

不同胎龄早产儿凝血功能与颅内出血发生风险的关系

张彩宁, 吴 萍, 闫学爽, 王 丹, 肖娜娜

(保定市第二中心医院新生儿科, 河北 保定 072750)

[摘要]目的 分析不同胎龄早产儿出生 24 小时内凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(DD)水平与颅内出血发生风险的相关性。方法 选取 2018 年 1 月至 2023 年 1 月保定市第二中心医院收治的早产儿 132 例。根据出生时胎龄分为早期组、晚期组,根据早产儿是否出现颅内出血分为出血组和未出血组。收集早产儿一般资料及 24 小时内 PT、APTT、DD、FIB 水平,比较不同胎龄、有/无颅内出血早产儿 24 小时内 PT、APTT、DD、FIB 水平,分析影响颅内出血发生危险因素以及 PT、APTT、DD、FIB 与胎龄的相关性。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析各指标预测颅内出血的价值,计算曲线下面积(AUC)。结果 早期组早产儿出生体重小于晚期组($t=5.254, P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示,PT、APTT、DD 与胎龄为负相关,FIB 与胎龄为正相关($r=-0.674, -0.588, -0.509, 0.634, P<0.001$)。出血组的胎龄、出生体重、FIB 低于非出血组,PT、APTT、DD 水平均高于非出血组($t=145.99, 6.970, 2.738, 6.003, 5.418, 13.186, P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,胎龄($OR=1.406, 95\%CI: 1.135\sim 1.741$)、出生体重($OR=1.436, 95\%CI: 1.051\sim 1.961$)、FIB($OR=1.593, 95\%CI: 1.220\sim 2.080$)、PT($OR=1.430, 95\%CI: 1.115\sim 1.834$)、APTT($OR=1.319, 95\%CI: 1.071\sim 1.623$)、DD($OR=1.658, 95\%CI: 1.075\sim 2.557$)为影响早产儿发生颅内出血的危险因素($P<0.05$)。PT、APTT、DD、FIB 预测早产儿颅内出血的 AUC 分别为 0.750、0.774、0.798、0.884。结论 不同胎龄早产儿生后 24 小时内 PT、APTT、DD、FIB 水平不同,胎龄、出生体重、PT、APTT、DD 及 FIB 可为临床评估早产儿颅内出血的发生风险提供参考。

[关键词]胎龄;早产儿;出生 24h;凝血功能;颅内出血;发生风险

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.10.05

[中图分类号]R174.6

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)10-0027-06

Correlation between coagulation function of preterm infants in different gestational ages and the risk of intracranial hemorrhage

ZHANG Caining, WU Ping, YAN Xueshuang, WANG Dan, XIAO Nana

(Department of Neonatology, Baoding Second Central Hospital, Hebei Baoding 072750, China)

[Abstract] Objective To analyze the correlation between prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), D-Dimer (DD) levels and the risk of intracranial hemorrhage of preterm infants in different gestational ages within 24 hours. Methods A total of 132 premature infants admitted to Baoding Second Central Hospital from January 2018 to January 2023 were selected. They were divided into early preterm and late preterm groups based on gestational age at birth, and into hemorrhage and non-hemorrhage groups based on whether they experienced intracranial hemorrhage. General information and PT, APTT, DD, and FIB levels within 24 hours of birth were collected. The levels of PT, APTT, DD, and FIB within 24 hours were compared between preterm infants of different gestational ages and between those with and without intracranial hemorrhage. The risk factors for intracranial hemorrhage and the correlation between PT, APTT, DD, and FIB and gestational age were analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the predictive value of each indicator for intracranial hemorrhage, and the area under the curve (AUC) was calculated. Results The birth weight of preterm infants in the early preterm group was lower than that in the late preterm group ($t=5.254, P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that PT, APTT, and DD were negatively correlated with gestational age, while FIB was positively correlated ($r=-0.674, -0.588, -0.509$ and 0.634 , respectively, $P<0.001$). The gestational age, birth weight, and FIB in the hemorrhage group were lower than those in the non-hemorrhage group, while the levels of PT, APTT, and DD were higher than those in the non-hemorrhage group ($t=145.99, 6.970, 2.738, 6.003, 5.418$ and 13.186 , respectively, $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that gestational age ($OR=1.406, 95\%CI: 1.135-1.741$), birth weight ($OR=1.436, 95\%CI: 1.051-1.961$), FIB ($OR=1.593, 95\%CI: 1.220-2.080$), PT ($OR=1.430$,

[收稿日期]2023-12-26

[基金项目]保定市科技计划项目(2241ZF199)

[作者简介]张彩宁(1988—),女,主治医师,主要从事早产儿脑损伤研究。

[通讯作者]闫学爽,副主任医师。

95%CI:1.115-1.834),APTT ($OR=1.319, 95\%CI:1.071-1.623$),DD ($OR=1.658, 95\%CI:1.075-2.557$) were risk factors for intracranial hemorrhage in preterm infants ($P<0.05$).The AUCs of PT,APTT,DD,and FIB for predicting intracranial hemorrhage in preterm infants were 0.750,0.774,0.798,and 0.884,respectively. **Conclusion** PT,APTT,DD,and FIB levels within 24 hours of birth differ among preterm infants of different gestational ages.Gestational age,birth weight,PT,APTT,DD,and FIB can serve as clinical indicators for assessing the risk of ICH in preterm infants.

[Key words] gestational age;preterm infant;24 hours after birth;coagulation function;intracranial hemorrhage;risk factor

早产儿是指在孕 37 周以前出生的活产婴儿。研究表明,早产儿相比足月儿其器官发育不成熟,适应能力差,因此需要给予特殊照顾^[1]。颅内出血是新生儿常见的神经系统并发症之一,其发生与血液疾病、脑血管发育异常、外伤等因素导致脑血管破裂有关,是否能够及时发现并给与干预对患儿预后影响极大。早产儿由于肝功能和脑血管发育不成熟,其出生后颅内出血风险高于足月儿^[2]。因此,寻找合适的评估指标,早期预测颅内出血发生,给与及时干预,对提高早产儿生存及质量有十分重要意义。有研究发现颅内出血与凝血功能存在一定联系,凝血功能异常者颅内出血风险增高,且治疗难度大^[3]。早产儿凝血与纤溶系统功能不完善导致颅内出血倾向更高,猜测与凝血功能异常或存在潜在疾病有关^[4]。基于此,本研究通过分析不同胎龄早产儿出生 24h 内凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial prothrombin time,APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)、D-二聚体(D-dimer,DD)水平,探讨这些指标与颅内出血发生风险的相关性,为临床制定防治措施提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取本院 2018 年 1 月至 2023 年 1 月收治的 132 例早产儿。纳入标准:①临床资料完整,均在本院建立产检档案,符合《实用新生儿学》^[5]中有关早产儿诊断标准;②早产儿的监护人知情同意并自愿加入本研究;③孕产妇身体健康,无血液系统或免疫系统疾病、妊娠期高血压等疾病;④孕产妇在妊娠期间未服用影响凝血功能的药物。排除标准:①孕产妇有溶血、肝酶升高、血小板减少综合征;②胎盘机能不全、宫内生长受限合并感染的早产儿;③孕母有长期药物依赖史、酗酒史者。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

收集早产儿一般资料,包括性别、胎龄、出生体

重、分娩方式(剖宫产、顺产)、胎膜早破情况、胎盘早剥情况、颅内出血发生情况等。

1.2.2 PT、APTT、DD、FIB 检测

在出生后 24h 内,抽取新生儿静脉血液 3ml,离心处理分离血浆,使用 7000 型全自动凝血分析仪(日本 SYSMEXC 公司)检测 PT、APTT、DD、FIB 水平。

1.3 统计学方法

对比不同胎龄、有颅内出血与无颅内出血早产儿,24h 内 PT、APTT、DD、FIB 水平,分析 PT、APTT、DD、FIB 与胎龄相关性,探究影响早产儿颅内出血发生相关因素。本研究采用 SPSS 20.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较行 t 检验,多组间使用方差检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 PT、APTT、DD、FIB 与胎龄的关系,使用多因素 logistic 回归分析颅内出血发生危险因素,受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析各指标预测颅内出血的价值,计算曲线下面积(area under the curve,AUC),均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 早产儿胎龄及颅内出血发生情况

132 例早产儿根据分娩胎龄分为早期组(胎龄 $26 \sim 33^{+6}$, 28.95 ± 0.54 周)、晚期组(胎龄 $34 \sim 36^{+6}$, 35.10 ± 0.22 周),分别为 46、86 例。132 例早产儿中,出现颅内出血的早产儿共 21 例(出血组),其中 18 例早产儿胎龄为 $26 \sim 33^{+6}$ 周,3 例早产儿胎龄为 $34 \sim 36^{+6}$ 周,未出血者 111 例(未出血组)。

2.2 早、晚期组早产儿的一般资料比较

早期组、晚期组早产儿性别、生产方式、胎膜早破、胎盘早剥比较,差异无统计学意义($P>0.05$),早期组出生体重小于晚期组($t=5.254, P<0.05$),见表 1。

2.3 早、晚期组早产儿的 PT、APTT、DD、FIB 水平

早期组 PT、APTT、DD 水平均高于晚期组,FIB 水平则低于晚期组($P<0.05$),见表 2。

表 1 各组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s, n$)

Table 1 Comparison of general information among groups ($\bar{x} \pm s, n$)

组别	性别(男/女)	出生体重(kg)	生产方式		胎膜早破		胎盘早剥	
			剖宫产	顺产	是	否	是	否
早期组	25/21	1.33±0.27	38	8	13	33	5	41
晚期组	47/39	1.82±0.60	69	17	20	66	6	80
t/χ^2	0.001	5.254	0.110		0.400		0.594	
P	0.973	<0.001	0.739		0.526		0.440	

表 2 早期组、晚期组 PT、APTT、DD、FIB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of PT, APTT, DD, and FIB levels between the early preterm group and the late preterm group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT(s)	APTT(s)	DD(mg/L)	FIB(g/L)
早期组	46	16.12±3.77	62.64±5.40	0.96±0.31	1.92±0.31
晚期组	86	13.56±3.58	55.33±5.14	0.70±0.33	2.46±0.54
t		3.842	7.649	4.403	6.247
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 PT、APTT、DD、FIB 与胎龄相关性分析

Pearson 相关性分析显示,PT、APTT、DD 与胎龄之间为负相关性,FIB 与胎龄之间为正相关性($r=-0.674$ 、 -0.588 、 -0.509 、 0.634 , $P<0.001$),见表 3 及图 1。

2.5 出血与未出血组的临床资料比较

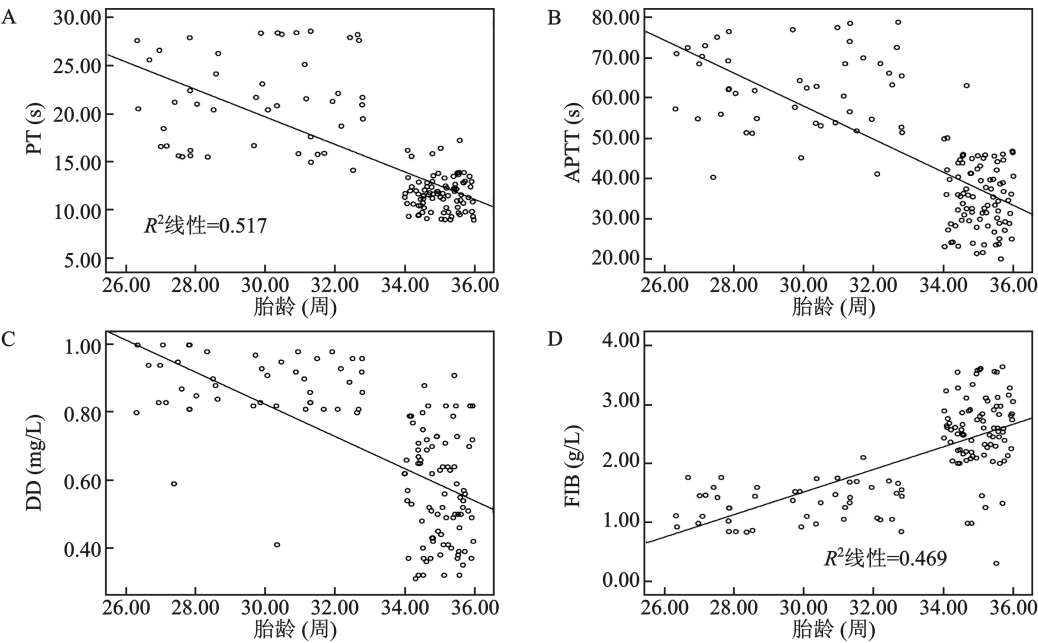
出血组早产儿胎龄、出生体重、FIB 低于非出血组,PT、APTT、DD 水平均高于非出血组($t=145.99$ 、 6.970 、 2.738 、 6.003 、 5.418 、 13.186 , $P<0.05$),两组性别、生产方式、胎膜早破、胎盘早剥比

较无显著差异($P>0.05$),见表 4。

表 3 PT、APTT、DD、FIB 与胎龄相关性分析

Table 3 Correlation analysis between PT, APTT, DD, FIB and gestational age

因素	胎龄	
	r	P
FIB(g/L)	0.634	<0.001
PT(s)	-0.674	<0.001
APTT(s)	-0.588	<0.001
DD(mg/L)	-0.509	<0.001



注:图 A 为 PT 与胎龄相关性散点图;图 B 为 APTT 与胎龄相关性散点图;图 C 为 DD 与胎龄相关性散点图;图 D 为 FIB 与胎龄相关性散点图。

图 1 PT、APTT、DD、FIB 与胎龄相关性散点图

Fig.1 Scatter plot of correlation between PT, APTT, DD, FIB and gestational age

表 4 出血与未出血组的临床资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$ Table 4 Comparison of clinical data between the hemorrhage group and the non-hemorrhage group $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

临床资料	出血组(n=21)	未出血组(n=111)	t/χ^2	P
性别			0.068	0.794
男	12	60		
女	9	51		
生产方式			3.269	0.070
剖宫产	20	87		
顺产	1	24		
胎膜早破			0.018	0.890
是	5	28		
否	16	83		
胎盘早剥			1.158	0.281
是	3	8		
否	18	103		
胎龄(周)	26.80±0.36	34.12±0.17	145.99	<0.001
出生体重(kg)	1.01±0.21	1.77±0.49	6.970	<0.001
PT(s)	16.22±3.59	14.11±3.17	2.738	0.007
APTT(s)	78.48±5.71	70.91±5.22	6.003	<0.001
DD(mg/L)	0.97±0.22	0.75±0.16	5.418	<0.001
FIB(g/L)	2.67±0.27	2.19±0.12	13.186	<0.001

2.6 影响早产儿颅内出血发生危险因素分析

选取差异性比较有意义因素,即胎龄、出生体重、FIB、PT、APTT、DD,作为自变量,以颅内出的发生为因变量($y=0,1$),进行 Logistic 回归分析,结果显示:胎龄($OR=1.406, 95\%CI:1.135 \sim 1.741$)、出生体重($OR=1.436, 95\%CI:1.051 \sim 1.961$)、FIB

($OR=1.593, 95\%CI:1.220 \sim 2.080$)、PT($OR=1.430, 95\%CI:1.115 \sim 1.834$)、APTT($OR=1.319, 95\%CI:1.071 \sim 1.623$)、DD($OR=1.658, 95\%CI:1.075 \sim 2.557$)为影响早产儿发生颅内出血危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 5 影响早产儿颅内出血发生危险因素 Logistic 回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of risk factors affecting the occurrence of intracranial hemorrhage in preterm infants

因素	回归系数	标准误	瓦德尔	P	$OR(95\%CI)$
胎龄(周)	0.341	0.109	5.430	0.001	1.406(1.135~1.741)
出生体重(kg)	0.362	0.159	7.092	<0.001	1.436(1.051~1.961)
FIB(g/L)	0.466	0.136	10.219	<0.001	1.593(1.220~2.080)
PT(s)	0.358	0.127	7.103	<0.001	1.430(1.115~1.834)
APTT(s)	0.277	0.106	8.026	<0.001	1.319(1.071~1.623)
DD(mg/L)	0.506	0.221	9.692	<0.001	1.658(1.075~2.557)

2.7 ROC 曲线分析各指标预测早产儿颅内出血的价值

ROC 曲线分析结果显示,PT、APTT、DD、FIB

预测早产儿颅内出血的 AUC 分别为 0.750、0.774、0.798、0.884,提示各指标均有一定预测价值,见表 6。

表 6 各指标预测早产儿颅内出血的 ROC 曲线分析
Table 6 ROC curve analysis of various indicators
predicting intracranial hemorrhage in preterm infants

因素	截断值	AUC	P
胎龄(周)	≤28.54	0.501	<0.001
出生体重(kg)	≤1.25	0.617	<0.001
PT(s)	≥16.01	0.750	<0.001
APTT(s)	≥75.19	0.774	<0.001
DD(mg/L)	≥0.90	0.798	<0.001
FIB(g/L)	≥2.48	0.884	<0.001

3 讨论

3.1 新生儿凝血系统发育与颅内出血风险

新生儿出生后,随日龄增加,凝血系统逐渐发育成熟,此前凝血系统多处于低活性状态^[6-7]。脑血管壁的内皮层由单层细胞排列组成,在凝血系统失衡后血流动力学发生改变,易引发颅内出血,特别是早产儿。早产儿颅内出血发生率高于足月新生儿^[8-9]。了解颅内出血发生风险相关因素,对早期诊疗有重要意义。

3.2 胎龄与凝血指标的相关性

本研究发现 15.91%早产儿发生颅内出血,不同胎龄早产儿出生后 24h 内 PT、APTT、DD、FIB 水平存在明显差异。相较于晚期组早产儿,早期组早产儿 PT、APTT、DD 水平更高,FIB 水平更低。PT、APTT、DD、FIB 水平与胎龄存在相关性,表明早产胎儿可能存在凝血功能异常,且胎龄越小,凝血指标异常越明显,这与王霞等^[10-11]研究结果类似,即早产儿凝血功能随着胎龄增长逐渐成熟。PT 是反应人体外源性凝血途径指标,其延长说明机体外源性凝血途径可能出现障碍^[12]。APTT 在临床中多用于反映内源性凝血途径的功能是否正常,一旦机体出现凝血因子缺乏的情况,APTT 值延长。APTT 与机体凝血因子缺乏程度密切呈正相关关系。DD 是一种特异性纤溶标志物^[13]。FIB 是一种重要的凝血因子,当机体血液粘稠程度增加,FIB 值也随之增高,也说明红细胞和血小板的聚集性增加,其水平降低说明凝血功能降低,不利于出血控制^[14]。

3.3 胎龄、出生体重及凝血功能对早产儿颅内出血风险的影响

研究结果发现,出血组的患儿在胎龄、出生体重、FIB 水平均低于非出血组,PT、APTT、DD 水平均高于非出血组。胎龄、出生体重、FIB、PT、APTT、DD 水平可能为影响早产儿颅内出血的危险因素。PT、APTT、DD、FIB 水平异常或可导致颅内脑出血发生,且胎龄越小、体重越轻者其颅内出血发生可能性也越高,这和叶琴^[15]研究结果相似。也有学者发现,PT 延长、DD 水平升高分别与颅内出血发生及严重程度有关,颅内出血发生后,凝血酶被激活,局部血液凝固,纤溶系统出现异常进而导致 DD 水平呈现升高趋势^[16-17]。结合胎龄分析,胎龄小早产儿易出现缺氧性缺血进而引发颅内出血,而缺氧越严重者机体凝血状态也更差,并伴有炎症反应存在,表现为 APTT 显著延长^[18-19]。既往研究表明,早产儿凝血功能降低,而胎龄越小者影响越大,此类患儿 FIB 含有较多碳水化合物,降低 FIB 对凝血酶敏感度下降,进而阻碍了 FIB 的转化,导致 PT 及 APTT 延长^[20-21]。本研究中 26~33⁺6 周早产儿占 13.64%,34~36⁺6 周早产儿占 2.27%,26~33⁺6 周早产儿出血风险更高,与上述研究结果类似。

综上所述,我们认为不同胎龄早产儿出生 24h 内 PT、APTT、DD、FIB 表达水平不同,通过评估胎龄、出生体重、PT、APTT、DD 及 FIB,可为临床评估早产儿颅内出血的发生风险提供重要的参考信息。在临床实践中,对于胎龄较小的早产儿应密切监测 PT、APTT、DD、FIB,及时采取干预措施以降低颅内出血的发生风险,提高早产儿生存质量。但本研究为单中心研究,早产儿数量少,可能无法精确、充分反映不同胎龄与凝血功能指标之间的关系,从而影响结果的可靠性,后期需扩大样本量,更准确探究 PT、APTT、DD、FIB 与颅内出血发生风险的相关性。

[参考文献]

[1]Coste T, Vincent-Delorme C, Stichelbout M, et al. COL4A1/COL4A2 and inherited platelet disorder gene variants in fetuses showing intracranial hemorrhage[J]. Prenat Diagn,2022,42(5):601-610.

- [2]Monteagudo A.Intracranial hemorrhage[J].Am J Obstet Gynecol,2020,223(6):B34-B37.
- [3]Bussel J B,Vander Haar E L,Berkowitz R L.New developments in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia[J].Am J Obstet Gynecol,2021,225(2):120-127.
- [4]王珊,史晓琳,高颖,等.血管阻力及子宫动脉血流参数预测妊娠期高血压疾病围产儿不良结局的效能分析[J].中国妇幼健康研究,2024,35(7):50-54.
- [5]邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2019:57-1070.
- [6]Demirel G,Yılmaz A,Vatansever B,et al.Is high platelet distribution width in the first hours of life can predict hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm newborns? [J].J Matern Fetal Neonatal Med,2020,33(12):2049-2053.
- [7]李展莉,薛茹,王玮,等.不足 32 周早产儿颅内出血的临床分析[J].中国妇幼健康研究,2022,33(4):82-86.
- [8]Youghbaré I,Lang S,Yang H,et al.Maternal anti-platelet β_3 integrins impair angiogenesis and cause intracranial hemorrhage[J].J Clin Invest,2015,125(4):1545-1556.
- [9]Adiego B,Martínez-Ten P,Bermejo C,et al.Fetal intracranial hemorrhage.Prenatal diagnosis and postnatal outcomes[J].J Matern Fetal Neonatal Med,2019,32(1):21-30.
- [10]Shaaban H A,Safwat N.Mean platelet volume in preterm;a predictor of early onset neonatal sepsis[J].J Matern Fetal Neonatal Med,2020,33(2):206-211.
- [11]王霞,刘婷,刘哲,等.基于多中心新生儿头颅 MRI 研究分娩方式对颅内出血发病风险的影响[J].磁共振成像,2019,10(2):121-125.
- [12]Chen C Y,Essien M D,Johnson A J,et al.Use of mean platelet volume in the assessment of intrauterine infection in newborns with combined thrombocytopenia and leukopenia at birth[J].J Matern Fetal Neonatal Med,2021,34(3):346-352.
- [13]闫学爽,肖娜娜,陈源,等.不同胎龄早产儿颅内出血 PT,APTT,DD,FIB 水平与颅内出血的相关性研究[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(7):1221-1224.
- [14]李展莉,薛茹,王玮,等.不足 32 周早产儿颅内出血的临床分析[J].中国妇幼健康研究,2022,33(4):82-86.
- [15]叶琴.颅内出血早产儿的临床特征及其危险因素分析[J].中国临床医生杂志,2022,50(2):227-229.
- [16]赵颖,田秀英,张婉嫔.极低出生体质量早产儿脑室内出血相关因素分析[J].天津医药,2021,49(6):608-612.
- [17]陈丹,陈丽萍,包蕾.中早期早产儿生后早期凝血功能异常的危险因素及结局分析[J].重庆医科大学学报,2021,46(9):1095-1099.
- [18]Tan A P,Svrckova P,Cowan F,et al.Intracranial hemorrhage in neonates:a review of etiologies,patterns and predicted clinical outcomes[J].Eur J Paediatr Neurol,2018,22(4):690-717.
- [19]Gedik Özköse Z,Oğlak S C,Bestel A,et al.Fetal intracranial hemorrhage: prenatal sonographic diagnosis criteria and postnatal outcomes[J].J Turk Ger Gynecol Assoc,2022,23(4):268-274.
- [20]冯安丽,李亚玲,唐帆,等.决策树和 logistic 回归构建早产儿颅内出血预测模型的比较研究[J].护士进修杂志,2023,38(15):1345-1349.
- [21]Romoli M,Giannandrea D,Zini A.Fibrinogen depletion and intracerebral hemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke:a meta-analysis[J].Neurol Sci,2022,43(2):1127-1134.

[专业责任编辑:李小权]

[中文编辑:向婉婉;英文编辑:方 柳]