

# 儿童深静脉血栓的国内外研究现状

古丽扎尔·如扎洪, 阿布莱提·阿不都哈尔\*

新疆医科大学第一附属医院小儿急危重症医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月28日

## 摘要

深静脉血栓(Deep Vein Thrombosis, DVT)是一种血液在深静脉内不正常凝结, 阻塞静脉腔, 导致静脉回流障碍的血管性疾病。近年来, 儿童深静脉血栓的发病率逐渐上升, 引起了国内外学者的广泛关注。本文将对儿童深静脉血栓的诊疗在国内外的研究现状进行综述。

## 关键词

深静脉血栓, 儿童

# Research Status of Deep Vein Thrombosis in Children at Home and Abroad

Gulizhaer·Ruzhahong, Abulaiti·Abuduhar\*

Department of Pediatric Emergency and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Apr. 28<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Deep Vein Thrombosis (DVT) is a kind of vascular diseases in which blood clots abnormally in deep veins, blocking the venous cavity and causing obstruction of venous return. In recent years, the incidence of deep vein thrombosis (DVT) in children has gradually increased, which has attracted extensive attention from scholars at home and abroad. This article will review the research status of diagnosis and treatment of deep vein thrombosis in children at home and abroad.

\*通讯作者。

## Keywords

### Deep Vein Thrombosis, Children

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

深静脉血栓(DVT)指的是血液在深静脉内不正常凝结,阻碍血液回流,可能导致严重健康问题。其重要性在于,如不及时诊断和治疗,可能导致血栓形成后的综合征、肺栓塞等并发症,威胁生命。儿童与成人深静脉血栓的发生特点有所不同,儿童发病率相对较低,但上升趋势明显[1][2],可能与特定疾病、治疗方法相关。因此,了解儿童深静脉血栓的特点对预防和及时治疗至关重要。

## 2. 流行病学

国内外文献报道显示,儿童深静脉血栓的发病率相对较低,但呈上升趋势,儿科人群中的VTE(静脉血栓栓塞症)年发生率大致为0.14至0.21每万人。而在住院的儿科患者中,这一比率上升到0.2%至0.6%。在这些VTE病例中,肺栓塞约占15%。发病率在不同年龄段的儿童中存在差异,婴儿和青少年是VTE发生率最高的儿科群体,其中多数患儿至少有一种基础疾病或VTE触发因素。三分之一的患者存在基础易栓症,如因因子V Leiden突变、抗凝血酶原缺乏、蛋白C或S缺乏以及抗磷脂抗体等。还有一些研究发现,学龄期和青春期的儿童发病率较高,可能与这一时期的生理变化、活动量的增加以及部分特殊疾病的发生有关[1][2][3]。

儿童深静脉血栓的风险因素包括遗传因素、环境因素和疾病因素等。遗传因素中,家族中有深静脉血栓病史的儿童患病风险增加。环境因素如长期卧床、缺乏运动等也可能导致深静脉血栓的发生。此外,一些特殊疾病如恶性肿瘤、肾病综合征、感染等也被认为是儿童深静脉血栓的重要风险因素,值得注意的是,患有基础疾病如恶性肿瘤和心血管疾病的儿童,其VTE和肺栓塞的发生率最高。应用含雌激素避孕药是青春期女性的发生VTE的重要危险因素,80%的VTE女孩使用过避孕药,而一般人群中该比例为27%[4][5][6]。

儿童深静脉血栓的流行病学特征在不同国家和地区存在差异,尽管已有证据显示静脉血栓栓塞的患病率在不同种族群体间存在明显差异,但这些差异背后的遗传和临床机制迄今仍不明确。一些研究表明,发达国家和发展中国家的发病率存在差异,可能与医疗水平、生活习惯、饮食结构等因素有关[7][8]。此外,不同种族和民族的儿童深静脉血栓发病率也可能存在差异,但相关研究较少,需进一步探讨。在对疑似静脉血栓栓塞患者或有一定发生静脉血栓栓塞风险的患者进行风险分层时,种族应被视为一个重要因素[7]。

## 3. 病因及发病机制

儿童深静脉血栓的主要病因包括血液高凝状态、静脉壁损伤和血流缓慢及Virchow三要素[3][9]。遗传因素如家族性高凝状态、基因突变、酶类或蛋白质类的缺乏等可能导致血液高凝。静脉壁损伤可由手术、创伤、感染等引起。血流缓慢则可能与长期卧床、缺乏运动、肥胖等因素有关[1][3]。获得性因素中中心静脉置管(central venous catheters, CVC)是儿童VTE中最主要的危险因素[9],其他包含感染及细菌毒

素所致炎症反应、手术与外伤、长期卧床或制动、凝血功能障碍性疾病、药物应用等[10]。在儿童中以先天性或医源性因素引起者更为常见, 与成人相比, 儿童的某些凝血因子活性较成人更好, 血小板数量及功能较成人更丰富及活跃, 抗凝系统较成人相比尚未发育成熟、纤溶系统活性较低[3] [11]。

儿童深静脉血栓的发病机制涉及多个方面。首先, 血液高凝状态可能导致血管内皮细胞损伤, 进而激活凝血系统形成血栓。其次, 静脉壁损伤可导致内皮细胞功能障碍, 使血小板易于黏附和聚集。最后, 血流缓慢可使血液在静脉内滞留, 增加血栓形成的风险[12] [13]。除了上述因素, 炎症反应也是当前研究的焦点之一。内皮细胞功能损伤的主要参与者包括活化的炎症细胞(如中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞)、促炎细胞因子(如 IL-6、IL-7、IL-9、TNF- $\alpha$ )以及活化的血小板[10]。炎症单核细胞和巨噬细胞能够分泌和诱导促炎细胞因子、趋化因子和粘附分子的产生, 并主要通过其 NADPH 氧化酶产生活性氧, 从而成为血管炎症和内皮细胞损伤的强大介质。当血管损伤或出现粥样硬化的情况下血小板易被暴露的激活剂激活, 活化的血小板促进凝血酶的产生, 而凝血酶又进一步激活血小板。当血管内皮细胞损伤时, 血管壁下成分暴露, 主要包括内皮下的糖蛋白、胶原蛋白等, 会通过血小板上的受体来激活血小板[14]。此外, 免疫反应中的免疫性血栓形成是脓毒症和自身免疫性疾病中微血管和大血管血栓形成的关键病理机制[10]。

儿童深静脉血栓的病因及发病机制涉及遗传因素、环境因素和血液动力学改变等多个方面, 其危险因素与成人在遗传性及获得性因素中大不相同。未来的研究应进一步深入探索这些因素之间的相互作用, 为儿童深静脉血栓的预防和治疗提供更为有效的策略。

#### 4. 诊断

儿童深静脉血栓的诊断主要基于临床特征、实验室检查及影像学检查。其临床表现取决于栓塞部位和栓塞程度。深静脉血栓最常见的是下肢深静脉, 特别是小腿和大腿的深静脉, 当血栓位于上下肢时可表现为患肢肿胀及疼痛、皮温改变、皮肤发花发紫、坏疽、局部溃疡等。其他部位还包括盆腔深静脉, 可以表现为盆腔器官功能障碍。当血栓位于腹腔深静脉包括门静脉、肝脾静脉、肠系膜静脉等, 可表现为腹痛、腹胀、腹水、肝脾增大、腰痛、血尿等。当血栓位于颅内深静脉及硬膜窦时可能导致头痛、恶心、呕吐、嗜睡、局灶性神经体征、视力模糊等症状。而出现肺栓塞时比较致命, 可表现为胸痛、咳嗽、呼吸衰竭、呼吸困难、窒息等致命性表现。但临床上, 高达 60% 的深静脉血栓患者并未展现出特定临床症状和体征, 以无症状为主[11]。实验室检查方面, 血浆 D-二聚体检测是常用的筛查手段, D-二聚体水平的升高可提示血栓形成的可能性, 但其在儿童中特异性较低, 因为生长发育、感染、炎症等因素也可能导致其水平升高。D-二聚体是纤维蛋白降解的产物, 其水平升高通常意味着体内存在血栓形成或溶解过程。在儿童深静脉血栓的诊断过程中, D-二聚体常被用作初步筛查的一个关键指标。当 D-二聚体水平超过 0.5 mg/L 时, 其具有重要的临床参考价值。相反, 若 D-二聚体水平低于 250 ug/L, 则血栓发生的概率相对较低[15]。因此, 这一指标可用于急性深静脉血栓(DVT)的筛查, 若结果为阴性, 可基本排除血栓的可能性。然而, 需要注意的是, D-二聚体并不能单独作为确诊或排除深静脉血栓的唯一依据, 仍需结合其他临床检查和症状进行综合评估[16]。血常规检查也是诊断儿童深静脉血栓的重要手段之一。通过观察血液中红细胞和血小板的数量变化, 可以判断儿童是否存在深静脉血栓的高危因素。红细胞压积升高和血小板计数增多可能是深静脉血栓形成的信号。但同样, 血常规的异常并不能直接确诊深静脉血栓, 需结合其他检查进一步评估。此外, 蛋白电泳检查也是辅助诊断儿童深静脉血栓的一种方法。通过对血清蛋白的浓度和组分间比例进行分析, 可以了解儿童是否患有巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤等可能导致深静脉血栓形成的疾病, 这类疾病会导致血浆中特定蛋白质的异常增高, 从而增加血液黏稠度和凝固性, 进而增加深静脉血栓的风险。影像学检查在儿童深静脉血栓的诊断中具有重要作用。超声检查因其无创、

便捷的特点成为首选方法。通过超声检查,可以观察血管内的血栓形态、大小及位置,从而明确诊断。对于疑似深静脉血栓的患儿,超声检查可作为初步筛查手段。对于超声检查结果不明确或疑似中央型深静脉血栓的患儿,可考虑进行CT静脉血管造影(CTV)或磁共振静脉血管造影(MRV)等进一步检查。这些检查方法可以更准确地评估血栓的范围和程度,为治疗方案的制定提供依据。然而,需要注意的是,儿童深静脉血栓的诊断仍存在一定的挑战。由于儿童血管较细,且生长发育过程中血管解剖结构可能发生变化,因此在影像学检查过程中可能存在一定的难度。此外,儿童对疼痛的耐受性较差,可能难以配合完成某些检查。因此,在诊断过程中需要充分考虑儿童的特点,采取适当的措施以确保检查的准确性和安全性。

## 5. 治疗

对于儿童深静脉血栓的治疗分为抗凝治疗和非药物治疗。在治疗方面,抗凝治疗是儿童深静脉血栓的主要治疗方法。药物抗凝治疗包括肝素类药物(普通肝素UFH、低分子肝素LMWH)、华法林(维生素K拮抗剂VAKs)及新型口服抗凝血药物[17]。近年来,新型口服抗凝药物(DOACs)如利伐沙班、达比加群等在临床试验中展现出良好的疗效和安全性,为儿童深静脉血栓的治疗提供了新的选择。这些药物通过抑制凝血酶的生成或活性,从而达到抗凝的效果[18]。溶栓药物重组tPA(阿替普酶)、尿激酶等因会增加脑出血风险,遂很少被应用[19]。2012年美国胸科医师学会儿科静脉血栓栓塞治疗指南建议,有诱因的静脉血栓栓塞的抗凝时间为3个月,首次无明显诱因的静脉血栓栓塞的抗凝时间为6个月,复发性无诱因型静脉血栓栓塞的抗凝时间为无期限[20]。需要注意的是,这些药物在儿童中的使用仍需谨慎,需要根据儿童的年龄、体重和病情等因素进行个体化的调整。

非药物治疗包括机械性溶栓、静脉置管和静脉内滤器。机械性溶栓作为一种有效的血栓清除技术,已经在成人DVT治疗中得到了广泛应用[21]。在儿童DVT领域,虽然应用相对较少,但近年来也取得了一些进展。国外的研究团队通过临床试验和动物实验,验证了机械性溶栓在儿童DVT中的安全性和有效性[22]。国内的研究者则更多地关注于如何优化机械性溶栓的操作流程,减少并发症,杨等[23]人的研究中分析了三例青少年栓塞症应用机械性溶栓的疗效,提到尤其是髂-股静脉DVT,配合下腔静脉滤器具有一定的安全性与有效性,并重点提及在治疗青少年PE方面,需根据血流动力学、既往病史情况谨慎选择,若为大面积PE可考虑经猪尾导管予尿激酶行导管溶栓术(catheter-directed thrombolysis, CDT)治疗。静脉置管是深静脉血栓治疗中常用的方法,通过将导管放置在深静脉中,可以方便地进行药物治疗、血栓清除等操作。在儿童患者中,静脉置管的选择应根据具体情况进行评估,如血管条件、治疗需求等。置管后,应注意定期维护和检查,以避免感染、血栓形成等并发症的发生。陈[24]等人验证了静脉置管溶栓的有效性和安全性良好,Akam [25]等人还将静脉置管溶栓技术应用在儿童急性肺栓塞的治疗上,效果良好。针对肺栓塞,也可应用静脉内滤器以预防肺栓塞的发生,目前儿童患者使用静脉内滤器的最佳使用时机和取出时机是需要进一步探索的问题。总的来说,儿童深静脉血栓的机械性溶栓、静脉置管和静脉内滤器在国内外都得到了广泛的研究和应用。然而,由于儿童群体的特殊性,这些技术在实际应用中仍面临一些挑战和问题,如操作难度、并发症风险、成本等。因此,未来的研究需要进一步关注这些问题,并努力寻找更加安全、有效、经济的治疗方法。

## 6. 展望

综上所述,儿童深静脉血栓的研究现状涉及流行病学、病因与发病机制、诊断和治疗策略等多个方面。尽管在儿童深静脉血栓的研究方面取得了一定的进展,但仍有许多问题亟待解决。未来的研究可以从以下几个方面展开:1) 深入探索儿童深静脉血栓的病因和发病机制,为预防和治疗提供理论依据;2) 研



发更适用于儿童患者的安全、精准的诊断技术, 以提高儿童深静脉血栓的诊断准确性和敏感性; 3) 开展多中心、大样本的临床研究, 通过收集更为丰富的临床数据, 验证并优化儿童深静脉血栓的治疗方案, 为患儿带来更为有效的治疗选择。随着科学技术的不断进步和临床经验的积累, 我们期待在未来能够取得更多的突破和进展, 为儿童深静脉血栓的预防和治疗提供更为有效的策略。

## 参考文献

- [1] Sharathkumar, A.A., Biss, T., Kulkarni, K., Ahuja, S., Regan, M., Male, C., Revel-Vilk, S. and SSC Subcommittee on Pediatrics and Neonatal T&H of the ISTH (2020) Epidemiology and Outcomes of Clinically Unsuspected Venous Thromboembolism in Children: A Systematic Review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **18**, 1100-1112. <https://doi.org/10.1111/jth.14739>
- [2] Spentzouris, G., Scriven, R.J., Lee, T.K. and Labropoulos, N. (2012) Pediatric Venous Thromboembolism in Relation to Adults. *Journal of Vascular Surgery*, **55**, 1785-1793. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.07.047>
- [3] Van Ommen, C.H. and Middeldorp, S. (2011) Thrombophilia in Childhood: To Test or Not to Test? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **37**, 794-801. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297170>
- [4] Lassandro, G., Palmieri, V.V., Palladino, V., Amoroso, A., Faienza, M.F. and Giordano, P. (2020) Venous Thromboembolism in Children: From Diagnosis to Management. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article 4993. <https://doi.org/10.3390/ijerph17144993>
- [5] Zhang, L., Yao, H., Li, L., Du, Rietz, E., Andell, P., Garcia-Argibay, M., D'Onofrio, B.M., Cortese, S., Larsson, H. and Chang, Z. (2022) Risk of Cardiovascular Diseases Associated with Medications Used in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*, **5**, e2243597. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.43597>
- [6] Dong, H.C., Wang, W.F. and Zhang, Y. (2022) Risk of Venous Thromboembolism in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 1705-1717. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i16.1705>
- [7] Roberts, L.N., Patel, R.K. and Arya, R. (2009) Venous Thromboembolism and Ethnicity. *British Journal of Haematology*, **146**, 369-383. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07786.x>
- [8] Mahajerin, A. and Croteau, S.E. (2017) Epidemiology and Risk Assessment of Pediatric Venous Thromboembolism. *Frontiers in Pediatrics*, **5**, Article 68. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00068>
- [9] Massicotte, M.P., Dix, D., Monagle, P., Adams, M. and Andrew, M. (1998) Central Venous Catheter Related Thrombosis in Children: Analysis of The Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *The Journal of Pediatrics*, **133**, 770-776. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70149-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70149-0)
- [10] 周益平, 张育才. 儿童危重症深静脉血栓形成的危险因素与诊断[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(3): 165-168. <https://doi.org/10.3760/Cma.J.Issn.1673-4912.2019.03.002>
- [11] Min, S.K., Kim, Y.H., Joh, J.H., Kang, J.M., Park, U.J., Kim, H.K., Chang, J.H., Park, S.J., Kim, J.Y., Bae, J.I., Choi, S.Y., Kim, C.W., Park, S.I., Yim, N.Y., Jeon, Y.S., Yoon, H.K. and Park, K.H. (2016) Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: Korean Practice Guidelines. *Vascular Specialist International*, **32**, 77-104. <https://doi.org/10.5758/vsi.2016.32.3.77>
- [12] 孟宪丽, 陆清声, 程欣, 李海燕. 儿童静脉血栓栓塞症防治的研究进展[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2022, 14(3): 271-276.
- [13] Blitzer, R.R. and Eisenstein, S. (2021) Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism: Strategies for Prevention and Management. *Surgical Clinics of North America*, **101**, 925-938. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2021.06.015>
- [14] Knorr, M., Münzel, T. and Wenzel, P. (2014) Interplay of NK Cells and Monocytes in Vascular Inflammation and Myocardial Infarction. *Frontiers in Physiology*, **5**, Article 295. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00295>
- [15] 郭李龙, 李拥军. 深静脉血栓及其诊断[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(5): 359-362.
- [16] 薛晓瑞, 王丽杰. 儿童重症监护病房患儿深静脉血栓的临床研究进展[J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(3): 230-235. <https://doi.org/10.3760/Cma.J.Issn.1673-4912.2020.03.014>
- [17] Monagle, P. and Newall, F. (2018) Management of Thrombosis in Children and Neonates: Practical Use of Anticoagulants in Children. *Hematology, ASH Education Program*, **2018**, 399-404. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.399>
- [18] Lassandro, G., Palmieri, V.V., Palladino, V., Amoroso, A., Faienza, M.F. and Giordano, P. (2020) Venous Thromboembolism in Children: From Diagnosis to Management. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article 4993. <https://doi.org/10.3390/ijerph17144993>

- [19] Zenz, W., Arlt, F., Sodia, S. and Berghold, A. (1997) Intracerebral Hemorrhage during Fibrinolytic Therapy in Children: A Review of the Literature of the Last Thirty Years. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **23**, 321-332. <https://doi.org/10.1055/s-2007-996104>
- [20] Kearon, C., Akl, E.A., Comerota, A.J., Prandoni, P., Bounameaux, H., Goldhaber, S.Z., Nelson, M.E., Wells, P.S., Gould, M.K., Dentali, F., *et al.* (2012) Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, **141**, E419S-E496S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2301>
- [21] Pouncey, A.L., Gwozdz, A.M., Johnson, O.W., *et al.* (2020) AngioJet Pharmacomechanical Thrombectomy and Catheter Directed Thrombolysis vs. Catheter Directed Thrombolysis Alone for the Treatment of Iliofemoral Deep Vein Thrombosis: A Single Centre Retrospective Cohort Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **60**, 578-585. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.05.006>
- [22] Fleming, G.A., Khan, M., Janssen, D. and Doyle, T. (2010) Angiojet Rheolytic Thrombectomy in Infants Following Cardiac Surgery. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **76**, 233-240 <https://doi.org/10.1002/ccd.22544>
- [23] 杨宇, 李三林, 董洪洋, 申刚, 狄奇, 陈程浩, 曹佳捷, 熊祎, 王胜升, 于春欣, 尹旭, 李嘉雯. AngioJet 血栓清除系统治疗青少年血栓栓塞症三例[J]. 中华血管外科杂志, 2022, 7(3): 209-212.
- [24] 陈阳, 董徽, 蒋雄京, 车武强, 熊洪亮, 邹玉宝, 刘加林. 置管溶栓辅助腔内成形治疗下肢动脉闭塞的有效性和安全性[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(7): 677-680.
- [25] Akam-Venkata, J., Forbes, T.J., Schreiber, T., Kaki, A., Elder, M., Turner, D.R. and Kobayashi, D. (2019) Catheter-Directed Therapy for Acute Pulmonary Embolism in Children. *Cardiology in the Young*, **29**, 263-269. <https://doi.org/10.1017/S1047951118002135>