

· 临床研究 ·

凝血六项联合检测预测早产儿颅内出血临床价值

陈智, 李明, 葛中玲

安徽省妇幼保健院东区新生儿科, 安徽 合肥 230000

摘要: **目的** 探讨早产儿凝血六项联合检测预测颅内出血的预测价值。**方法** 选取2017年10月至2019年10月收治的早产儿100例作为早产组,根据胎龄分为早期早产组(28周 \leq 胎龄 $<$ 34周)32例和晚期早产组(34周 \leq 胎龄 $<$ 37周)68例;选取同期收治的足月新生儿100例作为对照组。检测所有入组新生儿的活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比率(INR)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、D二聚体(D-D)水平,分析早产儿颅内出血情况,以及早产儿凝血功能对颅内出血的预测价值。**结果** 早产组血清FIB低于对照组,D-D、PT、TT、APTT、INR均高于对照组($P < 0.01$)。早期早产儿血清FIB低于晚期早产儿,D-D、PT、TT、APTT、INR均高于晚期早产儿($P < 0.05, P < 0.01$)。早产儿颅内出血率为16.00%,早期早产儿颅内出血率高于晚期早产儿(34.38% vs 7.35%, $\chi^2 = 11.822, P < 0.01$)。颅内出血组早产儿的血清FIB低于颅内未出血组,D-D、PT、TT、APTT、INR均高于颅内未出血组($P < 0.05$)。ROC曲线显示,血清FIB、D-D、PT、TT、APTT、INR联合检测诊断早产儿颅内出血的曲线下面积(AUC = 0.892)高于六者单独检测(AUC = 0.652 ~ 0.746)。**结论** 早产儿凝血功能下降,胎龄越小影响越大;凝血六项联合检测对早产儿颅内出血有较高预测价值。

关键词: 颅内出血; 活化部分凝血活酶时间; 纤维蛋白原; 凝血酶原时间; D-二聚体; 早产儿; 预测

中图分类号: R 722.6 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)08-1101-04

Clinical value of six items of blood coagulation in predicting intracranial hemorrhage in premature infants

CHEN Zhi, LI Ming, GE Zhong-ling

Department of Neonatology, Eastern District of Anhui Maternal and Child Health Hospital, Hefei, Anhui 230000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical value of six items of blood coagulation in predicting intracranial hemorrhage in premature infants. **Methods** A total of 100 premature infants who were admitted to the hospital from October 2017 to October 2019 were enrolled as preterm group. According to different gestational ages, they were divided into early premature group (32 cases, 28 weeks \leq gestational age $<$ 34 weeks) and late premature group (68 cases, 34 weeks \leq gestational age $<$ 37 weeks). A total of 100 full-term neonates who were admitted in the same period were enrolled as control group. Activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), fibrinogen (FIB), thromboplastin time (TT) and D dimer (D-D) level of all infants were detected. The intracranial hemorrhage and the predictive value of coagulation function in intracranial hemorrhage were analyzed. **Results** Serum FIB in preterm group was lower, while D-D, PT, TT, APTT and INR were higher than those in control group ($P < 0.01$). The serum FIB in early premature group was lower, while D-D, PT, TT, APTT and INR were higher than those in late premature group ($P < 0.05, P < 0.01$). The rate of intracranial hemorrhage in preterm infants was 16.00%, and the rate of intracranial hemorrhage in early preterm infants was higher than that in late preterm infants (34.38% vs 7.35%, $\chi^2 = 11.822, P < 0.01$). The serum FIB in intracranial hemorrhage group was lower, while D-D, PT, TT, APTT and INR were higher than those in intracranial non-hemorrhage group ($P < 0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve (AUC = 0.892) of the combined detection of serum FIB, D-D, PT, TT, APTT, and INR in the diagnosis of intracranial hemorrhage in preterm infants was higher than that of the six individual detections (AUC = 0.652 - 0.746). **Conclusions** The coagulation function of premature infants is declined. The younger the gestational age, the greater the influences. The combination of APTT, PT, INR, FIB, TT and D-D is of relatively higher predictive value in intracranial hemorrhage of premature infants.

Key words: Intracranial hemorrhage; Activated partial thromboplastin time; Fibrinogen; Prothrombin time; D-dimer; Premature infant; Prediction

颅内出血是新生儿一种常见疾病,严重威胁围生期新生儿的健康^[1]。重度颅内出血新生儿的病死率高达 20%,而幸存的新生儿多数存在神经系统后遗症^[2-3]。有研究指出,胎儿的胎龄与颅内出血联系密切,早产儿脑部血管、平滑肌发育尚不完全,对血流的抵抗力较弱,更容易出现颅内出血^[4-6]。目前,新生儿颅内出血诊断的金标准是参考影像学检查结果,但是颅内出血早期临床表现不明显,因此,如何对新生儿颅内出血进行及时诊断仍是关键^[7-8]。凝血功能低下属于早产儿常见并发症,同时也是导致颅内出血的原因之一^[9]。本研究探讨凝血六项联合检测预测早产儿颅内出血临床价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 10 月至 2019 年 10 月收治的早产儿 100 例作为早产组,男 59 例,女 41 例;胎龄 28 ~ 36 (34.24 ± 1.12) 周;分娩方式:顺产 39 例,剖宫产 61 例。将早产组分为两个亚组,早期早产组(28 周 ≤ 胎龄 < 34 周)32 例和晚期早产组(34 周 ≤ 胎龄 < 37 周)68 例。选取同期足月健康新生儿 100 例作为对照组,男 56 例,女 44 例;胎龄 37 ~ 40(39.11 ± 2.18) 周;分娩方式:顺产 51 例,剖宫产 49 例;早产组和对照组性别、分娩方式比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)单胎,且胎龄 < 37 周;(2)经医院伦理委员会审批,新生儿家属签署知情同意书。排除标准:(1)合并宫内窘迫史;(2)合并先天心脏病;(3)合并精神疾病;(4)合并重症感染、败血症、DIC、肝炎;(5)生产前孕妇曾服用影响凝血、纤溶药物。

1.3 诊断标准 颅内出血评估标准:符合《儿科学》(第九版)新生儿颅内出血的诊断标准^[10],主要依据头颅超声、CT 结果进行诊断,一般分为脑室内-脑室周围、硬膜下、脑实质、小脑、蛛网膜下腔出血。早产

组根据入院后预后情况,分为颅脑出血组(16 例)、颅脑未出血组(84 例)。

1.4 检验方法 两组新生儿均在入院当天抽股静脉血 2.5 ml,均使用 BD 真空采血管,3 000 r/min 离心,持续 5 min。采用日本 Sysmes CA6000 全自动凝血分析仪以及配套试剂盒检测活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比率(INR)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、D 二聚体(D-D)水平,全部检测在 2 h 内完成。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件处理数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料用(%)表示,采用 χ^2 检验,诊断效能的评估采用 ROC 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组凝血六项检测结果比较 早产组血清 FIB 低于对照组,D-D、PT、TT、APTT、INR 均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 不同胎龄早产儿凝血六项检测结果比较 早期早产儿血清 FIB 低于晚期早产儿,D-D、PT、TT、APTT、INR 均高于晚期早产儿,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

2.3 早产儿颅内出血与凝血六项检查结果的关系 100 例早产儿颅内出血 16 例(16.00%),其中,32 例早期早产儿颅内出血 11 例(34.38%),68 例晚期早产儿颅内出血 5 例(7.35%),两组颅内出血率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 11.822, P = 0.001$)。颅内出血组早产儿的血清 FIB 低于颅内未出血组,D-D、PT、TT、APTT、INR 均高于颅内未出血组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 凝血六项检查对早产儿颅内出血的预测价值 ROC 曲线分析显示,血清 FIB、D-D、PT、TT、APTT、INR 联合检测诊断早产儿颅内出血曲线下面积(AUC)高于六者单独检测。见表 3、图 1。

表 1 两组凝血六项检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FIB(g/L)	D-D(μ g/L)	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	INR
早产组	100	2.21 ± 0.54	1.82 ± 0.64	14.84 ± 1.38	21.71 ± 1.44	56.91 ± 5.88	1.54 ± 0.24
对照组	100	2.47 ± 0.58	1.41 ± 0.42	12.86 ± 1.58	21.12 ± 1.43	48.77 ± 4.26	1.18 ± 0.19
t 值		3.281	5.356	9.438	2.907	11.211	11.761
P 值		0.001	0.000	0.000	0.004	0.000	0.000

表 2 不同胎龄早产儿凝血六项检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FIB(g/L)	D-D(μ g/L)	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	INR
早期早产儿	32	2.14 ± 0.39	1.98 ± 0.32	15.07 ± 0.57	21.87 ± 0.54	57.51 ± 2.62	1.59 ± 0.08
晚期早产儿	68	2.39 ± 0.58	1.76 ± 0.29	14.64 ± 0.69	21.54 ± 0.62	56.28 ± 2.87	1.51 ± 0.09
t 值		2.211	3.423	3.065	2.853	2.054	4.291
P 值		0.029	0.001	0.003	0.011	0.043	0.000

表 3 早产儿颅内出血与凝血六项检查结果的关系

组别	例数	FIB(g/L)	D-D($\mu\text{g/L}$)	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	INR
颅内出血组	16	2.08 \pm 0.35	2.06 \pm 0.24	15.12 \pm 0.31	22.01 \pm 0.37	58.09 \pm 0.81	1.62 \pm 0.03
颅内未出血组	84	2.37 \pm 0.54	1.81 \pm 0.37	14.74 \pm 0.73	21.62 \pm 0.71	56.64 \pm 2.87	1.54 \pm 0.12
t 值		2.062	2.595	2.041	2.136	1.998	2.641
P 值		0.042	0.011	0.044	0.035	0.049	0.010

表 4 凝血六项检查对早产儿颅内出血的预测价值

血清指标	预测界值	AUC	特异度(%)	敏感度(%)
FIB	2.21 g/L	0.652	53.6	76.8
D-D	1.96 $\mu\text{g/L}$	0.730	62.3	83.8
PT	15.01 s	0.746	64.3	85.0
TT	21.84 s	0.604	48.9	71.9
APTT	57.63 s	0.663	56.3	76.2
INR	1.59	0.696	60.0	79.2
六项联合	-	0.892	80.7	97.8

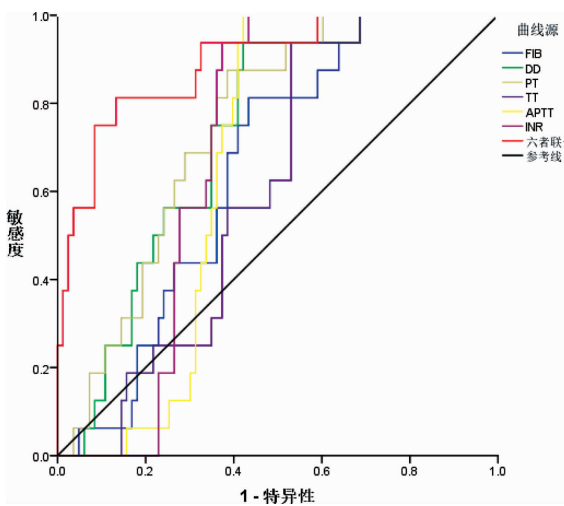


图 1 凝血六项检查预测早产儿颅内出血的 ROC 曲线

3 讨论

早产儿因自身功能发育尚不完全,是多种疾病的高危高发人群,颅内出血是其中最严重的一种,对患儿的大脑产生不可逆转的影响^[11-12]。目前,早产儿颅内出血尚未有有效的治疗策略,对新生儿尤其是早产儿颅内出血的早期诊断和预防仍是临床干预的重点^[13]。早产儿颅内出血的发生涉及多个危险因素,主要包括母体、围生期护理、胎儿自身发育方面,如生产过程中出现胎膜早破、感染、胎龄小、出生体重低、合并窒息史、凝血功能持续低下都会增加新生儿颅内出血的发病率^[14-15]。本研究讨论了凝血六项 FIB、D-D、PT、TT、APTT、INR 与早产儿颅内出血之间的关系。

FIB 是一种二聚体球蛋白,作为凝血因子直接参与凝血过程,与凝血酶的活性密不可分,其浓度升高提示机体血液呈高凝状态^[16]。高亮等^[17]的研究显示,早产儿 FIB 水平降低提示出现颅内出血的风险升高。本研究中,早产组的 FIB 水平低于对照组,且随

着胎龄减小,早产儿的 FIB 水平进一步降低,颅内出血的早产儿 FIB 水平低于未出血组,推测可能是由于早产儿自身肝脏、酶系统发育尚不完全,缺乏维生素 K 和凝血因子,凝血功能低下,其体内 FIB 水平较低导致了血液呈高凝状态,此状态下容易释放组织因子促进凝血,而早产儿脑部血管脆弱,更易诱发颅内出血。D-D 是纤溶酶水解交联纤维蛋白产生的特异性产物,血管内出现纤维溶解或凝血功能障碍的患者 D-D 水平会有不同程度的升高^[18]。刘巍巍等^[19]显示,血液持续高凝状态会提升新生儿体内纤溶活性代偿性,而 D-D、PT、APTT 水平提升与新生儿凝血功能异常密不可分。本研究中,早产组的 D-D、PT、TT、APTT、INR 均高于对照组,且随着胎龄减小,早产儿的 D-D、PT、TT、APTT、INR 进一步升高,颅内出血的早产儿 D-D、PT、TT、APTT、INR 高于未出血组,也表明早产儿胎龄越小,肝脏和酶系统发育越不完全,其凝血功能整体水平越低,血液高凝状态、纤溶活性代偿越严重,加上脑部血管的脆弱,会增加其颅内出血的可能性。

血清 FIB、D-D、PT、TT、APTT、INR 联合检测诊断早产儿颅内出血的 AUC 高于六项单独检测,说明凝血六项联合检测可以对早产儿颅内出血提供较为准确的预测。本文与朱韵倩等^[20]研究结果一致。

综上所述,胎龄 < 34 周的早产儿凝血功能下降更严重,发生颅内出血的概率更高;早产儿凝血六项联合检测对预测颅内出血有一定预测价值。本研究不足之处在于选取的样本来自同一地区,有待进行大范围、大样本的深入研究,进一步核实结论。

参考文献

- [1] Shipley L, Gyorkos T, Dorling J, et al. Risk of severe intraventricular hemorrhage in the first week of life in preterm infants transported before 72 hours of age[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2019, 20(7): 638 - 644.
- [2] Pai VV, Carmichael SL, Kan PY, et al. Maternal body mass index and risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants[J]. *Pediatr Res*, 2018, 83(6): 1146.
- [3] Morsing E, Maršál K, Ley D. Reduced prevalence of severe intraventricular hemorrhage in very preterm infants delivered after maternal preeclampsia[J]. *Neonatology*, 2018, 114(3): 205 - 211.

- [2] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010 [J]. CA: A Cancer J Clin, 2010, 60(5): 277-300.
- [3] Stanley RJ, Koslin DB, Lee JKT, et al. Computed body tomography [M]. New York: Raven Press, 1989.
- [4] Ishigami K, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Diagnostic value of the delayed phase image for Iso-attenuating pancreatic carcinomas in the pancreatic parenchymal phase on multidetector computed tomography [J]. Eur J Radiol, 2009, 69(1): 139-146.
- [5] 梁亮, 曾蒙苏. 胰腺癌 CT 和 MRI 诊断、分期及可切除性判断的进展 [J]. 现代实用医学, 2017, 29(5): 563-565.
- [6] Yoon SH, Lee JM, Cho JY, et al. Small (≤ 20 mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with Multiphase multidetector CT [J]. Radiology, 2011, 259(2): 442-452.
- [7] 张军, 邓克学, 方为, 等. 小胰腺癌的 CT 强化方式与细胞分化的相关性分析 [J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(7): 871-872.
- [8] 陈新荣, 陈九如, 主编. 消化系统影像学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2010: 991-999.
- [9] 郑宏, 梁宗辉. 胰腺癌可切除性的多层螺旋 CT 诊断进展 [J]. CT 理论与应用研究, 2014, 23(2): 337-345.
- [10] Tian H, Mori H, Matsumoto S, et al. Extrapaneatic neural plexus invasion by carcinomas of the pancreatic head region: evaluation using thin-section helical CT [J]. Radiat Med, 2007, 25(4): 141-147.
- [11] 赵琼慧, 张小明, 曾南林, 等. 尸体标本腹腔神经节的 CT 解剖 [J]. 中华放射学杂志, 2005, 39(3): 317-319.
- [12] Zhang XM, Zhao QH, Zeng NL, et al. The celiac ganglia: anatomic study using MRI in cadavers [J]. AJR Am J Roentgenol, 2006, 186(6): 1520-1523.
- [13] Mochizuki K, Gabata T, Kozaka K, et al. MDCT findings of extrapancreatic nerve plexus invasion by pancreas head carcinoma: correlation with en bloc pathological specimens and diagnostic accuracy [J]. Eur Radiol, 2010, 20(7): 1757-1767.
- [14] Zuo HD, Tang W, Zhang XM, et al. CT and MR imaging patterns for pancreatic carcinoma invading the extrapancreatic neural plexus (Part II): Imaging of pancreatic carcinoma nerve invasion [J]. World J Radiol, 2012, 4(1): 13-20.
- [15] 唐伟, 赵琼慧, 梁宗辉, 等. 胰腺癌胰外神经侵犯的 CT 诊断 [J]. 中国医学计算机成像杂志, 2011, 17(4): 327-331.
- [16] Sahani DV, Shah ZK, Catalano OA, et al. Radiology of pancreatic adenocarcinoma: current status of imaging [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(1): 23-33.
- [17] Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement [J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(7): 1727-1733.
- [18] Xu J, Liang ZH, Hao SJ, et al. Pancreatic adenocarcinoma: dynamic 64-slice helical CT with perfusion imaging [J]. Abdom Imaging, 2009, 34(6): 759-766.
- [19] Klauss M, Stiller W, Fritz F, et al. Computed tomography perfusion analysis of pancreatic carcinoma [J]. J Comput Assist Tomogr, 2012, 36(2): 237-242.
- [20] D'Onofrio M, Gallotti A, Mantovani W, et al. Perfusion CT can predict tumoral grading of pancreatic adenocarcinoma [J]. Eur J Radiol, 2013, 82(2): 227-233.

收稿日期: 2020-01-15 修回日期: 2020-02-16 编辑: 王宇

(上接第 1103 页)

- [4] 唐思, 高喜容, 吴运芹. 早产儿颅内出血的危险因素及预防进展 [J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2020(1): 65-68.
- [5] 郁春, 吴明赴, 符明凤, 等. 早产儿颅内出血的高危因素及临床结局 [J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(12): 1486-1490.
- [6] 张靖, 张义堂. 超声与 MSCT 诊断早产儿颅内出血的临床分析 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2019, 17(3): 53-55, 74.
- [7] 刘凤, 黄泰, 吴明赴. 早产儿颅内出血的相关因素分析及临床结局 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(4): 835-837.
- [8] 程光清, 张森山, 付扬喜, 等. 影响早产儿出生时凝血功能的高危因素分析 [J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2020(1): 33-36.
- [9] 张昊, 王天成. 132 例不同胎龄新生儿出生第 1 天凝血功能的检测分析 [J]. 川北医学院学报, 2018, 33(6): 913-915.
- [10] 王卫平, 孙崑, 常立文. 儿科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 86.
- [11] 郗学敏, 郝亚平, 霍耀芳, 等. 早产儿颅内出血相关因素分析及神经节苷脂钠治疗疗效 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(12): 138-139.
- [12] Lago Leal V, Pamplona Bueno L, Cabanillas Vilaplana L, et al. Effect of milking maneuver in preterm infants: a randomized controlled trial [J]. Fetal Diagn Ther, 2019, 45(1): 57-61.
- [13] 马晓利, 余瑜, 宋金枝, 等. 早产儿早期心功能及脑血流变化与颅内出血关系的研究 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(18): 4300-4304.
- [14] 李韶铭, 郁万江. 磁共振表面弥散系数对早产儿颅内出血早期诊断的价值 [J]. 医学影像学杂志, 2018, 28(12): 2082-2085.
- [15] 梁如佳, 刘芳, 付晶, 等. 早产儿颅内出血 592 例高危因素分析 [J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(2): 46-49.
- [16] 林宁, 姚国权, 李军, 等. D-二聚体与颅脑损伤后进展性出血性损伤的关系研究 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(7): 1123-1126.
- [17] 高亮, 林新祝, 吴倩倩, 等. 不同胎龄早产儿凝血功能及出血性疾病的临床研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(2): 120-124.
- [18] 陈小鹏, 郑英, 张杨, 等. 不同胎龄早产儿早期凝血指标的变化及其临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(10): 1927-1930.
- [19] 刘巍巍, 焦颖, 邹丽颖, 等. 败血症治疗时加用小剂量肝素对早产儿凝血指标及治疗效果的观察 [J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(8): 756-759.
- [20] 朱韵倩, 刘珍, 王晓明. 白细胞介素-6 水平与凝血系统及早产儿颅内出血的相关性研究 [J]. 山西医药杂志, 2019, 48(5): 546-548.

收稿日期: 2020-03-25 编辑: 王国品