

凝血功能和内环境监测在新生儿高胆红素血症换血治疗过程中的作用

庄秀娟

(海南医学院第二附属医院儿科二区, 海南海口 570311)

摘要: **目的** 探讨凝血功能和内环境监测在新生儿高胆红素血症换血治疗过程中的作用。 **方法** 收集 108 例新生儿高胆红素血症换血患儿进行回顾性分析, 所有患儿均采用外周动静脉全自动同步换血疗法, 将其分为观察组(58 例)和对照组(50 例), 其中对照组采取术中常规监测, 而观察组在对照组的基础上采取凝血功能和内环境(血气)监测, 且在换血前后从外周同一静脉抽血测定生化指标 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 离子; 凝血因子: 活化的部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (FIB) 指标; 血气氧分压 [$p(O_2)$]、二氧化碳分压 [$p(CO_2)$]、pH 指标。比较两组患儿换血前和换血后生化指标、血气指标、凝血因子、免疫状态 ($CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$) 各项数据变化情况。 **结果** 换血后, 两组患儿同换血前比较, 对照组血清 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 离子的变化无明显变化, 观察组的 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 变化亦不大, 但 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 离子的变化较大; 组间比较, 换血后 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 离子有显著的变化 ($P < 0.05$), 而 $p(O_2)$ 、 $p(CO_2)$ 比较差异无统计学意义; 观察组与对照组换血前后 BE 的变化较大, 且观察组的 pH 值在换血前后也有大幅变化。观察组换血后较换血前凝血四项异常人数占比均偏低, 而对照组仅两项有降低无明显改变; 换血后观察组 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 与治疗前比较均升高 ($P < 0.05$); 而对照组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 均无明显变化。 **结论** 外周动静脉全自动同步换血疗法治疗新生儿高胆红素血症对机体血气分析、内环境及凝血常规有一定影响, 治疗安全有效, 但这些影响不对新生儿构成生命危险。 **关键词:** 凝血功能; 内环境; 新生儿高胆红素血症; 换血疗法

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.022

Role of coagulation and internal environmental monitoring in neonatal hyperbilirubinemia exchange transfusion during treatment

ZHUANG Xiujuan

(Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Hainan 570311, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of coagulation and internal environment (blood) monitoring on the process of exchange transfusion treatment in neonatal hyperbilirubinemia. **Methods** A total of 108 children who had neonatal hyperbilirubinemia were retrospectively analyzed. All the children were assigned into observation group (58 cases) and control group (50 cases), and the control group was routinely monitored by intraoperative control, while the observation group was monitored by coagulation function and internal environment (blood gas) on the basis of the approach used in control group. The biochemical indexes including K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , coagulation factors, such as thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), blood oxygen partial pressure [$p(O_2)$], carbon dioxide partial pressure [$p(CO_2)$], pH index, base excess (BE), immune status ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$) were measured before and after transfusion. The changes of biochemical indexes, blood gas index, coagulation factors and immune status ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$) were compared before and after transfusion. **Results** After the shake-up, serum K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} had no significant changes in control group; while serum K^+ , Na^+ , Cl^- had no significant changes, but Ca^{2+} , Mg^{2+} had statistically significant changes in observation group. By comparison among groups, Ca^{2+} , Mg^{2+} ions had significant changes after the shake-up ($P < 0.05$), but $p(O_2)$, $p(CO_2)$ had no significant changes. BE had significant change after the shake-up, and the pH value of the observation group was also significantly change before and after the shake-up, with statistical significance ($P < 0.05$). The number of coagulation abnormalities decreased significantly after shake-up in observation group, while the number of coagulation abnormalities did not change significantly in control group. After exchange transfusion, $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ compared with before treatment were significantly increased in observation group; the differences were statistically significant ($P < 0.05$); yet in the control group $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ did not change significantly. **Conclusions** Peripheral arteriovenous automatic synchronization blood transfusion therapy of neonatal hyperbilirubinemia is safe and effective. It has certain influence on the body blood gas analysis, internal environment and routine coagulation, which do not constitute dangers to the newborns.

Key words: Coagulation; Internal environment; Neonatal hyperbilirubinemia; Blood transfusion therapy

新生儿高胆红素血症又称新生儿黄疸,可分为生理性黄疸和病理性黄疸,是一种常见的新生儿表现。前者大部分预后良好,不需要临床干预及治疗。后者发病率逐年上升,重度患儿可出现致死性胆红素脑病^[1-2],若得不到及时治疗可导致死亡,也可导致人类听力障碍、智力发育落后及视觉异常的重要原因,即使成活也会有严重后遗症,一旦造成神经系统损害将不可逆转。目前换血治疗是最有效的防治方法,及时置换出抗体、血游离胆红素和致敏红细胞,可迅速降低胆红素,防止发生胆红素脑病^[3-5]。因此,为了探讨凝血功能和内环境(血气)监测在新生儿高胆红素血症换血治疗过程中的作用,本研究收集了新生儿高胆红素血症的108例换血患儿进行回顾性分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2008年5月—2014年2月海南医学院第二附属医院儿科行换血治疗的108例新生儿高胆红素血症患儿进行回顾性分析,所有患者均采用外周动静脉全自动同步换血疗法,且均符合换血指征。排除严重肝、肾疾病及有传染性疾病者。将患儿分为观察组(58例)和对照组(50例),其中对照组采取术中常规监测,而观察组在对照组的基础上采取凝血功能和内环境(血气)监测。对照组Rh溶血病18例,黄疸出现时间于24h以内14例,败血症6例,原因不明12例。其中男27例,女23例,足月儿34例,早产儿16例,足月儿出生体质量($3\ 200 \pm 700$)g,早产儿出生体质量($1\ 900 \pm 500$)g;日龄 ≤ 7 d 29例, > 7 d 21例。观察组Rh溶血病22例,黄疸出现时间于24h以内16例,原因不明12例,败血症8例。其中男30例,女28例,足月儿28例,早产儿30例,足月儿出生体质量($3\ 100 \pm 700$)g,早产儿出生体质量($1\ 900 \pm 500$)g;日龄 ≤ 23 d者28例,日龄 > 23 d者30例。本研究经过海南医学院第二附属医院伦理委员会审核通过,患儿家属均签署知情同意书。

1.2 换血指征 参考《诸福棠实用儿科学》标准^[6](1)脐血胆红素 $> 68\ \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;(2)出生时血红蛋白小于 $110\ \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,产前已明确胎儿为Rh或ABO溶血病,伴有水肿、肝脾肿大、心力衰竭;(3)出生后12h每小时胆红素上升大于 $12\ \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;(4)以间接胆红素增高为主者,血总胆红素达 $342\ \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以上;(5)已有胆红素脑病的早期表现,不论血清胆红素水平高低;(6)存在严重酸中毒、低氧血症的早产儿换血指征可适当放宽。

1.3 方法 纳入患儿换血前完善血气、心肌酶谱、

血糖、凝血功能、肾功能、肝功能等检查,Rh溶血者选择AB型血浆和O型Rh阴性的洗涤红细胞的混合血,血源均为3d内新鲜的AB型血浆和O型洗涤红细胞的混合血。换血前禁食4~6h,蓝光光疗,以 $1\ \text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的标准输注清蛋白治疗,换血前30min肌注苯巴比妥钠 $5\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 镇静,换血时将患儿取仰卧位,同时监测血压、血氧饱和度、呼吸、心率,并观察体温、皮肤颜色等。对照组采取术中常规监测,观察组在对照组基础上给予凝血功能和内环境(血气)监测。均采用外周动静脉全自动同步换血疗法过程中换入AB型血浆和O型洗涤红细胞合成血,经桡动脉或颞浅动脉抽取患儿血液,再利用输血泵经两条静脉通道输入血浆及红细胞。每换出100mL血,需补充10%葡萄糖酸钙1~2mL,换血量为 $150 \sim 180\ \text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,根据患儿情况逐渐加快速度,最初换血速度为 $50\ \text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,最快不可超过 $300\ \text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。观察组根据术中监测结果予纠酸或补钙等治疗,换血前中后经同一静脉抽血监测血气及生化、凝血功能相关指标。换血后继续蓝光光疗,禁食6h。

1.4 观察指标 观察两组患儿换血前和换血后血清 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Na^+ 、 Cl^- 、 Mg^{2+} 离子、活化的部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)指标,及血气氧分压 $[p(\text{O}_2)]$ 、二氧化碳分压 $[p(\text{CO}_2)]$ 、pH、碱剩余(BE)等各项数据变化情况。采用流式细胞术检测治疗前1d和疗程结束后第1天相关免疫指标的变化,包括 CD3^+ 、 $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 。

1.5 统计学方法 采用SPSS20.0统计软件进行分析,其中计数资料采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验(组间为成组 t 检验,组内比较为配对 t 检验)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 换血前后两组患儿生化指标的变化 两组患儿换血前组内比较,对照组血清 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Na^+ 、 Cl^- 、 Mg^{2+} 离子前后变化均不大,观察组血清 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 变化亦不大。但 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 离子的变化较大。组间比较,换血后 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 离子的差异有统计学意义($P < 0.05$),具体数据见表1。

2.2 换血前后血气分析变化情况比较 两组患儿组内、组间比较,换血前 $p(\text{O}_2)$ 、 $p(\text{CO}_2)$ 变化均不大。观察组换血后pH、BE均与换血前比较差异有统计学意义,对照组BE与换血前比较变化较大,pH与换血前比较变化也较大,而观察组与对照组换血后比较pH、BE差异有统计学意义($P < 0.05$),具体

数据见表2。

2.3 换血前后两组患儿凝血四项指标的比较 观察组换血后较换血前凝血四项异常人数占比均偏低,而对照组仅两项有降低,具体数据见表3。

表3 两组患儿换血前后凝血四项指标的变化/例(%)

组别	例数	APTT	PT	TT	FIB
对照组	50				
换血前		4(8.0)	6(12.0)	3(6.0)	4(8.0)
换血后		4(8.0)	5(10.0)	3(6.0)	2(4.0)
观察组	58				
换血前		4(6.9)	4(6.9)	3(5.2)	1(1.7)
换血后		3(5.2)	1(1.7)	1(1.7)	0

2.4 换血前后两组患儿相关免疫指标的比较 换血前两组患者的 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均差异无统计学意义($P > 0.05$)。换血后,观察组 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺与换血前比较均有较大幅度的升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而对照组换血后 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均差异无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表4。

3 讨论

重症高胆红素血症目前最有效且最快的方法是换血疗法,可有效清除游离胆红素,置换出患儿机体内致敏的红细胞及抗体,可与胆红素相连接,提供新鲜白蛋白,减少发生核黄疸的概率。同时可纠正贫血,防止心力衰竭,但换血过程中机体的血液循环仍

表1 两组患儿换血前后生化指标变化/(mmol·L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	Ca ²⁺	Mg ²⁺
对照组	50					
换血前		3.92 ± 0.85	140.45 ± 3.45	105.74 ± 2.45	2.55 ± 1.26	0.97 ± 0.26
换血后		3.73 ± 0.85	139.45 ± 2.45	104.73 ± 3.65	2.54 ± 1.25	0.85 ± 0.24
<i>t</i> 值		0.862	0.726	0.656	0.583	1.236
组内 <i>P</i> 值		0.689	0.726	0.852	0.598	0.168
观察组	58					
换血前		3.96 ± 0.85	139.24 ± 4.24	105.87 ± 6.38	2.47 ± 0.54	0.96 ± 0.35
换血后		3.56 ± 0.68	138.58 ± 4.87	104.67 ± 3.67	2.03 ± 0.97 ^a	0.76 ± 0.31 ^a
<i>t</i> 值		1.368	0.852	0.546	3.026	2.621
组内 <i>P</i> 值		0.063	0.651	0.568	0.039	0.042

注:与对照组同期比较,^a $P < 0.05$ 。

表2 两组换血前后血气分析变化情况/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	<i>p</i> (O ₂)/mmHg	<i>p</i> (CO ₂)/mmHg	pH	BE
对照组	50				
换血前		53.12 ± 3.29	51.25 ± 5.64	7.54 ± 0.56	-4.62 ± 2.54
换血后		52.98 ± 4.26	50.66 ± 4.45	7.15 ± 0.52	2.35 ± 2.38
组内 <i>P</i> 值		0.596	0.685	0.040	0.029
观察组	58				
换血前		53.95 ± 4.58	54.94 ± 3.654	7.42 ± 0.31	-4.55 ± 1.36
换血后		52.42 ± 3.11	54.64 ± 2.81	7.32 ± 0.24 ^a	3.64 ± 1.55 ^a
组内 <i>P</i> 值		0.856	0.528	0.046	0.039

注:与对照组同期比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组患者换血前后相关免疫指标的比较/ $\bar{x} \pm s$

免疫指标	观察组				对照组			
	换血前	换血后	配对 <i>t</i> 值	<i>P</i> 值	换血前	换血后	配对 <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
CD3 ⁺	932 ± 176	1 087 ± 144 ^a	2.395	0.021	929 ± 198	931 ± 105	1.395	0.319
CD3 ⁺ CD4 ⁺	548 ± 85	635 ± 117 ^a	3.295	0.002	531 ± 109	582 ± 73	1.221	0.420
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1 832 ± 103	1 939 ± 124 ^a	3.636	0.001	1 841 ± 109	1 790 ± 127	2.010	0.080

注:与换血后对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

处于不稳定的状态^[7-8]。换血可引起应激反应,有的出现电解质紊乱、血压波动,严重者出现出血、肠坏死、感染等并发症,因此掌握指征是重要的一个环节。另外,因换血库血贮存时间长,所采用血源量大,血源保养液成分之不同,且在换血后容易造成患儿内环境紊乱,严重者可致换血失败,因此在整个换血过程中对内环境监测具有重要的临床价值。

有文献报道^[9-11],熟练的换血技术,严格规范操作,密切监护,及时处理内环境紊乱,经外周动静脉全自动同步换血可节省时间、财力、人力,具有操作简便,不会对机体产生重大的应激反应。且换血装置密闭,感染机会少,术后恢复快,不需全身肝素化,可在短时期换出体内的抗体和致敏的红细胞,减轻溶血,又能大幅度降低胆红素浓度,通过及时换血可有效及时控制胆红素脑病的发生。同时我们应当注意到换血量是新生儿血容量的2倍左右,因此,容易造成患儿机体内环境紊乱,其原因有:(1)输入的血浆有枸橼酸抗凝剂和枸橼酸钠结合钙离子,引起血清游离钙降低;(2)置换出许多致敏白细胞、毒素及炎症因子,换血后白细胞下降,并于换血后血液稀释;(3)换血过程中血管阻塞,可造成血小板降低;(4)换血时输入红细胞与血浆的比为(2~3):1时,贫血改善,换血后血红蛋白值增高;(5)据报道^[12],换血后可引起血钾下降,可能与抗凝剂中枸橼酸在肝脏迅速降解为碳酸氢钠,引起肾脏排钾增加有关,使内环境偏碱。易出现渗血、出血现象,患儿换血后凝血功能进一步减低,因而对高胆红素血症的新生儿要注意预防维生素K的缺乏,为补充凝血因子必要时在换血术同时输入一定量的新鲜冰冻血浆^[13-15]。

由于换血量大加上受保存血液采用抗凝保养液,换血后可造成新生儿内环境的紊乱。国内关于这方面的研究也不少,但由于监测指标、各研究的样本量等的不同,统计分析的结果都各不相同。对纳入研究患儿换血前后血液学指标监测的研究结果显示,换血后,两组患儿换血前组内比较,对照组血清 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 离子的变化无明显变化,观察组的监测使得生化指标,即 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 变化无显著变化,但 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 离子的变化差异有统计学意义;组间比较,换血后 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 离子有显著的变化。血气分析组内及组间比较, $p(O_2)$ 、 $p(CO_2)$ 均差异无统计学意义,观察组与对照组换血前后BE的变化显著,且观察组的pH值在换血前后

也有显著变化,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组换血后较换血前凝血四项异常人数占比均偏低,而对照组仅两项有降低。T淋巴细胞是机体发生免疫应答的主要效应细胞,在机体免疫调节的过程中具有重要的作用,其中 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 均代表着机体的免疫功能,若T细胞总数或 $CD4^+/CD8^+$ 比值发生异常,则提示机体出现免疫调节的紊乱。本研究结果显示,加用换血后患儿 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 与换血前比较均明显升高,提示换血改善患儿的免疫水平。

综上所述,经外周动静脉全自动同步换血疗法对机体内环境、血气分析及凝血常规有一定影响,对新生儿高胆红素血症治疗安全有效,但这些影响不对新生儿构成生命危险,因此,值得在临床上推广。

参考文献

- [1] 朱燕. 出生早产儿流行病学特征的前瞻性多中心调查[D]. 上海:复旦大学,2012:10-12.
- [2] 王卫平. 儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:50.
- [3] 庄艳云,张小园,叶丽芹. 经外周动静脉全自动换血治疗新生儿重度高胆红素血症[J]. 临床和实验医学杂志,2010,9(4):319-320.
- [4] 叶海燕,闫军. 监测新生儿高胆红素血症心肌酶的临床意义[J]. 重庆医学,2009,38(24):3191-3192.
- [5] 龙丽华,李禄全,余加林,等. 影响换血疗法治疗新生儿高胆红素血症疗效及不良事件发生的多因素分析[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(14):1096-1098.
- [6] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2015.
- [7] 范丽霞,周俊,吴涛. 152名新生儿重高胆红素血症换血治疗临床疗效观察[J]. 中国输血杂志,2010,23(9):700-701.
- [8] 梁文英. 双倍换血疗法治疗新生儿高胆红素血症对内环境的影响[J]. 中国输血杂志,2010,23(12):1051-1053.
- [9] 徐瑞峰,易彬,高红霞. 经外周动静脉同步换血治疗新生儿重症高胆红素血症63例临床分析[J]. 中国优生优育,2011,17(1):28-29,39.
- [10] 马曙轩,田军,薛晖. 换血治疗新生儿高胆红素血症对血液内环境的影响[J]. 北京医学,2009,31(12):752-753.
- [11] 林永恩. 新生儿高胆红素血症换血后内环境及凝血功能变化的监测[J]. 华夏医学,2009,22(5):867-868.
- [12] 李琳,何玲,陈丽萍,等. 新生儿高胆红素血症换血前后血液内环境变化的研究[J]. 南昌大学学报(医学版),2012,52(10):51-53.
- [13] 毛英,钟丹妮. 新生儿黄疸治疗现状与进展[J]. 医学综述,2011,17(5):723-726.
- [14] 赵海燕,陈红武,沈薇. 全自动换血术对高胆红素血症新生儿血液内环境影响研究[J]. 中国实用儿科杂志,2011,26(4):278-280.

(收稿日期:2016-08-09,修回日期:2016-09-09)