

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.08.012

论著·临床研究

氯吡格雷联合阿司匹林对川崎病并发中小型冠状动脉瘤患儿抗血栓治疗的疗效及安全性研究

柳颐龄 王献民 陈婷婷 石坤 卢亚亨 郭永宏 李焰

(成都市妇女儿童中心医院儿童心脏内科, 四川 成都 610091)

[摘要] **目的** 探讨川崎病(KD)合并冠状动脉瘤(CAA)患儿使用氯吡格雷联合阿司匹林抗血栓治疗的疗效及安全性。**方法** 选取2013年1月至2018年6月经超声心动图诊断为合并多发中小型CAA的KD患儿77例为研究对象,随机分为观察组($n=38$)和对照组($n=39$),分别接受氯吡格雷+阿司匹林和低分子肝素+阿司匹林治疗。所有患儿定期随访,以病程前3个月为观察期,总结两组患儿的冠状动脉变化及其他并发症发生情况。**结果** 随访至3个月时,观察组6例冠状动脉恢复正常,11例冠状动脉较前回缩,19例冠状动脉稳定,2例发展为巨大冠状动脉瘤;对照组7例冠状动脉恢复正常,12例冠状动脉较前回缩,19例冠状动脉稳定,1例发展为巨大冠状动脉瘤;两组冠状动脉变化情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组合并鼻衄2例,皮肤瘀斑6例;对照组合并鼻衄1例,出现注射部位瘀点瘀斑7例;两组均未出现其他严重出血事件。**结论** 氯吡格雷联合小剂量阿司匹林对KD合并CAA患儿的抗血栓治疗安全有效。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(8): 801-805]

[关键词] 川崎病; 冠状动脉瘤; 氯吡格雷; 阿司匹林; 儿童

Clinical effect and safety of clopidogrel combined with aspirin in antithrombotic therapy for children with Kawasaki disease complicated by small/medium-sized coronary artery aneurysms

LIU Yi-Ling, WANG Xian-Min, CHEN Ting-Ting, SHI Kun, LU Ya-Heng, GUO Yong-Hong, LI Yan. Department of Pediatric Cardiology, Chengdu Women's & Children's Central Hospital, Chengdu 610091, China (Wang X-M, Email: wxm6910@163.com)

Abstract: Objective To study the clinical effect and safety of clopidogrel combined with aspirin in antithrombotic therapy for children with Kawasaki disease (KD) complicated by coronary artery aneurysm (CAA). **Methods** A total of 77 KD children who were diagnosed with multiple small/medium-sized CAAs by echocardiography between January 2013 and June 2018 were enrolled. They were randomly divided into observation group with 38 children (treated with clopidogrel and aspirin) and control group with 39 children (treated with low-molecular-weight heparin and aspirin). All children were followed up regularly, and the first 3 months of the course of the disease was the observation period. The children were observed in terms of the change of the coronary artery and the incidence of complications. **Results** At month 3 of follow-up, among the children in the observation group, 6 had normal coronary artery, 11 had coronary artery retraction, 19 had stable coronary artery, and 2 progressed to giant coronary aneurysm; among the children in the control group, 7 had normal coronary artery, 12 had coronary artery retraction, 19 had stable coronary artery, and 1 progressed to giant coronary aneurysm; there was no significant difference in the change of the coronary artery between the two groups ($P>0.05$). There were 2 cases of epistaxis and 6 cases of skin ecchymosis in the observation group, and 1 case of epistaxis and 7 cases of petechiae and ecchymosis at the injection site in the control group, and no other serious bleeding events were observed in either group. **Conclusions** Clopidogrel combined with low-dose aspirin is safe and effective in antithrombotic therapy for children with KD complicated by CAA. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(8): 801-805]

Key words: Kawasaki disease; Coronary artery aneurysm; Clopidogrel; Aspirin; Child

[收稿日期] 2019-03-11; [接受日期] 2019-07-04

[基金项目] 四川省卫生厅科研课题(16PJ066)。

[作者简介] 柳颐龄,女,硕士,主任医师。

[通信作者] 王献民,男,博士,主任医师。Email: wxm6910@163.com。

川崎病(KD)是以全身中小动脉炎为病理改变的一种自限性疾病,主要损害冠状动脉,引起冠状动脉病变(CAL)。未经治疗的患儿CAL发病率可达25%,而经大剂量免疫球蛋白治疗后CAL发病率降至3%~5%^[1-2],其中部分患儿可发生冠状动脉瘤(CAA),形成冠状动脉血栓(CAT),进一步导致冠状动脉管腔狭窄、阻塞,甚至心肌梗死,故防止CAT形成是KD合并CAA患儿治疗过程中的重要目标,需要根据患儿CAL严重程度临床分级制定方案并长期随访^[3-5]。目前关于KD患儿CAT的预防及治疗指南多参照已知的KD病理改变、回顾性的病例报道及成人处理冠状动脉病变的经验^[6]。在2004年美国心脏病协会KD诊疗方案中指出:对于KD并发冠状动脉多支受累或者复杂动脉瘤,建议应用阿司匹林联合华法林或低分子肝素治疗,也有许多专家推荐联用阿司匹林和氯吡格雷治疗^[3]。

氯吡格雷是一种有效的抗血小板药物,其作用在治疗成人心血管疾病中得到肯定,主要用于动脉血栓形成的二级预防,与阿司匹林联合用于防止冠状动脉支架病人血栓形成^[7]。但对该药在KD合并CAA患儿抗血小板聚集、防止冠状动脉血栓的有效性及其出血风险中的相关临床研究还很缺乏。现对氯吡格雷联合小剂量阿司匹林在KD合并CAA患儿的长期抗血栓治疗中所起的作用进行探讨。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2013年1月至2018年6月成都市妇女儿童中心医院共收治KD患儿2032例,KD的诊断标准符合参考文献^[8]。经超声心动图诊断为合并多发中小型CAA的KD患儿77例,其中男57例,女20例;年龄2个月至9岁,<1岁11例(14%),1岁~39例(51%),3~5岁17例(22%),>5岁10例(13%);6例于病程的5~7 d检出CAA,63例于病程的8~14 d检出CAA,8例于病程的15~21 d检出CAA。该77例CAA患儿在确诊及治疗前均无血栓形成。CAA的诊断及分级标准参照参考文献^[3-4]。所有患儿于急性期均给予单次静脉输注大剂量(2 g/kg)静脉注射丙种球蛋白(IVIG)及大

剂量阿司匹林(每日30~50 mg/kg),分3次口服,对部分IVIG无反应患儿应用第二剂IVIG或评估后同时加激素治疗。

本研究获得成都市妇女儿童中心医院医学伦理委员会批准并由患儿父母或其监护人签署知情同意书。

1.2 方法

将77例KD合并CAA患儿随机分为观察组($n=38$)和对照组($n=39$),观察组接受氯吡格雷+阿司匹林治疗,对照组接受低分子肝素+阿司匹林治疗。具体用药方法如下:热退后72 h将阿司匹林改为小剂量(3~5 mg/kg)口服,每日1次^[3];氯吡格雷(1.0 mg/kg)口服,每日1次^[3,9-10];低分子肝素:年龄<12个月剂量为每日1.5 mg/kg,年龄>12个月剂量为每日1.0 mg/kg,分2次(即隔12 h)皮下注射^[3,9],调整凝血因子Xa水平于0.5~1.0 U/mL。随访中,若观察组中出现CAA进一步扩张患儿,则停用氯吡格雷,改为低分子肝素抗凝。病程3个月后,两组所有CAA稳定患儿均给予阿司匹林+氯吡格雷口服;而对两组中如有进展为巨大CAA的患儿则改为阿司匹林+华法林抗凝治疗。两组患儿分别于出院后1周、2周、3周、4周、2个月、3个月、6个月、1年复诊,1年后每半年复诊1次。复诊时行体格检查、心电图、超声心动图、血常规及凝血功能、肝肾功能等检查,随访其临床表现、冠状动脉变化情况及并发症发生情况。比较两组患儿在病程3个月时的心血管事件发生、CAA变化情况及并发症发生情况。

1.3 二维彩色超声心动图测量冠状动脉内径

所有KD患儿于发病急性期行超声心动图探测冠状动脉内径。采用Philips IE33超声诊断仪,探头频率为3~8 MHz及4~12 MHz。主要观察有无CAA及冠状动脉扩张(CAD)并测量内径。此后对小型CAA患儿每周复查超声心动图,而对中型及巨大CAA患儿每3~5 d复查;病程1个月后对所有患儿每2周复查1次超声心动图直至病程满3个月,之后每3~6个月复查。所有超声检查由专人专机完成。

1.4 CAA的诊断及分级

小型冠状动脉瘤:冠状动脉内径 ≤ 4 mm,或年长儿(≥ 5 岁)冠状动脉扩张内径小于正常1.5倍;中型冠状动脉瘤:冠状动脉内径 >4 mm且

≤ 8 mm, 或年长儿 (≥ 5 岁) 冠状动脉扩张内径大于正常 1.5~4 倍; 巨大冠状动脉瘤: 冠状动脉内径 > 8 mm, 或年长儿 (≥ 5 岁) 冠状动脉扩张内径大于正常 4 倍。冠状动脉多分支受累且分级均为 IV 级^[3-4]。

1.5 心血管事件观察

包括血栓形成、心肌梗死、冠状动脉狭窄、心脏长大、左心功能降低。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两样本 t 检验。计数资料采用例数和百分率 (%) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线水平

两组患儿冠状动脉各分支均有受累: 左冠状动脉主干 + 前降支 + 右冠状动脉受累 45 例, 左冠状动脉主干 + 前降支 + 回旋支 + 右冠状动脉受累 7 例, 前降支 + 右冠状动脉受累 17 例, 前降支 + 回旋支 + 右冠状动脉受累 8 例。77 例患儿中, 中型 CAA 68 例, 小型 CAA 9 例。观察组中, 男 26 例, 女 12 例, 年龄 2.9 ± 2.2 岁; 中型 CAA 33 例 (87%), 小型 CAA 5 例 (13%)。对照组中, 男 31 例, 女 8 例, 年龄 2.8 ± 2.5 岁; 中型 CAA 35 例 (90%), 小型 CAA 4 例 (10%)。两组在性别、年龄、CAA 类型等方面比较, 差异均无统计学意义, 具有可比性 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组基线水平的比较

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	CAA 类型 [例 (%)]	
				小型	中型
对照组	39	2.8 ± 2.5	31/8	4(10)	35(90)
观察组	38	2.9 ± 2.2	26/12	5(13)	33(87)
χ^2/t 值		0.186	1.226	0.157	
P 值		0.853	0.268	0.692	

2.2 两组 CAA 的变化情况

随访至 3 个月时, 观察组中, 6 例冠状动脉恢

复正常, 11 例冠状动脉较前回缩, 19 例冠状动脉稳定, 1 例在病程第 3 周时发展为巨大冠状动脉瘤, 1 例在病程第 4 周时发展为巨大冠状动脉瘤; 对照组中, 7 例冠状动脉恢复正常, 13 例冠状动脉较前回缩, 18 例冠状动脉稳定, 1 例在病程第 3 周时发展为巨大冠状动脉瘤。两组冠状动脉变化情况比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.591$, $P = 0.946$)。

2.3 两组心血管事件发生情况

观察期内, 观察组中 1 例 (3%) 中型 CAA 患儿发生 CAT, 对该患儿暂停氯吡格雷, 予低分子肝素治疗量进行抗凝治疗^[3], 每 3 d 随访 1 次心脏超声, 1 周后血栓消失, 继续改为氯吡格雷口服, 随访中该例患儿未再发生血栓; 对照组无患儿发生 CAT。两组均无心肌梗死、冠状动脉狭窄、心脏长大及左心功能降低发生。两组心血管事件发生率比较差异无统计学意义 ($P = 0.494$)。

2.4 两组并发症发生情况

观察组有 2 例出现鼻衄, 鼻出血经压迫后可停止; 6 例出现双下肢瘀斑, 对此类患儿予氯吡格雷减量至 0.5 mg/kg 口服, 每日 1 次, 减量后患儿皮肤瘀斑逐渐消退, 无新的瘀斑出现。对照组 1 例出现鼻衄, 每次量少, 经压迫后可停止; 7 例出现注射部位瘀点、瘀斑, 无其他部位出血, 予更换注射部位继续治疗。两组随访中数次查凝血功能及肝肾功能均正常, 两组均未发生其他部位出血, 也未发生颅内及消化道出血等严重出血事件。

3 讨论

KD 急性期及合并 CAL 患儿的恢复期均伴有血管内皮细胞损伤、血小板数量增加及活化, 以及纤维蛋白溶解异常, 使机体处于高凝状态^[11-13], 这种高凝状态在 KD 急性期及以后的很长一段时间内持续存在; 同时 CAA 患者存在血流动力学异常, 在 CAA 处血流缓慢, 产生涡流, 从而促进血小板黏附及凝血因子聚集^[14]。以上因素均容易导致血栓形成, 而 CAT 形成可导致心肌梗死的发生, 使患儿致残或猝死。临床上大量资料证实大部分 KD 合并 CAT 患者的血栓形成和心肌梗死发生在发病的前 3 个月内^[15], 因此, 前 3 个月的抗血栓治疗尤其重要, 对此类患儿需要密切随访心脏超声、合理选用抗血栓药物及长期管理^[16]。

KD合并CAA的抗血栓治疗药物包括抗血小板药物和抗凝药物。抗凝药物中,华法林可以长期口服,使用方便,但华法林的代谢受多种食物及药物影响,从而使华法林的用药管理比较困难,而且使用过程中需要反复采血并根据国际标准化比率(INR)动态调整剂量,在婴幼儿中,易造成创伤导致家长依从性降低,加大了INR的监测难度,从而不能充分发挥华法林的抗凝作用。低分子肝素能更好的地抗凝血因子Xa活性,还有轻微的抗凝血酶作用,抗凝反应好且生物利用度高,而且半衰期短,不需要监测凝血功能,出血的发生率很低,对于持续存在CAA的6个月以下KD小婴儿甚至可以连续使用3个月^[15],除抗凝作用以外,低分子肝素对动脉的重塑性优于华法林^[17-18]。

CAL的抗血小板治疗包括单用阿司匹林、阿司匹林联合双嘧达莫或氯吡格雷^[4,18]。由于双嘧达莫有扩血管作用,可使远端动脉瘤的血流减少产生窃血现象,故不建议长期应用。氯吡格雷通过与血小板二磷酸腺苷受体选择性结合,抑制二磷酸腺苷途径从而抑制血小板聚集,该药除有抗血小板活性外,还有纤溶及溶栓作用,而且不良反应小^[19],尽管波立维(硫酸氢氯吡格雷片)在我国的药物说明书上没有儿童适应症,但在日本及美国心脏协会的管理指南中均有明确的儿童用法为1 mg/kg,每日1次^[3,5,9]。本研究以3个月为观察期,应用氯吡格雷联合阿司匹林治疗KD合并CAA,并与低分子肝素联合阿司匹林治疗相比较,综合评估其疗效及安全性,结果两组均达到了较好的抗血栓效果,观察组仅有1例在病程第3周(即第3次复查心脏超声)时检出血栓,在积极给予低分子肝素抗凝治疗后血栓逐渐消失,其余患儿均未发生血栓。随访中所有患儿均未出现严重出血,观察组出现双下肢瘀斑6例,鼻衄2例,未见其他部位出血,予氯吡格雷减量至每日0.5 mg/kg后瘀斑逐渐消失,再未发生鼻出血,不良反应发生轻微,与冯智等^[20]的临床观察一致。两组患儿在病程3个月后除了对发展为巨大CAA患儿继续用阿司匹林联合华法林外,其余CAA稳定患儿均改为氯吡格雷联合阿司匹林口服,并继续随访,定期做心脏彩超、24 h动态心电图、凝血功能、血常规及肝肾功能检测,目前部分患儿冠状动脉已恢复正常,未发生血栓、心肌梗死等心血管事件,

也无严重出血事件发生,肝肾功能也未出现损害。

由以上研究,说明对KD合并CAA患儿口服氯吡格雷每日0.5~1.0 mg/kg联合阿司匹林抗血栓治疗与低分子肝素联合阿司匹林治疗一样安全有效,而且每日口服一次,不受食物及其他药物影响,患儿和家长依从性好,不影响治疗效果,治疗途径优于低分子肝素,可作为低分子肝素治疗的替代方案。2017年美国心脏协会在《川崎病的诊断、治疗及远期管理》中也提出对于持续存在的中小型CAA,阿司匹林联合氯吡格雷可作为华法林或低分子肝素抗凝治疗的替代治疗(IIb类)^[21]。本研究中,两组患儿在冠状动脉变化情况比较差异无统计学意义,虽然部分患儿冠状动脉完全恢复正常,部分冠状动脉回缩,但并无证据表明两组药物有促进冠状动脉恢复的作用,考虑与患儿自身冠状动脉恢复有关。

本研究的局限性:(1)样本数量较少,非大样本随机双盲研究。(2)部分病例观察时间较短,还需继续观察随访。

[参 考 文 献]

- [1] Shuman ST, Rowley AH. Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(8): 475-482.
- [2] Kim KY, Kim DS. Recent advances in Kawasaki disease[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(1): 15-21.
- [3] Newburger JW, Takahashi M, Gerher MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association[J]. *Pediatrics*, 2004, 114(6): 1708-1733.
- [4] 中华医学会儿科学分会心血管学组,《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会免疫学组.川崎病冠状动脉病变的临床处理建议[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(10): 746-749.
- [5] 刘芳,赵璐,吴琳,等.基于严重程度临床分级的川崎病冠状动脉病变的治疗和管理评价[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(9): 690-695.
- [6] Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, 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(2 Suppl): e737S-e801S.
- [7] Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for

- Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)[J]. Eur Heart J, 2014, 35(37): 2541-2619.
- [8] Japanese Circulation Society Joint Research Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease[J]. Pediatr Int, 2005, 47(6): 711-732.
- [9] JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008) — digest version[J]. Circ J, 2010, 74(9): 1989-2020.
- [10] 杨敏, 钟家蓉, 张静, 等. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗小儿川崎病抗血小板疗效及安全性分析[J]. 儿科药学杂志, 2014, 20(12): 8-11.
- [11] 梁秋月, 刘晓燕. 川崎病冠状动脉血栓形成发病机制及治疗进展[J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43(3): 213-215.
- [12] 柳颐龄, 王献民, 李焰, 等. 内源性血管弹性蛋白酶在川崎病冠状动脉重构的作用研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(4): 389-392.
- [13] Yahata T, Suzuki C, Yoshioka A, et al. Platelet activation dynamics evaluated using platelet-derived microparticles in Kawasaki disease[J]. Circ J, 2014, 78(1): 188-193.
- [14] Sengupta D, Kahn AM, Burns JC, et al. Image-based modeling of hemodynamics in coronary artery aneurysms caused by Kawasaki disease[J]. Biomech Model Mechanobiol, 2012, 11(6): 915-932.
- [15] 刘芳, 黄国英. 川崎病血管合并症的处理与随访[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(8): 579-583.
- [16] Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(14): 1738-1749.
- [17] Manlihot C, Brandao LR, Somji Z, et al. Long-term anticoagulation in Kawasaki disease: initial use of low molecular weight heparin is a viable option for patients with severe coronary artery abnormalities[J]. Pediatr Cardiol, 2010, 31(6): 834-842.
- [18] JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013) [J]. Circ J, 2014, 78(11): 2779-2801.
- [19] 朱晋坤, 毛华, 尹扬光, 等. 阿司匹林和氯吡格雷对体外血小板黏附内皮细胞基质活性的影响及其机制研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(3): 283-287.
- [20] 冯智, 黄清波. 双联抗血小板治疗小儿川崎病的近远期疗效及作用机制研究[J]. 新医学, 2018, 49(1): 47-51.
- [21] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association[J]. Circulation, 2017, 135(17): e927-e999.
- (本文编辑: 万静)

· 消息 ·

2019 年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)核心期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威数据库美国 MEDLINE/PubMed、美国《化学文摘》(CA)、美国 EBSCO、荷兰《医学文摘》(EM) 及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并获评 2016 中国国际影响力优秀学术期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科动态、论著(临床研究、疑难病研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月 15 日出版, 向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 20 元, 全年 240 元。邮发代号: 国内 42-188; 国外 3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统(www.zgdek.com), 免审稿费, 审稿周期 2~4 周。欲详细了解本刊, 请扫描下方二维码或微信公众平台二维码。网站提供免费全文下载。



杂志官方网址



微信公众平台

《中国当代儿科杂志》编辑部