

· 论 著 ·

低分子肝素联合阿司匹林在儿童心导管术后股动脉血栓治疗中的效果

戴辰程 何楠 肖燕燕 王霄芳 郭保静 焦萌 梁永梅 李刚 金梅

首都医科大学附属北京安贞医院小儿心脏中心 100029

通信作者: 金梅, Email: jinmei6104@163.com

【摘要】 目的 评价低分子肝素联合阿司匹林在儿童心导管术后股动脉血栓形成治疗中的效果。方法 回顾性分析 2015 年 9 月至 2019 年 3 月于首都医科大学附属北京安贞医院小儿心脏中心行心导管术后 24 h 仍存在股动脉血栓的 10 例住院患儿的临床资料、治疗经过及转归。所有患儿均给予皮下注射低分子肝素联合口服阿司匹林治疗股动脉血栓。结果 10 例患儿中男 2 例、女 8 例; 月龄 9~80 个月, 平均(32±24)个月; 体质量 5.8~17.5 kg, 平均(12±4)kg。10 例患儿中 7 例为动脉导管未闭, 1 例为法洛四联症, 1 例为房间隔缺损, 1 例为阵发性室上性心动过速。股动脉血栓发生率为 0.84%(10/1189)。7 例为股总动脉闭塞, 1 例为股浅动脉闭塞, 1 例为股总动脉合并股浅动脉血栓闭塞, 1 例为股总动脉中度狭窄。血栓长度 0.7~2.7 cm。7 例患儿于股动脉血栓形成第 2 天应用皮下注射低分子肝素联合口服阿司匹林治疗, 1 例于第 3 天应用, 2 例于第 5 天才应用。皮下注射低分子肝素疗程 3~28 d, 平均(10±8)d。口服阿司匹林最终治疗剂量 2.0~4.6 mg/kg, 平均(3.2±0.8)mg/kg。所有患儿经治疗后股动脉血流均恢复正常, 足背动脉搏动恢复, 皮肤温度恢复正常。随访 1~33 个月, 所有患儿超声多普勒提示股动脉血流通畅, 血栓均未复发。治疗期间无出血、过敏、皮疹、消化道症状、血小板减少及肝肾功能损伤等并发症发生。结论 皮下注射低分子肝素联合口服阿司匹林治疗儿童心导管术后股动脉血栓安全有效。

【关键词】 心导管术; 股动脉血栓; 低分子肝素; 阿司匹林

【基金项目】 国家自然科学基金(81600383)

【中图分类号】 R 619 **【文献标识码】** A

DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.02.010

Effect of low molecular weight heparin combined with aspirin on femoral artery thrombosis after cardiac catheterization in children Dai Chencheng, He Nan, Xiao Yanyan, Wang Xiaofang, Guo Baojing, Jiao Meng, Liang Yongmei, Li Gang, Jin Mei

Pediatric Heart Center, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Jin Mei, Email: jinmei6104@163.com

【Abstract】 Objective To observe the efficacy of low molecular weight heparin combined with aspirin in treatment of femoral artery thrombosis after cardiac catheterization in children. **Methods** Ten children who had femoral artery thrombosis 24 h after cardiac catheterization in Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University from September 2015 to March 2019 were retrospectively analyzed. All children were treated with subcutaneous injection of low molecular weight heparin combined with oral aspirin. Clinical data, treatments and outcomes were analyzed. **Results** There were 2 boys and 8 girls, aged 9-80 months, with an average of (32±24) months; body mass was 5.8-17.5 kg, with an average of (12±4) kg. There were 7 cases of patent ductus arteriosus, 1 case of tetralogy of Fallot, 1 case of atrial septal defect and 1 case of paroxysmal supraventricular tachycardia. The incidence of femoral artery thrombosis was 0.84% (10/1189), including 7 cases of common femoral artery occlusion, 1 case of superficial femoral artery occlusion, 1 case of common femoral artery with superficial femoral artery thrombosis occlusion, 1 case of moderate stenosis of common femoral artery; the length of thrombus was 0.7-2.7 cm. Seven children were treated with subcutaneous injection of low molecular weight heparin combined with oral aspirin on the second day of thrombosis; 1 child started treatment on the third day and 2 children started on the fifth day. The course of low molecular weight heparin injection was 3-28 days, with an average of (10±8) d. The final dose of aspirin was 2.0-4.6 mg/kg, with an average of (3.2±0.8) mg/kg. After treatment, blood flow of femoral artery, pulsation of dorsal pedal artery and skin temperature returned to normal in all children. No thrombosis reoccurred during 1-33 months follow-up. No complications such as bleeding, allergy, rash, digestive symptoms, thrombocytopenia, liver and kidney injury were observed during treatment. **Conclusion** Subcutaneous injection of low molecular weight heparin combined with oral aspirin is safe and effective in treating femoral artery thrombosis after cardiac catheterization in children.

【Key words】 Cardiac catheterization; Femoral artery thrombosis; Low molecular weight heparin; Aspirin

【Fund program】 National Natural Science Foundation of China(81600383)

DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.02.010

心导管术是儿童常见的检查和治疗方法,虽然经过几十年的发展,心导管检查器材不断完善,操作者技术也获得很大提高,但经股动脉逆向插管进行左心导管检查和/或介入治疗时,股动脉血栓形成仍难以完全避免,据报道其发生率仍然在 0.8%~3.4%^[1-4]。股动脉血栓多于术后 24 h 内形成,其原理为股动脉内皮细胞受损,血小板局部聚集,最常见的临床表现包括患侧下肢足背动脉搏动减弱或消失,皮肤温度下降或颜色苍白,下肢麻木、疼痛,严重表现为坏死和被迫截肢;若发现不及时或处理不当,远期可表现为患侧肢体变短、跛行,严重影响患儿身心发育。因此,安全、有效地处理介入术后 24 h 仍存在的股动脉血栓值得进一步探索。本研究探讨皮下注射低分子肝素联合口服阿司匹林在儿童心导管术后股动脉血栓治疗中的有效性及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象 收集 2015 年 9 月至 2019 年 3 月于首都医科大学附属北京安贞医院小儿心脏中心行心导管术后 24 h 仍存在股动脉血栓的 10 例住院患儿的相关资料,包括性别、年龄、体质量、诊断、动脉鞘管型号、鞘管留置时间、血管超声、治疗过程及转归。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 血管穿刺方法及术中常规处理 术前常规告知患儿监护人风险并签署知情同意书。应用 Seldinger 技术进行股动脉穿刺,放置 5~7 F Medtronic 动脉鞘管(美国美敦力公司)或 Cordis 动脉鞘管(美国强生公司),术中常规予 100 U/kg 肝素预防血栓,若手术时间超过 1 h,每小时追加 50 U/kg 肝素。

1.3 判断血栓形成的方法 判断血栓形成主要条件:①足背动脉搏动明显减弱或消失;②远端足底部皮肤温度下降,皮肤苍白;③下肢血压降低;④血管超声提示股动脉血栓形成。

1.4 治疗方法 术后发现患肢足背动脉较对侧明显减弱或消失后,去除沙袋压迫,调整包扎的弹力绷带的松紧度,压迫力度以穿刺点不出血为宜,经外周静脉途径即刻给予肝素 100 U/kg,罂粟碱 1~1.5 mg/kg。24 h 内可每 6 小时给予肝素 1 次,每 12 小时给予罂粟碱 1 次。观察 24 h 后若足背动脉搏动及皮肤温度仍未恢复,股动脉超声多普勒检查若提示股动脉血栓形成,给予低分子肝素(依诺肝素钠注射液,法国赛诺菲) 1 mg/kg 皮下注射,每 12 小时 1 次,直至足背动脉搏动及皮肤温度恢复,血管超声

示股动脉血流恢复正常。皮下注射依诺肝素钠期间口服阿司匹林,起始剂量为 3~5 mg/(kg·d),股动脉血流恢复正常 30 d 后停用阿司匹林。

1.5 治疗期间监测项目 治疗期间密切监测下肢皮肤温度、足背动脉搏动(与对侧比较)及血管超声。每周监测血小板计数以便及时识别并干预肝素诱导的血小板减少症及肝肾功能。观察注射局部是否发生水肿、出血、超敏反应、炎症、肿块等不良反应。阿司匹林口服 3 d 后检测血小板聚集率(PAG),通过 PAG 监测抗血小板治疗的效果,调整阿司匹林剂量使 PAG 数值在 20%~30%。

2 结果

2.1 临床资料 10 例患儿中男 2 例(病例 4、病例 10)、女 8 例;月龄 9~80 个月,平均(32±24)个月;体质量 5.8~17.5 kg,平均(12±4)kg。7 例为动脉导管未闭,1 例为法洛四联症,1 例为房间隔缺损,1 例为阵发性室上性心动过速(见表 1)。同期股动脉置管操作患者数量为 1 189 例,股动脉血栓发生率为 0.84%。

2.2 股动脉血栓情况 9 例患儿为股动脉闭塞,1 例患儿为股总动脉中度狭窄;8 例血栓位于股总动脉,1 例血栓位于股浅动脉,1 例患儿存在 2 处血栓,分别位于股总动脉及股浅动脉。血栓长度 0.7~2.7 cm。见表 1。

2.3 治疗起始及转归 7 例患儿于股动脉血栓形成第 2 天应用皮下注射低分子肝素联合口服阿司匹林治疗,1 例于第 3 天应用,2 例于第 5 天才应用。皮下注射低分子肝素疗程 3~28 d,平均(10±8)d。口服阿司匹林剂量从 3~5 mg/kg 起始,最终治疗剂量 2.0~4.6 mg/kg,平均(3.2±0.8)mg/kg。术后第 2 天即启动治疗的患儿血管再通时间为 3~9 d,平均(5.7±2.1)d,2 例术后第 3 天及 1 例术后第 5 天启动治疗的患儿血管再通时间为 10~28 d,平均(20±9)d。所有患儿经治疗后股动脉血流均恢复正常,足背动脉搏动恢复,皮肤温度恢复正常。随访 1~33 个月,平均(13±10)个月,无跛行,双侧下肢粗细及血压无差异,超声多普勒提示股动脉血流通畅,血栓均未复发。见表 1。

2.4 并发症情况 治疗期间无出血、过敏、皮疹、消化道症状、血小板减少及肝肾功能损伤等并发症发生。皮下注射部位未出现紫癜、红斑及皮肤坏死。

3 讨论

小儿股动脉相对纤细,不易穿刺且容易痉挛,造

表 1 10 例心导管术后 24 h 仍存在股动脉血栓患儿临床资料及治疗转归

病例	月龄 (月)	体质量 (kg)	疾病	手术操作 时间 (min)	动脉鞘管 型号 (F)	血管超声提示 股动脉血栓情况	血栓 长度 (cm)	术后治疗 启动时间 (d)	低分子 肝素 疗程(d)	阿司匹林 治疗剂量 (mg/kg)	血管再 通时间 (d)	随访 时间 (月)
1	18	12.5	PDA	45	5	股浅动脉闭塞	1.4	2	7	2.5	7	3
2	12	8.2	PDA	60	5	股总动脉闭塞	1.7	5	10	3.5	10	9
3	80	16.0	TOF	60	5	股总动脉闭塞	2.7	2	5	4.2	5	14
4	54	17.5	SVT	120	7	股总动脉闭塞	0.9	5	21	2.7	21	14
5	53	14.9	ASD	40	6	股总动脉闭塞	2.5	3	28	3.1	28	23
6	15	10.5	PDA	50	5	股总动脉闭塞	1.6	2	9	4.6	9	19
7	12	10.0	PDA	50	5	股总动脉闭塞	1.6	2	3	2.0	3	33
8	9	5.8	PDA	40	5	股总动脉及股浅动脉闭塞	1.0/0.7 ^a	2	5	2.7	5	11
9	47	16.0	PDA	40	5	股总动脉闭塞	0.7	2	4	2.8	4	7
10	25	13.3	PDA	40	5	股总动脉中度狭窄	2.5	2	7	3.9	7	1

注: PDA 为动脉导管未闭; TOF 为法洛四联症; SVT 为阵发性室上性心动过速; ASD 为房间隔缺损; ^a 为 2 处血栓

成穿刺股动脉时面临困难,与成人患者不同。局部多次穿刺致动脉管壁损伤,易发生痉挛,有利于血栓形成。我们总结了以下几点经验有助于股动脉血栓形成的防治:①注意术前补液,及时纠正禁食水引起的血液浓缩、高凝状态,使患者术中血液循环处于较稳定状态;②正确选择穿刺部位及穿刺工具,避免反复穿刺股动脉,穿刺位置低可能伤及股浅动脉;③术中穿刺血管成功后常规予以肝素,操作时间每超过 1 h 均需及时追加肝素;④介入治疗时间不宜超过 2 h,尽量选用小号的鞘管和导管,避免对动脉内皮的损伤;⑤介入治疗结束后,拔除动脉鞘时可让动脉血喷出少许,如有小血栓可由此冲出;⑥加压包扎所用力度以无出血又可扪及足背动脉搏动为宜;⑦术后及时发现皮肤温度低、足背动脉搏动弱等股动脉血栓形成迹象,调整包扎松紧度并给予抗凝及解痉治疗,若经过这些处理后症状仍未完全缓解,应积极处理。

儿童心导管术后股动脉血栓的治疗措施包括抗凝、溶栓、血栓切除术或随诊观察,然而相关研究多为病例报道、经验交流,无大规模的对照研究。有学者推荐血栓发生 24 h 内用肝素或低分子肝素,若无效则启动静脉溶栓及经导管溶栓治疗,如无效再考虑外科干预^[5-6]。常用的静脉溶栓药物为尿激酶,它是一种纤溶酶原激活剂,也是外源性非特异性纤溶酶直接激活剂,有较强的溶解血栓作用,但在血流中可被血浆巨球蛋白抑制活性而影响效力,即部分患者静脉溶栓无效,部分患者出现全身反应,如出血^[7-9]。经导管局部溶栓药物浓度高,作用快,效果佳,对全身无明显影响,但也面临一些潜在的出血风险及对侧股动脉闭塞的顾虑。儿童股动脉细,手术取栓或血管旁路术重建血运困难^[10],是溶栓无效后迫不得已的选择,并且这种方法仅适用于年长患儿。

血栓形成的主要因素之一是凝血酶的激活,可通过抑制凝血活性因子 X,从而进一步抑制凝血酶的激活。据报道单独应用肝素抗凝治疗可使 70% 以上的血栓溶解^[11]。低分子肝素是通过酶解或化学降解的方法得到分子量较小的普通肝素片断,是一种抗血栓及抗凝的药物,它被血管内皮吸收后可导致组织纤溶酶原激活因子释放增多,具有更明显的纤维蛋白溶解作用^[12-14]。低分子肝素还可降低诱导的血小板聚集力,减少二磷酸腺苷对血小板聚集的促进作用。曹苹和张麟生^[15]对低分子肝素的抗凝血和对血小板聚集的促进作用进行了研究,结果表明低分子肝素对凝血系统的作用低于普通肝素,而其抗血栓作用大于普通肝素。与肝素相比,低分子肝素不需要持续静脉滴注,经皮下注射吸收完全,生物利用度可达 90%,半衰期约为普通肝素的 4 倍,血小板减少症发生率仅 0.1%,出血的不良反应较普通肝素减少 40%,一般不需要检测凝血指标。在静脉血栓的治疗上,由于低分子肝素使用方便及疗效确切,已成为一种主要抗凝药物^[16]。近年有文献报道低分子肝素联合阿司匹林亦用于动脉血栓的治疗,如颈动脉血栓及肺动脉血栓^[17-18]。对于急性下肢缺血的婴幼儿,系统性应用肝素就是最佳治疗方案^[19]。阿司匹林肠溶片是最常见的抗血小板药物,可抑制血小板聚集^[20]在本研究中起辅助治疗作用。

本组病例提示股动脉血栓形成 24 h 后尽早应用低分子肝素联合阿司匹林治疗,血管再通时间短。应用彩色多普勒超声如提示动脉足够的灌注或侧支血管形成良好,可停用抗凝药物。我们认为临床症状有改善但彩色多普勒提示血栓未溶解患者抗凝治疗时间可延长至 3 周或更长时间,直到影像提示血栓溶解。有文献报道应用低分子肝素存在停药后血栓复发的可能^[21],本组病例随访过程中均未发生血栓复发,停用低分子肝素后延续阿司匹林治疗是否

能减少血栓复发有待进一步研究。

本研究提示皮下注射低分子肝素联合口服阿司匹林治疗儿童心导管术后股动脉血栓安全有效,但其疗效仍需进一步在更大样本中证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Kayssi A, Shaikh F, Roche-Nagle G, et al. Management of acute limb ischemia in the pediatric population [J]. *J Vasc Surg*, 2014, 60(1): 106-110. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.01.051.

[2] Kim J, Sun Z, Benrashed E, et al. The impact of femoral arterial thrombosis in paediatric cardiac catheterisation: a national study [J]. *Cardiol Young*, 2017, 27(5): 912-917. DOI: 10.1017/S104795111600161X.

[3] Kothari SS, Varma S, Wasir HS. Thrombolytic therapy in infants and children [J]. *Am Heart J*, 1994, 127(3): 651-657. DOI: 10.1016/0002-8703(94)90676-9.

[4] Mehta R, Lee KJ, Chaturvedi R, et al. Complications of pediatric cardiac catheterization: a review in the current era [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 72(2): 278-285. DOI: 10.1002/ccd.21580.

[5] 王军, 解启莲, 高磊, 等. 先天性心脏病介入治疗并发股动脉血栓形成的病因 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24(1): 33-34, 37. Wang J, Xie QL, Gao L, et al. Etiopathogenesis of femoral artery thrombosis during interventional therapy for congenital heart disease [J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2009, 24(1): 33-34, 37.

[6] Liu Q, Yan CW, Zhao SH, et al. Thrombolytic therapy for femoral artery thrombosis after left cardiac catheterization in children [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(8): 931-934. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.08.010.

[7] Mortezaian H, Aarabi-Moghadam M, Asadpour N, et al. Treatment of femoral artery thrombosis with streptokinase and heparin after cardiac catheterization [J]. *Res Cardiovasc Med*, 2014, 3(1): e13552. DOI: 10.5812/cardiovascmed.13552.

[8] Horlocker TT, Heit JA. Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management [J]. *Anesth Analg*, 1997, 85(4): 874-885. DOI: 10.1097/0000539-199710000-00031.

[9] 王雷永, 霍小森, 李晓广, 等. 尿激酶治疗下肢深静脉血栓回顾性分析 [J]. *中国医刊*, 2011, 46(4): 69-71. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2011.04.025. Wang LY, Huo XS, Li XG, et al. Retrospective analysis of urokinase in the treatment of lower extremity deep vein thrombosis [J]. *Chinese Journal of Medicine*, 2011, 46(4): 69-71. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2011.04.025.

[10] Andraska EA, Jackson T, Chen H, et al. Natural history of iatrogenic pediatric femoral artery injury [J]. *Ann Vasc Surg*, 2017(42): 205-213. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.11.016.

[11] Matos JM, Fajardo A, Dalsing MC, et al. Evidence for nonoperative management of acute limb ischemia in infants [J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(4): 1156-1159. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.09.092.

[12] 秦征东, 葛欣. 应用低分子肝素钙预防高血压性脑出血术后深静脉血栓形成的疗效和安全性 [J]. *中国医药*, 2018, 13(4):

541-544. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2018.04.016. Qin ZD, Ge X. Efficacy and safety of low molecular weight heparin calcium in prevention of deep vein thrombosis after hypertensive intracerebral hemorrhage operation [J]. *China Medicine*, 2018, 13(4): 541-544. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2018.04.016.

[13] 汪捷猛, 姜国攀, 阴雨龙. 低分子肝素与普通肝素在冠脉介入治疗中应用的对比研究 [J]. *中国心血管病研究*, 2013, 11(9): 690-692. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2013.09.015. Wang JM, Jiang GP, Yin YL. A comparative study on low molecular heparin and unfractionated heparin in coronary interventional therapy [J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Research*, 2013, 11(9): 690-692. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2013.09.015.

[14] 吴涛, 李雪峰, 段玉静. 法舒地尔联合低分子肝素钙治疗肺血栓栓塞症的临床观察 [J]. *中国医药*, 2012, 7(9): 1072-1073. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2012.09.008. Wu T, Li XF, Duan YJ. Clinical observation of fasudil combined with low molecular weight heparin on pulmonary thromboembolism [J]. *China Medicine*, 2012, 7(9): 1072-1073. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2012.09.008.

[15] 曹苹, 张麟生. 低分子肝素的抗凝与抗血栓作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2001, 21(5): 289-291. DOI: 10.3321/j.issn:1001-5213.2001.05.018. Cao P, Zhang LS. Study on anticoagulant effects and antithrombotic effects of low molecule weight heparin (LMWH) [J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2001, 21(5): 289-291. DOI: 10.3321/j.issn:1001-5213.2001.05.018.

[16] Brewer D. Low-molecular-weight heparin for initial treatment of venous thromboembolism [J]. *Am Fam Physician*, 2005, 72(1): 75-76.

[17] Karan V, Vyas D, Bohra V, et al. Symptomatic extracranial carotid artery thrombus: an indian experience [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2019, 10(2): 312-315. DOI: 10.4103/jnrp.jnrp_225_18.

[18] Rajpurkar M, Biss T, Amankwah EK, et al. Pulmonary embolism and in situ pulmonary artery thrombosis in paediatrics. A systematic review [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(6): 1199-1207. DOI: 10.1160/TH16-07-0529.

[19] Wang SK, Lemmon GW, Drucker NA, et al. Results of nonoperative management of acute limb ischemia in infants [J]. *J Vasc Surg*, 2018, 67(5): 1480-1483. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.09.036.

[20] 霍勇, 孟磊, 温绍君, 等. 抗血小板药物在动脉血栓栓塞性疾病中的合理应用 [J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(4): 347-348. DOI: 10.3760/j.issn:0578-4426.2006.04.037. Huo Y, Meng L, Wen SJ, et al. Rational application of antiplatelet drugs in arterial thromboembolic diseases [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2006, 45(4): 347-348. DOI: 10.3760/j.issn:0578-4426.2006.04.037.

[21] Bahit MC, Topol EJ, Califf RM, et al. Reactivation of ischemic events in acute coronary syndromes: results from GUSTO-IIb. Global Use of Strategies To Open occluded arteries in acute coronary syndromes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(4): 1001-1007. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01143-3.

(收稿: 2019-10-25)

(本文编辑: 徐飞)