

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.12.026

临床经验

儿童血栓性疾病 24 例临床分析

李海燕¹ 张维溪¹ 杨青² 张海邻¹

(温州医科大学附属育英儿童医院 1. 呼吸科; 2. 肾内科, 浙江温州 325027)

血栓性疾病是一类因凝血和纤溶系统成分异常改变而破坏凝血-抗凝系统动态平衡所导致的疾病, 主要分为静脉血栓和动脉血栓, 其早期临床表现不典型, 诊断非常困难, 且易涉及全身各脏器, 常造成严重后果。因此, 筛选和判断高危人群, 预防血栓形成, 降低死亡率、致残率是血栓性疾病现代预防和治疗的核心。为提高儿科临床医师对血栓性疾病的防治意识及诊疗水平, 降低漏诊率及误诊率, 本研究就 24 例血栓性疾病患儿资料作一回顾性分析, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本院 2000 年 1 月至 2012 年 12 月收治的 24 例血栓性疾病患儿, 均根据临床表现和彩色多普勒、增强 CT 或核磁共振等确诊。其中男 20 例, 女 4 例。年龄 3 d~14 岁, 中位年龄 5.5 岁。3 d~7 例 (29%); 1 岁~3 例 (13%), 3 岁~2 例 (8%), 6~14 岁 12 例 (50%)。静脉血栓 17 例 (71%), 动脉血栓 4 例 (17%), 动脉、静脉混合血栓 3 例 (12%)。

1.2 方法

对 24 例患儿的临床资料进行回顾性分析。下肢深静脉血栓通过彩色多普勒检查确诊, 肺栓塞及腹部静脉血栓通过彩色多普勒及 CT 血管成像 (CTA) 检查确诊, 硬脑膜窦血栓通过核磁共振血管成像 (MRA 或 MRV) 确诊。2 例肺栓塞患儿同时进行核素肺通气/灌注扫描检查。

根据临床症状、体征和辅助检查 (主要为彩色多普勒) 及凝血功能等判断疗效。治愈: 临床症状、体征完全消失, 彩色多普勒检查病变血管血流再通, 凝血功能正常; 好转: 临床症状、体

征好转, 彩色多普勒检查病变血管血流较前明显好转, 凝血功能正常; 未愈: 临床症状、体征未改善、彩色多普勒检查病变血管未见好转, 凝血功能仍异常。

2 结果

2.1 基础疾病

24 例患儿中, 原发性肾病综合征 6 例 (25%), 病毒性脑炎 3 例 (13%), 支原体肺炎 2 例 (8%), 化脓性脑膜炎 1 例, 麻疹合并肺炎 1 例, 先天性巨结肠伴小肠结肠炎 1 例, 新生儿窒息 1 例, 新生儿肺炎 1 例, 非霍奇金淋巴瘤 T 细胞型伴上腔静脉受压综合征 1 例, 肝癌 1 例, 糖尿病酮症酸中毒 1 例, 扩张性心脏病 1 例, 肠炎伴中度脱水 1 例, 不明原因脾功能亢进门静脉血栓形成 1 例, 不明原因肾静脉栓塞 1 例, 不明原因下肢深静脉血栓形成 1 例。

2.2 血栓部位

17 例静脉血栓患儿中, 单纯下肢深静脉血栓 6 例, 硬脑膜窦 (包括横窦、乙状窦、矢状窦、海绵窦、横窦) 血栓 5 例, 肾静脉血栓 2 例, 门静脉血栓 2 例, 颈内静脉血栓 1 例, 1 例原发性肾病综合征患儿发生 3 次血栓性疾病, 2 次为硬脑膜窦血栓, 1 次为股静脉、腘静脉血栓; 4 例动脉血栓患儿中大脑中动脉血栓 2 例, 肺栓塞 1 例, 腘动脉血栓 1 例; 3 例动脉、静脉均有血栓形成中, 1 例为肺栓塞合并多静脉血栓 (包括下腔静脉、颈内静脉、头臂静脉及腋静脉), 1 例为股静脉、股动脉血栓, 1 例为右顶叶脑梗塞及右侧股静脉血栓。

2.3 临床表现

9 例次下肢深静脉血栓患儿主要表现为栓塞部位肢体非对称性肿胀、疼痛、压痛; 7 例次硬脑膜

[收稿日期] 2013-03-22; [修回日期] 2013-05-25
[作者简介] 李海燕, 女, 硕士, 住院医师。

窦血栓患儿主要表现为头晕、头痛，其中1例原发性肾病综合征患儿以惊厥为首发表现；2例肾静脉血栓患儿表现为血尿；2例门静脉血栓患儿表现为腹痛、腹胀；1例颈内静脉血栓患儿表现为非凹陷性颜面部肿胀。2例大脑中动脉血栓患儿表现为肢体活动障碍，肌力下降；1例肺栓塞患儿表现为咳嗽、气促及患侧血性胸腔积液。1例肺栓塞合并多静脉血栓患儿除咳嗽、气促表现外，尚有颜面部、上肢及胸壁肿胀，患侧胸腔积液。1例腠动脉血栓患儿表现为患侧肢体的疼痛、苍白、无脉、麻痹及感觉异常。

2.4 辅助检查

16例次经彩色多普勒检查发现血栓形成部位血管径路内低回声光点，血流缓慢或淤滞；9例次经头颅MRA或MRV检查发现病变部位充盈缺损，硬脑膜窦变细，稍窄，或血管流空效应消失，管腔显示不连续；5例次经CTA检查发现病变区低密度影，增强后无强化影，血管部分截断，管腔内充盈缺损；2例肺栓塞患儿核素肺通气/灌注扫描则发现病变肺内放射性分布稀疏或不均匀。

24例患儿均进行凝血功能检查，20例(83%) APTT、PT、TT在正常范围，4例略延长；18例行纤维蛋白原(Fib)检查，10例(56%)升高，其中6例原发性肾病综合征患儿Fib及D-二聚体均升高，而抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)降低。9例患儿行D-二聚体检查，均有不同程度升高，其中1例肾静脉血栓新生儿D-二聚体达2.13 mg/L，2例肺栓塞患儿升高明显，分别为14.81 mg/L及29.5 mg/L(正常对照值<0.5 mg/L)。

24例患儿发生血栓时均行血常规检查，其中9例血小板计数 $>300 \times 10^9/L$ ，1例脾功能亢进患儿血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ ，余14例均在正常范围。4例单纯动脉血栓患儿血小板计数均升高。3例患儿检查血蛋白C和抗心磷脂抗体，其中2例肺栓塞患儿抗心磷脂抗体均阳性，1例伴血蛋白C水平下降；1例原发性肾病综合征患儿多次发生血栓，但予查血蛋白C水平正常，抗心磷脂抗体阴性。

2.5 治疗和预后

9例患儿排除溶栓禁忌症后予尿激酶溶栓，低分子肝素皮下注射联合华法令片、双嘧达莫片口服抗凝治疗，根据血PT、APTT调整剂量，同时辅予丹参针、血栓通针或低分子右旋糖酐改善循环支持治疗。另15例患儿予低分子肝素皮下注射联合华法令片、双嘧达莫片口服抗凝治疗，辅予丹参针等改善循环。24例患儿好转18例(75%)，治愈5例(21%)，未愈自动出院死亡

1例(4%)。其中自动出院患儿为日龄6d的新生儿，因血尿、全身浮肿入院，诊断为肾静脉血栓，出院第2天死亡。

3 讨论

血栓性疾病是临床常见的疾病，涉及全身各个脏器。近年来，随着中心静脉置管的增多以及诊断技术的进步，儿童血栓性疾病的报道越来越多。1项总结美国23年出院患儿的数据显示：儿童深静脉血栓发生比例为4.9/10万，肺栓塞为0.9/10万^[1]。

血栓性疾病有两种危险因素，一种为原发性，如V因子突变，蛋白C、蛋白S缺乏和抗凝血酶缺乏等；一种为继发性，包括先天性心脏病、肾病综合征、留置中心静脉导管、胃肠外营养、肿瘤等^[2]。本研究中血栓主要为继发性因素引起，以原发性肾病综合征最多见(25%)。而遗传性易栓症国外报道较多的是V因子G1691A基因(Leiden)突变^[3]，V因子改变以后，出现蛋白C抵抗而造成血栓。Brown等^[4]报道了1例6岁的支原体肺炎患儿相继出现股动脉栓塞和肺栓塞，并有抗磷脂抗体阳性和获得性的蛋白C抵抗。本研究中1例患儿肺炎支原体感染后血蛋白C水平一过性下降，发生了肺栓塞，经过治疗后恢复期血蛋白C水平恢复正常。另有研究发现其它病原体感染也可导致血栓形成，包括：HIV、HCV、支原体、结核杆菌、疟原虫、卡氏肺囊虫及螺旋体等^[5]。Rabah等^[6]报道了2例水痘后发生深静脉血栓，考虑可能和水痘带状疱疹病毒感染引起一过性蛋白S活性下降有关。Proesmans等^[7]研究了10例发生肾血管栓塞患儿，发现7例存在蛋白C或蛋白S的缺陷或V因子Leiden的基因突变。本研究中1例日龄6d的早产儿因生后呼吸费力、全身浮肿及肉眼血尿入院，后诊断为肾静脉血栓形成，查凝血功能提示APTT 51~59 S，D-二聚体2.13 mg/L，后家属自动放弃出院后死亡，未能获得蛋白S、蛋白C活性水平及基因变异的检测结果，考虑该患儿可能存在先天凝血功能异常。

本资料中基础疾病以原发性肾病综合征最多见，考虑和肾病患者大量蛋白尿、低白蛋白血症、高胆固醇血症、应用类固醇激素及强利尿剂等因素相关。此外，肾病患者AT-Ⅲ从尿中丢失，使得抗凝作用减小，血栓形成机率增加。本资料中血栓形成以硬脑膜窦最常见，和管娜等^[8]报道以肾静脉及肺栓塞多见不同。本研究中6例肾病综

合征患儿发生硬脑膜窦血栓 4 例次,均好转出院。提示硬脑膜窦血栓在肾病综合征中的发生比例虽然较高,但预后尚可,与 Grunt 等^[9]报道类似。Jang 等^[10]研究发现,代谢综合征中,高体重指数、高水平的低密度脂蛋白及高血糖水平与自发性静脉血栓栓塞的发生独立相关。本研究中 1 例以酮症酸中毒为首表现的糖尿病患者于住院期间发生右顶叶脑梗塞以及下肢深静脉血栓形成,考虑与高血糖水平血栓容易形成有关。另外,肿瘤患者亦是血栓发生的高危人群。Khorana^[11]发现:住院的癌症患者中 28% 合并有静脉栓塞。国内吕俊兰等^[12]报道了 1 例左房粘液瘤致脑栓塞;Wang 等^[13]报道了 1 例急性淋巴细胞白血病患者在首次化疗期间发生上矢状窦血栓,经过低分子肝素针等治疗后好转出院。本研究中 1 例淋巴瘤患儿因纵隔淋巴结肿大发生上腔静脉受压综合征,因颜面浮肿入院,后查出存在颈内静脉血栓;1 例肝癌患儿则发生门静脉血栓,考虑为癌栓形成。因此,对于肿瘤患儿亦要高度重视血栓的形成。在非感染性疾病中,有阻塞性睡眠呼吸暂停患儿发生心、肺、脑血栓的报道,考虑主要和呼吸暂停患儿缺氧后血液凝滞度增高有关^[14]。若近期脑外伤,则发生脑静脉窦血栓的比率明显增加,考虑和脑外伤后影响脑灌注相关^[15]。

D-二聚体是交联型纤维蛋白经纤溶酶作用后的终末产物,其升高主要反映了血管内血栓形成及继发纤溶的发生,可作为独立的栓塞风险预测因子,具有较高的敏感性^[16]。本组资料中仅 9 例患儿行 D-二聚体检查,均有不同程度升高,其中 2 例肺栓塞患儿升高明显;而 APTT、PT、TT 均在正常范围;18 例行 Fib 检测的患儿中,10 例患儿 Fib 水平升高,其中 6 例同时合并 D-二聚体升高。因此,对于怀疑血栓性疾病的患儿,要积极开展 D-二聚体、Fib 的检查及动态监测,以期早期诊断、早期治疗。彩色多普勒是一项检查深静脉血栓的非创伤技术,肺通气灌注扫描是常用的检查肺栓塞的技术。血管造影是检查深静脉血栓和肺栓塞的金标准,但由于其为有创性检查,存在一定的危险性,在儿童中的临床应用受限^[2]。本资料中 24 例患儿主要根据彩色多普勒诊断,其次是 MRA 和 MRV。

综上所述,血栓性疾病临床表现早期不典型,易被原发疾病覆盖,极易误诊或漏诊。对于存在高凝状态等危险因素的患儿要警惕血栓形成,积极进行 D-二聚体的筛查。对无明确危险因素患儿

发生血栓性疾病,则要警惕是否存在先天性异常,如蛋白 C、蛋白 S 等的缺乏。

[参 考 文 献]

- [1] Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National hospital discharge survey[J]. *J Pediatr*, 2004, 145(4): 563-565.
- [2] Molinari AC, Saracco P, Cecinati V, Miano M, Parodi E, Grassi M, et al. Venous thrombosis in children: an emerging issue[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2011, 22(5): 351-361.
- [3] Robison NJ, Dawlabani N, Lastra CR, Dhall G. Cerebral sinus thrombosis in a child with active ulcerative colitis and factor V Leiden[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(7): 867-869.
- [4] Brown SM, Padley S, Bush A, Cummins D, Davidson S, Buchdahl R. Mycoplasma pneumonia and pulmonary embolism in a child due to acquired prothrombotic factors[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2008, 43(2): 200-202.
- [5] Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni PL. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(1): 2-6.
- [6] Rabah F, El-Banna N, Abdel-Baki M, Beshalwi I, Macaraiga D, Bhuyan D, et al. Post varicella thrombosis-report of 2 cases and literature review[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(9): 985-987.
- [7] Proesmans W, van de Wijdeven P, Van Geet C. Thrombophilia in neonatal renal venous and arterial thrombosis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20(2): 241-242.
- [8] 管娜,姚勇,肖慧捷,杨学东,丁洁. 儿童肾病综合征并发血栓 8 例分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6(4): 286-291.
- [9] Grunt S, Wingeier K, Wehrli E, Boltshauser E, Capone A, Fluss J, et al. Cerebral sinus venous thrombosis in Swiss children[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2010, 52(12): 1145-1150.
- [10] Jang MJ, Choi WI, Bang SM, Lee T, Kim YK, Ageno W, et al. Metabolic syndrome is associated with venous thromboembolism in Korean population[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(3): 311-315.
- [11] Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer[J]. *Thromb Res*, 2010, 125(6): 490-493.
- [12] 吕俊兰,陈春红,邹丽萍,金兰中,陆进. 儿童左房粘液瘤致脑栓塞 1 例[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(5): 413-414.
- [13] Wang TY, Yen HJ, Hung GY, Hsieh MY, Tang RB. A rare complication in a child undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: super sagittal sinus thrombosis[J]. *J Chin Med Assoc*, 2011, 74(4): 183-187.
- [14] Cohen S, Springer C, Peries Z, Koplewitz BZ, Avital A, Revel-Vilk S. Cardiac, Lung, and Brain thrombosis in a child with obstructive sleep apnea[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2010, 45(8): 836-839.
- [15] Matsushige T, Nakaoka M, Kiya K, Takeda T, Kurisu K. Cerebral sinovenous thrombosis after closed head injury[J]. *J Trauma*, 2009, 66(6): 1599-1604.
- [16] Strouse JJ, Tamma P, Kickler TS, Takemoto CM. D-dimer for the diagnosis of venous thromboembolism in children[J]. *Am J Hematol*, 2009, 84(1): 62-63.

(本文编辑: 王庆红)