

新生儿凝血危急值在临床实践中的应用 以及正常参考范围的调查分析*

白 静, 侯兴宁, 兰海琴 (宁夏医科大学总医院 医学实验中心, 银川 750004)

摘要:目的 探讨新生儿凝血危急值在临床实践中的应用及正常参考范围的调查, 对制定临床诊疗方案以及预防新生儿凝血疾病的应用价值。**方法** 收集2016年1月~6月宁夏医科大学总医院新生儿科凝血标本350例, 出生后6 h内检测血浆凝血功能指标(APTT, PT, TT及FIB);统计和分析所有与新生儿科电话联系后登记的信息完善的危急值病例, 调查发生危急值患儿的孕周、出生体重, 并分析各危急值项目比例、疾病分布、临床应答情况等。**结果** 新生儿凝血四项指标与成人及儿童比较以及新生儿早产组与足月组比较差异具有统计学意义($t=1.66\sim 2.66$, $P\leq 0.01$);另外严重患儿及早产/低出生体重儿发生危急值可能性较大, 各项危急值分布中APTT高值(32%)和FIB(29%)低值分布最多, 新生儿重症肺炎和黄疸是危急值暴发的危险因素;临床总体应答率占35%, “应答组”和“无应答组”两组患儿颅内/消化道出血确诊率差异无统计学意义($\chi^2=36.68/39$, $P>0.05$)。该单位拟制定的新生儿个性化危急值范围为:PT(≤ 8 s和 ≥ 30 s);APTT(≤ 20 s和 ≥ 90 s);FIB(≤ 0.6 g/L和 ≥ 10 g/L)。修改后“应答率”、临床医生重视度均较前有所提高, 减少了“假危急值”报告发生率。**结论** 新生儿凝血指标较成人及儿童均有较大差异, 建立适合新生儿凝血参数参考区间及定期对新生儿科凝血危急值临床资料进行总结, 有助于制定适合该单位的危急值标准, 进而提高临床综合诊疗水平。

关键词:新生儿;生物参考区间;危急值;凝血功能

中图分类号:R446.111 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)01-150-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.01.042

Critical Values of Neonatal Coagulation in Clinical Practice and the Investigation of Normal Reference Range

BAI Jing, HOU Xing-ning, LAN Hai-qin (Medical Experiment Center,
the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

Abstracts: Objective To investigate the critical value of neonatal coagulation and the normal reference range in clinical practice, and make Value of the formulation of clinical treatment programs and prevention of neonatal blood coagulation disorders. **Methods** Collected neonatal specimens of 350 cases from January to June 2016 in the General Hospital Ningxia Medical University, after birth with in 6h, the parameters of plasma coagulation: activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT) clotting time (TT) and fibrinogen (FIB). Made statistics and analysis of all critical information to improve the value of the cases after contact with the telephone registration of neonatology, and critical investigation occurred gestational age children value, birth weight, and critical analysis of the proportion of the value of the project, the distribution of the disease, clinical response and so on. **Results** Compared with adults and children, four indexes of coagulation levels of newborn were significantly different ($t=1.66\sim 2.66$, $P\leq 0.01$), as well as preterm group and term group; additional children with severe and premature birth or low weight occurs critical the possibility of greater value, and the distribution of high APTT and low FIB profile occurred in the most critical values, neonatal jaundice and severe pneumonia was a risk factor critical values outbreak. Overall clinical response rate was 33%, the “answer” and “non response group” in children with intracranial hemorrhage of digestive and tract, and the diagnosis rate of statistical results was no significance ($\chi^2=36.68/39$, $P>0.05$). The range of personal critical value of the newborn infant was intended to develop: PT(≤ 8 s and ≥ 30 s), APTT (≤ 20 s and ≥ 90 s) and FIB(≤ 0.6 g/L and ≥ 10 g/L). Revised “response rate”, clinicians have increased attention compared with the previous increase, reducing the false critical value report incidence. **Conclusion** The indicators of neonatal coagulation were different from the adults and children. For the establishment of neonatal blood coagulation parameters reference range, on a regular basis to summary on the clinical data of blood coagulation critical value, and contribute to the development of suitable critical value standard, and improve the clinical comprehensive diagnosis and treatment level.

Keywords: newborn; biological reference interval; critical value; coagulation function

临床上评估凝血功能最常用的指标为PT, 遗传性和获得性缺陷。新生儿时期凝血系统还处于一个不断完善成熟的过程, 凝血功能检查具有重

* 作者简介:白 静(1988-), 检验技师, 硕士研究生, 研究方向:临床检验诊断学, E-mail: 443595621@qq.com。

通讯作者:侯兴宁, 副主任技师, E-mail: houxingning@163.com, 共同第一作者。

要的临床意义^[1]。大量医学研究证明新生儿出血症等危及患儿生命的疾病与其凝血功能异常直接有关^[2,3]。另外新生儿凝血危急值因其特殊的生理特点,各项指标较其他年龄阶段均有较大差异,故目前危急值项目以及界值设定尚无统一的标准^[4]。本研究通过系统回顾的方法,检测及分析我院住院治疗的350例新生儿凝血危急值项目及其参考范围,从新生儿科临床实践应用角度对危急值报告进行较为深度的分析报道。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2016年1月~6月在本院出生后住院的新生儿350例,日龄1~28天,其中男性170例,女性180例;足月儿220例,早产儿130例。另外选取成人对照组和儿童对照组各100例,来自同期正常健康体检者,无既往出血、血栓性疾病等。并且统计2016年1月~6月宁夏医科大学总医院所有与新生儿科电话联系后登记的信息完善的危急值病例,即在检验系统(LIS)中出现警示危急值的结果,共350例患儿260项危急值。分别记录危急值报告项目、临床应答情况,以及患儿孕周、产重等。同时通过排查病例结果,排除新生儿血友病家族史3例、母亲有肝脏功能疾病12例以及孕期使用过肝素等凝血功能药物的10例,共计25例不符合危急值调查结果的病例以及15例

危急值,余下325例患儿245例危急值进行统计分析。

1.2 试剂和仪器 所有凝血指标试剂PT,APTT,FIB和TT来自于德国西门子(siemens),均在有效期内,质控在控,质控和试剂复溶均按照说明书。仪器为日本希森美康全自动凝血分析仪(SYSMEX CS-5100)。

1.3 方法 所有实验对象按照年龄分为新生儿组(足月儿和早产儿组均<30天)、儿童组(6~12岁)以及成年组(>18岁)。采集新生儿静脉血3ml于抗凝管中,混匀后以3 000 r/min离心分离血浆10 min,2 h内室温下在Sysmex-CS5100全自动血凝仪上进行PT,APTT,FIB和TT检测。样本测试前均进行室内质量控制测定,合格后方进行样本检测。

1.4 统计学分析 应用SPSS16.0统计学软件包处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较若方差齐性采用 t 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析,计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组凝血指标检测结果 新生儿的凝血四项指标与成人和儿童期存在较大差异,差异有统计学意义($t=1.66 \sim 2.66$, P 值均 <0.05)。

表1 三组凝血指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	新生儿组($n=350$)	成人组($n=100$)	儿童组($n=100$)	t_1, t_2		P_1, P_2	
PT(s)	16.7±3.71	11.4±0.84	12.6±0.72	2.43	1.98	0.01	0.01
APTT(s)	81.6±2.52	28.2±2.90	30.7±1.66	2.66	2.59	0.005	0.005
TT(s)	24.2±3.12	20.7±1.24	21.5±1.80	1.66	1.68	0.025	0.025
FIB(g/L)	1.48±0.82	2.87±0.75	2.60±0.12	2.45	2.64	0.01	0.01

注: t_1, P_1 是新生儿组与成人组比较; t_2, P_2 是新生儿组与儿童组比较。

2.2 早产新生儿组凝血四项指标与足月新生儿组比较 见表2。早产新生儿与足月新生儿凝血四项结果比较差异具有统计学意义($t=2.01 \sim 2.6$, P 值均 <0.01)。

表2 早产新生儿与足月新生儿凝血四项测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	早产儿组($n=115$)	足月儿组($n=210$)	t 值	P 值
PT(s)	16.6±2.5	12.2±2.2	2.32	0.01
APTT(s)	80.6±3.3	56.5±2.5	2.34	0.01
TT(s)	24.8±4.3	16.9±2.3	2.6	0.005
FIB(g/L)	1.21±1.5	2.4±0.8	2.01	0.01

2.3 新生儿凝血危急值分析 凝血功能危急值共有165例患儿,在各项危急值分布中,早产儿组168项(68.6%),足月儿组77项(31.4%),新生儿严重疾病患儿及早产/低出生体重儿发生危急值可

能性较大;在各项危急值分布中APTT高值(32%)和FIB(29%)低值是我院新生儿最常见危急值。

2.4 危急值分布 通过统计凝血危急值各个疾病分布发现,新生儿重症肺炎及病理性黄疸是凝血危急值最常见的危险因素,分别占有疾病发生率的30%和23%,其次危急值发生率较高的为新生儿出血症(13%)以及新生儿呼吸衰竭(10%),新生儿高胆红素血症(7%)、新生儿感染(5%)以及其他疾病(10%)均能引起新生儿凝血危急值。

2.5 临床应答 见表3。本调查统计危急值凝血功能总体应答率为35.9%(88/245),同时统计“应答组”和“无应答组”两组患儿颅内/消化道出血确诊率,发现结果差异无统计学意义($\chi^2=36.68$, 39.0 ,均 $P>0.05$)。

表3 新生儿危急值无应答组与应答组的项目和结果比较

项目	无应答范围	应答范围	χ^2	P值
PT(s)	20~30	≥ 30		
APTT(s)	80~90	≥ 90		
FIB(g/L)	0.6~1.0	≤ 0.6		
出血确诊率	颅内	26	36	36.68 >0.05
(%)	消化道	8	8.5	39.0 >0.05

2.6 新生儿凝血个性危急值 本科室针对新生儿特殊低活性的生理状态时期,参考国家凝血指标的标准范围(根据医学实验室质量和能力认可(ISO 15189)相关规定,参考国家卫生部制定的检验危急值项目和检验项目的标准作业程序文件(standard operation procedure, SOP)执行),根据本院新生儿实际情况,拟制定新生儿凝血个性化的危急值,见表4。

表4 新生儿凝血个性化危急值结果的比较

项目	危急值低值		危急值高值	
	国家标准	本院标准	国家标准	本院标准
PT(s)	≤ 8	≤ 8	≥ 20	≥ 30
APTT(s)	≤ 20	≤ 20	≥ 80	≥ 90
FIB(g/L)	≤ 1	≤ 0.6	≥ 10	≥ 10

3 讨论 人体的血液凝固系统是一个复杂的生理过程,是由多种凝血因子参与的快速放大的酶促反应^[5]。在新生儿时期,肝脏功能发育不完善,凝血系统还处于一个低活性的状态,异常因素可以引起凝血障碍,发生血栓与出血综合征^[6]。本文着重研究新生儿凝血四项检测包括PT, APTT, TT 以及FIB正常参考范围及分析与统计危急值分布情况以及临床应用。

通过检测350例本院新生儿凝血四项结果,与成人及儿童对照组比较,新生儿组TT, PT, APTT时间明显延长, FIB含量明显降低;并且新生儿中早产儿与足月儿组之间凝血四项指标检查结果差异显著。因此新生儿的凝血四项指标与成人和儿童期存在较大差异,不能共用同一参考区间,防止误诊以及漏诊。早产儿由于肝脏、肺功能未发育成熟,其血液维持在一种低凝状态,凝血活性明显低于足月新生儿。因此本单位根据新生儿实际情况,拟进行较大规模人群的健康调查,合理设置符合实验室条件和临床需要的参考范围以及个性化的新生儿危急值标准。

危急值指当临床实验室检测结果出现时,患者正处于生命危险的边缘时的标准。危急值具体设定可受患者的年龄、性别、医院技术水平等因素影

响,比如确认标本采集及送检过程等环节是否正常,溶血、脂血、黄疸等导致结果异常等因素干扰造成的“假危急值”^[7,8]。因此就需要检验科加强与临床医师沟通,以提高他们的理解和信任,联合制定标本采集手册以规范标本采集过程。检测后一旦发现危机值及时与临床医生进行沟通,并且应根据各个医院具体情况制定个性化危急值。

本文研究显示新生儿科患儿及早产/低出生体重儿发生危急值可能性较大,其中最常见的危急值项目分布中FIB低值和APTT高值占首位且新生儿重症肺炎是引起凝血危急值最重要的危险因素。因此对于早产儿及有凝血功能障碍的高危患儿,入院时常规使用相关药物和监测凝血功能对降低凝血功能障碍所带来的不良影响有积极意义^[9],因此本次调查中凝血功能危急值应答率较低。调查显示我院新生儿凝血危急值的总体应答率占到35%,其他“未应答”的危急值并不是不需要处理,分析其原因,大部分在检查结果出来之前根据临床经验已经予以相应处理,新生儿科以及PICU已针对凝血功能障碍建立了较为完善的诊疗监测方案。比如:在临床实际操作中早产儿以及出血倾向的患儿,入院时即视为凝血功能异常,并常规予以较强的止血药物治疗^[10],因此出现过多“非必要危急值报告”。另外统计“应答组”和“无应答组”两组患儿危急值范围发现,PT和APTT“应答组”高值范围通常都大于本院设定的危急值高值范围, FIB“应答组”低值范围通常都小于本院设定的危急值高值范围;两组颅内/消化道出血确诊率,统计结果差异无统计学显著性意义($P>0.05$)。提示在对高危患儿常规予以止血药物如(VitK, 凝血酶等)并监测凝血功能的条件下,对部分发生凝血功能危急值患儿不予以特殊诊治,不会增加其颅内/消化道出血风险。但是不能认为凝血功能危急值不需要特殊处理,本结论的前提是已建立针对凝血功能障碍较为完善的诊疗监测方案,而且部分危急值检查结果是否能够反映患儿真实情况尚需进一步讨论。通过大量数据排查分析,拟制定适合本单位实验室的个性化危急值,并将报告范围初步应用于临床监测,修改后“应答率”、临床医生重视度均较前有所提高,减少了“假危急值”报告发生率。

通过研究发现新生儿的凝血四项指标与成人和儿童期存在较大差异,根据本单位新生儿实际情况设置符合实验室条件和临床需要的危急值项目和范围,在降低新生儿病死率,提高临床工作效率及诊疗水平具有重要意义。但仍需大量深入研究,将实验室和临床实际情况紧密结合,持续改进,能够为临床提供真实、可靠的资料。

参考文献:

- [1] Wenzel A, Königstein M, Hörmann K, et al. Using a standardized questionnaire for coagulation assessment in children undergoing tonsillectomy[J]. *Laryng Rhinologie*, 2016, 10(2): 1122-1132.
- [2] Abiramalatha T, Sherba B, Joseph R, et al. Unusual complications of placental chorioangioma: consumption coagulopathy and hypertension in a preterm newborn[J]. *BMJ Case Rep*, 2016, 5(6): 215-230.
- [3] 霍梅, 徐勇, 李志光, 等. 新生儿窒息患者血浆中凝血分子标志物的测定[J]. *现代检验医学杂志*, 2005, 20(2): 56-57.
- Huo M, Xu Y, Li ZG, et al. Measurement of coagulation molecular markers in Asphyxiated newborns plasma[J]. *J Mod Lab Med*, 2005, 20(2): 56-57.
- [4] 李成哲. 凝血检验危急值用于重症新生儿病情预测的价值分析[J]. *中国医学全科*, 2015, 5(1): 167-169.
- Li CZ. The predictive value analysis of coagulation test critical values for severe neonatal[J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2015, 5(1): 167-169.
- [5] 杨璐, 李秋平, 许靖, 等. 不同胎龄新生儿凝血功能的临床研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(16): 2078-2079, 2082.
- Yang L, Li QP, Xu H, et al. A clinical study on the changes of blood coagulation in newborns of different gestational age[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2013, 34(16): 2078-2079, 2082.
- [6] 陈冠伊, 欧阳锡林, 吴靖辉, 等. 血栓弹力图与常规凝血四项评价临床患者凝血功能的对比研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(2): 546-551.
- Chen GY, Ouyang XL, Wu JH, et al. Comparison of thromboelastography and routine coagulation tests for evaluation of blood coagulation function in patients[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2015, 23(2): 546-551.
- [7] 茅蔚, 俞赞临, 薛济鸿, 等. 常温下凝血标本的放置和离心时间对结果的影响[J]. *现代检验医学杂志*, 2011, 26(5): 124-125, 128.
- Mao W, Yu ZL, Xue JH, et al. Keeping and centrifuge time affect the results of blood coagulation assay at room temperature[J]. *J Mod Lab Med*, 2011, 26(5): 124-125, 128.
- [8] 王道霞, 薛炜. 凝血检验危急值在重症新生儿病房中的应用价值[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(15): 3063-3065.
- Wang DX, Xue W. The application value of the coagulation test critical in severe neonatal ward[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2016, 31(15): 3063-3065.
- [9] 陈小英. 凝血检验危急值用于重症新生儿病情预测的价值分析[J]. *实用医技杂志*, 2016, 23(9): 995-996.
- Chen XY. The critical values test of coagulation for severe neonatal disease forecast value analysis[J]. *Journal of Practical Medical Techniques*, 2016, 23(9): 995-996.
- [10] 吴志平, 焦瑞宝, 唐吉斌, 等. 检验医学危急值制度的执行和存在问题分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2013, 28(2): 65-67.
- Wu ZP, Jiao RB, Tang JB, et al. The implementation of the critical value system of laboratory medicine and analysis of problems[J]. *J Mod Lab Med*, 2013, 28(2): 65-67.

收稿日期: 2016-06-18

修回日期: 2016-12-09