

儿童易栓症

胡群

易栓症(thrombophilia)是一类由于止血机制异常容易发生血栓的临床病症,即“血栓形成倾向”。**易栓症不是单一疾病,而是指由于抗凝蛋白、凝血因子、纤溶蛋白等的遗传性或获得性缺陷,或存在获得性危险因素而容易发生血栓栓塞的疾病或状态。**易栓症的血栓栓塞类型主要为静脉血栓栓塞(venous thrombo-embolism, VTE)。引起血栓疾病涉及遗传性与获得性两种机理,后者更为多见^[1]。

继发性易栓症在儿童通常与中心静脉插管、肿瘤和心脏病有关,发生率明显低于成人。新生儿血栓发生的危险性最高,达 0.24 ~ 0.51/1 万个新生儿^[2]。

易栓症的诊断和治疗涉及临床多学科,发病机制复杂,应引起临床医生的高度重视。

1 易栓症的临床表现 无论是遗传性易栓症还是获得性高凝状态最主要的临床特点是血栓易发倾向,多以静脉血栓栓塞性疾病(VTE)形式出现,有些疾病动脉血栓的发生率也有升高。

获得性高凝状态患者在原发疾病的基础上发生血栓形成。而遗传性易栓症患者具有终生易于血栓形成的倾向,以 VTE 为主,某些遗传性易栓症(如高同型半胱氨酸血症)同时伴有动脉血栓形成危险度的升高。不同的遗传性易栓症发生 VTE 的危险度有异,自终生无血栓形成至反复 VTE 不等^[3]。一般来说,纯合子发生血栓的机会高于杂合子者。血栓形成可呈自发性,但在存在前述危险因素的情况时更易发生。

多数血栓形成患者可无临床症状或体征,10% ~ 17% 的患者可表现为:(1)起病急骤,主要症状为患肢肿胀、胀痛;(2)患肢呈指陷性,张力高,周径明显大于对侧;(3)皮肤暗红,皮温较对侧略高。患肢浅静脉扩张,在下肢可波及下腹壁,上肢波及肩部及锁骨上下区。

肺栓塞是术后患者猝死的常见原因,临床上可

出现:(1)术后呼吸骤停,见于 80% 肺栓塞患者;(2)胸膜炎性胸痛,见于 3/4 患者中。不常伴咯血,如出现,提示已有梗死;(3)其他症状干咳、出汗、晕厥等;(4)体检:呼吸急促、心动过速(但无系统感染征候,广泛栓塞时,心脏听诊可闻及奔马律,但紫绀不常见,仅见于广泛栓塞引起严重缺氧时。

上述症状并非特异性表现,无症状并不表示无血栓形成。

2 易栓症的影像学检查方法

2.1 超声多普勒血流检查 对怀疑深静脉血栓形成的患者,可作为首选检查方法,患肢静脉回流量明显低于对侧。这是一种简便的诊断方法,可反复检查,能迅速作出结论,但根据文献报道,确诊率为 31% ~ 94%^[4]。缺点:(1)不适于检查较小的静脉血栓,因没有造成较大静脉的血流改变;(2)早期血栓尚未形成明显阻塞就不一定能够发现;(3)如有很大侧支或浅静脉,可造成深静脉通畅的假象;(4)不能测得肌肉中静脉、股深静脉和盆腔静脉丛的血栓。目前已有国产袖珍式超声波听诊器,对检查静脉通畅度,十分简便迅速。

2.2 静脉造影 可明确显示血栓累及范围、侧支开放状态,近心端有无外来压迫而致主干静脉移位或狭窄等改变,是深静脉血栓的确诊手段。

2.3 放射性核素检查 静脉注碘标记的纤维蛋白原,能被正在形成的血栓所摄取。操作简便、正确率高,能够早期发现较小静脉段的血栓,可用于高发患者的筛选检查。其缺点主要有:(1)不能发现陈旧性血栓因为它不摄取¹²⁵碘纤维蛋白原;(2)不适用于检查骨盆邻近部位的静脉血栓,因为在这一区域,有较大动脉和血供丰富的组织有含同位素尿液的膀胱,扫描时难以对比;(3)不能鉴别下列疾病:纤维渗出液炎症,浅静脉血栓性静脉炎新近手术切口,创伤,血肿蜂窝组织炎,急性关节炎及原发性淋巴水肿。最近上海中山医院同位素室和血管外科合作,

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院儿童血液科

采用⁹⁹锝标记尿激酶,注入浅静脉发现能被血栓摄取,所形成的放射性可从体表上进行扫描,对诊断髂股静脉血栓形成的正确率高达 90% 以上。

2.4 电阻抗体积描记法 也有诊断参考价值,敏感性高,特异性差,故出现阴性结果,对排除诊断价值更大。

3 易栓症的诊断

高凝状态是一种易于发生血栓的病理状态,因此,在血栓形成前常难于确立诊断。遗传性易栓症的阳性家族史和上述其他线索有助于提示医师,而诊断则依赖相应的实验室检查。获得性高凝状态并无公认的诊断标准,只有在有原发疾病并发生血栓后才提示存在高凝状态。因此,高凝状态的诊断重点是血栓栓塞性疾病的诊断。

3.1 VTE 的诊断 临床拟诊 VTE 的患者应进一步做诊断性检查。当前诊断 VTE 的方法主要是彩色多普勒超声显像和静脉造影。随着无创检查技术的提高,静脉造影虽仍为诊断 VTE 的基准方法,但其应用已逐渐减少。

3.2 肺栓塞的诊断 肺栓塞是临床紧急状态,诊断性检查包括 X 线计算机体层扫描(CT)、磁共振(MRI)、核素扫描(肺扫描和肺通气/灌注扫描)和肺动脉造影。医生对肺栓塞影像学变化的经验和知识对正确诊断至关重要。

4 易栓症的分类 易栓症分为遗传性易栓症和获

得性易栓症^[4-6]。

4.1 遗传性易栓症 包括遗传性抗凝血酶-III 缺乏(AT-III 缺乏)、遗传性蛋白 C 缺乏(PC 缺乏)、遗传性蛋白 S 缺乏(PS 缺乏)、遗传性活化蛋白 C 抵抗(APC-R)、遗传性肝素辅因子-II 缺乏、异常纤维蛋白原血症、纤溶酶原缺乏、遗传性高同型半胱氨酸血症。常见遗传性易栓症的临床特征见表 1。

在遗传性易栓症的诊断中,要注意实验室检查的时机^[7]:(1) 在静脉血栓事件的急性期可因抗凝蛋白的消耗,出现抗凝蛋白水平的短暂下降,故不推荐在 VTE 急性期进行抗凝蛋白水平的检测;(2) 肝素抗凝治疗也会影响抗凝蛋白酶活性的检测结果,建议停用肝素 24 小时以上进行检测;(3) 华法林抗凝治疗常伴有蛋白 C 和蛋白 S 活性水平下降,故检测蛋白 C 和蛋白 S 应在停用华法林至少 2 周以后进行。此外,抗凝蛋白水平也受其他获得性因素(包括生理因素)的影响,出现一过性下降,因此,一般不应仅凭一次实验结果而诊断,对异常结果需复查。

4.2 获得性易栓症

4.2.1 肿瘤性疾病 易栓症在恶性肿瘤患者的发生率较一般人群显著增加,目前已注意到该症状可能作为恶性肿瘤的首发表现,亦有研究证实恶性肿瘤患者发生 VTE 的风险比一般人群高 2 倍以上。患者的高凝状态和肿瘤的生长,互为促进因素^[8]。

表 1 常见遗传性易栓症的临床特征

| 临床特征 | AT-III 缺乏症 | PC 缺乏 | PS 缺乏 | 活化 PC 抵抗 |
|----------|----------------------------|---|---|-----------------------------|
| 病因 | AT-III 基因缺陷 | PC 基因缺陷 | PS 基因缺陷 | 凝血因子 V 基因缺陷 |
| 发病机制 | AT-III 缺乏或功能缺陷 | PC 缺乏或功能缺陷 | PS 缺乏或功能缺陷 | 结构异常但凝血功能正常的 Va 不受活化的 PC 灭活 |
| 遗传方式 | 常染色体显性 | 常染色体显性 | 常染色体显性 | 常染色体显性 |
| 发病率 | 1/(2000 ~ 5000) | 1/(200 ~ 500) | 不详 | (3 ~ 7)/100 |
| 占静脉血栓的比例 | 1% ~ 4% | 2% ~ 8% | 5% ~ 13% | 20% ~ 50% |
| 常见血栓类型 | 静脉血栓为主,动脉血栓极少 | 静脉血栓为主,动脉血栓极少 | 静脉血栓为主,动脉血栓极少 | 静脉血栓为主,动脉血栓极少 |
| 血栓常见部位 | 90% 下肢静脉,内脏少见,50% 发生肺栓塞 | 主要累及下肢静脉,内脏少见,常发生肺栓塞 | 下肢静脉、锁骨下静脉、肾静脉、脾静脉、肠系膜静脉等,30% 发生肺栓塞 | 下肢静脉及肺栓塞 |
| 发病年龄 | 多在 10 ~ 5 岁 | 多在 15 岁以后 | 多在 30 ~ 40 岁 | 多在 18 ~ 50 岁 |
| 诱因 | 1/2 为自发,1/2 因创伤、感染、长期制动等诱发 | 2/3 为自发,1/3 因创伤、感染、长期制动等诱发新生儿暴发性紫癜,双香豆素皮肤坏死 | 2/3 为自发,1/3 因创伤、感染、长期制动等诱发新生儿暴发性紫癜,双香豆素皮肤坏死 | 大多有创伤、感染、长期制动等诱发因素 |

恶性肿瘤引起血栓形成的机制较为复杂,肿瘤生长可以直接浸润破坏血管壁或压迫血管造成血管内皮细胞损伤并释放促凝物质引起机体易栓,肿瘤细胞也可以通过血管内皮黏附,释放细胞因子损伤血管内皮引起易栓。血流瘀滞,肿瘤本身及肿大淋巴结对血管压迫引起血流变慢及涡流形成;长期卧床,肢体肌肉松弛引起血流停滞,从而使血液中活化的凝血因子清除减缓,内皮细胞缺氧受损,血小板活化聚集,血液黏滞度增加,易于静脉血栓形成。此外,放射治疗、化学治疗、激素治疗和生物学药物(如红细胞生成素和抗血管新生药物)将进一步增加 VTE 的风险,化疗、放疗、手术、中心静脉置管等治疗方式可直接导致内皮损伤,引发免疫应答,引起细胞因子等的释放,激活凝血系统。化疗也可以通过诱导肿瘤细胞和单核细胞表面上的组织因子,来启动凝血机制。下调纤溶系统,如 PC/PS,破坏内皮和血小板的活化。在儿童肿瘤中,急性淋巴细胞白血病(ALL)是最常见的血栓形成因素之一,尽管比感染、内脏毒性、出血的发生率低,但血栓并发症的危险性更高,更容易忽视。儿童 ALL 血栓栓塞并发症的发生率为 1.7% ~ 36.7%,平均为 5.2%,其随化疗药物的选择及中心静脉置管术的使用与否而不同^[9-10]。

4.2.2 先天性心脏病 先天性心脏病患儿,尤其是紫绀型,由于存在严重的血液流变学异常,如全血黏度增高、红细胞聚集指数增高等,易发生肺血管栓塞及脑栓塞,尸检也证实深静脉血栓的存在^[11]。

4.2.3 中心静脉插管 感染和血栓形成是中心静脉导管(central venous catheters, CVC)置管术中最常见的两个并发症。导管是由非生物材料制成,植入血管后其内很快形成由血小板和纤维蛋白组成的鞘。通常无症状,并且很快被再生内皮细胞和平滑肌细胞所覆盖的胶原替代。这个过程可能会导致导管功能异常,表现为由纤维蛋白鞘或腔内血栓形成引起的血流障碍、由外周导管血栓延伸引起的上肢静脉血栓、或者由于导管开口处微生物感染引起的败血症等。30%有症状的 VTE 与 CVL 有关,CVL 增加了肿瘤患儿 VTE 的风险。CVL 相关的 VTE 多发生在 CNS,且外置式 CVL 风险高于内置式^[12]。

早期研究发现导管相关性深静脉血栓形成的发生率很高。由于诊断技术和导管放置的时间不同,其发生率在 30% ~ 74%。最近的一些前瞻性研究发现其发生率只有 3% ~ 6%,且多数是无症状的,其中肺栓塞占 9% ~ 16%^[13]。

此外,尚有抗磷脂综合征、围手术期、创伤、肥

胖、糖尿病及肾病综合征等均是获得性易栓症的相关因素。

5 血栓部位

5.1 静脉血栓形成 以下肢深静脉血栓形成最为多见,常见于深静脉如腓静脉、股静脉、肠系膜静脉及门静脉等。主要表现为:(1)血栓形成的局部肿胀、疼痛;(2)血栓远端血液回流障碍:如远端水肿、胀痛、皮肤颜色改变、腹水等;(3)血栓脱落后栓塞血管引起相关脏器功能障碍,如肺梗死的症状、体征等。

5.2 动脉血栓形成 多见于冠状动脉、脑动脉、肠系膜动脉及肢体动脉等,血栓类型早期多为血小板血栓,随后为纤维蛋白血栓。临床表现有:(1)发病多较突然,可有局部剧烈疼痛,如心绞痛、腹痛、肢体剧烈疼痛等;(2)相关供血部位组织缺血、缺氧所致的器官、组织结构及功能异常,如心肌梗死、心力衰竭、心源性休克、心律失常、意识障碍及偏瘫等;(3)血栓脱落引起脑栓塞、肾栓塞、脾栓塞等相关症状及体征;(4)供血组织缺血性坏死引发的临床表现,如发热等。

5.3 毛细血管血栓形成 常见于 DIC、TTP 及溶血尿毒症综合征(HUS)等。临床表现往往缺乏特异性,主要为皮肤黏膜栓塞性坏死、微循环衰竭及器官功能障碍。

6 儿童易栓症的危险因素

6.1 宿主因素 遗传性血栓倾向(有静脉血栓形成家族史)。

6.2 疾病因素 新生儿暴发性紫癜,肿瘤、严重感染、肾病综合征、糖尿病、先天性心脏病等。

6.3 治疗因素 常用的如肾上腺皮质激素,某些抗肿瘤药物(如门冬酰胺酶),粒细胞集落刺激因子等。

6.4 中心静脉导管(CVL)的使用 新生儿,肿瘤需行化疗的患儿。

7 易栓症的治疗

7.1 急性期治疗 治疗目的主要是控制血栓进展,纠正血液动力学异常。包括:(1)肝素抗凝:适合大多数患者;(2)溶栓治疗:仅 10% 患者有指征,如大块肺栓塞伴血液动力学异常和低氧血症;(3)补充缺乏的抗凝蛋白:AT-III 浓缩剂,PC 浓缩剂,新鲜冰冻血浆等;(4)手术:取栓术等。

7.2 急性期近期治疗 治疗目的主要为预防肺栓塞。包括:(1)抗凝治疗:继用肝素至 10 天左右,过度至口服抗凝剂;(2)静脉内安置过滤网:适合于栓子不断脱落者。

表2 三种常用抗凝药物的比较

| | 普通肝素 | 低分子肝素 | 华法令 |
|-----|-----------------------------------|--------------------|--|
| 适应证 | 血栓急性期,围手术期 | 血栓急性期,围手术期 | 需较长时间抗凝者 |
| 剂量 | 初试剂量 5~10 U/(kg·h) | 50~100 U/(kg·d) | 3~4.5 mg/d(成人) |
| 监测 | APTT,开始 4 h 一次,应使之延长到基础值的 1.5~2 倍 | Xa 活性 | PT,使国际比值(INR)维持在 2~3 |
| 疗程 | 血栓急性期 10 d 左右;手术前后 | 血栓急性期 10 d 左右;手术前后 | 第一次发作:3~6 个月 第二次发作:6~12 个月 三次发作以上:长期甚至终身抗凝 |
| 副作用 | 出血,血小板下降 | | 出血,香豆素性皮肤坏死 |

7.3 长期治疗 治疗目的主要是防止血栓复发。包括:(1) 避免诱因;(2) 口服抗凝药治疗:第一次发作:3~6 个月;第二次发作:6~12 个月;三次发作以上:长期甚至终身抗凝。

7.4 抗凝治疗药物的选择^[14-15] 抗凝治疗常用的药物有普通肝素、低分子肝素和华法令,三者的参考适应证、剂量、疗程见表 2。

抗凝治疗在血小板减少的患者中需非常小心,除通过输注使血小板保持在至少 $20 \sim 40 \times 10^9/L$ 外,在血小板减少期间,抗凝剂应减少或停止。腰穿的患者,抗凝剂应停止 24 h。

7.5 CVL 相关性血栓形成的防治

7.5.1 对 CVL 进行维护是新生儿和肿瘤化疗患儿管理中非常必要的,也是预防的第一步。维护中,建议用肝素冲洗来维护 CVL 可减低血栓并发症风险。另外,每 2 周应用尿激酶一次,与标准的肝素相比,明显地降低了 CVL 闭塞事件的发生。但此方法仍有争议。

7.5.2 有研究显示预防性抗凝治疗是无效的,因此不推荐预防性用药。但是对于有特发性静脉血栓栓塞病史的患者,仍建议预防性使用抗凝药物^[14]。

7.5.3 上述调查中还发现拔除导管是唯一有效的方法。且没有数据显示拔除导管后栓塞的风险会增加,因此建议当发生导管相关性深静脉血栓时应当尽早拔除导管。

7.5.4 关于导管内溶栓:过去曾使用全身性溶栓治疗,但发现出血的发生率会增高。导管内溶栓可溶解局部血栓,但仍需要更多的临床试验来验证其效果。

参考文献

1. Monagle P. Diagnosis and management of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neonates and children. *Semin Thromb Hemost*, 2012, 38: 683-690.
2. Goldenberg NA, Bernard TJ. Venous thromboembolism in children.

3. Simioni P, Tormene D, Spiezia L, *et al.* Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*, 2006, 32: 700-708.
4. De Stefano V, Simioni P, Rossi E, *et al.* The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica*, 2006, 91: 695-698.
5. Klaassen IL, van Ommen CH, Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood*, 2015, 125: 1073-1077.
6. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, *et al.* Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood*, 2009, 113: 5314-5322.
7. Greaves M, Baglin T. Laboratory testing for heritable thrombophilia: impact on clinical management of thrombotic disease annotation. *Br J Haematol*, 2000, 109: 699-703.
8. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, *et al.* Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med*. 2006, 119: 60-68.
9. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, *et al.* Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*, 2006, 108: 2216-2222.
10. Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*, 2007, 138: 430-445.
11. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, 107(23 Suppl 1):14-18.
12. Lee AY, Levine MN, Butler G, *et al.* Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 1404-1408.
13. Kuter DJ. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Oncologist*, 2004, 9: 207-216.
14. Elizabeth C, Vijaya G, Ri L, *et al.* Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Bri J Haematol*. 2011, 154(2): 196-207.
15. Heleen VOC, Erik-Jan VDD, Marjolein P. Nadroparin therapy in pediatric patients with venous thromboembolic disease. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2008, 30: 230-234. (本文编辑:华瑛)