

## 临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002900

## 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

陈丹, 陈丽萍, 包蕾

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心、  
儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

**【摘要】目的:**分析中早期早产儿凝血功能与胎龄的相关性,并探讨中早期早产儿生后早期凝血功能异常的危险因素和结局。**方法:**回顾性分析 496 例早产儿生后 24 h 内凝血功能及临床资料,比较不同胎龄早产儿的凝血指标,分析凝血功能异常的危险因素及与颅内出血的关系。**结果:**不同胎龄早产儿在早期凝血功能指标活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、D-二聚体(D-dimer, DD)的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。单因素分析凝血功能异常组患儿出生体质量、宫内窘迫、妊娠期高血压、羊水污染、动脉导管未闭、肝功能异常及血小板减少症发生的比例高于正常组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析发现,男性、宫内窘迫、动脉导管未闭和血小板减少症为独立危险因素。颅内出血组较非出血组,凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长( $P < 0.05$ ),重度组较非出血组和轻度组 DD 升高( $P < 0.05$ )。**结论:**早产儿凝血功能随着胎龄的增长逐渐成熟,男性、宫内窘迫、动脉导管未闭和血小板减少症是早产儿凝血功能异常的危险因素,PT 延长可能与颅内出血的发生有关,而 DD 增高则与颅内出血的严重程度有关。

**【关键词】**凝血功能;胎龄;危险因素;颅内出血;早产儿**【中图分类号】**R722.6**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-09-16

## Analysis of risk factors and outcomes for abnormal coagulation in early postnatal period in early and middle-term premature infants

Chen Dan, Chen Liping, Bao Lei

(Department of Neonatal Diagnosis and Treatment Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University;  
National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; Ministry of Education Key Laboratory of Child  
Development and Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

**【Abstract】Objective:** To analyze the correlation between coagulation function and gestational age in early and middle-term premature infants, and to explore the risk factors and outcomes of abnormal coagulation in early postnatal period. **Methods:** The blood coagulation test results within 24 hours after birth and clinical data of 496 premature infants cases were retrospectively analyzed. The coagulation function parameters of these preterm infants with different gestational ages were compared, and the risk factors of abnormal coagulation function and the relationship with intracranial hemorrhage were analyzed. **Results:** There were significant differences in activated partial thromboplastin time, fibrinogen and D-dimer(DD) between the two groups of preterm infants in early coagulation function parameters( $P < 0.05$ ). Univariate analysis showed that the incidence of birth weight, intrauterine distress, hypertensive disorders pregnancy, meconium-stained amniotic fluid, patent ductus arteriosus(PDA), abnormal liver function and thrombocytopenia in preterm infants with abnormal coagulation function were higher than that in the normal group, with significant differences( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis found that male, intrauterine distress, PDA and thrombocytopenia were independent risk factors. Compared with the intracranial non-bleeding group, the bleeding group had a more prolonged prothrombin time(PT)( $P < 0.05$ ), and the severe group had a higher DD( $P < 0.05$ ) when compared with the non-bleeding group and the mild group. **Conclusion:** The coagulation function of premature infants gradually matures with the increase of gestational age. Male, intrauterine distress, PDA and thrombocytopenia are risks factors of abnormal coagulation in preterm infants. PT prolongation may be related to the occurrence of intracranial hemorrhage, while DD is related to its severity.

作者介绍: 陈丹, Email: 727928977@qq.com,

研究方向: 新生儿疾病。

通信作者: 包蕾, Email: 400702@hospital.cqmu.edu.cn。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210923.1352.004.html>

(2021-09-23)

**【Key words】**coagulation function; gestational age; risk factor; intracranial hemorrhage; premature infant

凝血功能是一个逐渐发育成熟的过程,被称作“发育性止血”。大多数凝血因子和凝血抑制剂的浓度随着胎龄的成熟逐渐增加,足月儿在出生时浓度约为成人水平的 50%,早产儿水平更低<sup>[1]</sup>。低水平的凝血抑制剂活性可以补偿体内较低水平的凝血因子,早产儿凝血功能处于一个较低的平衡状态。但早产儿容易受到围产期各种因素的影响,止血平衡失衡,出现凝血功能异常,可能发生出血或血栓形成<sup>[2]</sup>。早产儿凝血异常以出血性疾病更为常见,如颅内出血、肺出血等,重度颅内出血病死率高达 57.4%<sup>[3]</sup>,肺出血病死率达 40.6%~56.9%<sup>[4]</sup>,严重影响早产儿的存活率及生存质量。本文旨在探究中早期早产儿凝血功能与胎龄的相关性,并探讨中早期早产儿出生后早期凝血功能异常的危险因素与结局,为临床实践提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2018 年 5 月至 2019 年 8 月在重庆医科大学附属儿童医院住院治疗的早产儿。研究对象纳入标准:①孕周<34 周;②入院日龄小于 12 h,且在生后 24 h 内行凝血功能检测;③采血前未使用药物治疗;④生后 7 d 内行头颅超声检查。排除标准:①临床资料不完整;②患儿有血液系统疾病家族史;③孕母有血液系统疾病、免疫系统疾病或遗传病病史,分娩前及分娩时使用了影响凝血功能的药物。

### 1.2 临床资料收集

回顾性收集入组早产儿的围生期资料,包括性别、胎龄、出生体质量、分娩方式、是否双胎或多胎、Apgar 评分、宫内窘迫、胎膜早破及羊水污染等;母妊娠期相关因素包括有无妊娠期高血压、妊娠期肝内胆汁淤积、妊娠期糖尿病及是否使用激素等;生后 24 h 内的凝血试验及早期临床表现等;生后 7 d 内的头颅超声结果。

### 1.3 诊断标准

由于早产儿凝血功能随着胎龄的增长而成熟,国际血栓和止血学会建议,应根据实验仪器、试剂等技术条件来确定与年龄相关的凝血试验参考范围<sup>[5]</sup>。该研究采用的是重庆医科大学附属儿童医院检验科制定的新生儿凝血试验的参考范围,其中凝血酶原时间(prothrombin time, PT)为 10.5~21.4 s、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)为 29.3~89.3 s、凝血酶时间(thrombin time, TT)为 14.9~23.2 s、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)为 0.90~3.21 g/L、D-二聚体(D-dimer, DD)为 0.10~5.10 mg/L。本研究将凝血功能正常组定义为 PT、APTT、TT、FIB 及 DD 均在参考范围内;异常组为 PT、APTT、TT、FIB 及 DD 有任意一项未在参考范围内。脑室周围及脑室内出血(periventricular and intraventricular hemorrhage, PIVH)依据 Papile 诊断标准<sup>[6]</sup>可分为 I~IV 级,其中 I 级和 II 级为轻度出血,III 级和 IV 级为重度出血。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件。计数资料采用频数和百分率表示,比较采用卡方检验或 Fisher's 精确概率计算法。计量资料满足正态分布的连续变量采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组间计量资料的比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Tukey 检验。非正态分布的计量资料以  $M_d(P_{25}, P_{75})$  表示,2 组间比较采用 Mean-Whitney 秩和检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,组间两两比较采用 S-N-K 法。独立危险因素分析采用二分类变量的非条件 logistic 回归分析(向前逐步回归法)。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

本研究共纳入<34 周早产儿 1 016 例,排除 520 例后(入院日龄>12 h 者 327 例,生后 24 h 内未行凝血试验者 48 例,采血前药物治疗者 15 例,临床资料不完整者 122 例,母亲有血液系统相关疾病或使用影响凝血功能药物者 8 例),余下 496 例行进一步分析。其中凝血功能正常组 192 例,异常组 304 例,男性 265 例,女性 231 例,男女比例约 1.15:1,胎龄 27~33.86 周,出生体质量 0.83~3.95 kg。本研究中有 113 例(22.78%)患儿未达到出院标准而自动出院,17 例(3.4%)患儿因各种原因放弃治疗出院。

### 2.2 不同胎龄早产儿正常的凝血功能检测指标的比较

将凝血功能正常的早产儿按胎龄分组,早期早产儿(胎龄 26.00~31.86 周)71 例(36.98%),中期早产儿(胎龄 32.00~33.86 周)121 例(63.02%),2 组早产儿在早期凝血功能指标中,PT、TT 间的差异无统计学意义,而 APTT、FIB、DD 随胎龄的增长呈下降趋势(图 1),差异具有统计学意义( $P<0.05$ )(表 1)。

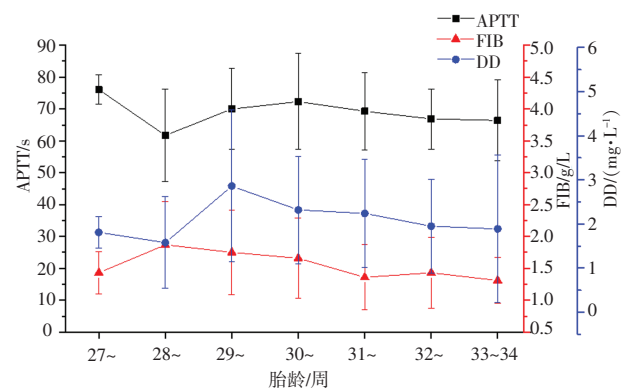


图 1 APTT、FIB、DD 与胎龄的关系

### 2.3 早产儿凝血功能异常的危险因素分析

2 组患儿性别、胎龄、分娩方式、双胎或多胎、胎膜早破、1 分钟及 5 分钟 Apgar 评分、妊娠期糖尿病、妊娠期胆汁淤积及产前使用糖皮质激素等差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表 2)。出生体质量越低的患儿越容易出现凝血功能异常,凝血功能异常组宫内窘迫、羊水污染及妊娠期高血压的比例高于正常组,且住院时间更长( $P<0.05$ )。生后早期临床表现中,异常组患儿动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)、肝功能异

常及血小板减少症发生的比例高于正常组,且差异具有统计学意义( $P<0.05$ )(表 3)。

以  $P<0.1$  作为筛选标准,将可能与凝血异常有关的指标

纳入 logistic 回归分析(向前逐步回归)发现,男性、宫内窘迫、PDA 和血小板减少症为凝血功能异常的独立危险因素,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )(表 4)。

表 1 正常组早产儿早期凝血功能指标的比较[ $\bar{x} \pm s; M_d (P_{25}, P_{75})$ ]

凝血功能指标	早期早产儿 (n=71)	中期早产儿 (n=121)	t/Z 值	P 值
PT/s	14.55 ± 1.94	14.06 ± 1.65	1.833	0.068
APTT/s	70.20 ± 12.67	66.06 ± 12.02	2.262	0.025
TT/s	19.74 ± 1.83	20.13 ± 1.62	1.542	0.125
FIB/(g·L <sup>-1</sup> )	1.32 ( 1.10, 2.04 )	1.24 ( 1.08, 1.48 )	2.031	0.042
DD/(mg·L <sup>-1</sup> )	1.99 ( 1.54, 3.16 )	1.65 ( 1.00, 2.67 )	2.472	0.013

表 2 正常组和异常组一般情况比较[n, %;  $\bar{x} \pm s; M_d (P_{25}, P_{75})$ ]

变量	凝血功能正常组 (n=192)	异常组 (n=304)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
男性	93 ( 48.4 )	172 ( 56.6 )	3.135	0.077
出生体质量/kg	1.79 ± 0.43	1.71 ± 0.40	1.988	0.047
胎龄/周	32.57 ( 31.00, 33.57 )	32.29 ( 30.86, 33.29 )	1.495	0.135
小于胎龄儿	14 ( 7.3 )	39 ( 12.8 )	3.781	0.052
剖宫产率	140 ( 72.9 )	220 ( 72.4 )	0.018	0.894
双胎或多胎	69 ( 35.9 )	113 ( 37.2 )	0.077	0.781
胎膜早破	68 ( 35.4 )	86 ( 28.3 )	2.792	0.095
宫内窘迫	16 ( 8.3 )	48 ( 15.8 )	5.821	0.016
羊水污染	13 ( 6.8 )	40 ( 13.2 )	5.030	0.025
1 分钟 Apgar 评分 ≤ 7	58 ( 30.2 )	113 ( 37.2 )	2.525	0.112
5 分钟 Apgar 评分 ≤ 7	14 ( 7.3 )	30 ( 9.9 )	0.967	0.326
妊娠期高血压	20 ( 10.4 )	51 ( 16.8 )	3.880	0.049
妊娠期糖尿病	35 ( 18.2 )	73 ( 24.0 )	2.311	0.128
妊娠期胆汁淤积症	21 ( 10.9 )	32 ( 10.5 )	0.021	0.885
产前使用糖皮质激素 <sup>a</sup>	145 ( 75.5 )	221 ( 72.7 )	0.547	0.761
住院时间/d	26 ( 15.00, 41.75 )	32 ( 19, 44 )	2.583	0.010

注:a 示该因素有缺失值

表 3 中早期早产儿凝血功能异常的单因素分析 (n, %)

变量	正常组 (n=192)	异常组 (n=304)	$\chi^2$ 值	P 值
新生儿坏死性小肠结肠炎	6 ( 3.6 )	14 ( 4.7 )	0.340	0.560
新生儿呼吸窘迫综合征	65 ( 33.9 )	126 ( 41.4 )	2.865	0.091
新生儿高胆红素血症	144 ( 75.0 )	239 ( 78.6 )	0.876	0.349
新生儿败血症	52 ( 27.1 )	82 ( 27.0 )	0.001	0.979
动脉导管未闭	54 ( 28.1 )	135 ( 44.4 )	13.229	0.000
酸中毒	86 ( 44.8 )	162 ( 53.3 )	3.399	0.065
低血糖	53 ( 27.6 )	84 ( 27.6 )	0.000	0.995
肝功能异常	8 ( 4.2 )	28 ( 9.2 )	4.448	0.035
低白蛋白血症	127 ( 66.1 )	213 ( 70.1 )	0.839	0.360
血小板减少症	5 ( 2.6 )	27 ( 8.9 )	7.683	0.006
高乳酸血症	105 ( 54.7 )	182 ( 59.9 )	1.296	0.255

表 4 中早期早产儿凝血功能异常 logistic 回归分析

影响因素	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
男性	0.430	0.192	5.035	0.025	1.537	1.056~2.237
宫内窘迫	0.751	0.312	5.794	0.016	2.119	1.150~3.906
PDA	0.721	0.202	12.758	0.000	2.056	1.384~3.053
血小板减少症	1.263	0.505	6.267	0.012	3.536	1.315~9.505

表 5 中早期早产儿凝血功能与 PIVH 关系分析 $[\bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75})]$ 

因素		PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/(g·L <sup>-1</sup> )	DD/(mg·L <sup>-1</sup> )
PIVH	无 (n=309)	14.88 ± 2.46	75.65 ± 21.38	20.46 ± 3.12	1.18 (0.96, 1.48)	2.51 (1.42, 6.22)
	有 (n=187)	15.79 ± 5.04	77.71 ± 22.72	20.60 ± 3.12	1.18 (0.93, 1.58)	2.66 (1.34, 6.02)
t/Z 值		2.309	1.017	0.569	0.000	0.382
P 值		0.022	0.310	0.570	1.000	0.702
PIVH	无 (n=309)	14.88 ± 2.46	75.65 ± 21.38	20.46 ± 3.12	1.18 (0.96, 1.48)	2.51 (1.42, 6.22)
	轻度 (n=181)	15.78 ± 5.03	78.24 ± 22.81	20.53 ± 2.99	1.18 (0.93, 1.59)	2.58 (1.33, 5.43)
	重度 (n=6)	16.28 ± 5.71	61.63 ± 11.90	22.81 ± 5.93	1.12 (0.74, 1.55)	7.91 (6.05, 19.33) <sup>a</sup>
F/Z 值		2.530	2.199	0.475	0.359	8.867
P 值		0.118	0.112	0.632	0.836	0.012

注:a,与无 PIVH 相比, $P<0.05$ ;b:与轻度 PIVH 相比, $P<0.05$

#### 2.4 早产儿生后早期凝血功能与 PIVH 的关系

496 例早产儿中,生后 7 d 内的超声结果显示 187 例 (37.7%) 存在 PIVH,其中 I 级 39 例 (7.9%), II 级 142 例 (28.6%), III 级 1 例 (0.2%), IV 级 5 例 (1%),轻度 181 例,重度 6 例,住院期间有 1 例发展为脑室周围白质软化。早产儿生后早期的 PT 值延长与 PIVH 的发生有关,而 DD 则与 PIVH 的严重程度有关,DD 值越高,可能提示 PIVH 的程度越重,其他指标间的差异无统计学意义(表 5)。

### 3 讨论

凝血系统随着胎龄的增长而逐渐成熟,被称作“发育性止血”。在孕 10 周左右,胎儿开始合成凝血因子,大多数凝血因子和凝血抑制剂在孕 34 周后升高,新生儿血浆中维生素 K 依赖性凝血因子(凝血因子 II、VII、IX、X)和接触因子(凝血因子 XI、XII,前激肽释放酶和高分子量激肽原)的浓度为成人值的 30%~70%,早产儿更低,只有凝血因子 V、VII、VIII 在出生时即达到成人水平<sup>[7-8]</sup>。凝血抑制剂如抗凝血酶、蛋白 S 和蛋白 C 等的合成也依赖肝脏中维生素 K 的成熟,随着胎龄增加逐渐成熟,但也低于足月儿水平<sup>[2]</sup>。本研究结果表明,不同胎龄早产儿的部分凝血试验指标存在差异,随着胎龄的增长而逐渐发育成熟,具体表现为随着胎龄的增长,PT、APTT、FIB、DD 呈下降趋势,TT 呈升高趋势,与高亮等<sup>[9]</sup>研究结果相一致,但仅有 APTT、FIB 及 DD 间的差异有统计学意义。PT、APTT 是分别反映外源性和内源性凝血途径较为常用和敏感的指标,与血浆中凝血因子的水平有关,随着胎龄的增长而缩短。FIB 主要在肝脏合成,早产儿各器官功能发育未成熟,血浆蛋白清除率高,FIB 含量较低,理论上 FIB 的数量应随着胎龄的增长而增加,TT 应随着胎龄的增长而缩短。虽 FIB 数量不及成人,但磷酸和唾液酸含量较高,使

FIB 负电荷增加,影响与其他蛋白的相互作用<sup>[10]</sup>。因此,TT 可能与胎龄呈正相关,但 FIB、TT 与胎龄的关系仍需进一步研究。DD 是纤维蛋白的降解产物之一,可反映纤溶系统的活性。早产儿纤溶系统活性高于足月新生儿,这与通过血栓弹力法得出的结果相一致<sup>[11]</sup>。同时还有研究表明,从胎儿到儿童期,凝血试验指标也在不断变化,表明凝血系统在从胎儿到成人的整个过程中都在变化和成熟<sup>[12]</sup>。

本研究发现,男性是早产儿凝血功能异常的危险因素之一。在成人研究中发现,雌激素可下调肝脏凝血因子的转录,特别是 FXII 的基因在其启动子区域具有雌激素受体元件<sup>[13]</sup>,雌激素在小鼠中直接通过雌激素受体  $\alpha$  对其他促凝血因子 mRNA 的转录发挥下调作用,包括 FVII、FX、FXIII 和  $\alpha 2$ -抗纤溶酶,还可能影响 mRNA 的稳定性<sup>[14]</sup>,导致雌性小鼠的促凝血因子活性水平低于雄性小鼠。同时血友病作为最常见的遗传性出血性疾病,由于是 X 连锁隐性遗传,也多为男性发病,女性携带。这都表明男性具有较高的凝血活性,可能更容易发生出血性疾病。

虽早产儿凝血系统处于低水平的平衡状态,但容易受到各种病理条件的影响。本研究发现宫内窘迫和血小板减少症是导致早产儿凝血功能异常的危险因素之一,与 Go H 等<sup>[15]</sup>的报道相一致。宫内窘迫发生时,机体处于缺氧状态,无氧酵解增加,乳酸堆积,缺氧和酸中毒使肝脏凝血因子合成减少,骨髓巨核细胞系统受抑制,血小板生成减少<sup>[16]</sup>,同时凝血途径激活,凝血因子和血小板消耗增加。血小板作为血浆纤维连接蛋白的转运体,当血管受损时,纤维连接蛋白又可相互作用诱导更多的小血小板黏附聚集<sup>[17]</sup>。当血小板减少发生时,纤维连接蛋白不能及时从肝脏中合成分泌到血液中,血小板黏附聚集也



减少,进一步影响凝血级联反应。

本研究还发现,早产儿存在 PDA 也是凝血功能异常的危险因素之一。动脉导管开放时,心脏血流量左向右分流增加,全身可出现低灌注。Murayama K 等<sup>[18]</sup>的研究表明,血流量与肝促凝血活酶活动度 (hepaplantin activity, HPA) 之间存在负相关。肝促凝血活酶试验是评价血液凝固能力的检查之一,反映维生素 K 和维生素 K 依赖性凝血因子的产生。随着分流量的增加,HPA 降低,凝血因子合成减少。血小板因子 4 (platelet factor 4, PF4) 在血小板聚集过程中从活化血小板的  $\alpha$  颗粒中释放,血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 由激活或功能失调的内皮细胞释放,是辅助凝血因子,二者在趋化、凝血、炎症和细胞生长中发挥重要作用。Hou HT 等<sup>[17]</sup>研究发现,低浓度的 PF4、vWF、FIB 与 PDA 发生有关。因此,存在 PDA 的患儿可能更容易出现凝血功能异常。

PIVH 是早产儿常见的并发症之一,受到众多因素影响,最主要是侧脑室底室管膜下存在不成熟的胚胎生发层基质及脑血管调节功能障碍,与凝血功能的关系尚不明确。本研究发现,PT 与 PIVH 的发生有关,而 DD 则与 PIVH 的严重程度有关,与 Christensen RD 等<sup>[19]</sup>的研究相一致。PT 和 DD 延长提示凝血因子减少和纤溶亢进,此时机体处于低凝的状态,可能有更高的风险发生 PIVH。

综上所述,中早期早产儿凝血功能处于一个动态变化过程,随着胎龄的增长逐渐发育成熟。APTT、FIB 及 DD 是反映早产儿生后早期凝血功能成熟度较为灵敏的指标。本研究的局限性在于:这是一项回顾性研究,不能动态观察早产儿生后随日龄增长的凝血功能指标变化情况。本研究发现,男性、宫内窘迫、PDA 和血小板减少症是早产儿凝血功能异常的独立危险因素,凝血指标 PT 与 PIVH 发生有关,而 DD 则与 PIVH 严重程度有关。早期识别危险因素、及时采取干预措施减少出血性疾病的发生,对提高早产儿存活率及生存质量有重要意义。

## 参 考 文 献

[1] Kenet G, Barg AA, Nowak-Gottl U. Hemostasis in the very young [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2018, 44(7): 617-623.  
 [2] Pal S, Curley A, Stanworth SJ. Interpretation of clotting tests in the neonate [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015, 100(3): F270-F274.  
 [3] Han RH, Mckinnon A, Crevecoeur TS, et al. Predictors of mortality

for preterm infants with intraventricular hemorrhage: a population-based study [J]. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34(11): 2203-2213.

[4] Ahmad KA, Bennett MM, Ahmad SF, et al. Morbidity and mortality with early pulmonary haemorrhage in preterm neonates [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104(1): F63-F68.

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

[6] Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm [J]. *J Pediatr*, 1978, 92(4): 529-534.

[7] Attard C, van der Straaten T, Karlaftis V, et al. Developmental hemostasis: age-specific differences in the levels of hemostatic proteins [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(10): 1850-1854.

[8] Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the hemostatic system during childhood [J]. *Blood*, 1992, 80: 1998-2005.

[9] 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.

[10] Ignjatovic V, Ilhan A, Monagle P. Evidence for age-related differences in human fibrinogen [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2011, 22(2): 110-117.

[11] Konstantinidi A, Sokou R, Parastatidou S, et al. Clinical application of thromboelastography/thromboelastometry (teg/tem) in the neonatal population: a narrative review [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45(5): 449-457.

[12] Toulon P, Berruyer M, Brionne-Francois M, et al. Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. Results of a multi-centre study aimed at defining the age-specific reference ranges [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(1): 9-16.

[13] Roy-O'Reilly M, McCullough LD. Sex differences in stroke: the contribution of coagulation [J]. *Exp Neurol*, 2014, 259: 16-27.

[14] Cleuren ACA, Van der Linden IK, De Visser YP, et al.  $17\alpha$ -ethinylestradiol rapidly alters transcript levels of murine coagulation genes via estrogen receptor  $\alpha$  [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(8): 1838-1846.

[15] Go H, Ohto H, Nollet KE, et al. Perinatal factors affecting coagulation parameters at birth in preterm and term neonates: a retrospective cohort study [J]. *Am J Perinatol*, 2019, 36(14): 1464-1470.

[16] Sweetman D, Kelly LA, Zareen Z, et al. Coagulation profiles are associated with early clinical outcomes in neonatal encephalopathy [J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 399.

[17] Hou HT, Zhang X, Wang J, et al. Altered plasma proteins released from platelets and endothelial cells are associated with human patent ductus arteriosus [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 6842-6853.

[18] Murayama K, Nagasaka H, Tate K, et al. Significant correlations between the flow volume of patent ductus venosus and early neonatal liver function: possible involvement of patent ductus venosus in postnatal liver function [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2006, 91(3): F175-F179.

[19] 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.

(责任编辑: 冉明会)