



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.06.001
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.06.001
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(6):649-653.

· 指南解读 ·

儿童静脉血栓栓塞症的治疗 ——2018 美国血液病学会静脉血栓栓塞管理指南解读

戴婷婷¹, 黄建华², 尹桃¹, 唐红英², 胡林¹, 黄琪¹

(中南大学湘雅医院 1. 药学部 2. 血管外科, 湖南长沙 410008)

摘要

美国血液病学会于 2018 年发布了《2018 静脉血栓栓塞管理指南：儿童静脉血栓栓塞症的治疗》指南。该指南主要针对儿童静脉血栓栓塞症的治疗提出了 30 条推荐意见。笔者基于现有的最佳循证医学证据，结合儿童血栓性疾病治疗中实际存在的问题，重点对指南给出的儿童静脉血栓栓塞症的治疗推荐意见进行解读，以期相关领域的医务人员能更好的理解和遵循指南。

关键词

静脉血栓栓塞 / 治疗；儿童；指南
中图分类号：R654.3

Treatment of pediatric venous thromboembolism--interpretation of the American Society of Hematology 2018 Management Guidelines for Venous Thromboembolism

DAI Tingting¹, HUANG Jianhua², YIN Tao¹, TANG Hongying², HU Lin¹, HUANG Qi¹

(1. Department of Pharmacy 2. Department of Vascular Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

The American Society of Hematology has issued its 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Treatment of Pediatric Venous Thromboembolism in 2018. The guidelines provide 30 recommendatory proposals for the treatment of venous thromboembolism in children. Based on the existing evidence-based medical data and combined with the actual problems in the treatment of pediatric thrombotic diseases, the authors emphatically interpret the recommendatory proposals for the treatment of pediatric venous thromboembolism provided by the guidelines, hoping that the medical personnel in related fields can understand and follow the guidelines.

Key words

Venous Thromboembolism/ther; Child; Guidebooks
CLC number: R654.3

基金项目：中南大学湘雅医院临床科研基金资助项目（2016GL08）。

收稿日期：2019-03-19；修订日期：2019-05-25。

作者简介：戴婷婷，中南大学湘雅医院药师，主要从事血栓栓塞性疾病防治方面的研究。

通信作者：黄建华，Email: 3458186625@qq.com

近十余年来, 静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 在儿科患者中的发病率在不断地增加, 但更多的儿科医生仍缺乏VTE治疗的经验^[1]。且国内尚无无相关指南可参考。2018年11月, 美国血液病学会 (American Society of Hematology, ASH) 发布了《静脉血栓栓塞管理指南: 儿童静脉血栓栓塞症的治疗》^[2], 针对儿童VTE的治疗提出了30条推荐意见, 内容涵盖了儿童症状性以及无症状深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT)、肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)、中心静脉导管 (central venous access device, CVAD) 相关静脉血栓栓塞症、肾静脉血栓形成 (renal vein thrombosis, RVT)、门静脉血栓形成 (portal vein thrombosis, PVT)、颅内静脉窦血栓形成 (cerebral sino venous thrombosis, CVST) 等的治疗推荐等。本文结合指南的推荐意见和循证医学证据, 重点解读的是如何选择儿童VTE的治疗方式、疗程等。通过解读指南, 以期为我国儿童VTE治疗提供参考。

1 指南推荐等级分类

依据循证医学的原则^[3], 指南将推荐意见分为两种^[4], 一种是“强烈推荐”: 这些建议得到了可靠的研究或其他令人信服的判断的支持, 额外的研究不太可能改变该建议。对于临床医生而言, 大多数患者的治疗方案应遵循指南建议; 另一种推荐意见为“条件性推荐”: 此种类型的建议可能会通过后续其它研究得到加强或改变, 这些建议中不同的选择适合不同的患者, 临床医生必须帮助每位患者达到符合其价值观和偏好的治疗决策。

2 DVT 和 PE 的治疗

2.1 症状性 DVT 和 PE 是选择血栓清除术或放置下腔静脉过滤器后抗凝? 还是单独抗凝治疗?

对于症状性的DVT或PE的儿科患者, 指南建议单独抗凝治疗, 反对使用血栓清除术或放置下腔静脉 (inferior vena cava, IVC) 过滤器后抗凝 (条件性推荐)。这是因为虽然在某些情况下 (例如继发于VTE的心血管疾病), 血栓切除术可能是合理的。然而, 根据专家组的经验这种情况很少见, 无法通过极少数的导管血栓切除术案例来评估其可行性。

指南也反对使用IVC过滤器。这是因为专家组考虑了使用IVC过滤器带来的获益与风险, 并确定其用途应保留用于某些病例 (例如有绝对抗凝禁忌的DVT患者)。针对这些建议, 指南共纳入8项儿童观察性研究, 共429例受试者, 报告的总病死率为1.9%。由于放置过滤器引起的PE发生率为3.4%, 在这些试验中没有大出血事件发生。指南建议IVC过滤器应该是临时的, 并且始终应有明确的移除计划。当无抗凝绝对禁忌证时, 应重新开始抗凝, 并且去除过滤器。指南也指出将IVC过滤器置入体质量<10 kg的儿童身上是不可行的。

对于症状性的DVT或PE的儿科患者, 指南专家组建议使用抗凝治疗而不是不抗凝治疗 (强烈推荐)。这是因为尽管儿童的直接证据有限, 但有非常强烈的成人证据表明症状性VTE需要抗凝治疗。此外, 鉴于大多数VTE发生在患病的住院儿童中, 并且VTE经常危及生命。因此, 专家组根据成人的推断以及儿童症状性VTE的潜在后果建议使用抗凝治疗。

2.2 无症状性 DVT 或 PE 选择抗凝还是不抗凝?

对于无症状的DVT或PE的儿科患者, 可以抗凝也可以不抗凝治疗 (条件性推荐)。这是因为成人的研究结果表明绝大部分的无症状性VTE不需要治疗, 此外已发表的儿科研究报告中, 没有任何数据能证明治疗无症状性DVT能改善治疗结局 (这是因为通常病例系列研究中没有设置对照组, 因此难以证明抗凝治疗和不抗凝治疗的效果)。但是由于成人和儿童的VTE之间存在主要的流行病学、解剖学和病理生理学差异^[5], 使得需不需要抗凝治疗较难推断。儿童VTE的异质性 (上下肢静脉系统、心脏血管、颅内静脉) 和潜在生理学的异质性 (年龄、存在或不存在右向左分流等) 导致专家组推荐根据患者个体因素来做出抗凝或不抗凝的决策。临床医生需要评估患者栓塞并发症的风险、儿童的整体状况、抗凝治疗的风险以及父母的偏好来做出治疗方式的选择。

2.3 DVT 和 PE 儿童患者, 是选择溶栓后抗凝? 还是单独抗凝?

根据现有证据, 溶栓不太可能降低发生复发性VTE的风险, 并且溶栓会增加出血风险。因此, 指南建议溶栓治疗应限于危及肢体或生命、且单独抗凝不太可能成功的病例。对于患有DVT的儿科患者, 指南建议单独抗凝治疗, 反对溶栓后抗凝治疗 (条件性推荐)。专家组认为VTE的大小和临床影响等问题对于确定溶栓的相对风险

收益率非常重要。在大多数情况下,溶栓风险似乎太高而无法获得潜在利益。与全身溶栓治疗相比,目前还没有足够的证据来证明通过介入放射学局部溶栓的相对风险及获益。

对于血流动力学不稳定的PE儿童患者,指南建议溶栓后抗凝治疗,而不是单独抗凝治疗(条件性推荐)。而对于次大面积PE儿科患者,指南建议单独抗凝治疗,反对溶栓后抗凝治疗(条件性推荐)。这是因为专家组认为,次大面积PE患者血流动力学尚稳定,而血液动力学不稳定的PE会危及生命,而标准抗凝治疗的起效时间较慢,因此血流动力学不稳定的PE儿童患者,指南建议溶栓后抗凝治疗。

2.4 抗凝药物的选择

ASH指南专家组建议在患有症状性DVT或PE的儿科患者中使用低分子肝素LMWH或维生素K拮抗剂(条件性推荐)。具体药物的选择应取决于患者的价值观和偏好、卫生服务资源、合并症等。对于大多数病例,指南建议使用LMWH而非普通肝素UFH,因为LMWH具有以下优势:药代动力学反应更容易预测、所需实验室监测和剂量调整更少、皮下给药(因此不需要专用的静脉给药导管)以及发生免疫性血小板减少症和骨质疏松的风险可能更低^[6]。指南也不推荐使用直接口服抗凝药(direct oral anticoagulant, DOAC)包括直接凝血酶抑制剂达比加群和Xa因子抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班)。因为这些药物在儿科患者中应用的资料十分有限,大多数研究都是在儿童中评估药物PK/PD特性的I期临床试验^[7]。

2.5 抗凝治疗的疗程

对于诱发性的DVT或PE的儿科患者,指南建议使用抗凝治疗≤3个月(条件性推荐)。儿童期的血栓形成几乎都为“诱发性”,即原因为可以识别的基础疾病和危险因素。最常见的危险因素是留置中心静脉导管(central venous catheter, CVC),其他危险因素包括手术、创伤、感染等。专家组指出,对于儿童诱发性的DVT或PE,最佳抗凝治疗的确切持续时间尚不清楚,目前正在进行的研究比较了不同抗凝持续时间的获益和风险。在继发因素得到解决的情况下,治疗>3个月是不合理的。但是对于持续存在引起DVT/PE的致病风险因素的患者,可以考虑更长时间的抗凝。

对于非诱发性的DVT或PE的儿科患者,指南建议使用抗凝治疗6~12个月(条件性推荐)。如果没有明确的疾病或危险因素(包括CVC)会使

患者易于形成血栓,则考虑非诱发性VTE。儿童很少发生非诱发性血栓形成。非诱发性VTE的治疗与诱发性VTE类似,但疗程更长(6~12个月而非3个月)。由于非诱发性的DVT或PE儿科研究数据很少,因此只能通过成人数据来推断可能延长抗凝治疗疗程有利于降低VTE复发率。但是由于与成人相比,儿童的出血风险和延长抗凝疗程对生活质量的更高影响,所以对于非诱发性的DVT或PE的儿科患者的抗凝疗程,应综合考虑患者的价值观和偏好。

3 CVAD相关性血栓的治疗

3.1 儿童症状性CVAD相关性血栓形成患者,应该去除功能正常的CVAD吗?

CVAD是儿童VTE最常见的危险因素,在新生儿中,约90%的VTE与CVAD相关,而在年龄较大的儿童中其相关性超过60%^[5]。在一项纳入193例置入CVAD的婴儿的病例系列研究中,中心静脉或心内血栓形成的发病率为13%^[8]。

在症状性CVAD相关性血栓形成的儿科患者中,指南建议无需移除功能正常的CVAD(条件性推荐)。这是因为如果插入新的CVAD会引起新的血管内皮损伤,进而导致新的血栓形成。因此专家组认为,单独的抗凝药物治疗症状性CVAD相关性血栓可能使得并发症最小化,因此不需要拔除功能正常的导管。

但是对于虽然进行了抗凝药物治疗,但血栓症状继续恶化的患者,指南建议在此种情况下可以拔除也可以不拔除功能正常的CVAD(条件性推荐)。如果可以容易地获得替代的静脉通路,那么在患者症状恶化情况下去除CVAD是合适的。临床医生需考虑保留现有的静脉通路的价值、潜在的感染风险和血栓症状进一步恶化等的风险,进行个体化的治疗。

3.2 儿童症状性CVAD相关性血栓形成患者,应该去除无功能的或不再需要的CVAD吗?

对于无功能的或不再需要的CVAD,指南推荐去除导管,对于无功能的或不再需要的CVAD,指南推荐去除导管,并且建议抗凝治疗数天后去除CVAD,而不是立即(条件性推荐)。这是因为如果在没有中心静脉通路的情况下可以充分进行原发病的治疗,去除导管可以避免感染等发生。由于在经过几天的抗凝治疗后,可以尽量避免因移动栓子导致PE或反常脑卒中的潜在风险。

3.3 CVAD 相关的浅静脉血栓形成应该使用抗凝治疗吗?

指南建议在CVAD相关性浅静脉血栓形成的儿科患者中可以使用抗凝治疗或不抗凝(条件性推荐)。虽然基于此建议的直接或间接数据非常少,但AHA指南专家组的集体经验表明,在大多数患者中,不进行抗凝治疗是合理的。然而专家组表示对于CVAD仍在发挥作用并且仍需要静脉通路的患者以及症状进展的患者,抗凝治疗是合理的。

4 右心房血栓形成的儿科患者应使用溶栓或手术血栓切除术后抗凝还是单独抗凝治疗?

对于患有右心房血栓形成的儿科患者,指南建议单独抗凝治疗,反对溶栓或手术血栓切除术后抗凝(条件性推荐)。指南纳入了28项观察性研究(病例系列研究或病例报道,没有间接使用成人数据),这些研究中总共包括41例未接受抗凝治疗和30例仅接受抗凝治疗的患者,以及65例接受溶栓或血栓切除术的患者。这些研究结果表明,在65例接受溶栓或血栓切除术的患者中,有10例(15.4%)死亡(其中溶栓4例死亡、血栓切除术6例死亡)。而30例单独接受抗凝治疗的患者中有2例(6.7%,没有说明是否与VTE相关)死亡,而41例未接受抗凝治疗的患者中有4例(9.98%)死亡。

指南专家组指出由于这些研究中存在非常严重的偏倚和不精确性,因此这些治疗措施带来的临床获益和风险是不确定的。鉴于现有数据,专家组认为在大多数情况下单独使用抗凝治疗是合理的。然而在个别情况下,血栓的血流动力学状态、大小和活动性可能决定更积极的治疗,血栓切除术与溶栓治疗的选择取决于患者和家属的可接受性以及干预措施的可行性。临床医生应根据患者具体病情选择相应的治疗措施。

5 新生儿 RVT 的治疗

儿童的RVT大多继发于肾病综合征和肾移植^[9]。对于新生儿RVT患者,指南建议使用抗凝治疗(条件性推荐)。这是因为为避免RVT导致的高血压和肾脏损害,专家组认为抗凝治疗具有潜在的获益。同时指南指出疾病的严重程度、年龄、孕龄和血小板减少程度将影响抗凝治疗的出血风险。

对于非危及生命的新生儿RVT,指南建议

单独抗凝治疗,反对溶栓后抗凝治疗(强烈推荐)。该推荐的证据来自于9项观察性研究,共175例患者,其中接受溶栓治疗的患者获益非常小。指南专家组认为与这些研究纳入的接受溶栓的患者通常病情更严重、有双侧RVT、并且有较差的腔静脉受累有关,并且研究者没有针对这些因素进行调整,因此可能使得溶栓的获益较少。然而,该小组高度重视避免溶栓的潜在出血风险,特别是在新生儿中,因此对死亡风险非常低的病例(即单侧RVT)提出了这一建议。因此,尽管质量证据质量很低,但由于高质量的伤害或高成本证据,专家组提出了强有力的建议。

对于危及生命的RVT的新生儿中使用溶栓,指南建议溶栓后抗凝治疗,而不是单独抗凝治疗(条件性推荐)。当病情危及生命(即双侧血栓形成)时,专家组认为溶栓的获益大于风险。

6 新生儿 PVT 的治疗

儿童可能会因肝移植、感染、脾切除、镰状细胞病、化疗或存在抗磷脂抗体而继发PVT^[10]。对于闭塞性血栓、肝移植后PVT和先天性、特发性PVT的儿科患者,指南建议使用抗凝治疗(条件性推荐)。而对于非闭塞性血栓或门静脉高压的PVT儿科患者,则不建议使用抗凝治疗(条件性推荐)。指南共纳入了3项观察性研究,其中两项是脐静脉导管插入术的随访研究,这两项研究中共报告了100例新生儿中的43例和100例新生儿中的1例发生了PVT。第三项研究报告了133例患有PVT的儿童回顾性队列。在没有抗凝治疗的患者中,70%至77%的非闭塞性血栓患者和31%至48%的闭塞性血栓患者自发消退PVT。由于这些研究中存在非常严重的偏倚以及估计数不精确,因此影响的确定性非常低。

指南提出对于不抗凝的儿童,后续器官功能的监测很重要,因为若出现器官功能障碍,可能需要重新调整治疗方案。

7 CVST 的治疗

ASH指南专家组建议在没有出血的CVST儿科患者中使用抗凝治疗(强烈建议)。虽然指南引用的是成年患者的间接证据,并且证据确定性也非常低,但仍然强烈推荐抗凝治疗。

对于有出血的CVST儿科患者,指南仍推荐使

用抗凝治疗(条件性推荐)。由于指南纳入的研究中脑出血患者缺乏特异性证据,该小组的集体专业知识表明,出血性CSVST患者的预后较差,导致该建议具有条件性。

对于CSVST患者,指南不建议溶栓后抗凝。相反指南推荐单独抗凝治疗(条件性推荐)。虽然指南引用的证据并未明确区分全身溶栓与导管溶栓,但由于接受溶栓治疗的患者可能使病情加重,结果更差,导致证据溶栓获益的确定性非常低。同时也没有足够的数据来支持从干预中受益的特定亚组。根据专家组的集体经验,对于没有缺血证据的CSVST儿童,没有理由使用溶栓治疗。

8 先天性蛋白C缺乏导致的暴发性紫癜的治疗

新生儿暴发性紫癜是一种罕见的危及生命的疾病,其特征为弥散性血管内凝血及出血性皮肤坏死。ASH指南专家组建议在蛋白C缺乏导致的先天性暴发性紫癜的儿科患者中使用蛋白C替代而不是抗凝治疗(条件性推荐)。由于蛋白C替代品的长期有效性优于抗凝治疗,并且没有抗凝治疗的出血风险,因此指南推荐使用其治疗,但是蛋白C价格昂贵可能限制了它在部分人群中的使用。

对于蛋白C缺乏而患有先天性暴发性紫癜的儿科患者,指南提出可以进行肝移植或不进行肝移植(条件性推荐)。肝移植虽然可以有效治疗蛋白C缺乏症,但移植后存在急性和慢性风险和护理负担。但另一方面,随着儿童的成长,蛋白C替代品的长期维持变得越来越昂贵和困难,并且长期抗凝治疗具有显著的出血风险。因此,指南提出其最佳治疗方式取决于患儿家庭的价值观和偏好,以及当地的卫生服务因素。

目前儿童血栓栓塞性疾病的治疗主要是根据成人的数据外推得来的,关于新生儿和儿童年龄组中的治疗策略以及治疗药物的安全性和有效性现有资料非常有限,因此对患者的治疗必须权衡其获益和风险。指南中强烈推荐的建议较少,大多都是条件性推荐,即不同的选择适合不同的患者。对于临床医生而言,则需要根据患者的具体情况和条件来做出相应的治疗决策。

参考文献

[1] Raffini L, Huang YS, Witmer C, et al. Dramatic increase in venous

thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(4):1001-1008. doi:10.1542/peds.2009-0768.

[2] Monagle P, Cuello CA, 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. doi:10.1182/bloodadvances.2018024786.

[3] Schunemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al. Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(7):548-553. doi: 10.7326/M14-1885.

[4] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650):924-926. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.

[5] Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE[J]. *Blood*, 1994, 83(5):1251-1257.

[6] Albisetti M, Andrew M: Low molecular weight heparin in children[J]. *Eur J Pediatr*, 2002, 161(2):71-77.

[7] von Vajna E, Alam R, So TY. Current Clinical Trials on the Use of Direct Oral Anticoagulants in the Pediatric Population[J]. *Cardiol Ther*, 2016, 5(1):19-41. doi: 10.1007/s40119-015-0054-y.

[8] Tanke RB, van Megen R, Daniels O. Thrombus detection on central venous catheters in the neonatal intensive care unit[J]. *Angiology*, 1994, 45(6):477-480. doi: 10.1177/000331979404500610.

[9] Harmon WE, Stablein D, Alexander SR, et al. Graft thrombosis in pediatric renal transplant recipients. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study[J]. *Transplantation*, 1991, 51(2):406-412.

[10] Brisse H, Orbach D, Lassau N, et al. Portal vein thrombosis during antineoplastic chemotherapy in children: report of five cases and review of the literature[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(18):2659-2666. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.013

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:戴婷婷,黄建华,尹桃,等.儿童静脉血栓栓塞症的治疗——2018美国血液病学会静脉血栓栓塞管理指南解读[J].中国普通外科杂志,2019,28(6):649-653. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.06.001

Cite this article as: Dai TT, Huang JH, Yin T, et al. Treatment of pediatric venous thromboembolism--interpretation of the American Society of Hematology 2018 Management Guidelines for Venous Thromboembolism [J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(6):649-653. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.06.001