

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.06.017

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221025.1045.008.html\(2022-10-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221025.1045.008.html(2022-10-25))

过敏性紫癜患儿行血液灌流后华法林治疗 右下肢深静脉血栓的疗效观察

牛云鹤,黄惠梅,李志娟,张敏,王莹,包瑛[△]
(陕西省西安市儿童医院肾脏科 710003)

[摘要] **目的** 了解过敏性紫癜儿童血液灌流后右下肢深静脉血栓形成情况,观察华法林抗凝治疗效果。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 1 月该院诊断为过敏性紫癜并接受血液灌流及华法林抗凝治疗的 71 例患儿临床资料,根据治疗过程中国际标准化比值(INR)目标值将其分为 INR>1.0~1.5 组、INR>1.5~2.0 组及 INR>2.0~3.0 组,比较 3 组抗凝治疗时间及疗效。**结果** 与 INR>1.0~1.5 组[31(21,37)d]及 INR>1.5~2.0 组[29(21,35)d]比较,INR>2.0~3.0 组[20(12,24)d]抗凝时间更短,差异有统计学意义($H=11.533, P=0.003$)。与 INR>1.0~1.5 组[0.52(0.36,0.65)]和 INR>1.5~2.0 组[0.31(0.22,0.53)]比较,INR>2.0~3.0 组[0.12(0,0.24)]抗凝治疗 2 周后血凝块与最初血凝块比值更小,差异有统计学意义($H=44.420, P<0.001$)。所有患儿均未出现血便、血尿、颅内出血等严重出血并发症。**结论** 过敏性紫癜患儿行血液灌流后华法林治疗右下肢深静脉血栓时,INR>2.0~3.0 的抗凝时间明显缩短。

[关键词] 血栓形成;过敏性紫癜;华法林;血液灌流;儿童

[中图法分类号] R725.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)06-0888-04

Therapeutic effect of warfarin on deep venous thrombosis of the right lower limb after hemoperfusion in children with henoch-schonlein purpura after hemoperfusion

NIU Yunhe, HUANG Huimei, LI Zhijuan, ZHANG Min, WANG Ying, BAO Ying[△]
(Department of Nephrology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the deep venous thrombosis of the right lower limb after hemoperfusion in children with henoch-schonlein purpura and to observe the anticoagulant effect of warfarin. **Methods** The clinical data of 71 children, with henoch-schonlein purpura diagnosed in this hospital from January 2019 to January 2022 were retrospectively analyzed. According to the target value of the international normalized ratio (INR) during treatment, they were divided into three groups: INR>1.0-1.5, INR>1.5-2.0, and INR>2.0-3.0. The duration and efficacy of anticoagulant treatment in the three groups was compared. **Results** Compared with the INR>1.0-1.5 group [31(21,37)d] and the INR>1.5-2.0 group [29(21,35)d], the anticoagulation time of the INR>2.0-3.0 group [20(12,24)d] was shorter, the difference was statistically significant ($H=11.533, P=0.003$). Compared with the INR>1.0-1.5 group [0.52(0.36, 0.65)] and the INR>1.5-2.0 group [0.31(0.22,0.53)], the ratio of blood clot to initial blood clot in the INR>2.0-3.0 group [0.12(0,0.24)] after anticoagulation treatment for two weeks was smaller, the difference was statistically significant ($H=44.420, P<0.001$). No severe bleeding complications such as bloody stool, hematuria and intracranial hemorrhage occurred in all children. **Conclusion** After hemoperfusion, the anticoagulation time of children with henoch-schonlein purpura (INR>2.0-3.0) is obviously shortened when warfarin is used to treat deep venous thrombosis of right lower limb.

[Key words] thrombosis; henoch-schonlein purpura; warfarin; hemoperfusion; children

过敏性紫癜是一种以免疫复合物在小血管内皮沉积为主要特征的、多种免疫介导的血管炎^[1],主要表现为皮肤紫癜,伴或不伴腹痛、关节肿痛,严重者可出现胃肠出血、肾脏损害等。部分患儿急性期消化道

症状突出,如不及时治疗,可能出现严重并发症,如消化道出血,甚至肠梗阻、肠穿孔或肠套叠。其中,肠套叠是少见但很严重的并发症,发生率为1%~5%。由于该类患儿处于炎症因子风暴期,药物治疗仅能抑制炎症因子的产生,而血液净化可以迅速清除体内已产生的炎症因子,目前国内多选择血液灌流^[2-3]。血液灌流的基本原理是吸附,属于物理治疗方法,不良反应较小,可有效缓解急性期症状^[4-5],但由于中心静脉导管的应用,会导致儿童静脉血栓形成,有文献报道,短期置管诱导的血栓形成发生率为79.8%^[6]。关于成人血栓,国内外已建立了多项共识和诊疗指南。然而,对儿童血栓目前尚缺乏统一的治疗指南^[7]。临床治疗中发现,在儿童血栓形成的治疗中,尤其是中心静脉导管所致血栓,单用抗凝即可达到良好的治疗效果,但临床医师对于国际标准化比值(INR)目标值的看法却不尽相同。本研究回顾性分析71例置管后血栓形成的过敏性紫癜患儿的临床资料,总结华法林抗凝治疗儿童导管相关静脉血栓形成的治疗效果,为置管后静脉血栓形成的过敏性紫癜患儿的临床治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2022年1月本院诊断为过敏性紫癜并行血液灌流的71例患儿为研究对象。纳入标准:(1)年龄3~16岁的住院患儿;(2)完善超声检查后确诊为右下肢深静脉血栓形成,血管腔内探及团状影、充盈缺损,连续探测血管腔、管径;(3)发现血栓形成后于肾内科门诊治疗;(4)采用华法林抗凝治疗。排除标准:(1)非血栓形成或微血栓;(2)INR<1.0或>3.0的患儿;(3)治疗不规范者;(4)股静脉置管置入时首次操作失败,两次以上方才成功者。71例

患者中男37例、女34例,发病年龄3岁9月至13岁7月。根据抗凝治疗过程中INR将研究对象进行分组,分为INR>2.0~3.0组、INR>1.5~2.0组和INR>1.0~1.5组。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集研究对象的基本信息,包括姓名、年龄、性别、体重、华法林口服剂量、抗凝治疗所用时间、B超所测血栓大小、凝血指标[纤维蛋白原(Fib)、INR、血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)]、血常规、肝肾功能等。

1.2.2 治疗和随访

华法林治疗方案:(1)口服剂量,0.05~0.10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,直至血栓治愈后停药。3~5 d监测1次凝血指标,INR稳定后每周监测凝血功能,定期监测血常规、肝肾功能,并随访患儿有无出血情况。每周复查右下肢深静脉血管超声了解血栓变化情况。血栓治愈后继续定期复查右下肢深静脉血管超声3~4次。治愈定义为血栓溶解消失。

1.3 统计学处理

采用SPSS24.0软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析;不符合正态分布的计量资料以M(Q1,Q3)表示,比较采用Kruskal-Wallis H检验,并进一步基于秩次进行两两比较;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组一般资料比较

3组一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表1。

表1 3组一般资料比较

项目	INR>1.0~1.5组(n=21)	INR>1.5~2.0组(n=29)	INR>2.0~3.0组(n=21)	χ^2/F	P
性别[n(%)]				0.279	0.870
男	11(52.4)	16(55.2)	10(47.6)		
女	10(47.6)	13(44.8)	11(52.4)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	9.48±2.96	9.42±2.41	9.02±2.61	0.192	0.826
Fib($\bar{x}\pm s$,g/L)	2.98±0.97	2.75±0.72	2.83±0.68	0.518	0.598
INR($\bar{x}\pm s$)	1.00±0.08	1.04±0.06	1.06±0.13	2.329	0.105
PT($\bar{x}\pm s$,s)	13.11±0.98	13.21±0.72	13.33±1.30	0.256	0.775
APTT($\bar{x}\pm s$,s)	32.73±5.25	34.53±8.20	34.48±5.71	0.515	0.600

2.2 3组抗凝治疗时间比较

与INR>1.0~1.5组[31(21,37)d]及INR>1.5~2.0组[29(21,35)d]比较,INR>2.0~3.0组[20(12,24)d]抗凝时间更短,差异有统计学意义

(H=11.533,P=0.003)。

2.3 3组华法林抗凝2周后血凝块与最初血凝块比值比较

与INR>1.0~1.5组[0.52(0.36,0.65)]和

INR $>1.5\sim2.0$ 组[0.31(0.22,0.53)]比较,INR $>2.0\sim3.0$ 组[0.12(0,0.24)]抗凝治疗 2 周后血凝块与最初血凝块比值更小,差异有统计学意义($H=44.420, P<0.001$)。

2.4 治疗情况

所有患儿接受华法林抗凝治疗,其中 2 例血栓最

终机化,其余 69 例治愈。71 例患儿中 3 例出现鼻衄,压迫止血 5~10 min 停止,后未再出现,所有患儿未出现血便、血尿、颅内出血等严重出血并发症。

2.5 典型病例

选取 INR $>2.0\sim3.0$ 组中的典型病例说明华法林治疗过程中血栓的演变过程,见图 1。

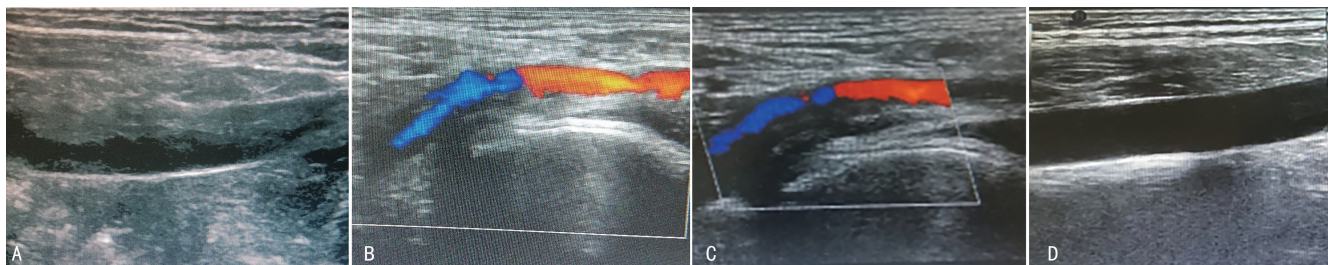


图 1 右下肢深静脉血栓抗凝治疗中血栓变化

3 讨论

随着血液净化技术的推广,中心静脉导管相关血栓逐年增多,据报道,在过去 20 年中,住院儿童的发生率明显增加了 30%~70%^[8-9]。曾有国外研究报道儿童所有深静脉血栓形成中,导管相关的血栓形成占比高达 50%~80%^[10]。但由于缺乏治疗相关的临床研究,对于其治疗方式尚未形成共识。目前对儿童血栓形成的治疗主要是基于对成年患者的推断^[8],包括抗凝、溶栓、外科或介入清除术。儿童静脉血栓的治疗目标与成年人一致,抗凝的最初目标是稳定血凝块,阻止血栓进展,从而防止血栓在管径上扩张,或从长度上扩展。使用常规抗凝剂并不会导致血栓破裂,相反,身体启动其内源性纤溶系统,纤溶酶作用于血栓使其溶解^[9,11]。因此,对于儿童静脉血栓形成,抗凝是最主要的治疗方法。

过敏性紫癜是一种免疫相关的坏死性小血管炎,受累血管的内皮细胞受损,继之胶原纤维暴露,随后启动机体的内源性凝血系统,从而释放凝血物质,体内纤维蛋白原、D-二聚体等抗凝物质的水平升高,使机体处于高凝状态^[12-13]。一些研究表明,不同的疾病导管相关血栓的发生率不同^[14-15]。曾有文献报道 119 例过敏性紫癜患儿,血液灌流后拔除深静脉置管后有 95 例深静脉血栓形成,发生率为 79.8%^[6],与本文相近。置入深静脉导管后,血液中的纤维蛋白在导管表面积聚,形成纤维膜,使血流阻滞,血液形成湍流,最终形成血栓^[16]。华法林作为维生素 K 的拮抗剂,是常用的口服抗凝剂之一,但需长期监测 INR。本研究纳入 71 例过敏性紫癜患儿均接受华法林治疗,抗凝效果评价指标采用 INR,INR 是不同实验室测定的凝血酶原时间经过实验室敏感指数校正后计算所得。目前对于 INR 值,美国血液学会、美国胸科医师学会

及中华医学会外科学分会血管外科学组均推荐为 2.0~3.0^[8,17-18]。

与成人不同,儿童抗凝治疗药物的结合、分布和清除具有年龄依赖性,对药物的反应具有个体差异性^[9,19]。对于过敏性紫癜患儿,由于疾病本身,其血液呈高凝状态,对于 INR 的目标值无法直接套用成人静脉血栓治疗的指南。在临床工作中,接受同等剂量华法林治疗的患儿中,部分 INR $>2.0\sim3.0$,但仍有患儿在整个治疗过程中 INR <2.0 ,甚至 <1.5 。杜庆霞等^[20]一项回顾性研究发现,对于儿童静脉血栓,即使 INR <2.0 ,大部分患儿在随访过程中血栓溶解达到治愈标准,故推测低剂量的华法林即可抗凝,启动体内的纤溶系统,无须使 INR $>2.0\sim3.0$ 。因此,本研究根据抗凝治疗过程中 INR 目标值将患儿分为 3 组,分别为 INR $>2.0\sim3.0$ 组、INR $>1.5\sim2.0$ 组和 INR $>1.0\sim1.5$ 组,对每组抗凝所用治疗时间、华法林抗凝 2 周后血凝块与最初血凝块比值进行比较,抗凝治疗所用时间为血栓溶解所需的时间。结果显示,INR $>2.0\sim3.0$ 组抗凝治疗时间较 INR $>1.5\sim2.0$ 组与 1.0~1.5 组缩短,INR $>2.0\sim3.0$ 组华法林抗凝 2 周后血凝块与最初血凝块比值较 INR $>1.5\sim2.0$ 组与 1.0~1.5 组减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。这说明,在右下肢静脉血栓形成的过敏性紫癜患儿中,INR $>2.0\sim3.0$ 可缩短抗凝治疗时间,与杜庆霞等^[20]研究结果不一致,推测与疾病本身的高凝状态有关。在临床工作中,部分医师考虑到儿童对于华法林的年龄依赖性,在 INR 值始终未达标情况下,未继续上调华法林用量,致使血栓溶解时间明显延长甚至血栓机化。因此,对于置管行血液灌流后静脉血栓形成的过敏性紫癜患儿,推荐调整华法林用量使 INR $>2.0\sim3.0$,但本研究例数偏少,后期仍需大样本

量的研究。

综上所述,对于置管行血液灌流后右下肢深静脉血栓形成的过敏性紫癜患儿,INR 调整为 $>2.0\sim 3.0$ 可缩短抗凝时间,且无出血倾向。

参考文献

- [1] 尹薇,陈晶. 儿童过敏性紫癜免疫机制研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(21): 1604-1607.
- [2] 崔晶晶,李艳芳,周百灵,等. 血液灌流治疗儿童重症过敏性紫癜的效果及机制探讨[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(4): 806-809.
- [3] 杨星光. 血液净化与丙种球蛋白治疗儿童重症过敏性紫癜的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(10): 693-696.
- [4] 王宁,李志娟,黄燕萍. 儿童 HSP 肾损伤危险因素及血液灌流的临床疗效[J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(1): 104-111.
- [5] 党西强,王墨,陶于洪,等. 儿童血液灌流临床应用专家共识[J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25(8): 561-568.
- [6] LI S, SUN X, WANG Z. Observation of short-term catheter induced thrombosis in children treated with blood purification[J]. Hippokratia, 2014, 18(3): 245-250.
- [7] 尹萌萌,胡群. 儿童中心静脉导管相关的血栓形成性及感染性并发症的预防和治疗[J]. 中国生育健康杂志, 2022, 33(1): 94-97.
- [8] ALESSANDR B, MANUEL A. Management of venous thromboembolism in children: current recommendations and therapeutic options[J]. Ther Clin Risk Manag, 2020, 16: 673-679.
- [9] WITMER C, RAFFINI L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients [J]. Blood, 2020, 135(5): 335-343.
- [10] CITLA S D, ABOUISMAIL M Y, AHUJA S P. Central venous catheter-related thrombosis in children and adults[J]. Thromb Res, 2020, 187: 103-112.
- [11] MEMTSADS V P, ARACHCHILLAGE D R, GOROG D A. Role, laboratory assessment and clinical relevance of fibrin, factor xiii and endogenous fibrinolysis in arterial and venous thrombosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1472.
- [12] 温杰,冯冬梅,郝丽莎,等. 监测 D-二聚体动态变化预测过敏性紫癜疗效及预后的价值[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2020, 19(1): 65-67.
- [13] HONG J, YANG H R. Laboratory markers indicating gastrointestinal involvement of henoch-schönlein purpura in children[J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2015, 18(1): 39-47.
- [14] CHEN K, AGARWAL A, TASSONE M C, et al. Risk factors for central venous catheter-related thrombosis in children[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2016, 27: 384-388.
- [15] LI H, LU Y, ZENG X, et al. Prediction of central venous catheter-associated deep venous thrombosis in pediatric critical care settings [J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2021, 21(1): 332.
- [16] 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.
- [17] ORTEL T L, NEUMANN I, AGENO W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism [J]. Blood Adv, 2020, 4(19): 4693-4738.
- [18] 李晓强,张福先,王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 33(9): 807-812.
- [19] MONAGLE P, NEWALL F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1): 399-404.
- [20] 杜庆霞,李磊,别文辉,等. 肝素联合华法林抗凝治疗儿童血栓形成疗效观察[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(10): 736-739.

(收稿日期:2022-04-20 修回日期:2022-10-12)