上海市健康早产儿凝血功能指标参考范围的建立

朱韵倩，刘 珍，李文轩，王晓明*
（复旦大学附属上海市第五人民医院儿科，上海 200240）

摘要：目的 初步建立上海市健康早产儿凝血功能指标的参考范围。**方法** 采集2015年1月至2017年1月收治于复旦大学附属上海市第五人民医院儿科新生儿室的早产儿病例信息（早产儿组），选入同期因湿肺收治入院的足月儿为足月儿组，比较两组凝血功能指标［活化部分凝血活酶时间（APTT）、凝血酶原时间（PT）、凝血酶时间（TT）、纤维蛋白原（FIB）］的差异，分析早产儿组APTT、PT、TT、FIB这4种凝血功能指标的95%置信区间（CI）。**结果** 根据纳入和排除标准共收集新生儿病例信息134例，其中早产儿组107例，足月儿组27例。两组新生儿出生体质量差异明显［(2.14±0.42) kg对（3.45±0.34) kg］($P < 0.05$)，而性别构成、分娩方式、 1 min Apgar评分、5 min Apgar评分的差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。早产儿组APTT、PT时间较足月儿组延长［(58.90±20.40) s、(15.30±2.30) s对（40.20±16.40) s、(12.80±2.10) s］($P < 0.05$，$P < 0.01$)，两组TT、FIB的差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。早产儿组凝血功能指标95%CI：APTT (18.92 ～ 98.88) s、PT (11.00 ～ 19.80) s、TT (17.30 ～ 29.20) s、FIB (0.87 ～ 4.05) g/L。**结论** 健康早产儿PT、APTT较足月儿延长，针对健康早产儿建立凝血功能指标的参考范围，可更好地指导临床诊疗。

关键词：早产儿；凝血功能指标；参考范围
中图分类号：R772.6；R446.11+2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188 (2018) 11-0756-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.11.007

Establishment for the reference range of coagulation function indicators in healthy premature infants in Shanghai local

ZHU Yun-qian, LIU Zhen, LI Wen-xuan, WANG Xiao-ming*
(*Department of Pediatrics,The Fifth People's Hospital of Shanghai, Fudan University, Shanghai 200240, China*)

Abstract: ***Objective*** To initially establish the reference range of coagulation function indicators in healthy premature infants in Shanghai local. ***Methods*** Total of 134 neonatal cases admitted to the pediatric neonatal unit of the Fifth People's Hospital of Shanghai, from January 2015 to January 2017, were collected. Among them 107 were healthy premature infants as premature infant group, and 27 were term infants as term infant group. The coagulation parameters between the two groups were compared. The indexes of activation part prothrombin time（APTT), prothrombin time（PT), thrombin time（TT), and fibrinogen（FIB）in premature infant group were analyzed. ***Results*** According to the inclusion and exclusion criteria, the birth weights of the two groups were significantly different［(2.14±0.42) kg *vs* (3.45±0.34) kg］($P<0.05$). However, there was no statistical difference in gender composition, mode of delivery, one-minute and five-minute Apgar score（$P>0.05$). The APTT and PT time in premature infant group were longer than those in term infant group［(58.90±20.40) s, (15.30±2.30) s *vs* (40.20±16.40) s, (12.80±2.10) s］($P<0.05$, $P<0.01$), and there was no statistical difference in TT and FIB（$P>0.05$). A 95% CI for coagulation function test in premature infant group was APTT（18.92～98.88) s, PT（11.00～19.80) s, TT（17.30～29.20) s, FIB（0.87～4.05) g/L. ***Conclusion*** The PT and APTT of healthy premature infants are

收稿日期：2018-06-25；**修回日期：**2018-09-12
作者简介：朱韵倩，主治医师，研究方向：儿内科常见疾病的诊断和治疗。
通信作者：王晓明，科主任，主任医师，研究生导师，博士，研究方向：儿童哮喘及新生儿危重疾病的诊断和治疗。

longer than those of term infants. To establish the reference range of coagulation function indicators for healthy premature infants can obtain a better guide for clinical diagnosis and treatment.

Key words: premature infant; coagulation function indicator; reference range

凝血是一个与年龄相关的、动态的、发展的过程，其系统发育和成熟始于子宫，贯穿至成年[1]。早产儿凝血系统发育不成熟，凝血功能波动所致出血性及血栓性疾病威胁着高危早产儿的健康，且死亡率较高[2]。凝血功能筛查试验在评价早产儿脑室、消化道、肺部出血具有一定价值，但凝血功能指标异常对于出血的预测能力仍然存在争议，并且缺乏与年龄相关的凝血功能指标参考范围。临床上早产儿凝血功能筛查指标主要参考晚期早产儿和足月儿，甚至还在沿用成人参考范围，但已有研究指出，成人凝血功能筛查指标中的活化部分凝血活酶时间（APTT）、凝血酶原时间（PT）与新生儿、婴儿参考范围有很大差异，致使部分健康早产儿被判定具有较高的出血风险，从而采取不必要的预防措施。因此临床迫切需要建立健康早产儿凝血功能指标参考范围，更加准确地反映早产儿的出凝血状态，促进血液制品的规范化使用，降低输血概率并减轻医疗负担。本研究探讨建立上海市健康早产儿凝血功能指标的参考范围，现将结果报道如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择

选取 2015 年 1 月至 2017 年 1 月在我院儿科新生儿室收治的健康早产儿 107 例（28 周≤胎龄＜ 37 周），选入同期因湿肺收治入院的足月儿 27 例（37 周≤胎龄＜ 42 周），所有新生儿均是生后 1 h 内转入新生儿室，且行凝血功能检查。纳入标准：①生后 1 min Apgar 评分≥ 8 分，5 min Apgar 评分≥ 8 分；②生母健康，产前未用过对凝血系统或纤溶系统有影响的药物；③住院期间无出血症状、体征，且血常规（含血小板）、尿常规、大便常规及肝肾功能均正常。排除标准：①入选对象出生前有胎儿宫内窘迫史、宫内感染史，住院期间出现弥散性血管内凝血（DIC）、坏死性小肠结肠炎、高胆红素血症、败血症、先天性畸形、代谢性及溶血等各种并发症及合并症；②需要机械通气或吸氧；③住院期间出现死亡。本研究采用回顾性研究方式，已获我院伦理委员会批准。

1.2　临床资料收集

收集资料包括：新生儿出生时的一般情况（胎龄、性别、出生时间、出生体质量等）以及围产期因素（分娩方式、宫内窘迫、胎膜早破、黄疸、酸中毒、Apgar 评分、新生儿败血症、胎粪吸入综合征、先天性心脏病、DIC、坏死性小肠结肠炎、出血等）。实验室检查指标［血常规、尿常规、粪常规、肝功能、肾功能、APTT、PT、纤维蛋白原（FIB）、凝血酶时间（TT）］（以上所有资料均匿名记录）。

1.3　研究分组及检测方法

研究分为早产儿组：28 周≤胎龄＜ 37 周健康早产儿（n ＝ 107），足月儿组：37 周≤胎龄＜ 42 周足产儿（n ＝ 27）。APTT、PT、FIB、TT 均采用 SIEMENS 凝血酶原时间测定试剂盒（凝固法）测定，采用 Sysmex CS-5100 全自动凝血分析仪进行检测，所有收集的检测报告均由本院检验科出具。

1.4　统计学方法

本研究已满足确定参考范围的最小样本量[3]，所有数据均采用 SPSS19.0 统计学软件进行分析。计数资料采用 χ^2 检验，计量资料采用均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示；使用 Kolmogorov-Smirnov（K-S）试验评估数据的正态分布，符合正态分布，采用 t 检验，确定其 95% 置信区间（CI）双侧为“$\bar{x}\pm1.96s$”，不符合正态分布，采用 Wilcoxon 秩和检验，用百分位数法确定其 95% CI 双侧为“$P_{2.5}\sim P_{97.5}$”。所有的统计分析均以 α ＝ 0.05 为检验水准，以 P ＜ 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿一般资料

两组新生儿出生体质量差异有统计学意义（$P<0.05$），而性别比例、分娩方式、生后 1 min Apgar 评分、生后 5 min Apgar 评分的差异均无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

表 1 两组新生儿一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between two groups

项目	早产儿组（n=107）	足月儿组（n=27）
性别（男/女）/例	55/52	13/14
分娩方式（顺/剖）/例	64/43	19/8
出生体质量/kg	2.14±0.42*	3.45±0.34
1 min Apgar评分/分	8.48±0.48	9.36±0.41
5 min Apgar评分/分	8.64±0.48	9.14±0.63

与足月儿组相比，*$P<0.05$

vs term infants group, *$P<0.05$

2.2 凝血功能检测结果比较

两组新生儿凝血功能检测结果相比，早产儿组 APTT、PT 延长（$P<0.05$），而两组间 TT、FIB 的差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 2。

2.3 早产儿组凝血功能指标的统计结果

K-S 正态性检验，APTT、PT 呈正态分布（$P>0.05$），TT、FIB 呈偏态分布（$P<0.01$）。健康早产儿凝血功能指标的 95%CI：APTT 为（18.92～98.88）s、PT 为（11.00～19.80）s、TT 为（17.30～29.20）s、FIB 为（0.87～4.05）g/L，见表 3。

表 2 两组新生儿凝血功能检测结果的比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of coagulation function parameters between two groups（$\bar{x}\pm s$）

检测指标	早产儿组（n=107）	足月儿组（n=27）
APTT/s	58.90±20.40**	40.20±16.40
PT/s	15.30±2.30*	12.80±2.10
TT/s	21.80±3.43	19.30±3.10
FIB/g·L^{-1}	2.46±0.81	2.58±0.34

与足月儿组相比，*$P<0.05$，**$P<0.01$

vs term infants group, *$P<0.05$, **$P<0.01$

3 讨论

早产儿各器官功能不成熟，虽然和成人有相似的出血时间，然而健康的早产儿很少有明显的出血倾向，这些差异反映人体凝血系统正常的发育过程[4]。早产儿容易受感染、脱水、肝脏疾病等问题的影响而导致凝血功能指标异常，同时有研究发现，只要存在轻度的缺氧或窒息就能够影响凝血因子和抑制因子的水平，打破凝血功能平衡，引起凝血功能指标的波动[5]。出生后肌注维生素 K 等医疗举措同样可引起凝血功能指标变化[6]，从而容易被判定为具有高出血风险，临床上常预先使用血液制品以纠正凝血异常预防出血，目前这种做法的风险尚无明确界定。凝血功能指标参考范围是正确识别、诊断和治疗凝血功能障碍相关性疾病的重要前提，只有建立健康早产儿凝血功能指标参考范围，才能及早发现和诊断那些真正存在凝血功能障碍的早产儿，并给予正确、适当的治疗。

临床常规凝血功能通常包括 PT、APTT、TT 及

表 3 早产儿组凝血功能指标的统计结果（n = 107）

Table 3 The statistical results of coagulation function in premature infants group（n=107）

	APTT/s	PT/s	TT/s	FIB/g·L^{-1}
$\bar{x}$	58.90	15.30	21.80	2.46
s	20.40	2.30	3.43	0.81
$P_{2.5}$	35.40	12.00	17.27	0.53
$P_{97.5}$	121.50	22.10	29.26	3.70
K-S正态性检验（Z）	0.653	1.137	3.337	1.788
P值	0.787	0.151	0.000	0.003
95%CI	18.92～98.88	11.00～19.80	17.30～29.20	0.87～4.05

FIB。PT 是反映外源性凝血途径系统较常用和敏感的指标[7]，PT 主要受维生素 K 依赖的凝血因子（Ⅰ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ）活性水平影响，足月儿大约是成人水平的 50%，早产儿出生时的活性更低，因此早产儿和足月儿出生时 PT 值是延长的，与本研究的结果一致。徐发林等[8]研究显示，早、中、晚期早产儿 PT（均值）分别为 17.81 s、16.79 s、16.27 s，李世芳等[9]研究非危重组早产儿 PT（均值）为 15.2 s。以上研究结果不近相同，差异可能是早产儿日龄及试剂和分析仪器不同而造成的[10]。

APTT 是内源性凝血系统较为常用和敏感的筛选指标[11]，由于出生时凝血因子Ⅻ、Ⅺ、激肽释放酶（PK）和高分子量激肽原（HMW-K）均较低，导致足月儿出生时 APTT 值相对于成人延长，而早产儿的 4 个凝血因子活性水平更低，致使 APTT 延长更为明显，与本研究的结果一致。一项包括 144 例 34 周以下早产儿的前瞻性研究中描述的 APTT 参考范围为 27 ～ 64 s[12]，与本研究有差异，考虑是实验室研究方法及分析仪、试剂的不同，也可能是因为血液来源不同，目前仍不清楚早产儿的脐带血与外周静脉血凝血指标的改变程度是否一致[13]。

TT 是加入标准化凝血酶后，使纤维蛋白原转化为纤维蛋白的时间，用来监测纤维蛋白原质和量的异常变化以及发生纤溶和存在抗凝物的情况[14]。FIB 是肝脏合成的一种糖蛋白，为共同凝血途径中的凝血因子Ⅰ，在凝血过程中使血小板聚集性增强[15]。本研究中早产儿组 TT、FIB 的参考范围与国外研究的范围相近，与足月儿组的差异均无统计学意义。

在不同人群中定义实验室指标参考范围一直是一项艰巨的任务。准确解读凝血功能指标，以及深刻理解人体凝血系统的正常发育，对于调查高危早产儿血栓性和出血性疾病问题是必不可少的先决条件。如果参考范围不考虑年龄，分析仪和试剂特异性，过度诊断甚至错误诊断都是常见的[16]，因此每个地区应该根据自己的技术条件来确定年龄相关的参考范围。

4　结论

综上所述，健康早产儿 PT、APTT 较足月儿延长，同时本研究初步建立健康早产儿凝血功能指标的 95%CI，未来需要更多的临床研究来说明该参考范围的临床诊疗价值。

参考文献：

[1] Bleyer WA, Hakami N, Shepard TH. The development of hemostasis in the human fetus and newborn infant[J]. J Pediatr, 1971, 79(5): 838-853.

[2] Nowak-Gottl U, Limperger V, Bauer A, *et al*. Bleeding issues in neonates and infants-update 2015[J]. Thromb Res, 2015, 135 (Suppl 1): S41-S43.

[3] Geffre A, Concordet D, Braun JP, *et al*. Reference value advisor: a new freeware set of macroinstructions to calculate reference intervals with Microsoft Excel[J]. Vet Clin Pathol, 2011, 40(1): 107-112.

[4] Jaffray J, Young G. Developmental hemostasis[J]. Pediatr Clin North Am, 2013, 60(6): 1407-1417.

[5] 汪洪, 巴玲丽, 姚淑文, 等. 窒息新生儿凝血功能变化[J]. 微循环学杂志, 2014, 24(1): 25-26.

[6] Neary E, Ni AF, Cotter M, *et al*. Coagulation values in extreme premature infants[J]. Transfusion, 2014, 54(8): 2134.

[7] Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications[J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38(1) : 66-77.

[8] 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.

[9] 李世芳, 赵淑艳, 马晓花, 等. 危重新生儿凝血指标与危重评分的临床分析[J]. 中国当代医药, 2012, 19(14): 89-90.

[10] Ignjatovic V, Kenet G, Monagle P. Developmental hemostasis: recommendations for laboratories reporting pediatric samples[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(2): 298-300.

[11] 牟凤萍, 冯丽娟. 不同胎龄早产儿早期凝血功能的变化及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(16): 3803-3805.

[12] 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.

[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] 华仙丽, 彭致平, 李忠信. 早产儿凝血四项与血小板检测分析[J]. 实验与检验医学, 2014, 32(1): 63-65.

[15] Levy JH, Welsby I, Goodnough L T. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy[J]. Transfusion, 2014, 54(5): 1389-1405.

[16] Monagle P, Ignjatovic V, Savoia H. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas[J]. Blood Rev, 2010, 24(2): 63-68.

（责任编辑：赵绪韬）