

# 新生儿凝血功能危急值的临床评估与干预现状

莫洁贞，徐睿霞

青海大学附属医院新生儿科，青海 西宁 810001

**摘要：**新生儿凝血系统呈发育性止血的特点，表现为肝脏合成功能不成熟、维生素K储备不足、凝血因子水平偏低及纤溶系统相对活跃。在缺氧、感染、早产、休克及酸中毒等病理因素影响下，容易诱发凝血功能障碍，部分患儿凝血指标达到实验室危急值，与颅内出血、弥散性血管内凝血及死亡等不良预后密切相关。成人凝血危急值标准并不适用于新生儿群体，目前国内外仍缺乏统一的基于新生儿胎龄与日龄特异性危急值界定与干预策略。本文结合近年国内外相关文献，就新生儿凝血系统生理病理特点、凝血危急值界定现状、临床特征及干预策略进行综述，以期为临床工作提供参考。

**关键词：**新生儿；凝血功能；危急值；出血；弥散性血管内凝血

**中图分类号：** R722.1

新生儿凝血系统在出生时处于动态发育和完善过程中，这一特点被称为发育性止血<sup>[1]</sup>。当合并新生儿窒息、败血症及呼吸窘迫综合征等危重疾病时，极易因缺氧、感染、早产、休克及酸中毒等多种病理因素影响，诱发凝血功能障碍，部分凝血指标可达到临床实验室危急值，甚至可进展为危及生命的出血或血栓事件<sup>[2,3]</sup>。国内一项多中心研究显示，不同胎龄新生儿凝血功能危急值的临床检出率存在差异：早期早产儿（<32周）为12.61%，中期早产儿（32~33<sup>+6</sup>周）为10.99%，晚期早产儿（34~36<sup>+6</sup>周）为5.33%，足月儿为4.28%，检出率与胎龄呈负相关<sup>[4]</sup>。在新生儿重症监护室中，脓毒症新生儿凝血功能异常的比例可达80%以上<sup>[5]</sup>，危急值并不罕见。不同新生儿胎龄、日龄、出生体重及基础疾病差异大，实验室检测方法及其危急值界定标准尚未完全统一，给临床判定与干预带来挑战<sup>[6,7]</sup>。建立符合新生儿生理特点的凝血功能危急值标准与干预策略，对保障新生儿安全、改善预后至关重要。

## 1 新生儿凝血功能危急值的生理基础与界定现状

### 1.1 新生儿凝血系统的生理特点

凝血系统通过凝血级联反应实现止血：血管内皮损伤后，组织因子暴露激活外源性途径（凝血因子VII），内皮下胶原激活内源性途径（凝血因子XII、XI、IX、VIII），两条途径汇合激活凝血因子X，将凝血酶原转化为凝血酶，使纤维蛋白原（fibrinogen, FIB）转化为纤维蛋白形成血凝块。抗凝系统（抗凝血酶、蛋白C、蛋白S）与纤溶系统（纤溶酶原、组织型纤溶酶原激活物）协同维持止血-抗凝平衡<sup>[8]</sup>。新生儿凝血系统呈现发育性止血特征：肝脏合成功能不成熟、维生素K储备不足，凝血因子II、VII、IX、X等维生素K依赖因子仅为成人的50%左右，早产儿更低<sup>[9]</sup>。出生时仅凝血因子VIII与FIB达成人水平，

通信作者：徐睿霞

E-mail: 1767028995@qq.com

基金项目：无

其余凝血因子多为成人的 50%，凝血因子 V、XIII 于生后 4 周达正常，其余约 6 个月成熟。抗凝物质如蛋白 C、抗凝血酶与纤溶酶原的水平亦偏低。血管性血友病因子（von Willebrand factor, vWF）水平较高，约 1 岁达到成人水平。血小板（platelet, PLT）计数水平正常或偏高，但功能较弱<sup>[10]</sup>。活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT）反映内源性凝血途径功能，受凝血因子 XII、XI、IX、VIII 水平及活性影响；凝血酶原时间（prothrombin time, PT）评估外源性凝血途径功能，依赖凝血因子 VII 的活性。由于新生儿凝血系统特点，新生儿 PT 与 APTT 呈生理性延长<sup>[11]</sup>。尽管如此，健康新生儿通常不会出现自发性出血或血栓形成，这与其体内存在的天然保护机制有关，其促凝与抗凝系统在较低水平上实现了重新平衡，目前这一代偿机制尚未完全阐明<sup>[12]</sup>。

## 1.2 凝血功能危急值的参考标准与争议

凝血危急值是提示严重出血或血栓风险、需紧急干预的实验室结果。目前国内外尚无新生儿统一标准，临床多参考成人标准并结合新生儿特点调整。国际血液学标准化委员会推荐 PT/国际标准化比值（international normalized ratio, INR）、APTT、FIB 为核心凝血危急值指标，对于接受维生素 K 拮抗剂抗凝治疗的患者，建议 INR 危急值区间设定为 4.0~6.0，各医疗机构可结合临床实际在此范围内确定本院临界值；APTT 因受检测试剂、仪器及抗凝监测场景影响较大，无统一通用临界值，应由各实验室结合自身检测系统及目标人群本地化制定；FIB 危急值界定为  $\leq 0.5\sim 2.0$  g/L，具体阈值需综合创伤、妊娠、围手术期等临床状态进行调整。此外，凝血因子 II、V、VII、VIII、IX、X、XI 活性  $< 5$  IU/dL、凝血因子 XIII 活性  $< 3$  IU/dL，以及血管性血友病因子裂解酶（a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif member 13, ADAMTS13）活性  $< 20\%$  等，均被纳入凝血相关危急值范畴，需紧急通报<sup>[13]</sup>。国内临床实践与相关专家建议，出血性疾病相关凝血功能指标的危急值界定如下：FIB  $< 1$  g/L、PT  $> 30$  s、APTT  $> 70$  s、INR  $\geq 3.5$ ，PT 或 APTT 超过正常参考上限 1.5 倍时，上述指标均被纳入出血性疾病凝血功能危急值管理<sup>[14]</sup>。但上述标准并不直接适用于新生儿。

近年来，有少量研究尝试探索新生儿特异性凝血危急值参考范围。Lalos 等<sup>[7]</sup> 基于 1128 例新生儿估算新生儿的特异性凝血参考区间：参考区间总体新生儿 PT 为 10~24 s，进一步按胎龄分层后，早产儿为 10~25s，足月儿为 10~22s；总体新生儿 INR 为 0.8~1.9，分层后早产儿为 0.7~2.1，足月儿为 0.8~1.8；总体新生儿 APTT 为 25~62 s，分层后早产儿为 25~68s，足月儿为 25~

58s。该区间可减少 58% PT、43% INR、17% APTT 的异常误判，提示现行参考范围可能将正常新生儿过度判定为异常。张梦梦等<sup>[4]</sup>对 1057 例新生儿分层，建立出生初期凝血四项危急值：早期早产儿：APTT $\geq$ 96.6s 或 $\leq$ 46.7s、PT $\geq$ 21.4s 或 $\leq$ 12.5s、凝血酶时间（thrombin time, TT） $\geq$ 23.9s 或 $\leq$ 15.7s、FIB $\geq$ 3.1g/L 或 $\leq$ 0.9g/L；中期早产儿：APTT $\geq$ 92.4s 或 $\leq$ 49.1s、PT $\geq$ 18.9s 或 $\leq$ 12.3s、TT $\geq$ 23.5s 或 $\leq$ 15.4s、FIB $\geq$ 3.0g/L 或 $\leq$ 1.1g/L；晚期早产儿：APTT $\geq$ 93.4s 或 $\leq$ 54.8s、PT $\geq$ 17.1s 或 $\leq$ 12.5s、TT $\geq$ 19.3s 或 $\leq$ 15.3s、FIB $\geq$ 2.2g/L 或 $\leq$ 1.1g/L；足月儿：APTT $\geq$ 77.6s 或 $\leq$ 42.0s、PT $\geq$ 17.4s 或 $\leq$ 12.2s、TT $\geq$ 19.0s 或 $\leq$ 14.5s、FIB $\geq$ 2.4g/L 或 $\leq$ 1.3g/L。可见不同研究界值差异较大，无统一标准，是当前临床上面临的挑战。

静态数值难以统一标准，动态变化趋势则对新生儿更具临床价值。国内专家共识提出了动态危急值管理：建议在急性大出血窗口期实施每 3 小时的动态监测，若 PT 延长 $>3$  s/3 h、APTT 延长 $>10$  s/3 h、INR 升高 $>0.5/3$  h 或 FIB 下降 $>0.5$  g $\cdot$ L $^{-1}$ ·3 h $^{-1}$ ，即使数值未达传统危急值，也应视为止血功能即将失代偿的预警信号，需紧急干预<sup>[15]</sup>。尤其适用于败血症、窒息后弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation, DIC）患儿，但需权衡反复采血可能加重医源性贫血的风险。

## 2 新生儿凝血功能达危急值的临床表现

新生儿凝血功能达危急值时，其临床表现可分为出血性和血栓性两种，两者可单独出现，亦可在 DIC 等病理过程中先后或同时存在。出血性表现最为常见。轻者可见皮肤黏膜瘀点、瘀斑、脐部渗血、穿刺部位渗血不止等；重者可表现为胃肠道出血，如呕血（咖啡渣样物或鲜血）或便血（黑便或鲜血便）。亦可发生肺出血，虽罕见，但病情凶险，常表现为口鼻涌出泡沫状血性分泌物<sup>[16, 17]</sup>。颅内出血则是最严重的并发症，多见于晚发型维生素 K 缺乏出血症。患儿可出现前囟饱满、抽搐、意识改变，如嗜睡或烦躁等，常导致死亡或遗留严重的神经系统后遗症，包括脑积水、脑瘫、癫痫等<sup>[18]</sup>。严重出血常为多种因素共同作用，包括维生素 K 依赖因子缺乏、感染、缺氧和产伤等<sup>[19]</sup>。

血栓性表现相对隐匿但后果同样严重，高达 75% 的新生儿在血栓出现时已有症状<sup>[20]</sup>。血栓分动脉与静脉两类，动脉血栓多见于脐动脉、肾动脉及脑动脉，静脉血栓常见于肾静脉、深静脉以及颅内静脉窦血栓。临床表现与血栓部位、阻塞程度及器官损伤相关，可见肢体肿胀、肤色异常、少尿、抽搐、意识障碍、肺动脉高压等<sup>[21]</sup>。血栓高危因素包括中心静脉置管、脓毒症、早产、窒息、脱水、肝功能不全和母体抗磷脂综合征等，对于存在上述高危因素的患

儿，一旦出现无法用原发病解释的器官功能异常，应高度警惕血栓形成的可能<sup>[22]</sup>。

### 3 新生儿凝血功能的实验室评估

PT、INR、APTT、FIB及PLT是新生儿凝血功能评估的基础项目，但受年龄、分娩方式、病情影响较大，单次监测结果价值有限，仅反映血浆中可溶性凝血因子活性，无法完整还原全血水平的动态凝血过程，难以真实反映体内整体止血状态。因此，应重视动态监测<sup>[15, 23]</sup>。联合检测抗凝血酶III、蛋白C、D-二聚体、凝血酶-抗凝血酶复合物有助鉴别诊断。例如，新生儿败血症时，除凝血时间延长外，常见FIB、凝血因子VIII及vWF水平明显升高，而蛋白C及ADAMTS13活性受抑，这一特征有助于鉴别DIC的高凝期与低凝消耗期<sup>[24]</sup>。维生素K缺乏仅影响凝血因子II、VII、IX、X，而肝病可伴FIB和抗凝血酶改变<sup>[25]</sup>。

与传统凝血检测相比，血栓弹力图（thromboelastography, TEG）与旋转血栓弹力测定法（rotational thromboelastometry, ROTEM）作为床旁黏弹性凝血检测技术，可完整反映从凝血启动、血块形成到纤溶的全过程，能够动态评估凝血强度、PLT功能及纤溶活性等关键指标。其优势在于采用全血检测，纳入细胞成份在凝血中的作用，能更快速、真实地反映新生儿凝血状态<sup>[23, 26]</sup>。围产期缺氧新生儿ROTEM检测常表现为凝血时间、血块形成时间延长，10分钟血块振幅与最大血块硬度降低，提示低凝倾向<sup>[27]</sup>。TEG/ROTEM可判断新生儿是低凝、高凝还是纤溶亢进，有助于指导血浆、冷沉淀、PLT输注及抗纤溶药物的合理使用<sup>[28]</sup>。由于目前缺乏统一标准，临床应用尚未普及。

## 4 新生儿凝血功能危急值的干预策略

### 4.1 原发病治疗与药物止血

新生儿凝血功能障碍多为继发性，控制原发病是根本。以脓毒症相关凝血障碍为例，感染是触发炎症反应与凝血系统激活及形成恶性循环的诱因，常合并低血糖、电解质紊乱，进一步加重器官功能损害，及时有效的抗感染及纠正内环境紊乱至关重要<sup>[29]</sup>。围产期窒息、缺氧缺血性损伤需快速建立有效呼吸循环，维持氧合与灌注，纠正酸中毒、低血糖、电解质紊乱，减轻血管内皮与肝损伤，为凝血功能恢复创造条件<sup>[30]</sup>。

在药物止血方面，新生儿出生后常规肌注维生素K1，是预防新生儿出血症的基本方法<sup>[31]</sup>。酚磺乙胺可增强毛细血管抵抗力、促进PLT聚集，安全性较

高，广泛用于新生儿辅助止血<sup>[32]</sup>。氨甲环酸作为抗纤溶药物，近年来在新生儿出血、DIC及围术期的应用逐渐增多，可减少出血及血液制品用量，但需严格把握适应证，避免与抗凝药物联用导致血栓风险<sup>[33]</sup>。临床优先使用维生素K1，止血药物根据个体化选择。

#### 4.2 血液制品替代治疗

血液制品替代治疗是对新生儿凝血功能障碍较有效的干预手段，可快速补充缺乏的凝血因子、FIB或PLT，恢复机体止血功能，需严格遵循缺什么补什么的原则，避免经验性输注。输注新鲜冰冻血浆是纠正多种凝血因子缺乏的首选，适用于PT、APTT显著延长伴出血倾向者，可快速改善凝血功能<sup>[34]</sup>。纤维蛋白原浓缩剂或冷沉淀主要用于FIB<1.0 g/L的危急状态，能快速提升FIB水平<sup>[35]</sup>。凝血酶原复合物主要针对维生素K依赖因子缺乏，起效快、容量小，适用于早产儿<sup>[36]</sup>。PLT输注则适用于PLT显著降低伴活动性出血或颅内出血高危者，建议维持PLT>100×10<sup>9</sup>/L，FIB>1.5 g/L<sup>[37]</sup>。对先天性出血疾病采用针对性替代治疗，难治性出血可选用重组活化凝血因子VII作为挽救治疗<sup>[38]</sup>。无出血表现者，预防性输注PLT或血浆不能降低出血风险，反而增加并发症，不推荐常规使用<sup>[39]</sup>。

#### 4.3 抗凝与抗纤溶治疗

DIC抗凝治疗目前存在争议，需在充分替代治疗基础上谨慎使用。低分子肝素、普通肝素适用于DIC早期、以微血栓形成为主且无活动性出血者，阻断凝血瀑布激活，减少凝血因子与PLT消耗。临床推荐使用小剂量、持续静脉输注或皮下注射方式，密切监测凝血功能。严重出血、术后早期及终末期患儿禁用或慎用<sup>[40]</sup>。原发性纤溶亢进者可用氨甲环酸等抗纤溶药物，但仅适用于明确纤溶亢进、无血栓风险的严重出血者<sup>[41]</sup>。另一种疗法是抗凝血酶浓缩物，抗凝血酶是体内重要的生理性抗凝物，其缺乏可见于先天性缺陷或获得性消耗，如严重感染、肝病等。对于确诊为抗凝血酶缺乏伴有血栓形成或处于DIC高凝期的患儿，输注抗凝血酶浓缩物有助于恢复抗凝系统的平衡<sup>[42]</sup>。新生儿抗纤溶药物应用证据有限，使用不当会增加血栓风险，需全面评估和严密监测。

### 5 现存问题与未来挑战

尽管目前对新生儿凝血功能危急值的关注度不断提高，但本综述分析发现，该领域仍面临诸多挑战，且现有研究之间存在明显差异。例如，Lalos等<sup>[7]</sup>与张梦梦等<sup>[4]</sup>的研究得出的危急值界值差异显著，这可能源于以下几个方面：其一，研究人群的异质性，包括胎龄、日龄、出生体重及基础疾病构成比不同；其二，实验室检测方法、试剂及参考区间未标准化；其三，统计学处理方法各异。这些差异提示，未来的研究可开展多中心、大样本、严格分层（按胎

龄、日龄、出生体重)的研究,并统一检测标准,以建立适用于新生儿的动态危急值百分位数图表,而非简单套用或调整成人标准。

在干预策略上,当前的血液制品替代治疗方案多基于专家意见或成人证据,严重缺乏新生儿特异性的高质量循证医学证据。例如,预防性PLT输注的阈值、新鲜冰冻血浆输注的有效性等,均需前瞻性随机对照试验来验证。此外,抗凝与抗纤溶治疗在新生儿DIC中的应用时机、剂量及安全性,亦缺乏统一共识。因此,构建基于新生儿病理生理特点的实验室动态监测及风险分层在内的综合管理框架,将是未来该领域临床实践与科学研究的核心方向之一。

### 【参考文献】

- [1] GUZZARDO G M, REGLING K. Developmental hemostasis: the evolution of our coagulation system[J]. *NeoReviews*, 2022, 23(2): e82-e95.
- [2] SOKOU R, TSANTES A G, KONSTANTINIDI A, et al. Rotational thromboelastometry in neonates admitted to a neonatal intensive care unit: a large cross-sectional study[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2021, 47(7): 875-884.
- [3] 王波, 张阵, 李德新. 早期新生儿凝血功能异常达危急值的危险因素及与危重病例的相关性分析[J]. *发育医学电子杂志*, 2024, 12(1): 41-46.
- [4] 张梦梦, 汤慧丽, 黄河, 等. 1057例新生儿出生初期部分凝血功能检测指标危急值分析[J]. *中华全科医学*, 2023, 21(3): 361-364.
- [5] AZIZ K B, SAXONHOUSE M, MAHESH D, et al. The frequency and timing of sepsis-associated coagulopathy in the neonatal intensive care unit[J]. *Front Pediatr*, 2024, 12: 1364725.
- [6] DORGALALEH A, SHIRAVAND Y, DABBAGH A, et al. Hemostasis critical values among Iranian clinical laboratories "National Survey of 157 Clinical Laboratories"[J]. *Int J Lab Hematol*, 2019, 41(6): 778-781.
- [7] LALOS N, VESOULIS Z, MAUCIONE C, et al. Estimation of gestational age-specific reference intervals for coagulation assays in a neonatal intensive care unit using real-world data[J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(12): 3473-3478.
- [8] PARK S, PARK J K. Back to basics: the coagulation pathway[J]. *Blood Res*, 2024, 59(1): 35.
- [9] MITSIAKOS G, KATSARAS G N, POULIAKIS A, et al. Neonatal haemostatic parameters in correlation to gestational age and birth weight[J]. *Int J Lab Hematol*, 2022, 44(5): 952-958.
- [10] KHIZROEVA J, MAKATSARIYA A, VOROBEV A, et al. The hemostatic system in newborns and the risk of neonatal thrombosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 13864.
- [11] 牛佳萌, 李雪莲, 柳秋菊, 等. 全国住院输血新生儿凝血功能检测指标分析[J]. *临床输血与检验*, 2022, 24(2): 151-156.
- [12] WARREN B B, MOYER G C, MANCO-JOHNSON M J. Hemostasis in the pregnant woman, the placenta, the fetus, and the newborn infant[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2023, 49(4): 319-329.
- [13] GOSSELIN R C, ADCOCK D, DORGALALEH A, et al. International Council for Standardization in Haematology recommendations for hemostasis critical values, tests, and reporting[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(4): 398-409.
- [14] 谭超超, 毛志群, 危安, 等. 出血性疾病危急值专家共识(2023版)[J]. *实用休克杂志(中英文)*, 2023, 7(4): 230-237.
- [15] 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会介入医师分会, 中国研究型医院学会出血专业委员会, 等. 基于临床实践出血性疾病动态危急值专家共识(2024版)[J]. *中华内科杂志*, 2024, 63(12): 1205-1215.
- [16] DAVENPORT P, SOLA-VISNER M. Pitfalls and limitations of platelet counts and coagulation tests in the neonatal intensive care unit[J]. *Curr Pediatr Rev*, 2023, 19(4): 357-365.
- [17] LIM D, MANGLES S, GOTURU A. Delayed and prolonged umbilical stump bleeding in a Caucasian newborn as a presenting feature of factor XIII deficiency[J]. *BMJ Case Rep*, 2022,

- 15(10): e248743.
- [18] ROBERTS J C, JAVED M J, LUNDY M K, et al. Characterization of laboratory coagulation parameters and risk factors for intraventricular hemorrhage in extremely premature neonates[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(8): 1797-1807.
- [19] PERRONE S, DE BERNARDO G, LEMBO C, et al. Vitamin K insufficiency and the prophylaxis strategy in term healthy infants: a multicentre study[J]. *Eur J Clin Invest*, 2024, 54(4): e14141.
- [20] KOSCH A, KUWERTZ-BRÖKING E, HELLER C, et al. Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long-term follow-up[J]. *Blood*, 2004, 104(5): 1356-1360.
- [21] GUZMAN R E, HUGHES A, KISKADDON A, et al. Thrombosis in the neonatal intensive care unit[J]. *NeoReviews*, 2023, 24(6): e356-e369.
- [22] ZHU W, ZHANG H, XING Y. Clinical characteristics of venous thrombosis associated with peripherally inserted central venous catheter in premature infants[J]. *Children (Basel)*, 2022, 9(8): 1126.
- [23] KATSARAS G N, SOKOU R, TSANTES A G, et al. The use of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in neonates: a systematic review[J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(12): 3455-3470.
- [24] PAPADOGEOURGOU P, BOUTSIKOU T, BOUTSIKOU M, et al. A global assessment of coagulation profile and a novel insight into adams-13 implication in neonatal sepsis[J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12(10): 1281.
- [25] AOKI H, OGIWARA K, HASEGAWA M, et al. Hemostatic rebalance in neonatal intrahepatic cholestasis with citrin deficiency[J]. *Pediatr Int*, 2022, 64(1): e14741.
- [26] 杨薇, 张玲, 刘小毅. 血栓弹力图及常规凝血功能监测在ICU危重症患者出血预测中的临床意义[J]. *心血管病防治知识*, 2024, 14(13): 52-56.
- [27] KONSTANTINIDI A, SOKOU R, TSANTES A G, et al. Thromboelastometry variables in neonates with perinatal hypoxia[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(4): 428-434.
- [28] RAFFAELI G, PESENTI N, CAVALLARO G, et al. Optimizing fresh-frozen plasma transfusion in surgical neonates through thromboelastography: a quality improvement study[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(5): 2173-2182.
- [29] LIU Y, CHAI Y, RONG Z, et al. Prognostic value of ionized calcium levels in neonatal sepsis[J]. *Ann Nutr Metab*, 2020, 76(3): 193-200.
- [30] KARAPATI E, VALSAMI S, SOKOU R, et al. Hemostatic profile of intrauterine growth-restricted neonates: assessment with the use of NATEM assay in cord blood samples[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(2): 178.
- [31] JULLIEN S. Vitamin K prophylaxis in newborns[J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(S1): 350.
- [32] 薛慧敏, 魏洪伟. 维生素 K1 联合酚磺乙胺治疗新生儿凝血功能障碍的临床研究[J]. *中国现代药物应用*, 2023, 17(12): 124-127.
- [33] GERTLER R, GRUBER M, GRASSIN-DELYLE S, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid in neonates and infants undergoing cardiac surgery[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(8): 1745-1757.
- [34] HOUBEN N, HEEGER L E, STANWORTH S J, et al. Changes in the use of fresh-frozen plasma transfusions in preterm neonates: a single center experience[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(11): 3789.
- [35] ITAGAKI Y, HAYAKAWA M, TAKAHASHI Y, et al. Emergency administration of fibrinogen concentrate for haemorrhage: systematic review and meta-analysis[J]. *World J Emerg Surg*, 2023, 18(1): 27.
- [36] LU Y, ZHANG Z Q. Neonatal hemorrhage stroke and severe coagulopathy in a late preterm infant after receiving umbilical cord milking: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(16): 5365-5372.
- [37] BOIX H, SÁNCHEZ-REDONDO M D, CERNADA M, et al. Recommendations for transfusion of blood products in neonatology[J]. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2022, 97(1): 60.e1-60.e8.
- [38] DANG C N, KATAKAM L I, SMITH P B, et al. Recombinant activated factor VIIa treatment for refractory hemorrhage in infants[J]. *J Perinatol*, 2010, 31(3): 188-192.
- [39] DAVENPORT P, SOLA-VISNER M. Hemostatic challenges in neonates[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 627715.

- [40] MONAGLE P, CUELLO C A, AUGUSTINE C, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(22): 3292-3316.
- [41] FRANCHINI M, ZAFFANELLO M, MANNUCCI P M. Bleeding disorders in primary fibrinolysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7027.
- [42] SMITH N, WARREN B B, SMITH J, et al. Antithrombin deficiency: a pediatric disorder[J]. *Thromb Res*, 2021, 202: 45-51.