

儿童心肌病心腔内血栓研究进展

张艳玲¹, 吕铁伟¹, 王娟莉²

¹重庆医科大学儿科学院, 重庆医科大学附属儿童医院心血管内科, 重庆

²西安市儿童医院心血管内科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年10月28日; 录用日期: 2023年11月23日; 发布日期: 2023年12月4日

摘要

心肌病是以心肌结构异常, 伴有机电及电功能障碍的高度异质性心肌疾病, 后期出现心脏增大, 常表现为心力衰竭。心肌病心腔内血栓在儿童时期少见, 但预后极差。是心肌病严重并发症之一。脱落的血栓可栓塞全身重要器官, 可导致患者致残或者死亡, 因此提高对儿童心肌病合并心腔内血栓的认识及其重要。近年来, 心肌病心腔内血栓病因病机认识取得了较多进展。本文通过详细阐述儿童心肌病并发心腔内血栓的形成原理、风险因素以及诊断和治疗的进展, 为未来的深入研究和治疗这种疾病提供理论支持和方向。

关键词

儿童, 抗凝治疗, 心腔内血栓

Research Progress of Intracardiac Thrombus in Children with Cardiomyopathy

Yanling Zhang¹, Tiewei Lv¹, Juanli Wang²

¹School of Pediatrics, Chongqing Medical University, Department of Cardiovascular Medicine, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Cardiovascular Medicine, Xi'an Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 28th, 2023; accepted: Nov. 23rd, 2023; published: Dec. 4th, 2023

Abstract

Cardiomyopathy is a highly heterogeneous myocardial disease with abnormal myocardial structure and mechanical and electrical dysfunction. In the later stage, the heart appears enlarged and often presents with heart failure. Intracardiac thrombus in cardiomyopathy is rare in childhood, but the prognosis is extremely poor. It is one of the serious complications of cardiomyopathy. Shed thrombus can embolize important organs of the whole body, which can lead to disability or death

of patients. Therefore, it is important to improve the understanding of children with cardiomyopathy complicated with intracardiac thrombus. This article elaborates the formation principle, risk factors, diagnosis and treatment progress of children's cardiomyopathy complicated with intracardiac thrombus, and provides theoretical support and direction for further research and treatment of this disease in the future.

Keywords

Children, Anticoagulant Therapy, Intracardiac Thrombus

Copyright © 2023 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

心肌病最常用的是基于形态功能的表型[1]将心肌病分为扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)、肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)、限制型心肌病(restrictive cardiomyopathy, RCM)、致心律失常型右室心肌病(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC)和未分类心肌病五种类型。国外[2]流行病学报道,儿童原发性心肌病发病率约十万分之一。其中心腔内血栓[3]形成是心肌病严重并发症之一,脱落的血栓可栓塞全身重要器官,可导致患者致残或者死亡。有研究发现 DCM 是最容易合并心腔血栓的心肌病,且在心源性脑卒中的患者中,12.8%是由 DCM 血栓引起的,血栓多位于左心室,尽管给予抗凝治疗,在最初诊断的 30 d 内仍有多达 16%的患者出现血栓/栓塞事件[4]。同时国内流行病学研究[5],儿童心肌病心腔内血栓栓塞事件发生率为 64%,其中以脑栓塞最多,其次为脾肺和肾栓塞。为提高认识,本文将对儿童心肌病合并心腔内血栓形成的发生机制、危险因素、诊断和治疗进展进行介绍。

2. 形成机制

心肌病心腔内血栓发生机制主要 virchow 三要素,即内皮损伤,高凝状态和血液动力学异常。

2.1. 内皮损伤

血液循环系统的内皮是覆盖在血管壁内表面的单层细胞;除了隔离血流与血管壁的解剖屏障外,内皮作为重要的内分泌器官,还能够生产、释放血管活性物质以及细胞因子,这些都对于保持机体的凝血纤溶系统的平衡具有关键的影响。研究发现[6]心肌病并发心力衰竭时活性氧自由基生成过程和神经激素可导致一氧化氮(nitric oxide, NO)缺乏,导致血管舒张功能障碍,增加全身血管阻力,损害左心室(left ventricular, LV)收缩功能。而 LV 功能障碍通过降低剪切应力和 NO 生物利用度进一步恶化内皮功能。同时, RAS 系统激活,冠状动脉过度收缩,更加重心内皮缺氧坏死;内皮素(ET-1) [7]及血管性血友病因子(vascular Willebrand factor, VWF) [8]是血管内皮损伤的特异性指标, Reichman 等人[9]研究发现:扩张型心肌病病程长期患者体内 VWF 较短病程明显升高,提示心肌病患者存在持续的内皮损伤,对于儿童心肌病心功能分级等级高,病程时间长的患儿更要警惕血栓的形成[10]。

2.2. 高凝状态

正常血液循环中,凝血系统、抗凝血及纤溶系统相互拮抗平衡,有研究[11]发现患者心肌病、心力衰

竭时, 血流出现缓慢停滞, 肝脏血液瘀滞, 对血小板激活物质清除作用减弱, 被激活的凝血因子不能被血液及时稀释, 灭活, 同时有利于血小板沉积粘附于血管壁, 释放活化物质进一步活化周围血小板, 进一步激活凝血系统导致高凝状态。李晓月[12]等研究发现扩张型心肌病患者血小板平均体积显著升高; 及血小板糖蛋白 cd62p 含量较健康患者检测含量具有统计学差异; 有学者研究发现 D-二聚体水平与射血分数呈负相关, 与左心房大小和左心室舒张直径呈正相关以上多项研究, 均提示心肌病患者存在明显的高凝状态[13]。

2.3. 血液动力学异常

心肌病患者因心脏出现增大, 室壁运动减弱, 心脏射血能力下降[14], 导致血流速度减慢, 促进体内血栓形成。同时心肌病患者因活动量下降, 卧床时间多, 又进一步增加血栓形成风险; 另一面心肌病容易引发各种心律失常, 例如房颤, 这可能导致血流动力学的不同程度受影响, 并且更易于形成血栓; 且心肌病[15]长时间应用利尿剂, 未及时补充损失的体液而引发血液浓缩, 也可使血粘稠度增加触发血栓。

3. 危险因素

研究表明: 心脏射血能力下降, 左室舒张末期内径增大[14], 代谢异常等是心肌病患者血栓形成的重要风险因素。最新的研究表[16] [17], 血清尿酸与心血管疾病风险增加有密切关系, 由于在嘌呤代谢过程中, 产生活性氧等会导致血管内皮细胞炎症, 血管平滑肌细胞增殖, 炎症会通过促进凝血、降低抗凝机制的活性、抑制纤维蛋白溶解和产生血管内皮功能障碍来干扰凝血系统。

炎症反应也是心肌病血栓形成的重要机制。近年[18] [19]研究表明中性粒细胞在血栓形成中的关键作用, 其释放的中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)在血栓形成中起重要作用。NETs 由 NET 是用活化的中性粒细胞释放的组蛋白和抗菌蛋白修饰的网状 DNA 结构组成, 可捕捉、杀灭病原体。NETs 可激活凝血反应促进血小板聚集和血栓形成, Ahmed [20]研究发现中性粒细胞 - 淋巴细胞比率(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)作为儿童扩张型心肌病的预测和预后指标, 预后不良患者的中性粒细胞与淋巴细胞比值显著高于预后良好患者。Tang [21]等人研究发现 NLR 升高显著提高非瓣膜性房颤患者左房血栓形成风险, NLR 是独立的危险因素, 具有一定的预测价值。

红细胞的分布范围(RDW)被视为衡量外周血红细胞体积差异的重要参考, 其数值升高提示红细胞大小不等, 张波涛团队[22]针对 69 例由扩张型心肌病引起的慢性心衰患者的附壁血栓危险因素展开了探讨。他们的研究发现, 在患有扩张型心肌病的病人群体中, 与无血栓的病人群体相比, 那些有血栓的病人群体的红细胞分布范围更广, Logistic 回归分析揭示, 心肌病患者的红细胞分布宽度对于附壁血栓的形成具有显著的风险性, 即随着红细胞分布宽度的增大, 附壁血栓的发生几率也会相应提升。有学者[23]认为炎症、肾上腺素能和神经内分泌系统活性的增加以及肾素血管紧张素系统的激活可能导致红细胞成熟过程的改变, 红细胞成熟障碍, 使得红细胞大小不一和功能不全, 使变形力差且更易聚集, 同时红细胞破坏增加, 导致血液的淤滞, 会加重心肌细胞缺氧和炎症反应, 导致心室重构及血栓形成。

4. 诊断

超声心动图主要分为经食管和胸部两类超声心动图, 它们都能帮助我们快速、精确地识别心脏内的血栓。通常, 心脏内的血栓会以中等程度的回声或略微偏低的密集影像出现, 而对于老化的血栓, 回声则会大幅提升。血栓边缘多不规则, 清晰的突出于心壁表面, 在整个心脏收缩期和舒张期均可见。且多项的研究[24]已经确认, 经胸部超声心动图(trans-thoracic echocardiography, TTE)在左心房血栓的诊断上的作用不如经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)显著。TEE 在这方面的敏感度和阴性

预测值都比 TTE 更高,但是它们在诊断左心室血栓上的效果是一样的。然而,超声心动图可能会忽略体积较小的非凸出性血栓。一些研究也指出,超声检查可能会忽略直径较小的血栓的形成,以及难以区别新形成的血栓和血栓周围的血液环境的声学特征[25]。心脏磁共振成像(cardiac magnetic resonance, CMR)可发现较小的非凸出性血栓,近年来多项[26]研究表明心脏磁共振延迟成像在诊断心腔血栓方面优于超声检查,有更高的敏感度和特异度,是确诊心腔血栓形成的金标准。静脉注射造影剂后,心脏心腔均匀增强,检出血栓的能力显著提高,虽然 CMR 可以发现较小的血栓,但有研究[27]表明较小的血栓不易引发栓塞等不良事件且血栓可于心肌病的任何疾病阶段形成,可重复性低,费用高,配合度较低,故超声检查目前仍为心腔血栓的首选检查手段。

5. 预防与治疗

儿童心肌病合并心腔内血栓风险巨大,可导致患者致残或者死亡,因此儿童抗凝治疗同等重要,但是儿童毕竟与成人有差距,不能完全依靠成人的证据与用药经验来制定儿童的抗凝治疗,有研究[28]比较了成人与儿童关于心肌致密化不全血栓发生率的情况,表明儿童患者的患病率和发病率均低于成人患者。儿童因房颤受到血栓的影响比例通常偏小,儿童主要源自他们的收缩功能下降引起血栓形成,这表明,我们无法完全依据成年人的抗凝方法来对儿童的心肌病进行抗凝。2020 年的儿童心力衰竭诊断和治疗建议治疗指南[29]中强调当慢性心力衰竭的患儿,出现心腔内血栓、有过血栓病史或栓塞事故、出现包括持久的/无法控制的心房颤动/心房扑动症状, LVEF < 25% (或短轴缩短率 < 15%),那么就需要使用华法林或肝素进行抗凝。对于 $25\% \leq$ 左心室射血分数 < 35%时,明显心脏扩张、特别是对心肌致密化不全的患儿给予适当的阿司匹林治疗。

目前,肝素、维生素 K 拮抗剂是其中儿童使用最广泛的抗凝剂,在某些情况下,儿童抗凝治疗可能会采用双联或单联抗血小板药物来替代。尽管新型直接口服抗凝药在医学界具有巨大的发展潜力,但在儿童的应用仍处于临床研究阶段,只有极少数药物获得儿童实际批准应用。

肝素为具有不同链长的多糖混合物,临床使用的肝素包括普通肝素和低分子肝素,两者的抗凝作用都依赖于抗凝血酶(AT)结合域,有研究显示[30],肝素可使抗凝血酶的抗凝血效果增加 1000 倍以上与抗凝血酶结合后,灭活 II、Xa 等因子的凝血活性能力极大增强,从而起到抗凝作用,相对于常规肝素,低分子肝素的半衰期要长,血液的排泄速率也相对较慢,但是它的抗凝效果、生物可利用程度以及出血危险程度都相对较高,两者在临床上有特异性的解毒剂,当出现过量时可使用鱼精蛋白中和,在儿童抗凝治疗已广泛使用,但因肝素和低分子肝素均无口服制剂,需要静脉或皮下注射用药,频繁的注射会引起压力和焦虑,特别是对小孩子,使后续的给药越来越困难,肝素和低分子肝素也会有出血和血小板减少等不良反应,而且长期接受低分子肝素治疗的儿童存在肝功能障碍和骨质恶化的风险[31]。

抗凝药物的作用机制是抑制维生素 K 的羧基化酶,这是因为它能够阻止维生素 K 的还原形式完成谷氨酸残基的 Y-羧化反应,会降低在肝脏的合成得维生素 K 依赖的凝血因子(II、I、X 和 X),从而进一步抗凝治疗。华法林是儿童推荐使用的口服抗凝药物。该药物用于儿童患者的时间已经很长,并得到了权威指南的推荐,但华法林但起效慢、需要 3~4 天,且初始用药会抑制抗凝蛋白 C 和 S,导致机体高凝状态,临床上通常连用低分子肝素,个体差异大,食物药物相互作用复杂,需要频繁测定和剂量调整国际标准化比值[32]。在开始治疗期间,应每天或每隔几天进行监测,儿童实施操作起来困难;且主要不良反应是出血,最常见为皮肤、牙龈出血,对于出血风险非常高的患者可通过注射维生素 K 来纠正。

伴随着对于儿童抗凝药物的需求逐渐上升,直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants, DOACs)成为儿科医学领域中抗凝治疗的新型选项。这类药物具备独立于其它辅助因子的抗凝效果[33],它们能够直接抑制凝血级联反应中的凝血酶以及 Xa 因子,从而实现抗凝效果,比华法林等常规抗凝剂具有更高的稳定

性和可调节性,而且还具有出血风险更低、起效快、代谢快、与其他食物及药物相互影响小和治疗安全窗更广等优点,这类药物主要包括 Xa 因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班、依托沙班以及贝曲沙班,直接抑制凝血酶药物达比加群,尽管 DOACs 在成人中已显示出明显的优势,被批准应用于静脉血栓和房颤的抗凝治疗,但因儿童药物代谢能力及凝血系统与成人不同,需要更加谨慎用药。虽然[34]利伐沙班和达比加群已在欧盟、英国和美国被批准用于儿童静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的治疗和二级预防。利伐沙班在美国也被批准用于接受 Fontan 手术后的先天性心脏病儿童的血栓预防,但 DOACs 大部分缺乏儿童治疗应用的安全性和有效性证据,还未获得儿童用药的批准[35]。

目前,所有 DOACs 在儿童的研究主要是集中于静脉血栓的治疗,对儿童心肌病患者中预防性抗凝的研究项目较少。波特曼[36]等人开展了一项多中心、随机、盲法终点研究儿童心脏病依度沙班抗凝治疗的有效性及安全性的研究,该研究是儿童心脏病血栓预防研究的一个重要里程碑,使用依度沙班临床相关出血、血栓栓塞事件或无症状性心脏血栓形成的发生率较低。结果是令人鼓舞的,但研究未涉及测试伊多沙班与抗凝药物相比的优越性或劣效性,尚不能广泛应用于儿童群体,需要更多的临床研究来支持。

6. 小结

心腔内血栓形成是儿童心肌病严重并发症之一,随着 CMR 的普及,心腔内血栓诊断和治疗逐渐引起儿科医生的重视,对于伴有心脏射血能力下降、左室舒张末期内径增大、代谢异常等危险因素的心肌病,更需警惕血栓形成,早期诊断和正规治疗将大幅度减低伤残风险。目前儿童抗凝治疗药物仍以低分子肝素、华法林为主。DOACs 具有较好的发展未来,但是还需要更多 DOAC 上市后真实世界数据以充分验证其有效性和安全性。

参考文献

- [1] Lipshultz, S.E., Law, Y.M., Asante-Korang, A., *et al.* (2019) Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation: An Official Journal of the American Heart Association*, **140**, e9-e68. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000682>
- [2] Bagnall, R., Singer, E., Wacker, J., *et al.* (2022) Genetic Basis of Childhood Cardiomyopathy. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, **15**, e003686. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003686>
- [3] 李自普. 儿童心肌病心力衰竭恶化的识别和处理[J]. 中国小儿急救医学, 2023, 30(1): 1-6.
- [4] 中国医疗保健国际交流促进会精准心血管病分会, 心肌病抗凝治疗中国专家共识专家组, 宋雷, 等. 心肌病抗凝治疗中国专家共识[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(12): 1148-1157. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3614.2021.12.002>
- [5] 中华医学会儿科学分会心血管学组儿童心肌病精准诊治协作组. 2006年至2018年国内33家医院4981例住院儿童心肌病调查分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(13): 983-989.
- [6] Zuchi, C., Tritto, I., Carluccio, E., *et al.* (2020) Role of Endothelial Dysfunction in Heart Failure. *Heart Failure Reviews*, **25**, 21-30. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09881-3>
- [7] Tsigkou, V., Oikonomou, E., Anastasiou, A., *et al.* (2023) Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications of Endothelial Dysfunction in Patients with Heart Failure. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 4321. <https://doi.org/10.3390/ijms24054321>
- [8] Feng, J., Liang, L., Chen, Y., *et al.* (2023) Big Endothelin-1 as a Predictor of Reverse Remodeling and Prognosis in Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 1363. <https://doi.org/10.3390/jcm12041363>
- [9] Abudoukelimu, M., Ba, B., Kai, G.Y., *et al.* (2022) Von Willebrand Factor (vWF) in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF): A Retrospective Observational Study. *Medicine (Baltimore)*, **101**, e29854. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029854>
- [10] Reichman-Warmusz, E., Brzozowa-Zasada, M., Wojciechowska, C., *et al.* (2021) Decreased Immunoreactivity of von Willebrand Factor May Reflect Persistent Nature of the Endothelial Dysfunction in Non-Ischemic Heart Failure. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, **59**, 108-113. <https://doi.org/10.5603/FHC.a2021.0012>

- [11] 孙慧超, 张蕾. 儿童心力衰竭过程中凝血功能变化及抗凝治疗[J]. 中国小儿急救医学, 2023, 30(1): 25-30.
- [12] 李晓月. 慢性心力衰竭患者血小板活化及血小板参数的变化观察[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(20): 32-33.
- [13] Zorlu, A., Yilmaz, M.B., Yucel, H., *et al.* (2012) Increased D-Dimer Levels Predict Cardiovascular Mortality in Patients with Systolic Heart Failure. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **33**, 322-328. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0635-0>
- [14] Cruz Rodriguez, J.B., Okajima, K. and Greenberg, B.H. (2021) Management of Left Ventricular Thrombus: A Narrative Review. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 520. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7839>
- [15] 李清振. 心肌病, 心力衰竭与血栓形成[J]. 中国综合临床, 2001, 17(2): 90-91. <https://doi.org/10.3760/1008-6315.2001.02.006>
- [16] Țăpoi, L., Șalaru, D.L., Sascău, R., *et al.* (2021) Uric Acid—An Emergent Risk Marker for Thrombosis? *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 2062. <https://doi.org/10.3390/jcm10102062>
- [17] Si, K., Wei, C., Xu, L., *et al.* (2021) Hyperuricemia and the Risk of Heart Failure: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **12**, Article ID: 770815. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.770815>
- [18] Xue, J., Ma, D., Jiang, J., *et al.* (2021) Diagnostic and Prognostic Value of Immune/Inflammation Biomarkers for Venous Thromboembolism: Is It Reliable for Clinical Practice? *Journal of Inflammation Research*, **14**, 5059-5077. <https://doi.org/10.2147/JIR.S327014>
- [19] Tang, X., Wang, P., Zhang, R., *et al.* (2022) KLF2 Regulates Neutrophil Activation and Thrombosis in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure Progression. *The Journal of Clinical Investigation*, **132**, e147191. <https://doi.org/10.1172/JCI147191>
- [20] Ahmed, M., El Amrousy, D., Hodeib, H., *et al.* (2023) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictive and Prognostic Marker in Children with Dilated Cardiomyopathy. *Cardiology in the Young*, 1-5. <https://doi.org/10.1017/S1047951123000501>
- [21] Tang, L., Xia, Y. and Fang, L. (2022) Correlation between Left Atrial Thrombosis and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio upon Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Clinical Laboratory*, **68**, 1-4. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.210409>
- [22] 张波涛, 张婷, 马萍, 等. 扩张型心肌病左室附壁血栓的危险因素分析[J]. 宁夏医学杂志, 2019, 41(5): 449-451.
- [23] Haybar, H., Pezeshki, S.M.S. and Saki, N. (2019) Evaluation of Complete Blood Count Parameters in Cardiovascular Diseases: An Early Indicator of Prognosis? *Experimental and Molecular Pathology*, **110**, Article ID: 104267. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.104267>
- [24] Pearson, A.C. (1993) Transthoracic Echocardiography versus Transesophageal Echocardiography in Detecting Cardiac Sources of Embolism. *Echocardiography*, **10**, 397-403. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.1993.tb00051.x>
- [25] 何钗, 杨英. 心脏磁共振在房颤患者左心房/左心耳血栓检测中的应用进展[J]. 分子影像学杂志, 2019, 42(1): 27-30.
- [26] Roifman, I., Connelly, K.A., Wright, G.A., *et al.* (2015) Echocardiography vs. Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Left Ventricular Thrombus: A Systematic Review. *Canadian Journal of Cardiology*, **31**, 785-791. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.01.011>
- [27] 吴昊晟, 汤日波. 扩张型心肌病合并左心室血栓的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2023, 42(1): 84-87.
- [28] Hirono, K., Takarada, S., Miyao, N., *et al.* (2022) Thromboembolic Events in Left Ventricular Non-Compaction: Comparison between Children and Adults—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Heart*, **9**, e001908. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001908>
- [29] 张蕾, 田杰. 《儿童心力衰竭诊断和治疗建议(2020年修订版)》发布[J]. 中华医学信息导报, 2021, 36(4): 20.
- [30] Hirsh, J., Raschke, R., Warkentin, T.E., *et al.* (1995) Heparin: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Dosing Considerations, Monitoring, Efficacy, and Safety. *Chest*, **108**, 258S-275S. https://doi.org/10.1378/chest.108.4_Supplement.258S
- [31] McMichael, A.B.V., Ryerson, L.M., Ratano, D., *et al.* (2022) 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. *ASAIO Journal*, **68**, 303-310. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001652>
- [32] 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>
- [33] 刘芳, 唐筱婉, 郑月宏, 等. 直接口服抗凝药在儿童患者中的应用进展[J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(16): 1323-1328.

-
- [34] Jaffray, J. and Young, G. (2022) Direct Oral Anticoagulants for Use in Paediatrics. *The Lancet Child & Adolescent Health*, **6**, 207-214. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00343-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00343-6)
- [35] Choueiter, N.F. (2022) Advancing Anticoagulation for Children with Cardiac Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **80**, 2311-2313. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.006>
- [36] Portman, M.A., Jacobs, J.P., Newburger, J.W., *et al.* (2022) Edoxaban for Thromboembolism Prevention in Pediatric Patients with Cardiac Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **80**, 2301-2310. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.031>