

新生儿经外周静脉穿刺的中心静脉导管相关血栓1例

李淑涓 张可 王欢欢 李丽玲 曹云 周文浩 张蓉

(国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院新生儿科, 上海 201102)

[摘要] 患儿女, 生后4 h, 因早产、生后呼吸困难4 h入院。患儿生后第3天行经外周静脉穿刺的中心静脉导管(peripherally inserted central venous catheter, PICC)置管。生后第42天心脏彩超提示下腔静脉右心房入口处血栓, 考虑PICC置管相关血栓形成。予以低分子肝素抗凝、尿激酶溶栓等治疗。治疗2周后心脏彩超提示血栓缩小。病程中未出现出血、肺动脉栓塞等并发症。患儿好转出院。该文主要介绍新生儿PICC置管相关血栓的多学科诊疗。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25(6): 658-662]

[关键词] 血栓; 经外周静脉穿刺的中心静脉导管; 多学科诊疗模式; 新生儿

Peripherally inserted central venous catheter-related thrombosis in a neonate

LI Shu-Juan, ZHANG Ke, WANG Huan-Huan, LI Li-Ling, CAO Yun, ZHOU Wen-Hao, ZHANG Rong. Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University/National Children's Medical Center, Shanghai 201102, China (Zhang R, Email: zhang_rong@fudan.edu.cn)

Abstract: The female infant in this case study was admitted to the hospital 4 hours after birth due to preterm birth and respiratory distress. On the third day after birth, peripherally inserted central venous catheter (PICC) catheterization was performed. On day 42, thrombus was found at the entrance of the right atrium from the inferior vena cava during a cardiac ultrasound, and it was considered to be related to PICC placement. Low-molecular-weight heparin and urokinase were given. After two weeks of treatment, ultrasonic monitoring showed thrombus shrinkage. No bleeding or pulmonary embolism occurred during the treatment. The patient discharged after improvement. This article mainly introduces a multidisciplinary team approach to diagnosis and treatment of PICC-related thrombosis in neonates.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(6): 658-662]

Key words: Thrombosis; Peripherally inserted central venous catheter; Multidisciplinary team; Neonate

1 前言

新生儿常用的中心静脉血管通路装置包括经外周静脉穿刺的中心静脉导管(peripherally inserted central venous catheter, PICC)、脐静脉导管及中心静脉导管。新生儿中心静脉血管通路置管相关血栓发生率为1.1%~66.7%, 形成部位常见于肝脏、右心房和上/下腔静脉^[1]。临床可无任何表现, 部分患儿可出现远端肢体肿胀、持续性血小板减少、胸腔积液、腹水, 严重者可表现为心功能不全、心律失常、呼吸衰竭及抽搐等^[2]。目前临床上关于新生儿中心静脉血管通路置管相关

血栓的处理仍较为棘手。

2 病例介绍

现病史: 患儿女, 生后4 h, 因早产、生后呼吸困难4 h收入我院新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)。患儿系第1胎第1产, 胎龄28⁺5周, 因“胎儿窘迫、羊水过少、胎儿生长受限”外院剖宫产出生。出生体重1 000 g, 羊水清, 脐带、胎盘未见异常。生后Apgar评分1 min 8分, 5 min 9分, 10 min 9分。生后因呼吸困难在无创正压辅助通气(noninvasive

[收稿日期] 2023-04-13; [接受日期] 2023-05-04

[作者简介] 李淑涓, 女, 博士, 医师。

[通信作者] 张蓉, 女, 主任医师。Email: zhang_rong@fudan.edu.cn。

positive pressure ventilation, NIPPV) 模式下转入我院 NICU。入院诊断: 新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿呼吸衰竭、早产儿、极低出生体重儿。患儿父母身体健康, 非近亲婚配, 否认家族遗传性疾病史。

入院体格检查: 早产儿貌, 神志清, 反应尚可, NIPPV 模式辅助通气下自主呼吸规则。全身皮肤红润、薄嫩, 未见出血点及瘀斑, 全身皮肤无水肿。前囟平、软, 口唇红润, 颈软, 双肺呼吸音对称, 未闻及啰音, 心音有力, 律齐, 未闻及杂音, 腹部膨隆, 肝脾肋下未及, 肠鸣音正常。四肢肌张力低, 原始反射未引出, 四肢末梢暖, 毛细血管再充盈时间 2 s。足底纹理少, 无乳腺结节, 指/趾甲未达指端。

早期诊疗经过: 患儿入院后腹胀明显, 予禁食、胃肠减压并加强通便。因早期喂养建立困难, 生后第 3 天行 PICC 置管。因肠梗阻不能缓解, 外科会诊后于生后第 7 天在全身麻醉下行 Santulli 造瘘术, 切除回肠约 10~15 cm。生后第 10 天母乳开奶, 因反复胃潴留伴外周血嗜酸性粒细胞计数增高, 予母乳和深度水解蛋白配方奶粉交替喂养, 逐渐增加奶量。生后第 5 天和第 9 天心脏彩超提示动脉导管未闭、卵圆孔未闭, 监测血流动力学稳定, 未进行特殊处理。生后第 42 天心脏彩超见下腔静脉右心房入口处赘生物, 提示深静脉血栓。

辅助检查: 血常规检查(生后第 41 天) 示白细胞计数 $10.9 \times 10^9/L$ [参考值: $(10 \sim 24) \times 10^9/L$], 血小板计数 $360 \times 10^9/L$ [参考值: $(100 \sim 400) \times 10^9/L$], C 反应蛋白 $<8 \text{ mg/L}$ (参考值: $<8 \text{ mg/L}$)。凝血功能检查(生后第 42 天) 示活化部分凝血活酶时间 75.0 s (参考值: 28~45 s); D-二聚体 1.15 mg/L (参考值: 0~0.5 mg/L); 纤维蛋白原 2.08 g/L (参考值: 2~4 g/L); 国际标准化比值 1.21 (参考值: 0.8~1.2); 纤维蛋白(原)降解产物 2.44 $\mu\text{g/mL}$ (参考值: 0~5 $\mu\text{g/mL}$); 凝血酶原时间 15.4 s (参考值: 11~14.5 s)。血培养(生后第 42 天) 阴性。心脏彩超检查结果(生后第 42 天): 小型动脉导管未闭、卵圆孔未闭、二尖瓣反流、三尖瓣反流、下腔静脉右心房入口处赘生物(5.6 mm $\times$ 4.2 mm) 提示深静脉血栓(图 1A)。B 超(生后第 43 天) 示下腔静脉肝后段内条状占位(血栓可能)(直径 3.1~4.7 mm), 伴下腔静脉肝后段出口处飘动的血栓(10.1 mm $\times$ 4.1 mm)(图 1B)。头

颅磁共振成像检查: 髓鞘化程度相当于足月新生儿, 部分脑外间隙略宽。新生儿基因 Panel 检测未检测出凝血功能相关基因异常。

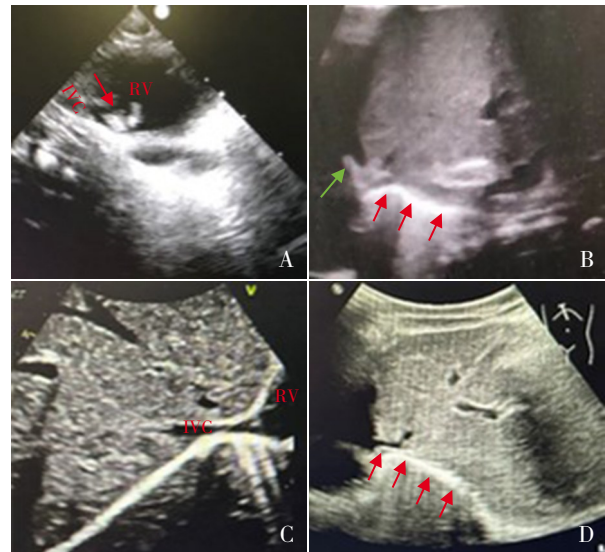


图 1 超声诊断深静脉血栓形成及治疗后超声随访

A: 心脏彩超示下腔静脉右心房入口处赘生物(箭头所示); B: B 超示下腔静脉肝后段内条状占位(红色箭头所示), 下腔静脉肝后段出口处飘动的血栓(绿色箭头所示); C: 出院后随访, 心脏彩超示下腔静脉右心房入口处未探及明显异常回声; D: 出院后随访, B 超示下腔静脉肝后段内探及低回声区, 长约 38.4 mm (箭头所示), 未突入右心房。[IVC] 下腔静脉; [RV] 右心房。

3 多学科诊疗

3.1 血液科

该患儿深静脉血栓诊断明确。新生儿深静脉血栓常见病因包括: 感染、置管、红细胞增多症、窒息、心输出量不足、遗传性易栓症等。患儿目前生后 40 余天, 病程中无窒息、红细胞增多症表现, 心脏彩超不支持先天性心脏病, 感染指标正常亦不支持感染所导致深静脉血栓。新生儿基因检测结果不支持存在自身凝血功能异常。因此, 结合患儿病程中 PICC 置管史, 目前深静脉血栓考虑与 PICC 置管相关。中心静脉血管通路置管相关血栓治疗主要包括密切随访、抗凝、溶栓及外科手术治疗。由于右心房血栓外科切除术具有高侵入性和高风险性, 目前临床很少应用。另外, 不建议对新生儿中心静脉血管通路置管相关血栓进行常规紧急溶栓治疗, 而仅当血栓出现危及肢体、脏器或生命的情况下予以溶栓治疗^[1, 3-4]。

3.2 新生儿中心静脉血管通路置管护理团队

血栓为新生儿中心静脉血管通路置管常见并发症之一^[1]。研究显示,小于胎龄儿、出生体重、胎龄、中心静脉血管通路置管超过6 d、置管位置不佳及中心静脉输注血制品是中心静脉血管通路置管相关血栓形成的独立危险因素^[1]。本例患儿血栓大,且突入右心房,末端随血流飘动,脱落风险较高。首先应停止使用PICC,并予淡肝素(10 U/mL)封管,然后拔除PICC。关于PICC置管拔除时机目前缺乏循证依据,部分研究建议抗凝治疗3~5 d后拔除导管,以避免拔除导管时血栓脱落。对于新生儿中心静脉血管通路置管相关血栓的预防,目前仍缺乏有效手段,虽然应用肝素已被证实可以有效预防新生儿PICC置管相关血栓形成,但其潜在风险尚未明确,故不推荐常规使用。因此在中心静脉血管通路置管期间应每日评估是否需要保留,当不再需要时应及时拔管,最大程度降低中心静脉血管通路置管相关血栓的发生风险^[5]。

3.3 药剂科临床药师团队

新生儿期主要抗凝药物为低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)和肝素。LMWH与肝素效果类似,但引起出血及血小板减少风险更低,目前推荐将LMWH作为新生儿深静脉血栓的首选治疗药物。美国胸外科医师协会推荐在LMWH治疗过程中监测抗活化凝血因子X水平活性,目标范围为用药后4~6 h达0.5~1.0 IU/mL或者用药后2~6 h达0.5~0.8 IU/mL^[3]。关于新生儿LMWH抗凝治疗剂量目前没有统一推荐。成人的抗活化凝血因子X目标水平是否适用于新生儿(尤其是早产儿)尚未明确。该患儿为早产儿,LMWH的剂量选择及监测目标水平的确定是目前治疗的难点。溶栓药物主要包括链激酶、尿激酶和重组组织纤溶酶原激活剂。目前研究显示尿激酶溶栓是治疗新生儿深静脉血栓有效且相对安全的方法,有研究推荐尿激酶使用剂量及方法:首剂4 400 IU/kg静脉滴注,滴注时间为20 min,随后4 400 IU/(kg·h)静脉维持6~12 h^[1]。

3.4 新生儿重症监护室病房

依据超声影像学检查结果,患儿明确存在下腔静脉血栓并突入右心房。既往文献将深静脉血栓超声图像高危特征定义为:血栓尺寸大(>20 mm)、有蒂、活动或蛇形^[6]。有研究者进一步根据患儿体重给出相应高危超声图像血栓大小,

其中在体重1.5 kg新生儿中,其肺动脉瓣口更小,尺寸>5 mm则可定义为超声心动图高危特征^[7]。本例患儿超声图像提示下腔静脉肝后段出口处飘动的血栓大小约10.1 mm×4.1 mm,达高危标准。对于突入右心房血栓的高风险定义为:右心房至三尖瓣流出道受阻、延伸至三尖瓣或卵圆孔、严重心律失常、血流动力学不稳定、有蒂、可移动或蛇形。本例患儿心脏彩超提示下腔静脉血栓突入右心房,随血流飘动,形状似蛇形,突入心房血栓大小5.6 mm×4.2 mm,为高风险,存在抗凝和溶栓治疗的适应证^[7-8]。

凝血因子在胚胎10周时开始合成并逐渐增多,但出生时仍存在较大个体差异。新生儿凝血系统与成人不同:首先凝血因子含量水平低,大部分凝血因子在生后6个月达到成人的80%左右。其次凝血因子功能改变,部分凝血因子活性远不及成人。同时新生儿期由于自身生理因素导致凝血因子清除过快,并且血小板功能与成人存在差异^[9]。由于新生儿期凝血系统的特点,目前临床上关于新生儿深静脉血栓抗凝和溶栓治疗仍较为棘手,在这一过程中需平衡出血及血栓形成风险。新生儿抗凝治疗的LMWH剂量尚不统一。Sol等^[10]的研究纳入61例新生儿(包括早产儿及足月儿),旨在评价那屈肝素在新生儿深静脉血栓治疗中的有效性和安全性。该研究结果显示,新生儿深静脉血栓治疗中LMWH起始给药剂量越高,抗活化凝血因子X水平更易达到目标范围(0.5 IU/mL);所有接受LMWH抗凝治疗的新生儿均未出现大出血。新生儿需要高剂量LMWH才能获得目标范围的抗活化凝血因子X水平,可能是由于新生儿对LMWH清除率更高,分布容积更大。有研究^[1]对LMWH抗凝起始剂量做了推荐:在出血风险较小的患儿中,建议足月儿起始剂量为每次170 IU/kg,早产儿起始剂量为每次200 IU/kg,均每12 h 1次;在出血风险较高的患儿中,起始剂量建议每次150 IU/kg,每12 h 1次。抗凝治疗总疗程目前推荐6周至3个月。

新生儿溶栓治疗前需评估是否存在溶栓禁忌证。溶栓治疗绝对禁忌证主要包括严重的活动性出血、10 d内有过重大手术、3 d内进行过有创操作;相对禁忌证主要包括严重的凝血功能障碍、血小板计数<100×10⁹/L、纤维蛋白原<1.0 g/L、国际标准化比值>2^[4]。溶栓治疗前要评估是否有颅内出血,完成血常规和凝血功能检查,治疗开始

后动态监测凝血酶原时间和纤维蛋白原。溶栓治疗开始后前 4~6 h 检测凝血酶原时间、活化的部分凝血活酶时间和纤维蛋白原，治疗开始后每 12~24 h 检测 1 次，预期纤维蛋白原含量水平下降 20%~50%。

4 治疗经过及转归

结合患儿病史及各项检查结果，考虑 PICC 置管相关血栓形成。首先予以肝素封闭 PICC，其次予 LMWH 抗凝。起始剂量为每次 150 IU/kg，每 12 h 1 次，根据凝血功能、抗活化凝血因子 X 水平监测结果逐渐调整 LMWH 剂量至每次 200 IU/kg，

每 12 h 1 次，总疗程为 3 个月。多学科讨论后予尿激酶溶栓治疗 1 次（4 400 IU/kg，静脉滴注，滴注时间为 30 min）。尿激酶溶栓治疗后缓慢拔除 PICC，拔除过程持续约 20 min。其间定期进行超声检查，检查结果提示血栓缩小。抗凝溶栓治疗期间，患儿无出血倾向，血压平稳，末梢循环正常。患儿好转出院，共住院 126.5 d。患儿诊断 PICC 置管相关血栓及治疗时间轴见图 2。

出院后继续随访，最近一次随访在患儿纠正 5 月龄时，心脏彩超提示下腔静脉右心房入口处未探及明显异常回声（图 1C）；B 超提示下腔静脉肝后段内探及低回声区（长约 38.4 mm），未突入右心房（图 1D），提示血栓较前明显缩小。

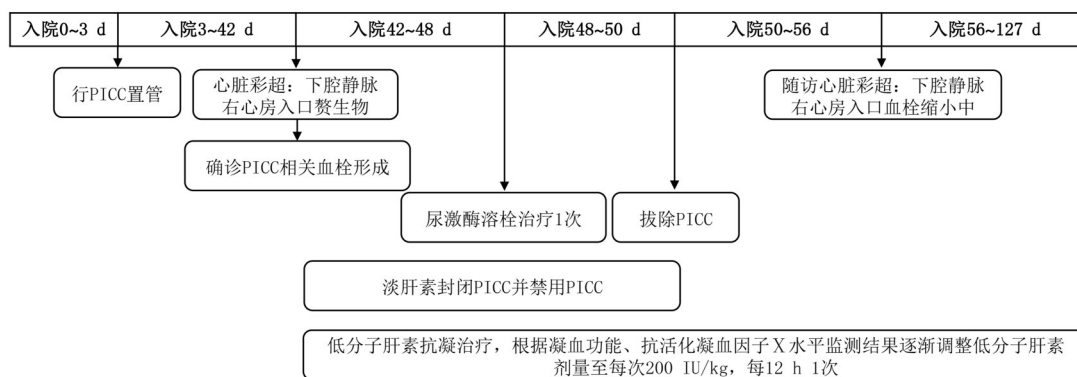


图2 患儿诊断PICC置管相关血栓及治疗时间轴 [PICC] 经外周静脉穿刺的中心静脉导管。

5 小结

本文报道了 1 例新生儿 PICC 置管相关血栓成功救治病例的多学科诊疗经过。对于该类患儿，早期诊断、定期影像学评估，并根据新生儿凝血功能特点及药物代谢特点，制定个体化抗凝及溶栓治疗方案至关重要。以下是我们在本病例诊治过程中的几点体会。

（1）新生儿体内促凝和抗凝蛋白水平偏低，同时具有出血和血栓风险，早产儿尤甚。新生儿深静脉血栓在抗凝溶栓治疗过程中需平衡血栓风险和治疗风险。新生儿潜在出血风险高，溶栓治疗仅限于危及肢体、脏器或生命的深静脉血栓。

（2）PICC 置管相关血栓形成后，需在抗凝治疗后再拔除导管，以避免拔除导管时血栓脱落。

（3）早产儿脏器功能不成熟，药物代谢情况与其他人群不同，成人的抗活化凝血因子 X 目标水平是否适用于新生儿（尤其是早产儿）尚未

明确。

（4）目前临床上关于新生儿 PICC 置管相关血栓处理仍较为棘手，需多学科共同诊疗。

[参 考 文 献]

- [1] Park CK, Paes BA, Nagel K, et al. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management and outcome[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25(2): 97-106. PMID: 24477225. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328364f9b0.
- [2] Narang S, Roy J, Stevens TP, et al. Risk factors for umbilical venous catheter-associated thrombosis in very low birth weight infants[J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 52(1): 75-79. PMID: 18680150. PMCID: PMC2585148. DOI: 10.1002/pbc.21714.
- [3] 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. PMID: 22315277. PMCID: PMC3278066. DOI: 10.1378/chest.11-2308.
- [4] Saxonhouse MA. Thrombosis in the neonatal intensive care unit[J].

- Clin Perinatol, 2015, 42(3): 651-673. PMID: 26250924.
DOI: 10.1016/j.clp.2015.04.010.
- [5] 中国医师协会新生儿科医师分会循证专业委员会. 新生儿经外周置入中心静脉导管操作及管理指南(2021)[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(3): 201-212. PMID: 33691911. PMCID: PMC7969181. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2101087.
- [6] Yang JY, Williams S, Brandão LR, et al. Neonatal and childhood right atrial thrombosis: recognition and a risk-stratified treatment approach[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2010, 21(4): 301-307. PMID: 20305543. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3283333c7c.
- [7] Yang JY, Williams S, Brandão LR, et al. Neonatal and childhood right atrial thrombosis: critical clot size[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2013, 24(4): 458. PMID: 23632382. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32835b72d7.
- [8] Sol JJ, van de Loo M, Boerma M, et al. NEOnatal Central-venous Line Observational study on Thrombosis (NEOCLOT): evaluation of a national guideline on management of neonatal catheter-related thrombosis[J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1): 84. PMID: 29475450. PMCID: PMC5824541. DOI: 10.1186/s12887-018-1000-7.
- [9] Bacciedoni V, Attie M, Donato H, et al. Thrombosis in newborn infants[J]. Arch Argent Pediatr, 2016, 114(2): 159-166. PMID: 27079395. DOI: 10.5546/aap.2016.eng.159.
- [10] Sol J, Boerma M, Klaassen I, et al. Effectiveness and safety of nadroparin therapy in preterm and term neonates with venous thromboembolism[J]. J Clin Med, 2021, 10(7): 1483. PMID: 33918440. PMCID: PMC8038284. DOI: 10.3390/jcm10071483.

(本文编辑: 邓芳明)