

• 临床检验研究论著 •

# 不同胎龄新生儿凝血功能的临床研究\*

杨璐<sup>1,2</sup>, 李秋平<sup>2</sup>, 许靖<sup>2</sup>, 赵文利<sup>2</sup>, 周丽<sup>2</sup>, 封志纯<sup>2△</sup>

(1. 南方医科大学八一临床医学院附属八一儿童医院新生儿重症监护中心, 北京 100007;

2. 北京军区总医院附属八一儿童医院新生儿重症监护中心, 北京 100007)

**摘要:**目的 探讨不同胎龄新生儿凝血功能指标差异。方法 共纳入足月新生儿(37~42 周)293 例,晚期早产儿(34~36<sup>+6</sup> 周)118 例,早期早产儿(26~33<sup>+6</sup> 周)115 例,入院时的一般情况(时龄、性别、胎产次、分娩方式、孕母妊娠并发症、生后 Apgar 评分、羊水污染、胎膜早破)组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),纳入条件相同,生后 6 h 内检测血浆凝血功能指标活化部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白降解产物(FDP)及 D-二聚体。结果 早期早产儿 APTT、PT、FDP 及 D-二聚体均高于晚期早产儿和足月新生儿( $P<0.01$ ),FIB 低于晚期早产儿和足月新生儿( $P<0.01$ ),晚期早产儿除 D-二聚体较足月儿升高外( $P<0.01$ ),其余指标与足月儿比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 凝血初筛指标和 D-二聚体有胎龄差异,在早期早产儿期这种差异更为明显。D-二聚体是凝血功能紊乱的早期灵敏指标,对于新生儿尤其是早产儿出现 D-二聚体升高或 PT、APTT 延长,应引起重视并及时干预。

**关键词:** 婴儿, 新生; 血液凝固; 纤维蛋白原; 凝血酶原时间

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.16.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)16-2078-02

## A clinical study on the changes of blood coagulation in newborns of different gestational age\*

Yang Lu<sup>1,2</sup>, Li Qiuping<sup>2</sup>, Xu Jing<sup>2</sup>, Zhao Wenli<sup>2</sup>, Zhou Li<sup>2</sup>, Feng Zhichun<sup>2△</sup>

(1. Neonatal Intensive Care Center, Bayi Children's Hospital Affiliated to Bayi Clinical Medical Institute of the South Medical University, Beijing 100007, China; 2. Neonatal Intensive Care Center,

Bayi Children's Hospital Affiliated to General Hospital of Beijing Military Region, Beijing 100007, China)

**Abstract:** **Objective** To compare the components of coagulation and fibrinolytic system in newborns of different gestational age. **Methods** 293 full-term neonates(37~42 weeks), 118 late preterm neonates(34~36<sup>+6</sup> weeks), and 115 early preterm neonates(26~33<sup>+6</sup> weeks) were recruited in this study. The activated partial thromboplastin time(APTT), prothrombin time(PT), the level of fibrinogen(FIB), fibrin degradation product(FDP), and D-Dimer in neonates were detected within 6 h after birth. There was no statistically difference in postnatal age, gender, number of previous pregnancies and deliveries, mode of delivery, motherhood pregnancy complications, Apgar score, amniotic fluid contamination and premature rupture of membrane among the groups. **Results** Compared with late preterm neonates and full-term neonates respectively APTT, PT, FDP and D-Dimer were higher and FIB was lower in early preterm neonates( $P<0.01$ ). However, no significant differences in coagulation system components were observed between late preterm neonates and full-term neonates, except that D-Dimer was higher in late preterm neonates( $P<0.01$ ). **Conclusion** Coagulation parameters and D-Dimer are sensitive to gestational age-related changes in haemostatic proteins, especially in the cases of early preterm neonates. The D-Dimer is a candidate maker for neonates with coagulation disorders, appropriate intervention should be taken in time for infants especially preterm infants when the level of D-Dimer increases or PT and APTT prolonged.

**Key words:** infant, newborn; blood coagulation; fibrinogen; prothrombin time

基质-脑室内出血(GMH-IVH)及继发性脑室周围出血性梗死(PVHI)是早产儿神经发育不良的主要病因,尽管在早产儿中 IVH 的发病率为 5%,但 PVHI 在胎龄小于 28 周早产儿发病率升至 20%~30%<sup>[1]</sup>。GMH-IVH 的发病是由于生发基质区及脑室周围白质血管内皮细胞不成熟,此外一个重要因素是早产儿与足月儿在凝血和纤溶机制方面存在差异,凝血纤溶系统失衡促进了 IVH、PVHI 的发生进展。目前,由于获取健康新生儿血标本较困难,关于不同胎龄新生儿凝血功能指标数值十分有限,能查阅的文献较陈旧,且现有的数据存在矛盾之处。本文通过检测不同胎龄新生儿凝血和纤溶系统中的重要指标并进行总结和分析。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 纳入北京军区总医院附属八一儿童医院新生儿监护病房(足月新生儿重症监护中心、早产新生儿监护中心、极早产新生儿监护中心),2012 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日入院治疗的新生儿 526 例,平均胎龄 36<sup>+1</sup> 周,男性 313 例,女性 213 例,足月新生儿(37~42 周)293 例,晚期早产儿(34~36<sup>+6</sup> 周)118 例,早期早产儿(26~33<sup>+6</sup> 周)115 例。纳入标准:胎龄 26~42 周,出生 6 h 内入院;排除标准:(1)胎龄大于 42 周;(2)出生前有宫内窘迫史;(3)出生后有新生儿窒息、新生儿呼吸窘迫综合征、重症肺炎、ABO 血型不合溶血病、高胆红素血症、寒冷损伤综合征、新生儿畸形、败血症、颅内出血、消化道

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30973210、81070524)。

作者简介:杨璐,女,住院医师,硕士生研究生在读,研究方向为新生儿

危重症。△ 通讯作者,E-mail:zhifengzc@126.com。

出血、重症感染、出血及血栓、DIC 等疾病；(4)入院后未接受抗凝、血制品输注；(5)孕母并发心脏病，慢性高血压，糖尿病，甲状腺功能异常，多次流产，子宫胎盘功能不全(重度营养不良、妊娠期高血压疾病、先兆子痫、HELLP、前置胎盘、胎盘早剥)，妊娠期糖尿病，ABO 血型不合，先兆子宫破裂，感染(子宫胎盘绒毛膜羊膜炎、败血症、艾滋病、TORCH、梅毒)，已知的血栓形成倾向或自身免疫性疾病，妊娠期使用抗凝药物，抗血小板药物，非甾体类抗炎药以及血制品输注史等。本研究经北京军区总医院伦理委员会同意，入组患儿监护人签署书面知情同意书。新生儿入院时一般情况(日龄、性别、胎产次、分娩方式、孕母妊娠并发症、产后 Apgar 评分、有无羊水污染、有无胎膜早破)，组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，纳入研究对象有可比性。诊断标准：早期早产儿为胎龄小于 34 周的早产儿；晚期早产儿为出生时胎龄 34~36<sup>+</sup> 周出生的近足月儿；足月新生儿是胎龄为 37~42 周的新生儿。

**1.2 方法** 于产后 6 h 内抽取新生儿静脉血 1.8 mL 加入 3.8% 枸橼酸钠的真空抗凝管作 9 : 1 抗凝，2 500 r/min，恒温离心 10 min，吸取上层血浆，60 min 内上机检测。采集标本要

求：患儿保持安静，环境温暖，采血时一针见血，防止组织损伤，外源性凝血物质进入血液影响实验结果，取血时拉伸缓慢、均匀，避免标本溶血、凝血。采用美国 TOP 全自动血液凝固分析仪检测 APTT、PT、FIB、FDP 及 D-二聚体，试剂由百泰试剂公司提供。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较采用两独立样本  $t$  检验，方差齐性采用  $t$  检验，方差不齐采用  $t'$  检验。检验水准为双侧  $\alpha = 0.05$ ， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

足月新生儿、晚期早产儿、早期早产儿 3 组凝血及纤溶指标(APTT、PT、FIB、FDP 及 D-二聚体)的检测结果见表 1。早期早产儿组 APTT、PT、D-二聚体水平均高于晚期早产儿组( $P < 0.01$ )，FIB 低于晚期早产儿组( $P < 0.01$ )。早期早产儿组 APTT、PT、D-二聚体、FDP 水平高于足月儿组( $P < 0.01$ )，FIB 低于足月儿组( $P < 0.01$ )。晚期早产儿组与足月儿组比较，APTT、PT、FIB 组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，但晚期早产儿组 D-二聚体、FDP 高于足月儿组( $P < 0.01$ )。

表 1 足月新生儿、晚期早产儿、早期早产儿的凝血及纤溶指标检测结果( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	APTT(s)	PT(s)	FIB(g/L)	D-二聚体(mg/L)	FDP(g/L)
足月新生儿组	293	48.71 ± 9.83	12.93 ± 3.36	2.37 ± 0.68	0.51 ± 0.33	6.25 ± 2.40
晚期早产儿组	118	49.83 ± 7.69	13.31 ± 1.70	2.27 ± 0.66	0.61 ± 0.31	6.28 ± 2.37
早期早产儿组	115	63.98 ± 19.09	15.70 ± 8.32	2.01 ± 0.73	1.04 ± 0.64	8.45 ± 7.11

**3 讨 论**

本表明凝血初筛指标和 D-二聚体有胎龄差异，在早期早产儿期这种差异更为明显。APTT、PT、D-二聚体、FDP 随着胎龄增加呈下降趋势，FIB 随着胎龄增加而呈增长趋势。生理情况下凝血和纤溶系统维持动态平衡。新生儿期凝血功能呈低活性特点，这是针对出生时高血细胞比容状态的生理性保护机制，有促进血液流动、改善黏滞度和利于组织灌注的作用，但在病理情况下导致新生儿有出血倾向<sup>[2]</sup>。新生儿维生素 K 基础浓度低、吸收量少、肝酶系统不成熟以及肠道菌群未建立，维生素 K 缺乏，II、VII、IX、X 因子只是无功能的蛋白质，不能参与凝血过程。早产儿肝功能发育不成熟，纤维蛋白原合成减少，所以 FIB 水平普遍低下。健康新生儿凝血因子的含量及活性受胎龄、出生体质量、肝脏成熟度、孕妇维生素 K 的储备及分娩方式等因素的影响<sup>[3]</sup>。Andrew 等<sup>[4]</sup>认为凝血系统是一个动态、演变的系统，胎儿肝脏约 8~10 周时开始合成凝血因子，不能通透胎盘屏障<sup>[5]</sup>，凝血蛋白水平随着胎龄平行增长，胎儿在子宫内及娩出过程中经历产道挤压或创伤时不会发生严重出血。胎龄越小，基因表达越不完全，维生素 K 依赖因子(II, VII, IX, X)，接触因子(XI, XIII, 前激肽释放酶及高分子量激肽原)仅占成人的 50%，6 月龄升至成人水平<sup>[6]</sup>，同时凝血酶及其前体处于低水平，最终导致 APTT、PT、D-二聚体升高，FIB 低下。因此，新生儿 PT 和 APTT 较成人明显延长，早产儿比足月儿长，早期早产儿组比晚期早产儿组延长，FIB 则明显降低，表明新生儿血液维持在一种低凝和纤溶亢进的状态。胎龄越小，这种差异越明显。这也是早产儿在新生儿期容易并发颅内出血、肺出血、消化道出血、DIC 等出血障碍的病理生理学

原因之一。

三组比较中发现，PT 和 APTT 均存在不同程度的延长，胎龄越小，凝血因子水平越低，从而 PT 延长就越明显<sup>[7]</sup>。有文献报道认为 APPT 延长很大程度上是因为低水平的接触因子<sup>[5]</sup>，此外新生儿较高的红细胞比致相对于抗凝剂比例不足，未进行校正，也会出现 PT、APTT 延长的检验误差<sup>[8]</sup>。研究结果显示，晚期早产儿与足月儿在 PT、APTT 方面差异不明显，但早期早产儿 PT、APTT 较上述两组明显延长，说明胎龄对 PT、APTT 有影响，APTT 筛查内源性凝血功能，更能反映出早产儿处于低凝状态<sup>[9]</sup>。

胎龄越小，对蛋白质的翻译水平越低，加上基础代谢率高，血浆蛋白的清除率增加，国外动物模型实验已证实，无论是胎儿型还是成人型的 FIB，新生羊比成年羊的半衰期更短<sup>[9-10]</sup>。本文结果表明早产儿 FIB 的含量低于足月儿组，胎龄越小，FIB 越低，差异有统计学意义( $P < 0.01$ )，从侧面反映了早产儿凝血功能倾向于低凝状态，同时这种胎儿型纤维蛋白原转化为纤维蛋白的速度减慢，因此早产儿会出现 PT、APTT 指标的延长，早期早产儿组凝血指标差异表现最为明显。

D-二聚体是在纤溶过程中交联纤维蛋白在纤溶酶的降解过程中释放的碎片进一步降解为最小片段即为 D-二聚体，是 FDP 的前体，D-二聚体的升高预示着高凝状态、纤溶亢进及凝血因子的过度消耗，直接反映凝血酶和纤溶酶生成的指标<sup>[12]</sup>。在其余指标差异不明显的情况下，晚期早产儿组的 D-二聚体水平高于足月儿组，在不同胎龄组均有明显差异，再次印证了 D-二聚体的敏感性和特异性。

FDP 是血中纤维蛋白/纤维蛋白原在纤(下转第 2082 页)

参考文献

[1] van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(7): 2136-2146.

[2] Davis JC, van der Heijde D, Dougados M, et al. Reductions in health-related quality of Life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 53(4): 494-501.

[3] van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(5): 1324-1331.

[4] van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(10): 3063-3070.

[5] Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling [J]. *Nat Med*, 2007, 13(2): 156-163.

[6] van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria [J]. *Arthritis Rheum*, 1984, 27(4): 361-368.

[7] Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [J]. *J Rheumatol*, 1994, 21

(12): 2286-2291.

[8] Miller JR. The Wnts [J]. *Genome Biol*, 2002, 3(1): reviews3001. 1-reviews3001. 15.

[9] Holmen SL, Giambernardi TA, Zylstra CR, et al. Decreased BMD and limb deformities in mice carrying mutations in both Lrp5 and Lrp6 [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(12): 2033-2040.

[10] Morvan F, Boulukos K, Clément-Lacroix P, et al. Deletion of a single allele of the Dkk1 gene leads to an increase in bone formation and bone mass [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(6): 934-945.

[11] Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(26): 2483-2494.

[12] Glass DA 2nd, Bialek P, Ahn JD, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation [J]. *Dev Cell*, 2005, 8(5): 751-764.

[13] Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, et al. Blockade of dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(3): 592-597.

[14] Briot K, Roux C, Gossec L, et al. Effects of etanercept on serum biochemical markers of cartilage metabolism in patients with spondyloarthritis [J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(2): 310-314.

[15] Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(2): 175-182.

(收稿日期: 2013-04-12)

(上接第 2079 页)

溶酶作用下裂解所产生的 X(x)、Y(y)、D(d)、E(e)碎片的统称, FDP 自身有抗凝血酶及抗血小板聚集作用, 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, 是综合反映纤溶亢进的指标, 反映纤溶活性的总水平。本研究结果显示早产儿的 FDP 高于足月儿, 说明体内纤溶活性加强, 这也是早产儿易出血原因之一。

综上所述, 早产儿存在凝血功能降低和继发性纤溶亢进为主的潜在凝血功能异常。胎龄越小, 易容易出现凝血功能紊乱。同时研究结果表明 D-二聚体随着胎龄的变化有明显性改变, 可以作为反映新生儿凝血和纤溶功能紊乱的敏感、特异的指标<sup>[13]</sup>。评估 PT、APTT、FIB、FDP 水平, 可以早期发现凝血功能异常, 早期干预, 指导临床正确使用调节凝血-纤溶功能的药物, 如预防性补充维生素 K、普通肝素、低分子肝素、凝血酶原复合物浓缩剂、纤维蛋白原制剂、新鲜血浆等<sup>[14]</sup>, 避免凝血机制失控, 对于防治新生儿尤其是早产儿出血的发生及提高救治水平有重要意义, 提高早产儿的生存质量。

参考文献

[1] Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(1): 110-124.

[2] Volpe JJ. *Neurology of the newborn* [M]. 5th ed. USA, Michigan: W. B. Saunders, 2008.

[3] Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of human coagulation system in the healthy premature infant [J]. *Blood*, 1988, 72(5): 1651-1657.

[4] Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the hemo-

static system during childhood [J]. *Blood*, 1992, 80(8): 1998-2005.

[5] Ignjatovic V, Lai C, Summerhayes R, et al. Age-related differences in plasma proteins: how plasma proteins change from neonates to adults [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e17213.

[6] 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.

[7] 张国荣, 孟静, 范秀芳. 检测凝血功能对预防早产儿出血的意义 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2007, 15(1): 81-83.

[8] 王晶. 红细胞压积与 PT APTT FIB 的相关性 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2009, 41(12): 1467-1468.

[9] 张金莲, 高革, 司予北. 早产儿凝血指标检测的临床意义 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2004, 19(2): 155-156.

[10] Kaneko T, Wada H. Evaluation of FDP and D-dimer for the diagnosis of DIC [J]. *Rinsho Byori*, 2011, Suppl 147 (Suppl 147): 79-83.

[11] Ignjatovic V, Ilhan A, Monagle P. Evidence for age-related differences in human fibrinogen [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2011, 22(2): 110-117.

[12] Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice [J]. *Clin Chem*, 2011, 57(9): 1256-1262.

[13] Niessen RW, Lamping RJ, Peters M, et al. Fetal and neonatal development of antithrombin III plasma activity and liver messenger RNA levels in sheep [J]. *Pediatr Res*, 1996, 39(4 Pt 1): 685-691.

[14] Forbes TJ, Hijazi ZM, Young G, et al. Pediatric catheterization laboratory anticoagulation with bivalirudin. [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011, 77(5): 671-679.

(收稿日期: 2013-01-08)