): 2041-2045

[26] Çalışkan S, Sungur M. Fibrinogen and D-dimer levels in prostate cancer: Preliminary results[J]. Prostate Int, 2017, 5(3): 110-112

[27] Cosar H, Isik H, Caklr SC, et al. Recombinant Activated Factor VIIa (rFVIIa) Treatment in Very-Low-Birth-Weight (VLBW)Premature Infants with Acute Pulmonary Hemorrhage: A Single-Center, Retrospective Study[J]. Paediatr Drugs, 2017, 19(1): 53-58

[28] 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(中英文), 2017, 32(3): 213-216
Cheng Guang-qing, Liu Li, Ma Xiao-lei, et al. A comparative study on the coagulation indices of newborns of different gestational ages on the first day of birth [J]. Chinese Journal of Neonatology, 2017, 32 (3): 213-216

[29] Seebacher V, Aust S, D'Andrea D, et al. Development of a tool for prediction of ovarian cancer in patients with adnexal masses: Value of plasma fibrinogen[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0182383

[30] Çalışkan S, Sungur M. Fibrinogen and D-dimer levels in prostate cancer: Preliminary results[J]. Prostate Int, 2017, 5(3): 110-112