

早产儿凝血功能状态分析及输注冷沉淀后疗效观察

唐万兵¹ 李观强² 陈辉雄² 洪雄新² 张福文² 蔡洁丹¹ 韦深¹ 高洪丽¹ 许耘筠¹ 李有国³

[摘要] 目的:探讨不同胎龄早产儿凝血功能状态及低纤维蛋白原输注冷沉淀后的疗效分析。方法:①选择 126 例早产儿,按胎龄分为<32 孕周组、≥32~<35 孕周组、≥35~37 孕周组,设 50 例正常足月新生儿为对照组,在出生后的 24 h 内检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)及血小板计数(PLT),分析早产儿凝血功能状态。②对其中 55 例纤维蛋白原浓度低于 0.8 g/L 的早产儿进行冷沉淀输注,输注完 2 h 内测定 FIB、PT、APTT、TT、D-D 及 PLT,并与输注前进行比较分析。结果:①与对照组比较,早产儿 PT、APTT、TT 明显增高($P < 0.01$),FIB 明显降低($P < 0.01$),D-D 增高($P < 0.05$),PLT 差异无统计学意义($P > 0.05$)。②<32 孕周组与≥35~37 孕周组比较 PT、APTT、TT、D-D 增高($P < 0.05$),FIB 降低($P < 0.05$),PLT 无明显差异($P > 0.05$)。③ 55 例早产儿输注冷沉淀后 FIB 明显增高($P < 0.01$),PT、APTT 降低($P < 0.05$),TT、D-D 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:早产儿凝血功能比正常足月新生儿低下,胎龄越低凝血功能障碍越严重,临床应尽早重视其凝血功能状态;对纤维蛋白原浓度低于 0.8 g/L 的早产儿应尽早输注冷沉淀,在改善早产儿预后及提高成活率方面具有积极的临床意义。

[关键词] 早产儿;胎龄;凝血功能;冷沉淀;输注;预后;成活率

[中图分类号] R722 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2012)04-0212-03

Analysis of blood coagulation function condition in premature infants and effect of treatment after cryoprecipitate transfusion

TANG Wanbing¹ LI Guanqiang² CHEN HuiXiong² HONG Xiongxin² ZHANG Fuwen²
CAI Jiedan¹ WEI Shen¹ GAO Hongli¹ XU Yunpo¹ LI Youguo³

(¹Department of Transfusion, Longgang District People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, 518172, China; ²Department of Clinical Laboratory, Longgang District People's Hospital of Shenzhen; ³Department of Pediatrics, Longgang District People's Hospital of Shenzhen)

Corresponding author: TANG Wanbing, E-mail: tangwanbing453@163.com

Abstract Objective: To discuss the blood coagulation function in premature infants with different gestational age, analysis the effect of treatment after cryoprecipitate transfusion in low fibrinogen of premature infants. **Method:** ①The 126 cases were divided into three groups according to gestational age: <32 weeks group, ≥32—<35 weeks group and ≥35—37 weeks group. Prothrombin time (PT), part-time activation thromboplastin (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D) and platelet account (PLT) within after born 24 hours of the three groups and 50 full term infants (control group) were detected, and the condition of blood coagulation function were analyzed. ②55 premature infants with low fibrinogen (<0.8 g/L) were received cryoprecipitate transfusion, and FIB, PT, APTT, TT, D-D within after transfusion 2 hours were detected, and the changes of blood coagulation function were analyzed compared with before transfusion. **Result:** ①Compared with control group, PT, APTT and TT in premature infants group were significantly increased ($P < 0.01$), FIB was significantly decreased ($P < 0.01$), D-D was increased ($P < 0.05$), and PLT was no significantly difference ($P > 0.05$). ②Compared with <35—37 weeks group, PT, APTT, TT and D-D of <32 weeks group were increased ($P < 0.05$), FIB was decreased ($P < 0.05$), PLT was no significantly difference ($P > 0.05$). ③ Compared with before cryoprecipitate transfusion, the blood coagulation function in 55 premature infants after transfusion, FIB was significantly increased ($P < 0.01$), PT and APTT decreased ($P < 0.05$), TT and D-D were no significantly differences ($P > 0.05$). **Conclusion:** The blood coagulation function in premature infants was lower than that of full term infants, lower gestational age of the infant was more serious, therefore, clinician should attach importance to blood coagulation function as soon as possible. For premature infants with low fibrinogen (<0.8 g/L), it should be received cryoprecipitate transfusion as possible as early, which would be of positive clinical significance in improving prognosis and raising survival rate.

Key words premature infant; gestational age; blood coagulation function; cryoprecipitate; transfusion; prognosis; survival rate

¹ 深圳市龙岗区人民医院输血科(广东深圳, 518172)

² 深圳市龙岗区人民医院检验科

³ 深圳市龙岗区人民医院新生儿科

通信作者: 唐万兵, E-mail: tangwanbing453@163.com

早产儿的凝血和纤溶系统都不完善,以致出血倾向明显增高,早产儿并发出血性疾病已成为围产医学所面临的重大挑战。本文通过分析 126 例不同胎龄早产儿凝血功能状态,并对其中 55 例纤维蛋白原浓度低于 0.8 g/L 的早产儿进行冷沉淀输注,探讨其凝血功能状态改善的意义,对临床及早预防早产儿出血性疾病发生和有效治疗凝血功能障碍,改善早产儿预后及提高成活率方面具有积极的临床意义,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2007-02—2011-10 我院儿科收治的胎龄为 27~37 周的早产儿 126 例,其中男 65 例,女 61 例。选择同期对照正常足月儿 50 例,男 27 例,女 23 例。胎龄 <32 周 25 例,≥32~<35 周 42 例,≥35~37 周 59 例。所有早产儿母亲产前和产时均未用过对凝血功能有影响的药物,也无凝血功能异常的血液系统疾病和自身免疫性疾病。3 个孕周组中有 55 例患儿纤维蛋白原浓度低于 0.8 g/L。

1.2 方法

早产儿及对照足月儿均在出生 24 h 内采集静脉血 1.8 ml,置于含 109 mmol/L 枸橼酸钠 0.2 ml 真空抗凝管中,立即充分混匀,抗凝剂与血液比例应严格控制在 1:9,3 000 r/min 离心 15 min 分离血浆。用 Sysmex CA-6000 全自动血凝仪及 Dade Behring 试剂,检测 PT、APTT、FIB、TT、D-D,各凝血指标必须在 2 h 内检测完毕,标本要求无溶血、无脂血。

55 例纤维蛋白原浓度低于 0.8 g/L 的早产儿输注冷沉淀 1~2 h 后采集静脉血按相同方法操作并测定。采集受检者凝血功能标本的同时采集静脉血 0.5~2.0 ml 于 EDTA-K2 真空抗凝管中,立即充分混匀,用 Sysmex XT 2000i 全自动血细胞分析仪及配套试剂,检测血小板计数,PLT<50×10⁹/L,PLT>500×10⁹/L 者必须涂片染色显微

镜观察形态,在 2 h 内检测完毕,标本要求无溶血、无脂血。检测仪器按操作规程校正,每天做室内质控,室内质控符合要求后再进行标本测定。

纤维蛋白原浓度低于 0.8 g/L 的早产儿按 2 U/5 kg 剂量输注冷沉淀,冷沉淀来源于深圳市龙岗区血站,1U 由 100 ml 血浆制备。

1.3 统计学分析

采用 SPSS11.5 软件进行统计学分析,检测值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异性比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与正常足月新生儿对照组比较,早产儿血浆 PT、APTT、TT 明显增高($P < 0.01$),FIB 明显降低($P < 0.01$),D-D 升高($P < 0.05$),差异有统计学意义,PLT 差异无统计学意义($P > 0.05$)。<32 孕周组与≥35~37 孕周组 PT、APTT、TT、FIB、D-D 比较均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),PLT 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果详见表 1。

55 例纤维蛋白原浓度低于 0.8 g/L 的早产儿输注冷沉淀后与输注前比较,血浆 FIB 明显增高($P < 0.01$),PT、APTT 降低($P < 0.05$),差异有统计学意义,TT、D-D 差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 2。

3 讨论

早产儿凝血和纤溶系统均处在一个不成熟的状态,其凝血系统呈一个低活性的状态,Goldenberg 等^[1]报道早产儿死亡占新生儿期的 15%,提高早产儿成活率是围产医学所面临的一个重大挑战。近年来资料显示,早产的发生率呈逐年上升趋势,导致早产的主要原因是胎膜早破、胎盘早剥、妊娠期感染、妊娠高血压综合征以及多胎妊娠等^[2-5]。

本研究结果显示早产儿与足月儿对照组比较血浆 PT、APTT、TT 明显增高($P < 0.01$),FIB 明显降低($P < 0.01$)。人体的凝血功能状态主要

表 1 早产儿与对照组凝血功能结果比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/ (g·L ⁻¹)	D-D/ (μg·L ⁻¹)	PLT/ (×10 ⁹ ·L ⁻¹)
<32 孕周组	25	17.13±1.86 ²⁾³⁾	68.17±8.34 ²⁾³⁾	36.8±5.26 ²⁾³⁾	0.74±0.21 ²⁾³⁾	308±35.5 ¹⁾³⁾	175±42
≥32~<35 孕周组	42	16.52±1.76 ²⁾	61.38±7.25 ²⁾	31.4±4.11 ²⁾	1.01±0.34 ²⁾	275±28.7 ¹⁾	182±40
≥35~37 孕周组	59	15.26±1.70 ²⁾	55.41±6.95 ²⁾	27.9±3.71 ²⁾	1.20±0.45 ²⁾	259±22.6 ¹⁾	191±39
足月新生儿组	50	13.55±1.52	48.36±5.23	25.1±2.33	1.60±0.55	238±19.2	202±43

与足月新生儿组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与≥35~37 孕周组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 输注冷沉淀前、后凝血功能比较

$\bar{x} \pm s$

胎龄	例数	FIB/(g·L ⁻¹)	PT/s	APTT/s	TT/s	D-D/(μg·L ⁻¹)
<32 孕周组	19	1.19±0.33	16.22±1.79	62.24±8.11	35.7±5.14	315±36.0
≥32~<35 孕周组	23	1.43±0.52	15.41±1.53	56.42±6.33	30.2±4.25	269±25.2
≥35~37 孕周组	13	1.72±0.62	14.37±1.80	47.26±5.89	26.3±3.55	245±23.1

取决于血管内皮、血小板以及凝血因子,PT 是反映外源性凝血途径是否异常的较为敏感和常用的筛选实验,因子Ⅲ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ、Ⅰ等降低均可引起 PT 延长^[6]。APTT 是内源性凝血途径较为敏感和常用的筛选实验,对因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ尤其敏感,对因子Ⅱ、Ⅹ、Ⅴ、Ⅰ、PK、HMWK 及血中抗凝物质(如肝素)增多较为敏感。TT 延长见于血中 AT-Ⅲ活性明显增高或血中有肝素和类肝素物质存在。FIB 是一种肝脏合成的蛋白质,不能通过胎盘从母体获取。早产儿凝血功能参数变化范围大,凝血功能特别低下的早产儿 PT、APTT、TT、FIB 结果甚至测不出,至今也没有早产儿凝血功能的正常参考值,临床医生也只能以成人参数来作参考。造成以上情况主要是由于早产儿肝功能发育不成熟,肝酶系统发育不完善,出生时凝血因子含量及活性很低^[7];另外早产儿同时伴有维生素 K 的相对缺乏^[8],出生时肝内维生素 K 贮存量低,维生素 K 依赖因子(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)在其凝血过程中的活性高低主要取决于是否能与 Ca^{2+} 耦合有关,而其能否与 Ca^{2+} 耦合则取决于其是否能在肝细胞线粒体内羧化成 α -羧基谷氨酸,这一重要的羧化过程必须在维生素 K 的参与下才能完成,当维生素 K 缺乏时,维生素 K 依赖因子的凝血活性明显下降^[9]。

D-D 是纤溶酶作用于交联纤维蛋白形成的特异性分子降解产物,其含量升高提示体内有血栓形成及活动性纤溶存在,是直接反映高凝状态和纤溶酶生成的理想指标^[10]。本组资料显示,早产儿与足月儿对照组比较血浆 D-D 升高($P < 0.05$),表明早产儿的纤溶活性状态比足月儿低下,早产儿有明显的出血倾向^[11]。在早产儿纤溶活性状态低下的情况下,其凝血功能进一步受损,造成恶性循环。

PLT 是骨髓中的成熟巨核细胞的胞质脱落而来,是骨髓巨核系祖细胞经血小板生成素的刺激分化发育而来。本组资料显示早产儿与足月儿血小板数量变化不明显,且相对成人血小板参数也在正常范围,PLT 无明显差异($P > 0.05$)。表明早产儿容易出现出血的原因与血小板的关系不大。

本组资料显示 < 32 孕周组与 $\geq 35 \sim 37$ 孕周组比较 PT、APTT、TT、FIB、D-D 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),表明早产儿凝血功能状态低下程度与胎龄相关,胎龄越低,凝血功能障碍越严重,发生出血风险概率也就越大。

本研究结果显示 55 例纤维蛋白原浓度低于 0.8 g/L 的早产儿输注冷沉淀后与输注前比较,表明早产儿输注冷沉淀后凝血功能发生了明显改善。冷沉淀是冰冻新鲜血浆在 $2 \sim 4^\circ\text{C}$ 条件下解冻后沉淀的白色絮状物,主要含有第Ⅷ因子(FⅧ)、纤维蛋白原(FIB)、血管性血友病因子(von Willebrand 因子,vWF)、Ⅷ以及纤维结合蛋白(Fn)及多种凝血因子成分,200 ml 血浆制备的冷沉淀中含有不低于

150 mg 纤维蛋白原,不低于 80IU 的 FⅧ^[12]。冷沉淀可促进内源凝血系统激活加快,加速Ⅹ因子的活化,促进血小板 PF3 的释放,有利于凝血酶的形成,能有效改善凝血功能状态^[13]。

综上所述,早产儿的凝血因子浓度及活性均低下,胎龄越低,凝血功能障碍越严重。其凝血和纤溶系统的脆弱平衡也极易在感染、缺氧、酸中毒等病理情况下被破坏,所以有明显出血倾向^[14-15],建议应常规检测早产儿凝血功能参数,除常规用维生素 K 肌肉注射外,对凝血功能状态相当低下的早产儿还需及时输注冷沉淀、新鲜血浆或相应凝血因子制品等来改善其凝血功能低下的状态,进一步预防早产儿出血性疾病及 DIC 的发生,这对改善早产儿预后及提高成活率方面具有重要的意义。

参考文献

- [1] GOLDENBERGRL, CULHANE J F, IAMS J D, et al. Epidemiology and causes of preterm birth[J]. Lancet, 2008, 371:75-84.
- [2] 田秀英. 1495 例早产儿早产原因及预后临床分析[J]. 医学综述杂志, 2008, 15(16):2528-2530.
- [3] 李文丽, 冯中静, 徐发林, 等. 早产发病原因分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2009, 17(1): 97-99.
- [4] 陈自励. 早产儿主要并发症防治进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(5):387-389.
- [5] 曾蔚越, 李炜如. 早产与早产儿[M]. 北京:人民军医出版社, 2006:265-308.
- [6] SALONVAARA M, RIIKONEN P, KEKOMAKI R, et al. Effects of gestational age and prenatal and perinatal events on the coagulation status in premature infants [J]. Arceives Disease Childhood: Fetal Neonatal Edition, 2003, 88:319-321.
- [7] 毕玫荣, 张岩. 新生儿凝血特点及其影响因素[J]. 国外医学:妇幼保健分册, 2005, 16(1):15-17.
- [8] 林超琼, 梁友玲, 王勇, 等. 婴儿维生素 K 缺乏出血症[J]. 实用儿科临床杂志, 2002, 17(2):85-86.
- [9] HANNAM S, LEES C, EDWARDS R J, et al. Neonatalcoagulopathy in preterm, small-for-gestational-age infants [J]. Biol Neonate, 2003, 83:177-181.
- [10] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社, 2006: 234-235.
- [11] 张晓敏, 吴涛, 孙晓芳. 足月危重新生儿凝血功能和 D-二聚体变化的临床意义[J]. 中国小儿急救医学, 2007, 14(2): 115-115.
- [12] 高峰. 临床输血与检验[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2003: 139-140.
- [13] 唐万兵, 蔡洁丹, 韦深, 等. 单采血小板与冷沉淀联合输注治疗急性大失血的疗效观察[J]. 临床输血与检验, 2009, 11(4):354-355.
- [14] 邹小杰, 徐震. 早产低体重儿凝血功能的监测及临床意义[J]. 浙江实用医学, 2008, 13(3):205-206.
- [15] 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.

(收稿日期:2011-12-24)