

儿童静脉血栓栓塞症防治进展

杨涛,郝斌*

山西白求恩医院 血管外科,太原 030032

【摘要】近年来,儿童静脉血栓栓塞症(VTE)的发生率逐年增加。儿童VTE的发生率远低于成人,关于儿童VTE的治疗研究较少,多数儿科医生仍缺乏诊疗经验。并且,目前缺少可用于指导我国儿科医师防治VTE的临床实践指南。本文从儿童VTE流行病学、国外儿童VTE防治的指南推荐以及非维生素K拮抗剂口服抗凝药物在儿童VTE治疗中的研究进展等方面进行综述,以期为我国儿童VTE防治提供帮助。

【关键词】儿童;静脉血栓栓塞症;防治进展

【中图分类号】 R725.4

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)07-0007-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.07.003

Prevention and treatment of children with venous thromboembolism

YANG Tao,HAO Bin*

Department of Vascular Surgery, Shanxi Bethune hospital, Taiyuan 030032, China

儿童静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的发生率远低于成人,但近些年来呈现明显上升趋势。因VTE早期临床表现不典型,诊断较困难,且涉及全身多脏器,容易造成极其严重的后果。目前成人VTE治疗研究相对较多,关于儿童VTE的治疗研究则较少。儿童VTE病因多样,且儿童生理特点与成人有所不同,临床上儿童VTE的诊治存在很大的挑战。此外,很多儿科医生缺乏儿童VTE的诊疗经验;目前也缺少可用于指导我国儿科医师的临床实践的指南。

1 儿童VTE的流行病学

儿童从生理角度来看处于相对低凝状态,VTE发生率较成人低。国外报道,儿童总体VTE发生率仅约0.07/10 000~0.14/10 000,但在住院儿童患者中,VTE发生率可增加100~1000倍,高达58/10 000人^[1]。此外,由于VTE大多表现为无症状性血栓,容易造成漏诊和误诊,因此实际发生率可能更高。目前国内尚缺乏全国性的大样本统计数据。杜思泓等^[2]最

新发表的一项回顾性研究中,对单中心共计304 543例住院患儿进行统计分析,发现VTE总体发生率为0.41‰,并呈逐年上升趋势,住院患儿VTE发生率从2013年的0.24‰上升至2016年的0.55‰。

VTE的发生与年龄有关,其年龄分布呈现双峰状态。最突出的高峰是婴儿期,约占儿童VTE的20%;第2高峰期发生在青春期,约50%的VTE发生在11~18岁青少年,且女性多于男性,可能与体内雌激素水平有关^[3-4]。VTE发病呈现的双峰状态,可能与这两个阶段好发的疾病类型及治疗手段有关。有研究发现,94%的儿童VTE患者可找到明确的获得性危险因素^[5]。中心静脉通道装置(central venous access device, CVAD)是儿童VTE最常见的危险因素,分别占新生儿VTE的90%、年龄较大儿童VTE的60%以上^[1]。其他VTE较高的风险因素包括危重疾病、外源性雌激素、长期不活动、肿瘤、炎症性疾病、肾病综合征、先天性心脏病、肥胖、感染、创伤、烧伤及VTE家族史等^[5-6]。

国外有研究显示,在儿童深静脉血栓形成(deep

*通信作者:郝斌, E-mail: haobin1963@163.com

vein thrombosis, DVT)的好发部位中,下肢占62%、上肢占27%、颈部占13%,且左侧锁骨下静脉风险更高^[7]。而我国单中心数据显示,导管相关性血栓占77.78%,颈部静脉血栓多发,以右侧颈静脉血栓居多,这可能与儿童患者中中心静脉置管(central venous catheters, CVC)较为常用且以右侧颈静脉作为首选有关^[2]。儿童VTE除少数表现为急性症状,大多数患者无临床表现。有文献提示,儿童导管相关性血栓中仅1/3有临床表现^[8]。

由于儿童VTE的发生率远低于成人,以及部分自发性血栓可能发生于健康儿童,易造成漏诊^[9],这都给儿童VTE的临床诊治带来很大的困难。目前,儿童中多种类型VTE的自然病史仍不明确,关于儿童VTE防治研究很少,临床上也缺少获批治疗儿童VTE的抗凝药物供选择,因此儿童VTE的防治仍然是临床的重大挑战。

2 儿童VTE防治的指南推荐

目前我国尚无儿童VTE防治的相关指南。由于儿童VTE防治相关的循证医学证据较少,国外指南中很多的推荐意见主要来自成人的循证医学证据以及临床实践经验。

2.1 儿童VTE预防的指南推荐

医院获得性VTE对于成人来说是可预防的。大量随机对照研究已证实,在VTE高风险成年人群中,进行药物预防可显著降低VTE发生风险。对于儿童来说似乎VTE也是可预防的,但实际上目前的随机对照研究并未能证实药物预防可降低儿童VTE发生风险;即便是针对儿童VTE最重要的危险因素——CVC,药物预防也未能获益^[6]。虽然缺乏证据支持,但是国外也有多部指南尝试阐述住院儿童的VTE预防策略。目前关于儿童VTE预防的指南主要是针对青少年人群,推荐策略与成人类似,同样是基于危险分层进行推荐。不同指南采用了不同的危险因素进行VTE危险分层(分层中所涉及的危险因素详见表1),并在危险分层的基础上推荐不同的预防策略^[10-14]。对于VTE低危的患儿,预防策略推荐多运动;对于VTE中危的患儿,推荐机械预防;对于VTE高危的患儿,推荐机械预防联合药物预防^[6]。但遗憾的是,目前指南中

的这些预防策略并未获得循证医学证据的验证,关于儿童的VTE预防策略未来仍有很长的路要走。

2.2 儿童VTE治疗的指南推荐

关于儿童VTE的治疗,目前国内无指南可借鉴。2012年,美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians, ACCP)发布的《新生儿和儿童抗栓治疗指南》^[15]认为,目前关于新生儿和儿童的抗栓治疗证据仍很弱,但从儿童与成人在流行病学、凝血系统、药代动力学、伴发疾病等方面的不同来看,儿童VTE患者的抗栓治疗策略应不同于成人。对于儿童VTE患者,该指南的主要推荐包括:①儿童应用普通肝素(unfractionated heparin, UFH)进行治疗时应滴定,建议滴定至使抗Xa活性达到0.35~0.7 u/mL或使活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, aPTT)达到此抗Xa活性水平,鱼精蛋白滴定范围为0.2~0.4 u/mL(2C);开始UFH治疗时,UFH负荷量不应超过75~100 u/kg,当存在明显出血风险时,应停用或减量(2C);避免长期使用UFH治疗(2C);②对于接受每日1次或2次治疗剂量低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)的新生儿和儿童,应进行药物监测,对于LMWH皮下注射4~6 h后采取的血样,应使目标抗Xa活性达到0.5~1.0 u/mL,皮下注射2~6 h后采取的血样,应使目标抗Xa活性达到0.5~0.8 u/mL(2C);③对于使用维生素K拮抗剂(vitamin K antagonists, VKA)的儿童,用药监测目标为国际标准化比值(international normalized ratio, INR)应达到2.5(2.0~3.0)(安装人工心脏瓣膜患儿除外,建议参照成人推荐标准)(2C)。该指南并未对非维生素K拮抗剂口服抗凝药物(non-vitaminK antagonist oral anticoagulants, NOAC)进行阐述和推荐。

2018年美国血液病学会(American Society of Hematology, ASH)发布了《静脉血栓栓塞症管理指南:儿童静脉血栓栓塞症的治疗》,针对儿童VTE的治疗提出了30条推荐意见,内容涵盖儿童症状性及无症状DVT、肺栓塞(pulmonary embolism, PE)、CVAD相关VTE、肾静脉血栓形成、门静脉血栓形成、颅内静脉窦血栓形成等^[1]。主要推荐包括:①对于症状性的DVT或PE儿科患者,建议抗凝治疗(强烈推荐),反对使用血栓清除术或放置下腔静脉过滤器后抗凝(条件

表1 不同指南中儿童VTE危险分层所涉及的危险因素

危险因素	Braga 2011 ^[10]	Raffini 2011 ^[11]	Hanson 2012 ^[12]	Meier 2015 ^[13]	Mahajerin 2015 ^[14]
中心静脉导管	+	+	+	+	+
外源性雌激素	+	+	+	+	+
制动	+	+	+	+	+
炎症性疾病	-	+	+	+	+
下肢创伤	+	+	+	+	-
肥胖	+	+	-	+	+
既往VTE病史	-	+	+	+	+
感染	-	+	-	+	+
恶性肿瘤	+	-	+	+	-
脊髓损伤	-	+	+	+	-
血栓形成倾向	-	+	+	-	-
烧伤	+	+	-	-	-
心脏疾病	+	-	-	-	+
VTE家族史	-	+	-	-	+
下肢手术	-	+	-	+	
机械通气	+	-	-	-	+
肾病综合征	-	+	-	+	-
妊娠	+	+	-	-	-
重症监护	-	-	-	-	+
门冬酰胺治疗	-	-	-	+	-
心肺复苏	-	-	+	-	-
高渗治疗	-	-	-	+	-
强心治疗	-	-	+	-	-
格拉斯哥昏迷评分低	-	-	+	-	-
大手术	+		-	-	-
肠外营养	-	-	-	-	+
住院时间延长	-	-	-	-	+
镰刀型细胞病	-	-	-	-	+
类固醇治疗	+	-	-	-	-

注: +表示推荐; -表示未提及

性推荐)。②对于无症状DVT或PE的儿科患者,可以抗凝也可以不使用抗凝治疗(条件性推荐)。③对于患有DVT的儿童患者,建议单独抗凝治疗,反对溶栓后抗凝治疗(条件性推荐)。④建议在患有症状性DVT或PE的儿科患者中使用LMWH或VKA(条件性推荐)。对于大多数病例,建议使用LMWH而非UFH;不建议使用NOAC,因为这些药物在儿科患者

中应用的资料十分有限。⑤对于继发性DVT或PE的儿科患者,建议抗凝治疗时间 ≤ 3 个月(条件性推荐);对于持续存在VTE危险因素的患者,可考虑延长抗凝时间;对于无诱因DVT或PE的儿科患者,建议抗凝治疗6~12个月(条件性推荐),但由于与成人相比,儿童出血风险和延长抗凝对生活质量的影

考虑患者的价值观和偏好。

从现有的儿童VTE治疗指南来看,尽管NOAC在成人中已显示出明显的临床优势,但因缺乏儿童VTE治疗应用证据,因此指南并未推荐用于儿童VTE的治疗。NOAC在儿童VTE治疗中的应用之路仍然有待开拓。

3 NOAC在儿童VTE治疗中的研究进展

在儿童VTE治疗领域,4种NOAC(利伐沙班,达比加群,阿哌沙班和艾多沙班)的Ⅲ期临床研究均已开展(表2)^[16-19]。利伐沙班和达比加群的Ⅲ期研究结果在2019年7月的国际血栓与止血学会的年会上发布,其中利伐沙班的Ⅲ期研究结果于2019年11月已在线发表于《Lancet Haematology》^[16]。阿哌沙班和艾多沙班在儿童VTE治疗中的Ⅲ期研究目前仍未完成。

利伐沙班Ⅲ期临床研究——EINSTEIN-JUNIOR研究^[16]是一项随机、开放标签研究,纳入500例<18岁的急性VTE患者,按2:1比例随机接受根据体重调整的成人20 mg等效剂量的利伐沙班治疗或标准抗凝治疗(肝素类药物或转为VKA的药物),中位随访91 d。结果显示,利伐沙班VTE复发和出血事件风险均与标准治疗相似,但利伐沙班血栓负荷恢复正常的

比例显著高于标准治疗,利伐沙班在儿童及成人中显示了一致的疗效和安全性。

达比加群Ⅲ期临床研究——DIVERSITY研究^[17]是一项随机、开放标签、非劣效性研究,纳入235例<18岁的急性VTE患者,随机接受根据体重和年龄调整的成人150 mg每日2次等效剂量的达比加群治疗或标准抗凝治疗12周,结果显示,达比加群与标准治疗在VTE复发、完全血栓消退及出血事件方面均相似。

艾多沙班儿童VTE治疗Ⅲ期临床研究(NCT02-798471)预计纳入274例受试者,预期研究在2021年结束^[18]。阿哌沙班儿童VTE治疗Ⅲ期临床研究(NCT-02464969)预计纳入150例受试者,预期研究在2023年结束^[19]。

综上,儿童VTE具有不同于成人的发病特点,但由于目前儿童VTE防治的循证医学证据仍较少,指南推荐意见主要借鉴成人的循证医学证据及临床经验,传统抗凝药物(肝素类和VKA)仍然是儿童VTE防治的标准治疗。NOAC在儿童VTE治疗领域已发表了2项Ⅲ期临床的随机对照研究,显示了与成人一致的疗效和安全性结果,另外还有2项Ⅲ期研究正在进行中,可预期未来NOAC在指南关于儿童VTE治疗的推荐地位将有明显的改变。

表2 NOAC治疗儿童VTE的Ⅲ期随机对照研究

研究名称	研究类型	人群	NOAC用时用量	对照药物	疗效结果	安全性结果
EINSTEIN-JUNIOR ^[16]	随机、开放标签	500例<18岁的急性VTE患者	根据体重调整的成人20 mg等效剂量的利伐沙班	肝素类或转为VKA的药物	VTE复发相似,利伐沙班显著增加血栓负荷恢复正常的比例	出血风险相似
DIVERSITY ^[17]	随机、开放标签、非劣效性	235例<18岁的急性VTE患者	根据体重和年龄调整的成人150 mg每日2次等效剂量的达比加群	LMWH,VKA或磺达肝癸钠	VTE复发及完全血栓消退的比例均相似	出血风险相似
NCT02798471 ^[18]	随机、开放标签、盲终点	预计274例<18岁的急性VTE患者	根据年龄/体重/肾功能调整剂量的艾多沙班	LMWH,VKA或磺达肝癸钠	正在进行中	正在进行中
NCT02464969 ^[19]	随机、开放标签	预计150例<18岁的急性VTE患者	根据年龄和体征调整剂量的阿哌沙班	LMWH,VKA或磺达肝癸钠	正在进行中	正在进行中

注:NOAC表示非维生素K拮抗剂口服抗凝药物;LMWH表示低分子肝素;VTE表示静脉血栓栓塞症;VKA表示维生素K拮抗剂

【参考文献】

- [1] 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: 3292-3316.
- [2] 杜思泓, 苏庸春, 李颖, 等. 儿童静脉血栓的临床特征及危险因素分析[J]. *儿科药学杂志*, 2019, 25: 14-17.
- [3] Mahajerin A, Croteau S E. Epidemiology and Risk Assessment of Pediatric Venous Thromboembolism [J]. *Front Pediatr*, 2017, 5: 68.
- [4] Park C K, Paes B A, Nagel K, et al. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management and outcome[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2014, 25: 97-106.
- [5] Kim S J, Sabharwal S. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized children and adolescents: a systemic review and pooled analysis[J]. *J Pediatr Orthop B*, 2014, 23: 389-393.
- [6] Faustino E V, Raffini L J. Prevention of hospital-acquired venous thromboembolism in children: a review of published guidelines[J]. *Front Pediatr*, 2017, 5: 9.
- [7] Sandoval J A, Sheehan M P, Stonerock C E, et al. Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk [J]. *J Vasc Surg*, 2008, 47: 837-843.
- [8] Kamphuisen P W, Lee A Y. Catheter-related thrombosis: life-line or a pain in the neck? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012, 2012: 638-644.
- [9] Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018, 2018: 399-404.
- [10] Braga A J, Young A E. Preventing venous thrombosis in critically ill children: what is the right approach? [J]. *Paediatr Anaesth*, 2011, 21: 435-440.
- [11] Raffini L, Trimarchi T, Beliveau J, et al. Thromboprophylaxis in a pediatric hospital: a patient-safety and quality-improvement initiative[J]. *Pediatrics*, 2011, 127: e1326-e1332.
- [12] Hanson S J, Punzalan R C, Arca M J, et al. Effectiveness of clinical guidelines for deep vein thrombosis prophylaxis in reducing the incidence of venous thromboembolism in critically ill children after trauma[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72: 1292-1297.
- [13] Meier K A, Clark E, Tarango C, et al. Venous thromboembolism in hospitalized adolescents: an approach to risk assessment and prophylaxis[J]. *Hosp Pediatr*, 2015, 5: 44-51.
- [14] Mahajerin A, Webber E C, Morris J, et al. Development and Implementation Results of a Venous Thromboembolism Prophylaxis Guideline in a Tertiary Care Pediatric Hospital [J]. *Hosp Pediatr*, 2015, 5: 630-636.
- [15] Monagle P, Chan A K C, Goldenberg N A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(Suppl): S737-S801.
- [16] Male C, Lensing A W A, Palumbo J S, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7: e18-e27.
- [17] Albisetti M. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for treatment of venous thromboembolism in paediatric patients – results of the DIVERSITY trial [J]. *haemostasis & thrombosis*, 2019,3(Suppl):S139-S140.
- [18] SankyoDaiichi, Inc. Hokusai study in pediatric patients with confirmed venous thromboembolism (VTE) [EB/OL]. (2020-03-06) [2020-03-28]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02798471>.
- [19] Pfizer. Apixaban for the acute treatment of venous thromboembolism in children [EB/OL]. (2020-03-17) [2020-03-28]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02464969>.

收稿日期:2020-03-30 本文编辑:杨昕