

炎急性期治疗有协同作用。治疗 1 组出院后经储物罐继续雾化吸入布地奈德至 3 个月 随访 1 年 喘息性疾病患病率较对照组低 ,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) ,表明缓解期继续应用布地奈德雾化吸入 3 个月可有效减少毛细支气管炎后喘息性疾病的发病率。治疗 2 组、对照组随访 1 年后约 50%再患喘息性疾病 ,与国内外报道一致^[7-10]。因此 ,布地奈德联合复方异丙托溴铵雾化吸入治疗毛细支气管炎疗效肯定 ,急性期缓解症状具有优势 ,缓解期吸入布地奈德早期干预治疗 (3 个月) ,可减少喘息性疾病的发病率。

参考文献:

[1] 白璐. 婴幼儿重度毛细支气管炎及其后反复喘息发作的相关因素研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(27): 4421-4423.
 [2] 陈惠军. 复方异丙托溴铵和布地奈德驱动雾化吸入治疗毛细支气管炎的疗效[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(16): 1252-1253.
 [3] 申昆玲, 邓力, 盛锦云, 等. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(6): 504-511.
 [4] ASPBERG S, DAHLQUIST G. Confirmed association between

neonatal phototherapy or neonatal icterus and risk of childhood asthma [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 21(4pt2): 733-739.
 [5] 李宾, 吴福玲, 冯学斌, 等. 呼吸道合胞病毒毛细支气管炎与支气管哮喘的相关性研究[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(2): 116-119.
 [6] 赵德育. 婴幼儿喘息流行病学及发展趋势[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(6): 401-404.
 [7] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014) [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(3): 168-171.
 [8] 刘洁明, 周也荻, 刘晓艳, 等. 雾化吸入糖皮质激素联合特布他林及异丙托溴铵治疗毛细支气管炎的疗效及预后[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(22): 1778-1779.
 [9] VISSER C A, GARCIA-MARCOS L, EGGINK J, et al. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2010, 45(2): 149-156.
 [10] 兰伟平, 王婧, 代传林, 等. 丙酸氟替卡松气雾剂或布地奈德混悬液干预对毛细支气管炎反复喘息的疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(4): 316-319.

(编辑: 王乐乐)

(收稿日期: 2016-09-05 修回日期: 2017-03-03)

doi: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.02.011

• 论著 •

41 例合并深静脉血栓患儿的抗凝治疗分析

赵一鸣, 刘小荣, 陈植, 王晓玲, 尉耘翠 (首都医科大学附属北京儿童医院 北京 100045)

[摘要] 目的: 总结肾内科合并深静脉血栓住院患儿的抗凝治疗情况, 为临床药师参与治疗提供参考。方法: 收集我院肾内科 2010 年 1 月至 2016 年 1 月合并发生深静脉血栓的患儿 41 例, 对发生血栓的原因及部位、原发疾病、抗凝治疗用药情况等临床资料进行总结分析。结果: 我院肾内科住院患儿合并深静脉血栓比例为 0.41% (41/10 043)。41 例合并深静脉血栓的患儿平均年龄 6.9 岁, 以男孩居多 (31 例); 自发性血栓 24 例, 插管相关性血栓 17 例。血栓发生部位分布依次为下腔静脉 10 例, 下肢静脉 7 例, 股静脉 7 例, 颅内血栓 6 例, 髂静脉 5 例, 肾静脉 4 例, 上肢静脉 4 例, 颈静脉 1 例, 肝内血栓 1 例, 其中 4 例患儿合并两处血栓。抗凝治疗疗程 69 (3~379) d, 41 例患儿 (100%) 全部使用了低分子肝素, 37 例患儿 (90.24%) 联用了尿激酶, 18 例患儿 (43.90%) 加用了华法林钠。结论: 肾内科患儿合并深静脉血栓, 我院抗凝治疗倾向于低分子肝素联合尿激酶, 效果较好。

[关键词] 深静脉血栓; 抗凝治疗; 尿激酶; 华法林; 低分子肝素

[中图分类号] R725.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)02-0032-03

Anticoagulant Therapy Analysis of Kidney Diseases Complicated with Deep Venous Thrombosis in 41 Cases of Children

Zhao Yiming, Liu Xiaorong, Chen Zhi, Wang Xiaoling, Yu Yuncui (Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China)

[Abstract] Objective: To summarize the general situation of anticoagulant therapy for kidney disease complicated with deep venous thrombosis (DVT) of hospitalized children. Methods: The clinical data of children in nephrology department of our hospital complicated with DVT from January 2010 to January 2016 were retrospectively analyzed. The causes and locations of thrombosis, primary diseases and medication of anticoagulant drugs were analyzed and compared. Results: Totally 41 children complicated with DVT were found in our study. Boys were in the majority, the mean age was 6.9 years old. Spontaneous thromboembolism were 24 cases, cannula relative were 17 cases. The locations of thrombosis were inferior vena cava (10 cases), lower extremity vein (7 cases), femoral vein

作者简介: 赵一鸣 (1983.11-), 女, 硕士, 主要从事儿童肾内科临床药学工作, E-mail: yawenyiming@163.com。

(7 cases) , intracranial thrombosis (6 cases) , iliac vein (5 cases) , renal vein (4 cases) , upper limb vein (4 cases) , jugular vein (1 case) , hepatic thrombosis (1 case) , 4 cases of which had two thrombus. The course of anticoagulant therapy was 69 (3~379) d , all the 41 children used low molecular heparin , 37 cases (90. 24%) combined used urokinase , 18 cases (43. 90%) used warfarin.

Conclusion: The combination of thrombus in the nephrology department is more common , and the anticoagulant therapy in our hospital is inclined to use low molecular heparin combined with urokinase , and the effect is better.

[Keywords] deep venous thrombosis; anticoagulant therapy; urokinase; warfarin; low molecular heparin

血栓事件发生率低,但致残率高,预后不良。肾内科患者由于疾病特点,存在高凝状态,容易形成血栓。根据血栓形成部位、机体代偿能力不同,临床症状差别很大。严重时可能出现晕厥、抽搐等表现。笔者收集了首都医科大学附属北京儿童医院肾内科 2010 年 1 月至 2016 年 1 月合并发生深静脉血栓的患儿 41 例,对其抗凝治疗用药等临床资料进行回顾性总结分析,为临床药师参与治疗提供参考。

1 资料和方法

通过医院信息系统(HIS)检索我院肾内科 2010 年 1 月至 2016 年 1 月的住院患儿,收集出院诊断包含“深静脉血栓”的患儿资料。深静脉血栓诊断标准:根据深静脉血栓形成指南^[1],当凝血指标 D-二聚体(DD)高于正常值时,进一步做影像学检查(包括 B 超、MRI 或 CT),凡有血流动力学异常,出现涡旋、强回声者,且临床印象考虑有血栓存在,均诊断为血栓形成。收集患儿的资料,包括:性别、年龄、身高、体质量、家族史、出院诊断;用药情况,特别

是抗凝治疗用药、用药疗程;发生血栓的部位、症状、体征;与血栓相关的检测结果,如 DD、纤维蛋白原(FIB)、24 h 尿蛋白定量(24-UP)、白蛋白(ALB)、胆固醇(TC)等。采用回顾性研究方法对收集的资料进行分析,总结其特点。

2 结果

2.1 一般情况

我院肾内科 2010 年 1 月至 2016 年 1 月的住院患儿共计 10 043 例,本研究从中收集合并发生深静脉血栓的患儿共计 41 例(0.41%),其中男 31 例,女 10 例,男女比例为 3:1;年龄 2~15 岁,平均年龄 6.9 岁,平均体质量 8.8 kg,平均身高 129.9 cm;自发性血栓 24 例,插管相关性血栓 17 例;并发血栓时间从 1 周到 8 年不等,病程 1 周~2.5 年;所有患儿无家族史,起病前无特殊用药史。原发疾病:肾病综合征 17 例,慢性肾脏病 10 例,急性肾衰竭 7 例,紫癜性肾炎 3 例,狼疮性肾炎 2 例,溶血尿毒综合征 2 例。不同原发疾病患儿影像学诊断血栓时的实验室检查指标见表 1。

表 1 不同原发疾病患儿影像学诊断血栓时的实验室检查指标(平均值)

原发疾病	例数	24-UP/g	ALB/(g/L)	TC/(mmol/L)	DD/(mg/L)	FIB/(g/L)	AT-III/%	PT/s	APTT/s	PLT/($\times 10^9$ /L)
肾病综合征	17	3.89	15.94	10.44	2.49	6.82	69.03	11.77	36.76	391.86
慢性肾脏病	10	2.67	27.33	6.06	1.14	3.73	103.29	11.44	40.25	279.25
急性肾衰竭	7	4.54	21.74	6.34	4.79	4.84	109.07	10.96	34.13	208.04
紫癜性肾炎	3	4.85	15.53	8.39	5.33	4.71	78.73	11.20	34.02	300.00
狼疮性肾炎	2	3.11	18.91	9.35	2.14	3.22	119.52	10.62	27.62	156.00
溶血尿毒综合征	2	14.67	32.01	7.71	0.92	4.31	89.03	10.93	28.27	405.03

注:AT-III-抗凝血酶Ⅲ,PT-凝血酶原时间,APTT-活化部分凝血酶时间,PLT-血小板。

2.2 血栓发生部位及症状

血栓发生部位分布依次为下腔静脉 10 例,下肢静脉 7 例,股静脉 7 例,颅内血栓 6 例,髂静脉 5 例,肾静脉 4 例,上肢静脉 4 例,颈静脉 1 例,肝内血栓 1 例。其中,4 例患儿合并两处血栓,包括肾静脉和下腔静脉 3 例,股静脉和髂静脉 1 例。

22 例患儿有明显临床表现,其中 9 例为自发性血栓,包括 5 例颅内静脉窦血栓患儿诉头痛,2 例股静脉血栓患儿表现为患侧腿肿胀,1 例下腔静脉血栓患儿双下肢明显浮肿,1 例下肢静脉血栓患儿足部明显浮肿;13 例为插管相关性血栓,表现为患侧腿围明显增大、红肿;其余患儿均无明显症状体征。

2.3 治疗用药情况

2.3.1 原发疾病治疗 按临床常规积极治疗原发疾病。

2.3.2 溶栓抗凝治疗 用药流程见图 1。41 例患儿(100%)全部使用了低分子肝素,37 例患儿(90.24%)使用了尿激酶,18 例患儿(43.90%)使用了华法林钠。低

分子肝素每次 40~80 IU/kg,必要时联用尿激酶和(或)华法林钠;尿激酶每次 1 000~2 000 IU/kg,治疗 1~2 周后复查影像学,若没有明显改善,加用华法林钠继续治疗;华法林钠按照 0.1 mg/(kg·d)给予,根据国际标准化比率(INR)调整剂量。定期进行凝血、生化及影像学检查,直至血栓消失为止。41 例患儿治疗过程中无明显出血倾向,也无后遗症及其他不良反应发生,抗凝治疗疗程 69(3~379) d,其中 24 例自发性血栓患儿的平均疗程为 93 d,17 例插管相关性血栓患儿的平均疗程为 6 d。

3 讨论

3.1 血栓形成与原发疾病的关系

血栓形成与肾脏疾病密切相关,主要集中在肾小球疾病和血液透析治疗过程中。文献[2]报道,患儿由于深静脉血栓入院的比例为 0.2%~0.6%,其中由肾脏疾病导致的血栓比例约为 2%。本研究中,患儿原发疾病主要为肾病综合征和慢性肾脏病。肾病综合征以低蛋

白血症为主要特征,血栓形成发生率为 2%~4%^[3],这是由于低蛋白血症导致肝脏过度合成细胞因子、凝血因子,特别当 ALB<25 g/L 或 AT-III<70% 时,高凝状态明显^[4-5]。本研究中,肾病综合征和紫癜性肾炎患儿的 ALB 水平明显低于其他疾病,提示处于低 ALB 水平的紫癜性肾炎更易合并发生血栓。此外,慢性肾脏病患者透析治疗,需经皮安置中心静脉导管,存在内皮损伤、血流瘀滞等危险因素,也容易形成血栓,这种插管相关性血栓,在异物取出后积极抗凝,会很快消失,疗程较自发性血栓短。

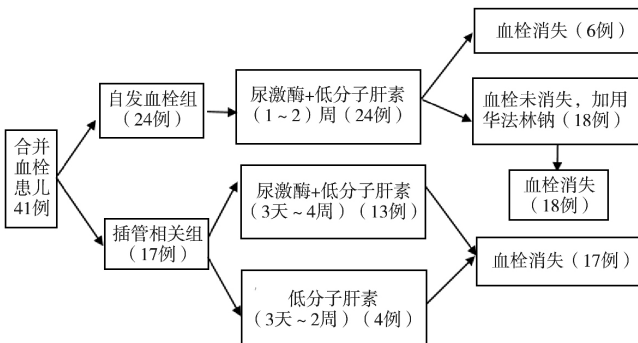


图 1 溶栓抗凝治疗用药流程

3.2 溶栓抗凝治疗用药分析

抗凝药物的使用在成人有较多循证依据,但在儿童由于缺少数据尚未达成共识^[2]。根据最新指南(成人)^[6-7],深静脉血栓首选低分子肝素。华法林钠作为一线抗凝药物,先与肝素联用 5 d 以上,待 INR>2 且稳定后,停用肝素。普通肝素容易导致出血,作用持续时间短,且对 AT-III 缺乏者抗凝效果较弱^[5],故不常规应用,而推荐使用不良反应较小、不影响凝血指标的低分子肝素。本研究中,所有患儿均使用了低分子肝素,绝大多数联用尿激酶治疗。文献[8]提示,FIB 升高伴有临床症状者,可在初期联合中小剂量尿激酶,治疗 1~2 周。我院肾内科尿激酶使用剂量为 1 000~2 000 IU/kg,属于小剂量应用。临床药师分析认为,尿激酶小剂量使用,在治疗中实际发挥的作用并不大,而是低分子肝素在治疗中发挥主要作用。文献[9]报道,临床症状危急时大剂量尿激酶治疗,全身给予尿激酶可能提高栓子脱落风险,但临床并未发生肺栓塞事件,儿童肺栓塞致死率远低于成人。这可能与儿童基础性肺、心血管疾病较少有关。对于慢性肾脏病患者,溶栓效果与血栓形成时间有关,越早使用效果越好,但尿激酶使用时间不宜超过 1 周,时间越长疗效越不稳定^[10]。应用华法林钠抗凝治疗指南推荐不少于 3 个月^[11]。本研究中 18 例使用华法林钠的患儿平均抗凝疗程为 138 d,长于文献[12]报道的 71 d,考虑和入种不同有关。另外,指南^[11]不建议 INR<2 的抗凝治疗,认为强度不够,而临床由于考虑出血倾向,会将 INR 值靠向 2,可能导致效果出现缓慢。文献没有明确的抗凝疗程,如果患儿一直存在危险因素,建议长期抗凝。插管相关性血栓与自发性血栓形成机制不同,抗凝疗程较短,通常在消除异物后,再抗凝治疗 1~2 周即可痊愈。

可痊愈。

3.3 血栓发生部位分析

肾病综合征患儿合并血栓发生率为 1.8%~5.0%,血栓形成最常见的部位是肾静脉和周围动脉^[12]。本研究中,肾病综合征患儿最常见的血栓部位是下腔静脉和颅内静脉窦,与文献[12]有出入,可能与本研究病例数较少有关。颅内静脉窦血栓疗程明显长于其他部位,最长可达 1 年,考虑和颅内血管细,走行曲折有关。

综上所述,肾内科患儿合并深静脉血栓较为常见,早发现、早治疗是关键。我院抗凝治疗倾向于低分子肝素联合尿激酶,效果较好。低分子肝素在临床广泛使用,与指南推荐一致;尿激酶使用频率较高,有效性有待进一步评估。部分患儿需加用华法林钠抗凝,华法林钠在 INR>2 时容易导致出血,用药指导及监测很重要,药师可在该环节中发挥积极作用。

参考文献:

- [1] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第 2 版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(3): 53-56.
- [2] TAKEMOTO C M, SOHI S, DESAI K, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in children: incidence and clinical characteristics [J]. J Pediatr, 2014, 164(2): 332-338.
- [3] LILOVA M I, VELKOVSKI I G, TOPALOV I B. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996) [J]. Pediatric nephrology, 2000, 15(1): 74-78.
- [4] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(一): 激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3): 167-170.
- [5] 曾创, 宋香清. 肾病综合征抗凝药物的合理应用[J]. 药学与临床研究, 2016, 24(1): 75-78.
- [6] 古忆, 卢新政. 2011 年美国大面积肺栓塞、深静脉血栓形成及慢性血栓栓塞性肺动脉高压治疗指南解读[J]. 心血管病学进展, 2012, 33(2): 164-167.
- [7] 李圣青. 静脉血栓栓塞性疾病的抗血栓治疗—解读美国胸科医师学会循证医学临床实践指南(第 9 版)[J]. 临床军医杂志, 2013, 41(6): 647-650.
- [8] 陈楠. 肾病综合征血栓的诊断处理[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2010, 19(5): 445-446.
- [9] SPENTZOURIS G, SCRIVEN R J, LEE T K, et al. Pediatric venous thromboembolism in relation to adults [J]. Journal of vascular surgery, 2012, 55(6): 1785-1793.
- [10] SCHLEGEL N. Thromboembolic risks and complications in nephritic children [J]. Semin Thromb Hemost, 1997, 23(3): 271-280.
- [11] 中华医学会心血管病学分会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1): 76-82.
- [12] KERLIN B A, BLATT N B, FUH B, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study [J]. J Pediatr, 2009, 155(1): 105-110.

(编辑: 刘雄志)

(收稿日期: 2017-01-23 修回日期: 2017-04-23)