



医药导报

Herald of Medicine

ISSN 1004-0781, CN 42-1293/R

## 《医药导报》网络首发论文

题目： 儿童血栓性疾病预防药学实践指南  
收稿日期： 2024-05-20  
网络首发日期： 2024-06-02  
引用格式： 儿童血栓性疾病预防药学实践指南[J/OL]. 医药导报.  
<https://link.cnki.net/urlid/42.1293.R.20240531.1642.006>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

**编者按** 儿童血栓是一种在儿科领域相对罕见但危害深远的疾病，近年来其发病率逐渐上升。当前，儿童血栓的药物治疗面临诸多挑战，儿童生理特点与成人明显不同，成人血栓防治指南无法直接适用于儿童。鉴于此，中华医学会临床药学分会成立《儿童血栓性疾病防治药学实践指南》编写小组，分别于2023年5月、7月和12月进行了3轮德尔菲推荐意见调查，通过循证检索和专家评估，对最新儿童血栓防治研究成果进行归纳和解读，以期临床实践提供最前沿的意见支持。《儿童血栓性疾病防治药学实践指南》针对儿童静脉血栓栓塞症、特定血栓事件、外科围手术期等方面探讨相应的血栓防治药学实践并提出建议。指南的制定对儿科医学具有重要意义，提高了儿童血栓防治用药的合理水平，促进多学科协作，同时推动了科研进展和临床实践更新，为患儿的血栓防治提供了全面而可靠的指导。

### 儿童血栓性疾病防治药学实践指南

(四川省医学科学院·四川省人民医院, 电子科技大学医学院, 个性化药物治疗四川省重点实验室, 中华医学会临床药学分会, 中国心胸血管麻醉学会心血管药学分会)

**摘要 目的** 系统综述现有循证医学证据，提出儿童血栓性疾病的药物防治建议；制订全面且实用的儿童血栓性疾病防治药学实践指南，提高儿童血栓防治的合理用药水平。**方法** 采用世界卫生组织(WHO)指南制定手册进行指南研究设计；系统检索并广泛收集全国范围内存在的防治儿童血栓常见用药问题，采用德尔菲法调研专家并确定最终纳入的临床问题；再进行系统文献检索，对现有的原始研究、系统评价以及专业组织的指南或共识等进行综合评估，按照制定与评价系统(GRADE)方法进行质量评价，再次通过德尔菲法对推荐意见及证据级别达成共识，最终形成《儿童血栓性疾病防治药学实践指南》。**结果** 指南在制定过程中共收集来自74位临床药学和临床医学的专家评估的29个临床问题，通过两轮调查问卷筛选出15个临床问题，并在2名方法学家监督下制定了15项临床用药推荐意见。**结论** 通过对临床实践的可行性和安全性进行全面评估，指南为儿科医务工作者提供了具体的抗栓用药建议，有助于提高儿童血栓的防治水平，促进更规范、更有效的医疗实践。

**关键词** 儿童血栓；合理用药；血栓防治；药学实践指南

中图分类号 R973；R725 文献标识码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



### Pharmacy Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Thromboembolic Diseases in Children

(Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital; School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China; Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province; Chinese Medical Association, Chinese Society of Clinical Pharmacy; Chinese Society of Cardiothoracic and Vascular Anesthesiology, Cardiovascular Pharmacy Division)

**Abstract Objective** In order to improve the rationalization of medication use for thrombosis prevention and treatment in children, the guideline aims to develop a comprehensive and practical guideline for pharmacy practice in the prevention and treatment of thromboembolic diseases in children. Through a systematic review of the available evidence-based medical evidence, specific recommendations for drug prevention and treatment are presented. **Methods** The World Health Organization (WHO) guideline development manual was used for the study design of the guideline. A systematic search and extensive collection of common medication problems for the prevention and treatment of thrombosis in children existed nationwide, and the Delphi method was used to research experts and determine the final clinical problems to be included. Then, a

systematic literature search was conducted to comprehensively assess the existing original studies, systematic evaluations, and guidelines or consensus of professional organizations. Quality evaluation was conducted according to the grades of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE) method, and consensus on the recommendations and level of evidence was reached again through the Delphi method, which ultimately led to the formation of the pharmacy practice guidelines for the prevention and treatment of thromboembolic diseases in children. **Results** A total of 29 clinical problems assessed by 74 experts in clinical pharmacy and clinical medicine were collected during the development of the guideline; 15 clinical problems were screened through two rounds of questionnaires; and 15 clinical medication recommendations were developed under the supervision of two methodologists. **Conclusion** By comprehensively evaluating the feasibility and safety of clinical practice, the guideline will provide specific antithrombotic medication recommendations for pediatric healthcare professionals, which will help improve the prevention and treatment of thrombosis in children and promote more standardized and effective medical practice.

**KEYWORDS** Thrombosis in children; Rational medication use; Thrombosis prevention and treatment; Pharmacy practice guideline

《联合国儿童权利公约》和《中华人民共和国未成年人保护法》规定，儿童的界定年龄是指<18岁。但在医学界，儿童通常被定义为<14岁的个体，这一界定主要用于医学观察和研究。儿童被划分为新生儿期（0~28 d）、婴儿期（28 d~1岁）、幼儿期（1~3岁）、学龄前期（3~6岁）、学龄期（6~12岁）、青春期（12~18岁）6个阶段。儿童血栓作为一种相对罕见但危害深远的疾病，过去几十年来引起医学界广泛关注。儿童血栓栓塞发生率约0.0007%~0.0014%<sup>[1-3]</sup>。需要引起关注的是，在住院患儿中，由于中心静脉导管（central venous catheter, CVC）、手术史、恶性肿瘤、严重感染、严重烧伤创伤、药物、住院制动等危险因素的存在，静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism, VTE）发病率可上升至0.58%<sup>[4]</sup>。相对VTE而言，儿童动脉血栓栓塞事件（arterial thromboembolism, ATE）较少见，儿童ATE年平均发病率0.24%<sup>[5-7]</sup>。

儿童临床药物研究常由于伦理问题而难以开展，目前被批准用于儿童的抗栓药物极少<sup>[8]</sup>。成人和儿童在血栓形成的流行病学、病理生理学，以及其对抗血栓药物药效学、药动学方面存在重大差异，而且儿童药物抗栓方案仍然在很多方面是从成人抗栓治疗实践中推导而来，如非维生素K拮抗剂口服抗凝剂（non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC）的儿童用药证据<sup>[9]</sup>。因此，亟需制定我国儿童血栓防治药学实践指南，确定现阶段抗栓药物合理标准的治疗方案。

《儿童血栓性疾病防治药学实践指南》（简称指南）通过综合分析现有循证医学证据，旨在为临床医生、研究人员和决策者提供一份全面、系统的药物防治血栓参考，以促进对儿童血栓的深入理解和确定更有效的药物治疗决策。指南将针对儿童特定血栓事件（如颅内动静脉血栓、CVC相关静脉血栓、股动脉血栓等）、围手术期（如心脏手术、骨科手术）、特定疾病状态导致的血栓[如暴发性紫癜（purpura fulminans, PF）、炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）、系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）]等方面探讨相应的血栓防治措施，提出详细的儿童血栓防治建议。

## 1 方法学

指南是根据《世界卫生组织指南制定手册》（2014年）<sup>[10]</sup>指南制定过程制定。本指南符合研究和评估指南评价工具（appraisal of guidelines for research and evaluation, AGREE）II<sup>[11]</sup>的要求，遵循卫生保健实践指南报告条目（reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT）<sup>[12]</sup>的标准。指南在国际实践指南注册与透明化平台（practice guideline registration for transparency, PREPARE）进行注册（编号：PREPARE-2022 CN758）。

**1.1 临床问题的提出和确定** 指南写作组首先对国内外相关指南及系统综述进行检索，收集儿童抗血栓药物在临床应用时主要关注的问题，并对其进行整理、分析及合并，初步确定临床问题 20 个。随后，采用德尔菲法分别进行两轮问卷调查，确定指南涵盖的临床问题。专家通过线上问卷调查形式对每个临床问题按照 1~5 分重要程度逐级递增分别对每个问题进行打分。第一轮问卷调查主要针对初步确定的 20 个临床问题，第一轮问题中变异系数 $\geq 25\%$ 和专家建议新增的 9 个临床问题进行二次打分。指南的第一轮和第二轮调查共收集了来自 21 个省（自治区、直辖市）37 家医疗机构的问卷 104 份，根据临床问题的重要性评分，最终纳入临床问题 15 个。

**1.2 证据检索、评价与分级** 针对最终纳入的临床问题，由 2 名写作组成员，按照人群、干预、对照和结局（population, intervention, comparison and outcome, PICO）原则对其进行多源中、英文数据库检索。检索数据库包括：Medline、Embase、Cochrane Library、Web of Science、Uptodate、Clinicaltrial.org、CBM、中国生物医学文献数据库、中华医学期刊全文数据库、维普、万方和 CNKI 数据库；常用的国外临床指南网站包括：美国国立指南文库（National Guideline Clearinghouse, NGC）、国际指南协作网（Guideline International Network, GIN）、苏格兰校际指南网络（Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN）、英国国家临床优化研究所（National Institute for Clinical Excellence, NICE）、世界卫生组织网站（World Health Organization, WHO）。检索日期从建库至 2023 年 3 月 31 日，文献语言为中文或英文，采用检索题目、关键词或摘要的方法，并根据不同的数据库调整检索策略，纳入系统评价、Meta 分析、网状 Meta 分析、原始研究[包括随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）、队列研究、病例对照研究等]和临床指南等。

指南使用多重系统评价评估工具（assessment of multiple systematic reviews, AMSTAR）<sup>[13]</sup>对纳入的系统评价、Meta 分析、网状 Meta 分析进行方法学质量评价；使用 Cochrane<sup>[14]</sup> 偏倚风险评价工具对 RCT 进行评价；使用 AGREE II<sup>[11]</sup>工具对指南进行方法学质量评价；使用纽卡斯尔-渥太华量表<sup>[15]</sup>对队列研究进行评价；使用英国国立临床优化研究所的评价工具<sup>[16]</sup>对病例系列研究进行评价。评价过程由 2 人独立完成，若存在分歧，则共同讨论或咨询第三方解决。使用 GRADE<sup>[17]</sup>方法对证据的质量进行分级，分为 A、B、C、D 四级；根据《循证临床实践指南的制定与实施》<sup>[18]</sup>的建议，确定推荐意见的强度，将推荐级别分为强推荐和弱推荐（表 1）。

表 1 证据质量分类定义及推荐强度定义

Tab.1 Definition of quality of evidence categorization and definition of strength of recommendation

分级	定义
证据质量	
A	非常确信估计的效应值接近真实的效应值，进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度
B	对估计的效应值确信程度中等，估计值有可能接近真实值，但仍存在二者不相同的可能性，进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度
C	对估计的效应值的的确信程度有限：估计值与真实值可能大不相同。进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度
D	对估计的效应值几乎没有信心：估计值与真实值很可能完全不同。对效应值的任何估计都很不确定
推荐强度	
1	证据质量高、价值观念与偏好越清晰越趋同、成本与资源耗费越小，考虑为强推荐

**1.3 指南意见的形成** 指南写作组通过前两轮德尔菲法问卷调查，并基于国内外证据，同时考虑干预措施的成本和利弊后，初步拟定了防治儿童血栓抗栓药物的推荐意见。于 2023 年 12 月进行了第三轮德尔菲调查，对根据临床问题形成的推荐意见及证据级别达成共识。2024 年 4 月，经过专家组讨论，最终同意率 $\geq 90\%$ 的专家意见一致定义为指南推荐意见。经过外部评审及修改后，最终形成指南推荐意见 15 条。

## 2 儿童血栓药物防治的具体建议

**2.1 儿童 VTE 的治疗意见** 儿童 VTE 是儿童血栓中发病率最高的疾病，其中最常见的是深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT)。肺血栓栓塞 (pulmonary thromboembolism, PTE) 占儿童血栓的 5%~10%。新生儿时 VTE 风险最高，随后下降，约 13 岁再次上升，16 岁时达到与成人相同的水平。已经确定了儿童 VTE 的两个峰值：新生儿期 (20%) 和 11~18 岁 (50%)<sup>[19, 20]</sup>。

儿童使用重组人组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant human tissue plasminogen activator, rt-PA) 行全身性溶栓治疗 VTE 的最佳剂量尚不明确。现有证据仅限于病例报告和单中心病例系列研究。因此指南不建议对儿童 VTE 进行常规溶栓治疗，除非主要血管闭塞导致器官或肢体严重损害或血流动力学不稳定；如果需要溶栓，使用 t-PA 或 rt-PA 而不是其他溶栓剂<sup>[21]</sup>。采用 rt-PA 进行置管溶栓治疗时，推荐剂量为  $0.015 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{h})^{-1}$ ，中位治疗时间为 24 h<sup>[22]</sup>。GOLDENBERG 等<sup>[23]</sup>研究发现，小剂量 $[0.03 \sim 0.06 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{h})^{-1}]$ 输注 rt-PA 可能降低大出血发生率，最长可持续输注 96 h。儿童溶栓绝对禁忌证包括活动性内出血如脑血管梗死或出血、颅内或椎管内手术或外伤，存在颅内动脉瘤、血管畸形或肿瘤，心包炎、感染性心内膜炎，以及造影剂过敏史<sup>[24]</sup>。应用 rt-PA 或 tPA 时需密切监测儿童出血情况，临床检验指标包括血小板计数、纤维蛋白原水平、D-二聚体、活化部分凝血时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间 (Prothrombin time, PT) 等<sup>[25-28]</sup>。

建议对有症状的 DVT 或 PTE 患儿使用抗凝剂，无症状 DVT 或 PTE 患儿是否使用抗凝剂目前证据不充分。初始抗凝治疗首选低分子量肝素 (low molecular weight heparin, LMWH)，相比于普通肝素 (unfractionated heparin, UFH)，LMWH 具有更高的生物利用度、更长的半衰期和更可预测的抗凝效果。LMWH 临床使用过程中一般无需实验室监测，对于新生儿及儿童等特殊患者，应考虑监测抗 Xa 水平调整用量 (表 2)。一篇系统评价/meta 分析纳入了前瞻性和回顾性研究 49 项，包括患儿 3 101 例。在治疗性使用 LMWH 的儿童中，79.9% 的儿童在调整或不调整剂量的情况下达到治疗目标，血栓消退率为 63.5%，严重出血并发症发生率为 1.8%；在预防性使用 LMWH 的儿童中，90.4% 的儿童达到治疗目标，大出血发生率 0.6%，提示 LMWH 对治疗和预防儿童 VTE 是安全和有效的<sup>[29]</sup>。

表 2 患儿根据抗 Xa 水平调整低分子量肝素剂量<sup>[30-31]</sup>

Tab.2 Adjustment of LMWH dose according to anti-Xa level in pediatric patients

抗 Xa 水平/ (U·mL <sup>-1</sup> )	是否延迟下一次注射	是否改变剂量	重复检测抗 Xa
<0.35	否	增加 25%	下次注射 4 h 后
0.35~0.49	否	增加 10%	下次注射 4 h 后
0.5~1.0	否	不变	次日，1 周后，每个月，之后同时接受瑞肝素钠治疗 (清晨用药后 4 h)
1.1~1.5	否	减少 20%	下次注射前

1.6~2.0	3 h 后	减少 30%	下次注射前及注射后 4 h
>2.0	停用直到抗 Xa 降至 0.5 U·mL <sup>-1</sup>	减少 40%	下次注射前，然后每 12 h 测一次直到抗 Xa 水平 <0.5 U·mL <sup>-1</sup>

非维生素 K 拮抗剂口服抗凝剂（non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC）包括直接凝血酶抑制剂（达比加群）和Xa 因子抑制剂（利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班）。其中达比加群和利伐沙班在患儿中研究最充分，美国、加拿大、欧洲等国家已批准这两种药物用于患儿 VTE 的治疗和二级预防<sup>[32-33]</sup>。中国批准了利伐沙班用于患儿 VTE 的治疗和预防。EINSTEIN-Jr 试验<sup>[34]</sup>是一项开放性试验，将 500 例 VTE 患儿按 2: 1 比例随机分至利伐沙班治疗组（5~9 d 胃肠外治疗后，接受体质量校正后的 20 mg 等效剂量）或标准抗凝治疗组（继续使用 UFH、LMWH 或换成 VKA）。该试验中大多数患儿接受了 3 个月的治疗，2 岁以下儿童患者仅接受了 1 个月治疗。治疗结束时，两组均无 VTE 复发；利伐沙班组静脉再通高于对照组（55% vs. 37%）；利伐沙班组出现非严重出血事件 3 例，两组均无大出血事件。DIVERSITY 试验<sup>[35]</sup>是一项在 26 个国家 65 个中心进行的随机、对照、开放性试验，将 267 例 VTE 患儿按 2: 1 比例随机分至达比加群治疗组（5~21 d 胃肠外治疗后，根据年龄和体质量调整剂量）或标准抗凝治疗组[54%使用维生素 K 拮抗剂（vitamin K antagonist, VKA），44%使用 LMWH，1%使用磺达肝癸钠]。经过中位数 85 d 的治疗后，达比加群组的主要复合疗效终点（血栓完全消退率、无复发性 VTE 和 VTE 相关死亡的儿童比例）与对照组相近（46% vs. 42%）。达比加群治疗组和标准抗凝治疗组出血事件的发生率相近（22% vs. 24%），严重出血事件的发生率相同（均为 2%）。

对于大多数婴幼儿（<2 岁）患者，指南建议使用 LMWH。LMWH 优于 NOAC 是因为 LMWH 在该年龄段患者中的使用经验更丰富，且有效性及安全性十分明确。相比之下，NOAC 在此类患者中的有效性及安全性仍不确定，因为 2 岁以下患者在儿童 NOAC 试验中的占比不足。在 DIVERSITY<sup>[35]</sup>试验中，267 例儿童仅 22 例≤2 岁患者使用达比加群，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）仅批准用于 8~18 岁的未成年人。对于患儿，LMWH 通常优于 VKA，因为儿童饮食中维生素 K 摄入量差异很大，VKA 疗效预测难度增加，且华法林仅有片剂，这尤其会增加婴幼儿使用该药的难度。

针对儿童使用胃肠外抗凝药物，一项磺达肝癸钠在 1~18 岁儿童中的前瞻性药动学和安全性研究<sup>[36]</sup>，纳入患儿 24 例，使用 0.1 mg·kg<sup>-1</sup>, qd，结局提示磺达肝癸钠安全且有效地达到与成人抗凝药相同的浓度。另一项磺达肝癸钠治疗儿童 VTE 的长期回顾性队列研究<sup>[37]</sup>，纳入<18 岁患者 277 例，磺达肝癸钠初始给药剂量 0.1 mg·kg<sup>-1</sup>, qd，平均治疗持续时间 93 d，91%患者血栓状况有所改善，该研究结论说明与其他抗凝药相比，儿童长期使用磺达肝癸钠具有相似疗效和安全性，是儿童 VTE 治疗的合理选择。

指南方面，美国 2015 年《儿童抗凝血药物使用指南》<sup>[38]</sup>推荐儿童抗凝血药物包括 UFH、LMWH、华法林、磺达肝癸钠，其中强调磺达肝癸钠具有每日 1 次的优势。另外《磺达肝癸钠药理学实践专家共识》<sup>[39]</sup>和《释放磺达肝癸钠的潜力：最佳使用指南和临床建议（2023 年）》<sup>[40]</sup>中均提到磺达肝癸钠可以替代 LMWH 和华法林治疗儿童 VTE，剂量为 0.1 mg·kg<sup>-1</sup>, qd。磺达肝癸钠起效较快，无需监测凝血酶原国际标准化比值（international normalized ratio, INR），出血风险也较低。因此在患儿中使用具有一定优势。

**推荐意见 1:**（1）建议对血流动力学稳定的 DVT、PTE 患儿采取抗凝治疗。仅在排除溶栓禁忌证的同时，因大血管闭塞而出现器官或肢体损害，或出现血流动力学不稳定情况下才使用全身性或置管溶栓治疗。rt-PA 在儿科溶栓治疗中已成为首选，代表药为阿替普酶（推荐强度及证据质量：1C）。（2）建议对有症状的 DVT 或 PTE 患儿使用抗凝药物。

初始治疗（最初 5~10 d）：对于新诊断 VTE 患儿的初始急性期治疗，建议给予至少 5 d 胃肠外抗凝治疗，使用 LMWH 而非 UFH。后续治疗（最初 5~10 d 后）：年龄≥12 岁患儿建议使用 NOAC，如利伐沙班、达比加群进行维持治疗；2~12 岁患者：可选用循证证据充分的 NOAC 或 LMWH；<2 岁患者建议使用 LMWH 而非其他抗凝药物（推荐强度及证据质量：1B）。

**2.2 儿童 CVC 相关静脉血栓的防治意见** 新生儿患 VTE，90%由 CVC 诱发<sup>[41]</sup>。新生儿 CVC 相关血栓发生率 1.1%~66.7%，形成部位常见于肝脏、右心房和上/下腔静脉<sup>[42]</sup>。儿童 CVC 相关血栓发生率为 2%~81%，中国 CVC 患儿血栓发生率为 20%~66%<sup>[43]</sup>。

（1）CVC 相关 VTE 的治疗：儿童常用 LMWH 为依诺肝素和达肝素，具体用量具体可根据抗 Xa 因子活性水平进行调整<sup>[44]</sup>。血液透析（hemodialysis, HD）导管相关深静脉血栓的处理建议与非 HD 患者 CVC 相关深静脉血栓的处理方法相同。关于 NOAC 治疗接受 HD 的儿童 VTE 的安全性和有效性，目前尚无研究数据。根据美国胸科医师学会（American College of Chest Physicians, ACCP）第九版新生儿和儿童的抗血栓治疗指南<sup>[21]</sup>，建议对于已出现 DVT 的患儿，如果导管不再起作用，则应在进行 3~5 d 治疗性抗凝后将其移除（2C 级），目的是降低移除导管时发生栓塞的风险。

（2）CVC 相关 VTE 的预防：儿科 CVC 相关血栓抗凝研究很少，一项开放 RCT 显示，大多数儿童接受每日 2 次皮下注射 LMWH 的预防用药是安全的<sup>[45]</sup>。对于 HD 患儿，目前缺乏预防导管相关血栓的高质量证据，一项针对儿童的小型研究使用动静脉瘘管（arteriovenous fistula, AVF）的 HD 儿童术后使用 UFH，然后皮下注射 LMWH 直到 AVF 成熟（成功安置 AVF 且血流量≥5 mL·min<sup>-1</sup>后，AVF 即被视为成熟），并与未抗凝的结果进行比较，结果表明使用抗凝预防可使血栓发生率降低（12.5% vs. 83%）<sup>[46]</sup>。体外回路的抗凝应通过评估出血与回路血栓的风险来确定。其标准方案包括透析开始时 15~20 U·kg<sup>-1</sup> UFH 的负荷剂量，然后连续输注 10~20 U·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>，在最后 30 min 的透析中停止输注肝素，目标值为 APTT 达到正常值范围的 1.5~2.0 倍或 ACT 在 180~220 s<sup>[47]</sup>。LMWH 可以用作 UFH 的替代治疗，ACCP 第九版新生儿和儿童抗血栓治疗指南建议，可使用 VKA 或 LMWH 进行血栓预防（2C 级）<sup>[21]</sup>。若患者有凝血障碍且高出血风险，可以考虑使用 0.9% 氯化钠溶液冲洗导管<sup>[48]</sup>。

PAGLIALONGA 等<sup>[49]</sup>最近的一项研究评估了华法林对接受慢性 HD 的终末期肾病（end stage renal disease, ESRD）儿童 CVC 保存率和相关并发症的影响。结果发现，预防性使用华法林对慢性 HD 儿童似乎是安全的，并可提高 CVC 血栓风险较高患儿的 CVC 保持率。2 个小型随机对照研究发现，与 UFH 相比，直接凝血酶抑制剂阿加曲班用于儿童 HD 疗效好且更安全<sup>[50, 51]</sup>。其他抗凝选择包括磺达肝癸钠和泰莫司他。但由于缺乏临床证据，目前指南不能给出建议。未来需要进一步研究来评估和确认 HD 儿童接受初级血栓预防治疗的益处和安全性。

透析结束后封闭导管要充分，大多数儿科中心使用肝素作为 CVC 封管，浓度差异很大（1 000、2 500、5 000 U mL<sup>-1</sup>）<sup>[52]</sup>。在一项小型随机对照研究中，儿童使用阿替普酶 1 mg·mL<sup>-1</sup> 与肝素 5 000 U mL<sup>-1</sup> 相比，在减少血液透析疗程之间的管腔内血凝块形成方面更为有效<sup>[53]</sup>。

**推荐意见 2：**（1）对于 CVC 导管相关 DVT，如果导管不再起作用应考虑立即拔管或在治疗性抗凝 3~5 d 后拔除与血栓形成相关的中心静脉通路装置，可首选 LMWH 抗凝（推荐强度及证据质量：2C）。（2）通过 AVF 或 CVC 进行 HD 患儿，建议可以使用 UFH 或 LMWH 进行血栓预防。透析结束时可使用枸橼酸盐、rt-PA 或 UFH 作为封管液（推荐强度及证据质量：2C）。

**2.3 儿童股动脉血栓的防治意见** 儿童股动脉血栓形成主要发生于心脏导管置入术后，发

生率 0.21%~3.38%<sup>[54, 55]</sup>。股动脉血栓形成可能引起缺血性疼痛, 造成肢体缺血、肢体功能障碍、感染和组织坏死等严重问题。一篇有关儿童导管置入术后 ATE 形成的病理生理、预防和治疗的综述<sup>[56]</sup>指出, 对于心脏导管后股动脉血栓形成的患儿, 初始采用 UFH 治疗。单独使用 UFH 治疗时, 40%~70%病例 ATE 治疗有效, 疗效取决于抗凝时间长短。对于左心导管置入术后下肢持续缺血的儿童, 特别是存在威胁肢体或器官的股动脉血栓形成, 且对 UFH 初始治疗无效的患儿, 溶栓仍是可以考虑的策略, 但目前儿童导管置入术后血栓形成溶栓治疗的证据很少, 主要来自于病例报道。

一项前瞻性观察研究对 25 例患有动脉血栓的婴儿进行了依诺肝素抗凝治疗<sup>[57]</sup>, 其中依诺肝素的给药剂量分别为: 0~2 个月婴儿 1.5 mg kg<sup>-1</sup>, q12 h; 2~12 个月婴儿 1 mg kg<sup>-1</sup>, q12 h。均监测抗 Xa 为 0.5~1.0 U mL<sup>-1</sup>, 来调整依诺肝素剂量。在平均 23 d 的抗凝治疗后, 治疗成功率高达 91%, 仅有 1 例发生非致命性出血。一篇儿童导管相关性动脉血栓形成 (catheter associated arterial thrombosis, CAT) 的系统性评价提到<sup>[58]</sup>, 在纳入的 22 项研究中, 抗血栓治疗方案包括单独或联合溶栓 (71%, 95%CI: 47~91)、肝素 (70%, 95%CI: 41~94) 和取栓 (46%, 95%CI: 10~95), CAT 完全消除率为 82% (95%CI: 65~96)。该研究还对纳入的 3 项有关下肢留置导管的研究进行了分析, 发现均采用持续静脉输注 UFH 方式预防血栓, 对于已经形成股动脉血栓的患儿, 抗凝治疗后在 29 d 内完全消除率为 86%, 且无长期并发症。

ACCP 第九版新生儿和儿童抗血栓治疗指南<sup>[21]</sup>推荐: 对于患有急性股动脉血栓形成的新生儿和儿童, 与阿司匹林或不治疗 (1B 级) 或 LMWH 治疗 (2C 级) 相比, 推荐治疗剂量静脉注射的 UFH 作为初始治疗, 随后转换为 LMWH, 或继续使用 UFH, 完成 5~7 d 抗凝治疗, 而不是更短或更长时间 (2C 级)。对于出现肢端威胁或器官威胁 (通过近心端延伸) 的股动脉血栓形成的新生儿和儿童, 如果对初始的 UFH 治疗没有反应, 并且没有已知的禁忌证, 建议进行溶栓治疗 (1C 级)。如果存在溶栓治疗禁忌证且器官或肢体即将死亡, 与单独的 UFH 治疗相比, 建议进行手术干预 (1C 级)。

**推荐意见 3:** (1) 对于患有急性股动脉血栓形成的新生儿和儿童, 推荐初始治疗使用静脉治疗剂量的 UFH, 之后可以谨慎序贯为 LMWH 或继续使用 UFH, 完成 5~7 d 的抗凝治疗疗程 (推荐强度及证据质量: 2C)。(2) 患儿在初始 UFH 抗凝治疗时, 如果血栓发生近端延展威胁到肢端或器官, 在没有已知禁忌证的情况下, 可以谨慎进行溶栓治疗, 建议首选阿替普酶 (推荐强度及证据质量: 2C)。

**2.4 儿童缺血性脑卒中的防治意见** 儿童急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是一种罕见且复杂的疾病, 在发达国家, 儿童脑卒中年发病率为 (3~25) /10 万, AIS 在婴儿阶段和 <5 岁儿童的发病率最高<sup>[59-61]</sup>。其发生通常与多种因素相关, 如动脉疾病 (如颅内动脉硬化或动脉炎)、心血管疾病 (尤其是先天性心脏病)、血液病 (如镰状细胞病或凝血异常) 等因素。由于儿童缺血性脑卒中的多种病因, 因此需要进行全面的医学评估来确定病因并制定治疗计划<sup>[62, 63]</sup>。AMLIE-LEFOND 等<sup>[64]</sup>在 2020 年的一项回顾性研究小儿脑卒中溶栓试验中收集了 16 例接受静脉 rt-PA 治疗的缺血性脑卒中儿童数据, 结果提示 AIS 患儿发病 4.5 h 内接受静脉注射 rt-PA 后, 症状性颅内出血总体风险较低。美国约 2% AIS 儿童接受了 rt-PA 治疗<sup>[65]</sup>, 目前溶栓治疗主要用于年龄 ≥2 岁患儿, <2 岁儿童静脉注射 rt-PA 的安全性和有效性尚不清楚<sup>[66]</sup>。MASTRANGELO M 等<sup>[67]</sup>在一项关于儿童 AIS 的综述中指出: 下述 4 条标准均满足的儿童可以使用阿替普酶, 剂量为 0.9 mg kg<sup>-1</sup> (最大 90 mg), 前 5 min 内推注 10%, 余下 90% 在 1 h 内静脉注射: ① 已知症状发作 4.5 h 内; ② >2 岁; ③ 急性局灶性神经功能缺损且美国国立卫生研究院儿童脑卒中量表评分 ≥6 分, 且 ≤24 分; ④ 无禁忌证。上述 4 条标准中, 有任意一条不满足时, 不能使用 rt-PA 进行溶栓, 建议给予患儿阿司匹林, 具体的用药方案为: 前 14 d, 5 mg kg<sup>-1</sup>, 24 h 最大 300 mg; 14 d 后, 1

mg kg<sup>-1</sup>, 24 h 内最多 75 mg。

目前, AIS 急性期治疗和慢性期二级预防的主要治疗是抗栓治疗。抗栓治疗包括抗血小板(代表药物阿司匹林)和抗凝药物(UFH、LMWH、华法林)。一项非随机前瞻性研究比较了 LMWH 和阿司匹林在儿童 AIS 二级预防中的作用,发现两者在预防复发方面均表现出优势。回顾性研究显示,儿科 AIS 中抗凝治疗的显著出血事件罕见,但仍须考虑急性期缺血性脑出血转化的风险<sup>[68]</sup>。

美国心脏协会建议颅外夹层和心源性卒中中使用抗凝药物,而阿司匹林推荐用于特发性卒中<sup>[69]</sup>。AIS 患儿急性期应用抗凝药物尚缺少 RCT 研究,推荐在完成诊断性评估之前,对于 AIS 患儿初始治疗可使用 UFH 或 LMWH 或阿司匹林。ACCP 第九版新生儿和儿童的抗血栓治疗指南<sup>[21]</sup>推荐,对非镰刀细胞病相关的小儿脑卒中,初始予抗凝治疗或阿司匹林 1~5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 直到排除头颈动脉剥离或心源性栓子,之后继续小剂量阿司匹林维持治疗(2A)。婴儿和儿童卒中管理科学声明<sup>[69]</sup>、ACCP 第八版新生儿和儿童抗血栓治疗指南<sup>[70]</sup>、中风和神经血管疾病调查和管理指南<sup>[71]</sup>均推荐头颈动脉剥离或心脏栓塞性脑卒中应考虑抗凝治疗(3~6 个月 LMWH 或华法林),但并不推荐抗凝治疗用于烟雾病或烟雾综合征的患儿,因有引起自发性脑内出血的危险。儿童应用 UFH 时,应监测抗 Xa 水平在 0.35~0.7 U mL<sup>-1</sup><sup>[21]</sup>。

**推荐意见 4:** (1) 建议在急性缺血性脑卒中症状发作 4.5 h 内进行溶栓治疗,溶栓药物推荐阿替普酶(推荐强度及证据质量:2D)。(2) 不符合溶栓治疗的儿童,初始予 UFH 或 LMWH 或阿司匹林,直到排除头颈动脉剥离或心源性血栓,之后继续阿司匹林 1~5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 维持治疗。而确诊头颈动脉剥离或心源性缺血性脑卒中的儿童应选择抗凝治疗,药物可选择 UFH、LMWH 和华法林(推荐强度及证据质量:2C)。

**2.5 儿童外周动脉置管血栓的防治意见** 新生儿和儿童外周动脉血栓形成主要与动脉穿刺或导管相关,持续部分或完全动脉闭塞可能出现腿部发育迟缓<sup>[21]</sup>。目前关于新生儿和儿童外周动脉置管相关性血栓防治国际共识是基于观察研究和(或)质量有限的临床试验和(或)证据级别非常有限的专家意见。

一项针对新生儿和儿童导管相关动脉血栓纳入 22 篇文献的系统综述<sup>[58]</sup>的治疗中提到,UFH 是最常用的抗凝药物(单独或联合使用)。一项回顾性研究<sup>[72]</sup>提到外周导管相关性血栓的发生率为 52%,并对发生外周 CAT 治疗方案进行了分组比较,即单独使用肝素类药物组(UFH/LMWH) 41 例,肝素类药物(UFH/LMWH)联合阿司匹林组 81 例,肝素类药物(UFH/LMWH)联合 VKA 组 2 例,单独阿司匹林组 2 例,单独 VKA 组 1 例,通过测定抗 Xa 水平调整肝素类药物给药剂量(UFH 抗 Xa 水平为 0.35~0.5 U·mL<sup>-1</sup>, LMWH 抗 Xa 水平为 0.5~1.0 U·mL<sup>-1</sup>),结果显示从肝素类药物到阿司匹林的转换并没有提高患儿的血栓治愈率,推荐肝素类药物特别是 LMWH 是治疗儿童无危及生命的动脉导管相关血栓一种有效的抗凝选择,并建议患儿可接受长达 4 周的抗凝治疗。CLAY 等<sup>[73]</sup>对 99 例接受 UFH 或 LMWH 治疗导管相关动脉血栓的婴儿进行单中心回顾性分析,其中 51 例(51.5%)继发于留置动脉导管,3 例患儿(5.9%)出现血栓进展,31 例患儿(60.7%)血栓完全消退。结果强调在出血风险低且没有手术干预计划的患儿中,LMWH 是治疗 CAT 的良好初始选择。一项针对 32 例 0~12 个月大的婴儿接受依诺肝素治疗 CAT 的队列研究<sup>[57]</sup>,提到依诺肝素对于治疗先天性心脏病合并 CAT 是安全有效的,是 UFH 有效替代方案,对持续血栓形成的患儿,将依诺肝素为调整阿司匹林抗血小板治疗。32 例患儿中有 29 例(91%)动脉血栓完全消退,包括 21 例<1 个月龄婴儿中的 20 例(95%)和 11 例 1~12 个月龄婴儿中的 9 例(82%),而出血发生率约 3%。由于缺乏关于最佳治疗时间的循证建议,1 个月以下婴儿依诺肝素治疗的中位持续时间为 12 d(范围 3~93 d, 95%CI: 10.03~27.01),1~12 个月龄婴儿依诺肝素治疗的中位持续时间为 16 d(范围 4~91 d; 95%CI: 9.10~51.44)。

ACCP 第九版新生儿和儿童的抗血栓治疗指南<sup>[21]</sup>推荐对于使用外周动脉置管的新生儿和儿童，予以 UFH  $0.5 \text{ U}\cdot\text{h}^{-1}$  的速度持续输注预防相关血栓（1A），对于合并外周动脉导管相关性血栓的新生儿和儿童，建议立即拔除导管（2B），症状性外周动脉导管相关性血栓的新生儿和儿童，建议采用 UFH 抗凝治疗（2C）

**推荐意见 5：**（1）对于使用外周动脉置管的新生儿和儿童，通过动态评估存在高血栓风险，建议使用 UFH  $0.5 \text{ U}\cdot\text{h}^{-1}$  的速度持续输注预防相关血栓（推荐强度及证据质量：1A）。（2）对于合并外周动脉导管相关性血栓的新生儿和儿童，建议立即拔除导管（推荐强度及证据质量：2B）。（3）症状性外周动脉导管相关性血栓的新生儿和儿童，建议采用 UFH（抗 Xa 因子水平  $0.35\sim 0.5 \text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$ ）或 LMWH（抗 Xa 水平为  $0.5\sim 1.0 \text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$ ）抗凝治疗（推荐强度及证据质量：2C）。

**2.6 儿童肺动脉下室间隔置术血栓的防治意见** 肺动脉下室间隔置术（Fontan 手术）或改良手术是大多数先天性单室心脏病变的姑息性手术治疗手段<sup>[74]</sup>，将其血液从下腔静脉和上腔静脉转移到肺动脉。术后血栓形成的发生率  $3\%\sim 16\%$ <sup>[75]</sup>，血栓栓塞是早晚期发病及死亡的主要原因。血栓栓塞通常在 Fontan 手术后数月甚至数年后出现，目前还没有确定的诱发因素，尽管进行了积极的治疗，Fontan 手术后的血栓栓塞死亡率很高，故预防血栓栓塞很重要。

2011 年，一项多中心随机对照临床试验<sup>[76]</sup>分析儿童 Fontan 手术后的初级预防性抗栓方案。111 例患儿随机分为阿司匹林组（57 例， $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，无肝素）或肝素/华法林组（54 例，初始 24 h 使用肝素，后改为华法林，目标 INR： $2.0\sim 3.0$ ），抗栓预防用药 2 年。结果发现在有效性方面，Fontan 手术后 2 年总体血栓发生率高达 19%，两组血栓形成累积风险持续存在，无显著差异（肝素/华法林组 2 年血栓事件发生率 24%，阿司匹林组 2 年血栓事件发生率 14%， $\text{HR}=1.35$ ，95%CI： $0.62\sim 3.00$ ， $P=0.45$ ）；安全性方面，共出现 2 例与血栓无关的死亡病例，两组各出现大出血病例 1 例，肝素/华法林组轻微出血率显著高于阿司匹林组（ $P=0.03$ ），其余出血事件无显著性差异。2013 年一项研究对上述 RCT<sup>[76]</sup>数据进行二次分析<sup>[77]</sup>，以确定上述儿童血栓形成的危险因素，结果显示，在纳入研究后的 2.5 年，儿童静脉血栓发生率高达 69%，多元回归分析结果显示，相比 INR 不达标的患者，持续达到 INR 目标范围（INR 目标范围  $2\sim 3$ ）或接受阿司匹林治疗的患者的血栓风险更低（ $\text{HR}=3.53$ ，95%CI： $1.35\sim 9.20$ ， $P=0.01$ ），表明华法林治疗的患儿维持 INR 达标对预防血栓至关重要。

2013 年，一项队列研究<sup>[78]</sup>对波士顿儿童医院接受 Fontan 手术的 210 例患者（接受手术时中位年龄 8.5 岁）进行分析以评估和比较预防性阿司匹林和华法林对血栓栓塞事件的影响。其中 50% 患者未接受血栓预防治疗，多元回归分析显示，与服用华法林或阿司匹林相比，未接受华法林或阿司匹林治疗与血栓栓塞事件发生显著相关（ $\text{HR}=8.5$ ，95%CI： $3.6\sim 19.9$ ， $P<0.001$ ），而阿司匹林和华法林之间无显著差异（ $P=0.768$ ）。总之，预防性使用阿司匹林或华法林与 Fontan 手术后血栓栓塞事件发生率显著降低相关，两种治疗之间现有证据无统计学差异。

2019 年 1 项随机、多中心对照试验（UNIVERSE 试验）<sup>[79]</sup>评估了利伐沙班与阿司匹林对 Fontan 手术后儿童血栓预防的安全性和有效性。该研究分为 A、B 两部分，其中在 A 部分为纳入 12 例的单臂研究，对利伐沙班的药动学、药效学、安全性和耐受性进行了评估，以验证所选的儿科剂量。B 部分纳入 100 例患儿以 2:1 随机分配到利伐沙班组（混悬液，按体质量个体化给药，与成人  $10 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$  剂量下的曲线下面积 24 h 相当）和阿司匹林组（ $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，qd），研究期为 12 个月，评估了利伐沙班与阿司匹林对 Fontan 手术后儿童血栓预防的安全性和有效性。B 部分结果显示，安全性方面，利伐沙班组中，1 例（2%）服用利伐沙班的患儿发生了大出血（需输血的鼻出血），4 例（6%）出现临床相关非大出血，21 例（33%）出现轻微出血；阿司匹林组中，3 例（9%）出现临床相关的非大出血，12 例

(35%) 出现轻微出血。有效性方面, 利伐沙班组 1 例 (2%) 患儿发生了 PTE; 阿司匹林组, 1 例 (3%) 患儿发生缺血性卒中、2 例 (6%) 患儿发生静脉血栓形成。总之, 相比阿司匹林, 利伐沙班用于 Fontan 术后血栓预防中, 安全性与阿司匹林组相似, 有效性方面如血栓事件似乎比阿司匹林更少, 但无统计学差异 ( $P=0.095$ )<sup>[80]</sup>。目前 FDA 已批准利伐沙班用于≥2 岁先天性心脏病患儿 Fontan 术后血栓预防<sup>[32, 81]</sup>。

2020 年, 一项多中心横断面研究<sup>[82]</sup>分析了阿司匹林和华法林对儿童 Fontan 术后患者远期预后的影响, 结果显示, 脑血管损伤包括卒中 (39%) 和微量出血 (96%) 是 Fontan 手术后常见的并发症, 华法林在用药过程中往往与骨骼健康下降和出血增加有关, 华法林和阿司匹林间生活质量评分无明显差异[华法林 (63.5±18.5), 阿司匹林 (65.8±16.7),  $P=0.564$ ]。因此, 与阿司匹林相比, 考虑到 INR 的达标率和不良事件的问题, 阿司匹林作为主要的长期血栓预防药物可能更佳。

**推荐意见 6:** 对于肺动脉下室旷置术 (Fontan 手术) 后的儿童, 指南建议阿司匹林、华法林或利伐沙班预防血栓形成 (推荐强度及证据质量: 1B)。

**2.7 儿童心室辅助装置血栓的防治意见** 心室辅助装置 (ventricular assist device, VAD) 作为移植或心脏恢复的桥梁, 针对儿童人群常用于先天性或获得性心功能不全相关疾病。VAD 血栓的形成会导致装置功能受损、手术并发症增加和心脏不稳定性增加等问题。儿童应用 VAD 发生血栓栓塞事件的概率 9%~30%<sup>[83]</sup>。

目前还没有高质量临床研究来评估 VAD 儿童接受抗凝方案或抗血小板方案的安全性和有效性, 且无标准化的抗血栓治疗方案。然而, 考虑 VAD 电路闭塞或栓塞性并发症的灾难性后果, 抗凝和 (或) 抗血小板用药似乎比不用药更可取。2018 年一项文献综述<sup>[84]</sup>总结了儿童 VAD 患者抗血栓治疗相关的证据, 共纳入 27 项研究, 共 558 例 VAD 置入患儿, 研究中涉及的器械主要为 Berlin Heart EXCOR (87%) 和 Thoratec (7.5%)。结果显示, 术后短期抗凝药物主要为 UFH, 开始抗凝治疗的时间存在较大差异, 其中 10 篇研究于置入术后≥24 h 开始抗凝; 阿司匹林联合双嘧达莫是最常见的抗血小板治疗方案; 长期抗凝方案为 UFH 或 LMWH 或华法林。

随着时间的推移, 置入 EXCOR 心室辅助装置儿童抗栓方案已经发生了变化, 趋向于更积极的抗栓治疗。2018 年一项多中心调查分析了欧洲接受 EXCOR 心室辅助装置儿童抗血栓实践现状结果显示, 在接受调查的 18 家医院中, 9 家医院报告在术后 6~20 h 内早期开始使用 UFH; 11 家医院将阿司匹林作为第一种抗血小板药物, 9 家医院将氯吡格雷作为第二种抗血小板药物; 10 家医院使用华法林 INR 目标范围为 2.5~3.5, 5 家医院采用更高的 INR 目标范围, INR 上限高达 4.5<sup>[85]</sup>。考虑到国内儿童无相关研究证据, 指南建议华法林使用期间 INR 目标范围仍然定义在 2~3。

2020 年一项多中心回顾性研究<sup>[86]</sup>对在体外 VAD (包括搏动血流和连续血流 VAD) 支持下接受直接凝血酶抑制剂 (比伐芦定或阿加曲班) 治疗的 43 例患儿 (年龄<19 岁) 进行分析, 结果显示患儿总移植存活率、大出血、卒中发生率分别为 88%, 16%及 12%。这是儿科 VAD 支持中使用直接凝血酶抑制剂抗凝治疗最大的多中心回顾性研究, 与其他文献报道中儿科 VAD 支持中使用其他抗凝药物相比, 该研究中大出血和中风事件的发生率较低。2023 年一项单中心回顾性队列研究<sup>[87]</sup>分析了 Berlin Heart EXCOR 心室辅助装置支持的儿童使用肝素和比伐芦定抗凝的结局, 结果显示, 与 UFH 相比, 比伐芦定表现出更高的抗凝稳定性; 比伐芦定组 (APTT) 较 UFH 组 (抗 Xa) 更早达到治疗性抗凝作用 (中位数分别为 5.7 和 69.5 h,  $P<0.001$ ); 比伐芦定组治疗范围内时间高于 UFH 组 [52% (APTT) vs. 24% (APTT),  $P<0.001$ ; 52% (APTT) vs. 38% (抗 Xa),  $P=0.003$ ]。尽管在次要结局存在一些差异, 但两组的主要出血、继发于显著血栓负荷的泵更换和卒中发生率相似。

**推荐意见 7:** 对于置入心室辅助装置 (VAD) 的儿童建议在置入后 8~48 h 开始使用

UFH, 对 UFH 存在禁忌的儿童可选择比伐芦定或阿加曲班进行替代抗凝方案用于术后短期血栓预防。一旦临床评估血流动力学稳定, 可从胃肠外抗凝药物桥接 VKA (INR 目标范围 2~3) 或不桥接继续使用, 直到心脏移植或去除 VAD。VAD 术后抗血小板药物预防血栓作为可选择方案, 可在 VAD 置入后 72 小时内开始给予阿司匹林 (推荐强度及证据质量: 1C)。

**2.8 儿童改良 Blalock-Taussig 分流术血栓的防治意见** 单心室是一种先天性心脏缺陷, 由于怀孕前 8 周胎儿心脏发育异常而发生。患儿出生后的前几年需要进行一系列手术, 这些手术将会改变血液的流向, 从而使血液增加足够的氧气以满足需要。手术包括以下几种: 改良 Blalock-Taussig 分流术 (modified Blalock-Taussig shunts, MBTS)、Glenn 术、Fontan 术。第一次手术是 Blalock-Taussig 分流术 (B-T 分流术), 是一种用于增强肺动脉血流量的姑息性手术<sup>[88]</sup>。MBTS 患儿的血栓形成发生率为 0%~40%, 总死亡率从 4.5%~31.3% 不等<sup>[89]</sup>。

2013 年 WESSEL 等<sup>[90]</sup>进行的一项多中心、双盲、随机试验 (CLARINET 试验) 纳入 906 例接受体肺动脉分流术 (包括 MBTS、右心室至肺分流术、中央分流术或动脉导管支架等) 的婴儿, 干预方案为常规治疗 (使用/不使用阿司匹林) 的基础上联合 0.2 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量的氯吡格雷, 主要复合终点是 120 日龄内发生的死亡、心脏移植、分流管血栓形成、考虑是血栓性质的事件而进行心脏手术。最终纳入试验组为 467 例, 安慰剂组 439 例, 两组揭盲后提示 88% 患者同时合并使用阿司匹林。两组的主要复合终点无显著差异 (19.1% vs. 20.5%), 氯吡格雷治疗在任何亚组中均无显著获益, 且两组之间的出血发生率相似。结论提示体-肺动脉分流术后的婴儿大多数接受阿司匹林治疗, 联合氯吡格雷治疗并未降低任何原因导致的死亡率或分流相关发病率。2016 年 AGARWAL 等<sup>[89]</sup>发表的一项系统评价纳入了 15 项队列研究的 1 499 例患儿, 其中大多数为 MBTS 患者。该项系统评价结论提示, 虽然术后进行血栓预防似乎是最佳策略, 但长期使用阿司匹林是否最为有效仍然存在争议。目前的研究结果缺乏血栓预防策略的金标准, 未来需要更加一致的结论。

回顾性研究<sup>[91-93]</sup>表明, 基于体重的标准阿司匹林给药可能造成患儿术后血小板抑制程度不足。为评估使用大剂量阿司匹林是否可以减少 MBTS 后分流相关的不良事件, SHAH 等进行的一项单中心回顾性队列研究中, 纳入了 34 例在重症加强护理病房 (intensive care unit, ICU) 接受 MBTS 并接受阿司匹林治疗的 1 岁以下婴儿。研究者将阿司匹林治疗组定义为标准剂量 ( $\geq 7$  mg·kg<sup>-1</sup>, qd) 和基于初始剂量的高剂量 ( $\geq 8$  mg·kg<sup>-1</sup>, qd)。结果显示两组患儿在分流干预、分流管血栓形成和死亡率方面无显著性差异。在多元 logistic 回归分析中, 单心室形态 (OR=5.2, 95%CI: 1.2~23, P=0.03) 和术后红细胞输注 $\geq 24$  h (OR=15, CI: 3~71, P<0.01) 与分流相关不良事件相关。提示大剂量阿司匹林可能不足以减少 MBTS 术后婴儿分流相关不良事件, 未来需要真实世界研究来确定婴儿 MBTS 后阿司匹林的适宜剂量<sup>[94]</sup>。

ACCP 第九版新生儿和儿童的抗血栓治疗指南<sup>[21]</sup>建议, MBTS 的新生儿和儿童术中采用 UFH 预防 (2C 级)。对于 MBTS 术后的新生儿和儿童, 与长期使用 LMWH 或 VKA 相比, 建议采用阿司匹林或不进行抗栓预防 (2C)。《先天性心脏病外科治疗中国专家共识: 单心室生理矫治系列手术》<sup>[95]</sup>提出, 为防止 B-T 分流术后血栓形成, 建议术后口服 3~5 mg·(kg·d)<sup>-1</sup> 阿司匹林 (1B)。

**推荐意见 8:** (1) 改良 Blalock-Taussig 分流术的新生儿和儿童术中可采用 UFH 预防 (推荐强度及证据质量: 1C)。(2) 改良 Blalock-Taussig 分流术后的新生儿和儿童, 可使用阿司匹林 3~5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 抗栓预防 (推荐强度及证据质量: 1B)。

**2.9 儿童置入人工心脏瓣膜血栓的防治意见** 心脏瓣膜病的儿童当瓣膜不可手术修复时, 可以通过植入人工心脏瓣膜改善患儿的预后, 目前心脏瓣膜主要分为生物瓣和机械瓣。机

械瓣膜置换术后，患儿需要终身服用抗凝药物，预防瓣膜血栓的形成<sup>[96]</sup>。

目前还没有高质量的临床研究来为制定儿童瓣膜置换术后的抗栓方案提供依据。儿童研究通常由回顾性病例系列组成，包括少数婴儿和儿童心脏机械瓣膜术后，使用抗血小板药物或 VKA 或不抗凝，研究的结局事件包括瓣膜血栓形成、卒中、出血和死亡。2008 年一项国内回顾性研究<sup>[97]</sup>，纳入 146 例小儿心脏瓣膜置换患者，所有患儿术后第 2 天开始服用华法林。将患儿凝血酶原时间调整至约 20 s，INR 调整至 1.4~2.0。抗凝治疗随访期间，有 8 例患者曾一度出现牙龈出血、鼻衄、皮肤等一般性出血，经调整华法林剂量后好转，未发生内脏出血等严重并发症。目前对于儿童心脏瓣膜置换术后华法林的启动时机以及 INR 监测范围没有统一的标准，临床医师可参照成人相关的指南和建议、儿童相关研究，根据患儿实际情况，评估患儿血栓形成和出血的风险，定制个体化的抗凝方案。儿童长期使用肝素是否可以有效的预防心脏瓣膜置换术后血栓的形成，未见相关文献的报告。因此指南建议对于使用华法林不能耐受的儿童，在告知其风险以后，可以谨慎使用肝素类制剂预防心脏瓣膜置换术后血栓的形成。ACCP 第九版新生儿和儿童的抗血栓治疗指南<sup>[21]</sup>，对于植入生物或机械人工心脏瓣膜的儿童，建议临床医生参考成人心脏瓣膜置换术抗凝相关的指南和建议。

目前缺乏大型的研究来证实抗血小板药物对于儿童心脏瓣膜置换术后预防血栓形成的有效性。据报道<sup>[98]</sup>，在接受阿司匹林和双嘧达莫抗栓治疗的儿童中，机械瓣膜血栓发生率每位患儿每年高达 68%，因此不建议使用抗板药物预防血栓。

2021 年，报告了一例 11 岁有二尖瓣置换术史儿童出现低热、呼吸困难和多次咯血发作 2 d 的病例。超声心动图评估显示可能的人工瓣膜血栓形成，后经透视证实。患儿接受了低剂量替奈普酶 7.5 mg (0.25 mg·kg<sup>-1</sup>) 输注溶栓。溶栓后，患儿的症状有所改善，瓣膜活动度恢复，咯血消退<sup>[99]</sup>。另外在一篇综述<sup>[100]</sup>中也提到，在 32 例 <18 岁有人工瓣膜血栓形成的患者中，其中 31 例接受溶栓剂治疗，总体成功率为 87% (27/31)。也有回顾性分析<sup>[101]</sup>表明：输注阿替普酶 (0.1~0.3 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>) 溶栓可成功缓解儿科人群人工二尖瓣血栓形成，无大出血并发症。

**推荐意见 9：**（1）对于置入人工机械瓣膜的儿童，建议使用华法林终身抗凝，目前对于儿童心脏瓣膜置换术后华法林的启动时机以及 INR 监测范围没有统一的标准，临床经验性 INR 目标范围为 1.8~2.5，建议根据儿童实际情况，评估患儿血栓形成和出血的风险，定制个体化的抗凝方案（推荐强度及证据质量：2C）。（2）对于使用华法林不能耐受的儿童，在告知其风险以后，可以谨慎使用 UFH 或 LMWH 预防心脏瓣膜置换术后血栓的形成（推荐强度及证据质量：2C）。（3）对于置入人工机械瓣膜的儿童，有证据表明瓣膜血栓形成，可以考虑溶栓治疗，推荐阿替普酶、替奈普酶。（推荐强度及证据质量：2C）。

**2.10 儿童心导管术血栓的防治意见** 近二十年来，心导管检查在儿科取得显著进展，从一种初级诊断工具发展为一种治疗先天性心脏病儿童的初级治疗方式。血管并发症，特别是动脉血栓形成，是最常见的心导管术后不良事件之一。接受心导管检查的儿童血栓发生率为 0.1%~0.2%<sup>[102, 103]</sup>。儿童心导管术后应常规使用 UFH 抗凝，除非有特殊的禁忌证<sup>[104]</sup>。

BULBUL 等<sup>[105]</sup>开展一项单中心研究，评估更高剂量的肝素是否会降低体质量≤10 kg 心导管术后患儿的动脉血栓发生率。60 例患儿采用双盲随机的方式，分别给予 100 U·kg<sup>-1</sup> 肝素（A 组）或 150 U·kg<sup>-1</sup> 肝素（B 组），给予肝素 20 min 后，A 组的平均 ACT 明显低于 B 组（199 s vs. 251 s）。60 例患者中只有 3 例（5%，均在 B 组）需要治疗动脉血栓。该研究表明：给予 100 U·kg<sup>-1</sup> 或更高剂量的肝素且 ACT 达到 200 s 是相对安全的，不需要通过提高肝素剂量降低心导管术后患儿的动脉血栓发生率。

2011 年，一项单中心双盲 RCT<sup>[106, 107]</sup>通过临床评估和超声客观评估 2 组患儿在心导管

插入术期间血栓形成事件和出血的发生率。该研究共纳入患儿 227 例，血栓栓塞总发生率 4.6%，出血发生率 6.6%，动脉血栓形成仅发生于 <12 月的婴儿。高剂量（ $100 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）和低剂量 UFH（ $50 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）在血栓栓塞（5% vs. 3%；RR=1.5, 95%CI: 0.3~9）和出血（7% vs. 12%，RR=0.6, 95%CI: 0.2~2）中没有差异。该研究得出结论，儿童心导管术中血栓栓塞和出血的发生率较低，婴儿患动脉血栓的风险特别高。低剂量 UFH 就足以用于心导管术期间的血栓预防，因此在预防心导管术相关血栓方面，高剂量 UFH 并不优于低剂量 UFH。

2015 年，一项队列 RCT（HEARTCAT 研究）<sup>[108]</sup>，比较儿童心导管插入术期间高剂量（ $100 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）与低剂量 UFH（ $50 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）的疗效。在给药前后，分别于 30、60 和 90 min 抽取血样，监测儿童 UFH 疗效的最佳参数，通过抗 Xa、APTT 和 ACT 评估 UFH 剂量与其抗凝作用的关系、影响 UFH 效果的其他因素、以及 UFH 疗效与临床预后的关系。该研究纳入 149 例患儿的 242 份样本。最终该研究表明抗 Xa、APTT 和 ACT 在 UFH 不同剂量之间均表现出良好的区别，回归模型显示 UFH 疗效由 UFH 剂量、年龄、基线抗 Xa、基线 APTT 和基线 ACT 水平来决定。与年龄较大的儿童相比，12 月以下的婴儿的 UFH 效应较低，低剂量的 UFH 比高剂量的 UFH 更明显，该研究证实年龄对 UFH 效应的影响呈剂量依赖性。

2020 年，一项加拿大的回顾性病例对照研究<sup>[109]</sup>，评估低剂量肝素（ $<100 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）与高剂量肝素（ $\geq 100 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）在开始心导管术（即立即动脉穿刺）时静脉注射，加或不加肝素维持剂量的应用，以预防儿童术后动脉血栓形成。总共包括两项研究，共 492 例参与者。该研究表明高剂量与低剂量肝素组的动脉血栓发生率无显著差异（RR 低剂量 vs. 高剂量 1.06, 95%CI: 0.58~1.92；RD 低剂量 vs. 高剂量 0.005, 95%CI: -0.04~0.05）；高剂量与低剂量 UFH 组的大出血事件发生率无显著差异，（低剂量 vs. 高剂量 RR=2.96, 大出血事件 95%CI: 0.12~71.34；高剂量与低剂量肝素组的 DVT 的发生率无显著差异，（低剂量 vs. 高剂量 RR=0.34, 95%CI: 0.01~8.28）。该研究由于目前证据的局限性，纳入的研究数量较少，且缺乏在一项研究中报道的细节，无法确定 UFH 不同给药方案对儿童心导管术中血管血栓形成的影响，还需进一步随机临床试验。

总结以上研究，预防儿童心导管相关血栓方面，高剂量肝素并不优于低剂量肝素，UFH 使用时需保持 ACT>200 s，12 个月以下的婴儿心导管术后动脉血栓的风险更高。但目前依然缺乏新生儿和儿童心导管术后血栓防治的药物抗栓方案的高质量证据，需进一步研究。

目前国内外相关指南推荐如下：ACCP 第九版新生儿和儿童的抗血栓治疗指南<sup>[21]</sup>，推荐通过动脉行心导管术的新生儿和儿童，静脉注射 UFH 预防血栓，而不是无预防（1A）或阿司匹林（1B），建议使用  $100 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$  肝素，而不是  $50 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$  肝素（1B）。对于延长的手术，建议增加肝素剂量（2B）。2013 年美国心脏协会关于预防和治疗儿童和先天性心脏病血栓形成的科学声明<sup>[110]</sup>：通过动脉行心导管术的新生儿和儿童的血栓预防，推荐静脉注射  $100 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$  UFH（单次最大剂量不超过 5 000 U）开始程序性抗凝（1B）；不推荐单独使用阿司匹林进行程序性的血栓预防（3B）；儿童心导管术期间的抗凝监测，建议在给药 1 h 后监测 ACT，对于更长时间的手术建议每 30 min 监测一次 ACT。若 ACT 不达标，应额外给予  $50\sim 100 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$  肝素以保持 ACT>200 s（1C）。2021 年中国静脉血栓栓塞症防治抗凝药物的选用与药学监护指南<sup>[111]</sup>推荐，心导管检查儿童，建议给予 UFH 或阿司匹林预防（2C）。

**推荐意见 10：**通过动脉行心导管术的新生儿和儿童的血栓预防，建议静脉注射  $50\sim 100 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$  的 UFH（单次最大剂量不超过 5 000 U）开始程序性抗凝，而不是无预防或阿司匹林。导管术期间的抗凝监测，建议在 UFH 给药 1 h 后监测活化凝血时间（ACT），保持 ACT>200 s。12 个月龄以下的婴儿心导管术后动脉血栓的发生率更高，注意密切监测（推

荐强度及证据质量：1C）。

**2.11 儿童心腔血栓的防治意见** 右心房血栓形成（right atrial thrombosis, RAT）是婴儿和儿童留置 CVC 的常见并发症，有研究表明，91% 儿科 RAT 病例与 CVC 有关<sup>[112-114]</sup>。婴儿和儿童 RAT 相关研究主要来自回顾性病例，多数为病例个案报道，文献报道的治疗方法主要包括手术取栓、药物溶栓、抗凝治疗或单纯观察等。抗凝治疗是最常用的方法之一，使用的抗凝药物主要有 UFH、LMWH、华法林、比伐芦定、阿加曲班、利伐沙班、达比加群<sup>[114-134]</sup>。其结局指标为血栓变化或不良结局结果。目前还没有高质量的研究来评估儿童 RAT 接受抗凝或抗血小板药物治疗的安全性和有效性，也没有标准化的抗血栓治疗方案。

2020 年一项回顾性单中心队列研究<sup>[116]</sup>比较了 RAT 的患者（2 d~20 岁）抗凝治疗和不抗凝的结果，抗凝治疗 27 例，最常用的药物是依诺肝素、UFH、阿司匹林、比伐芦定、华法林，未治疗组 29 例，结果治疗组中有 14 例出现不良结果相关的合并症，6 例死亡，而未治疗组仅 4 例出现不良结果相关合并症，死亡 2 例，而且抗凝组血栓进展更频繁。对于低风险的 RAT 患者，应评估是否可以不进行抗凝治疗。

2021 年一项回顾性多中心研究<sup>[119]</sup>评估北欧和波罗地海国家使用北欧儿科血液病学会和肿瘤学淋巴细胞白血病 2008 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病后，常规超声心动图检测到的无症状右心房血栓的发生率、治疗和结果。406 例患者中有 11 例出现无症状性右心房血栓，其中 7 例患者的 CVC 在超声心动图检查前被移除，留置 CVC 的 3 例患者接受抗凝（LMWH）治疗，1 例患者未用抗凝药，结果所有血栓形成均未影响心功能，随访时均未出现进展迹象，也未出现自发性或治疗相关的消退。

**推荐意见 11：**对于儿童右心房血栓，抗栓方案可根据患儿的具体情况选择使用 UFH、LMWH 和口服抗凝药，若存在血小板功能低下、血小板计数低或肝素诱导性血小板减少症的儿童，也可谨慎选择比伐芦定、阿加曲班、磺达肝癸钠（推荐强度及证据质量：2D）。

**2.12 儿童心肌病相关血栓的防治意见** 2014 年一项对 83 例扩张性心肌病患儿的回顾性研究<sup>[135]</sup>，研究抗凝剂治疗低左心室收缩射血分数患者的疗效，在 LVEF>30% 且未进行抗凝治疗的患者中发现血栓形成，提出考虑在 LVEF>30% 的患者中，应在诊断时开始预防性抗凝治疗，并且需要对预防性使用抗凝剂进行多中心前瞻性研究。

2023 年中国专家就儿童心衰过程中凝血功能改变及抗凝治疗做了介绍，心肌病作为儿童心衰的重要病因之一，大部分心肌病都合并有收缩性或舒张性心衰，血栓形成和栓塞事件的风险较正常人升高<sup>[136]</sup>。2020 年中国儿童心衰诊断和治疗建议<sup>[137]</sup>，慢性心衰患儿如伴有心腔内血栓，或伴有心房颤动或心房扑动，或有血栓史或栓塞事件，或严重收缩功能下降[LVEF<25% 或左室短轴缩短率（Left ventricular fractional shortening, LVFS）<15%]可给予华法林或 LMWH 抗凝；对 25%<LVEF<35%，尤其伴有心肌致密化不全的慢性心衰患儿可给予小剂量阿司匹林。但不同病因引起的心衰可能存在不同的病理生理机制相对应的抗凝治疗指征可能也会有所不同，更准确的抗凝策略的制定还需要更多的临床研究。2013 年加拿大专家根据儿童不同心肌病类型提供建议，当心肌病患者存在血栓或栓塞事件时均推荐使用低分子肝素或华法林抗凝治疗；当不伴有血栓事件时，扩张性心肌病患者 LVEF<25% 或 LVFS<15% 时给予华法林或 LMWH 预防性抗凝，25%≤LVEF<30% 或 15%≤LVFS<20% 时使用阿司匹林抗血小板；对于限制性心肌病患者，严重心房扩张（Zscore≥3）或 LVEF 下降推荐使用 LMWH 或华法林抗凝治疗，LVEF 正常可使用阿司匹林抗血小板；对于心肌致密化不全患儿，LVEF 下降推荐使用 LMWH 或华法林抗凝治疗，LVEF 正常可使用阿司匹林抗血小板<sup>[138]</sup>。

**推荐意见 12：**（1）对于心肌病患者，有血栓或栓塞事件，或伴有心房颤动或心房扑动，可使用 LMWH 或华法林抗凝治疗（推荐强度及证据质量：2C）。（2）对于无血栓或栓塞事件的扩张型心肌病患者，LVEF>30% 且 LVFS>20%，管理心功能为主，不需要

抗凝或抗血小板； $25\% \leq LVEF < 30\%$  或  $15\% \leq LVFS < 20\%$ ，可使用阿司匹林抗血小板； $LVEF < 25\%$  或  $LVFS < 15\%$ ，可使用 LMWH 或华法林抗凝（推荐强度及证据质量：2C）。

（3）对于无血栓或栓塞事件的限制型心肌病患儿， $LVEF$  正常（ $LVEF \geq 55\%$  和（或） $LVFS \geq 25\%$ ），可使用阿司匹林抗血小板； $LVEF$  低于正常 [ $LVEF < 55\%$  和（或） $LVFS < 25\%$ ]，可使用肝素或华法林抗凝； $LVEF$  正常，但心房严重扩大，可使用 LMWH 或华法林抗凝（推荐强度及证据质量：2C）。（4）对于无血栓或栓塞事件的心肌致密化不全患儿， $LVEF$  正常 [ $LVEF \geq 55\%$  和（或） $LVFS \geq 25\%$ ]，可使用阿司匹林抗血小板； $LVEF$  低于正常 [ $LVEF < 55\%$  和（或） $LVFS < 25\%$ ]，可使用 LMWH 或华法林抗凝（推荐强度及证据质量：2C）。

**2.13 儿童骨科围术期血栓的防治意见** 儿童骨科手术围术期发生血栓会使手术风险增加、血液流动受阻，导致手术区域的缺血，引起组织损伤、还会影响术后康复过程。骨科手术后患儿可能因为长时间卧床、手术部位创口疼痛等原因，增加 DVT 的风险，延迟患儿的康复过程。血栓还可能增加术后感染的风险。

GEORGOPOULOS 等<sup>[139]</sup>发现儿童骨科手术后 VTE 的发病率为 0.015%；MURPHY 发现下肢或骨盆损伤后 VTE 发生率为 0.058%<sup>[140]</sup>；GREENWALD 等<sup>[141]</sup>发现骨盆或股骨骨折后 DVT 发生率为 0.17%，儿童脊柱手术后 DVT 发生率为 0.0021%，但需要注意的是，每增加 1 岁，这种风险就会增加 1.37 倍。目前，很少有关于接受手术的儿童 VTE 预防的具体指南<sup>[142]</sup>，并且大多数研究都是基于专家意见、单一病例或来自大型 DVT 数据库的分析，很少有关于儿科骨科手术的具体数据<sup>[143]</sup>。在一篇综述<sup>[143]</sup>中提供了一种可用于创伤和儿科骨科手术的血栓风险评分，纳入年龄（ $\geq 14$  岁或青春期）、DVT 史、制动  $\geq 3$  d、活动性癌症等 14 项因素，赋予不同分值。如果总分  $\leq 3$ ，除了早期活动和充足饮水外，不需要其他措施；如果评分  $\geq 4$ ，如果没有不受控制的活动性出血，则应开始基于药物的血栓预防。

英国和爱尔兰儿科麻醉师协会（Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland, APAGBI）儿童血栓预防指南工作组提供了关于围术期儿童血栓护理的建议<sup>[144]</sup>。髋关节手术、骨盆和股骨截骨术、选择性脊柱手术、创伤后 VTE 的发生率较低，不建议对儿童进行 VTE 的药物预防。青春期后青少年（ $\geq 13$  岁）静脉血栓栓塞的风险略有增加，应进行预防评估，如果存在其他风险因素，可能需要干预。在  $> 13$  岁的青少年中，如预计其行动受限将持续  $> 48$  h，应评估血栓和出血风险。对低、中危血栓风险者，应确保饮水、早期运动、尽早移除中心静脉置管，考虑机械预防，如高危且无出血风险推荐药物预防<sup>[145]</sup>。对于已有 VTE 的患儿，推荐选择 VKA、肝素或利伐沙班进行单药治疗<sup>[111]</sup>。

机械方法主要包括压缩袜，但没有儿童尺寸的抗栓塞袜或间歇性压力压缩靴可用。因此，它们的使用仅限于年龄较大和体型较大的儿童、青少年以及体质量  $> 40$  kg 者。在手术过程中必须佩戴，直到完全恢复活动能力。与单一方式相比，机械和药物预防相结合可降低 VTE 的总体风险<sup>[145]</sup>。

LMWH 是成人和儿童治疗和预防 VTE 的主要药物，在儿童中，可用依诺肝素和达肝素。由于新生儿肾脏清除率比成年人高，他们对 LMWH 的剂量需求增加，儿童每日两次给药已被证明是合理的<sup>[45]</sup>。在 SCHOBESS 等<sup>[146]</sup>的观察中，每天给药一次和每天给药两次在预防骨科患儿 VTE 的疗效方面没有差异，研究人员给出建议：体质量  $< 40$  kg、清除率更快的低龄患儿每天给药两次；体质量  $> 40$  kg、年龄较大的儿童，每天给药一次。表 3 总结了 LMWH 在患儿中的给药方法<sup>[143, 145]</sup>。

表 3 按体质量或年龄对儿童给予低分子肝素

Tab.3 Administration of LMWH to children by weight or age

药物	体重或年龄	剂量	频次
----	-------	----	----

依诺肝素	<5 kg 或 <2 月龄	0.75 mg kg <sup>-1</sup>	Q12h
依诺肝素	>5 kg 或 >2 月龄	0.50 mg kg <sup>-1</sup>	Q12h
依诺肝素	5~40 kg	20 mg	Q24h
依诺肝素	>40 kg	40 mg	Q24h

此外，抗凝药物对骨的愈合有一定影响，大量临床前数据表明，许多常用的抗凝药物可能对骨愈合产生有害影响，以肝素和华法林为首，LMWH 次之，Xa 因子抑制剂可能带来的风险最小，一些研究甚至表明它有增强骨愈合的潜力<sup>[147]</sup>。

**推荐意见 13：**儿童髋关节手术、骨盆和股骨截骨术、选择性脊柱手术、创伤后 VTE 的发生率较低，建议首选机械性物理预防，也可选用 LWMH 进行药物预防（推荐强度及证据质量：1C）。

**2.14 儿童 PF 血栓的防治意见** PF 是一种急性、致命的弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation, DIC）综合征，其主要病理特征是皮肤血管血栓形成引起的快速进行性组织出血坏死<sup>[9]</sup>。PF 是由多种诱因引起的综合性疾病，与机体促凝途径异常激活、抗凝途径功能障碍及内皮细胞损伤相关，特别是与蛋白 C 及蛋白 S 的减少有关<sup>[148]</sup>。新生儿 PF 主要由 PROC 基因或 PROS1 基因纯合或复合杂合突变所致的蛋白 C 或蛋白 S 缺乏症引起，其中遗传性蛋白 C 缺乏更为常见<sup>[21]</sup>。SIRACHAINAN 等<sup>[149]</sup>的研究显示，新生儿 PF 发生率约 2%。目前还没有高质量临床研究来为制定新生儿 PF 药物抗栓方案提供依据，研究发现在 PF 或蛋白 C 缺乏的 29 例新生儿中，尽管采取积极药物的治疗，18 例患儿在 3 个月内死亡，其余 11 例存活但存在严重的后遗症<sup>[150]</sup>。因此本次指南推荐建议均基于既往相关临床指南或个案报道，对于药物的使用推荐仅提供参考。

**PF 急性期的抗栓方案：**ACCP 第九版新生儿和儿童的抗血栓治疗指南推荐<sup>[21]</sup>，对于临床表现为纯合蛋白 C 缺乏的新生儿，建议给予蛋白质 C 浓缩物，剂量为 20~60 U·kg<sup>-1</sup>，直到临床病变消退（一般持续 6~8 周），如果对于蛋白质 C 浓缩物不可获取，建议给予新鲜冷冻血浆（fresh frozen plasma, FFP）剂量 10~20 mL·kg<sup>-1</sup>，q12 h（1B）。GOLDENBERG 等<sup>[151]</sup>结合其临床经验和既往的文献报道推荐新生儿 PF 患者急性期给予蛋白质 C 浓缩物或给予 FFP 联合或不联合肝素（预防 DIC 的发生）进行抗栓治疗，但仍然是缺乏高质量临床研究支持。目前尚无关于蛋白 S 缺乏诱发 PF 新生儿的文献报道。

表 4 GOLDENBERG 等抗栓剂量推荐表

Tab. 4 Recommendations for antithrombotic dose by GOLDENBERG et al.

治疗药物	剂量	监测目标
蛋白质 C 浓缩物	负荷剂量 100 U·kg <sup>-1</sup>	蛋白 C 活性>50 U·dL <sup>-1</sup>
	随后每 6 h 50 U·kg <sup>-1</sup>	D-二聚体恢复正常
FFP	每 8~12 h 给予 10~15 mL·kg <sup>-1</sup>	蛋白 C 活性>10 U·dL <sup>-1</sup>
		D-二聚体恢复正常
UFH	15~20 U·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup>	抗 Xa 活性 0.3~0.7 U·mL <sup>-1</sup>
LMWH	1~1.5 mg·kg <sup>-1</sup> ·12 h <sup>-1</sup>	抗 Xa 活性 0.5~1.0 U·mL <sup>-1</sup>

**病情稳定后的抗栓方案：**ACCP 第九版新生儿和儿童的抗血栓治疗指南推荐<sup>[21]</sup>，纯合蛋白 C 缺乏症的新生儿，在初步稳定后，长期使用 VKA（2C）、LMWH（2C）、蛋白 C 替代物（1B）或肝移植（2C）进行治疗。鉴于蛋白质 C 浓缩物不易获得，指南还是建议使用 LMWH 或华法林长期抗凝，预防血栓形成。使用 LMWH 时应该定期监测抗 Xa，抗 Xa 活性控制在 0.5~1.0 U·mL<sup>-1</sup>。开始使用华法林抗凝时应该密切监测 INR 值，直到 INR 达到

质量目标为止。最佳治疗范围尚不清楚，INR 的目标范围仍建议 2.0~3.0<sup>[21]</sup>。近期也有个案报道 NOAC（3.5 周岁儿童长期口服利伐沙班 2.4 mg，q8 h、4 周岁儿童长期服用艾多沙班 1 mg·kg<sup>-1</sup>，qd，13 周岁儿童长期口服利伐沙班 15 mg，qd）代替华法林预防血栓形成，取得显著疗效<sup>[152-154]</sup>。NOAC 可以作为华法林不耐受患儿的代替疗法，但是仍是缺乏高质量研究支持，用法、用量请参照患儿实际情况。

**推荐意见 14：**对于新生儿 PF 建议有条件进行 PROC 基因或 PROS1 基因检测，指导个体化药物治疗。对于蛋白 C 缺乏的新生儿，PF 的急性期建议有条件可用人蛋白 C 浓缩物或新鲜冰冻血浆联合 UFH 或 LMWH 进行抗栓治疗。一旦病情稳定，建议使用 LMWH 或华法林长期抗凝，预防血栓形成。（推荐强度及证据质量：1C）。

**2.15 儿童 IBD 血栓的防治意见** IBD 主要包括两种疾病：克罗恩病（Crohn disease，CD）和溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）。活动性 IBD 与 VTE 风险增加有关，VTE 见于 1%~2% 住院患儿，偶尔包括 PTE 和脑血管事件<sup>[155-160]</sup>。一项观察性研究显示，有 1% 住院儿童和青少年患者发生 VTE，接受大手术（OR=1.98，95%CI：1.54~2.55）或有导致高凝状态者（OR=7.39，95%CI：5.34~10.20）发生 VTE 的风险升高<sup>[160]</sup>。

2013 年一项回顾性研究<sup>[157]</sup>，纳入因 IBD 住院儿童和年轻人 532 例，分析了患有 IBD 的儿童和年轻人的血栓栓塞症的特征，结果显示因结肠受累的 IBD 住院的儿科住院患者患血栓的风险增加，IBD 活动性结肠炎患者的抗凝治疗似乎是安全的，同时确定了 IBD 和血栓患者的遗传性血栓形成倾向和获得性危险因素，主要危险因素似乎是炎症状态，并建议高危患者进行预防性抗凝治疗。在该项研究中 IBD 患者如果有 1 个主要标准和 1 个次要标准，则被定义为血栓形成的高危人群，主要标准包括因 IBD 合并结肠受累或大手术入院，次要标准包括个人血栓形成史、VTE 一级家族史、已知的血栓形成倾向性、持续抗磷脂抗体（antiphospholipid antibody，APL）>12 周、口服避孕药使用、吸烟、肥胖、沙利度胺或 CVC。

加拿大胃肠病学<sup>[161]</sup>和欧洲克罗恩病和结肠炎组织与欧洲儿童胃肠病、肝病和营养学会的循证共识指南<sup>[162]</sup>推荐对于临床非活动性 IBD 患儿，在不相关的可逆性诱发因素存在的情况下诊断为首次静脉血栓栓塞发作，建议抗凝治疗至少 3 个月，直到危险因素消退至少 1 个月（强烈推荐，极低质量证据）。对于在活动性疾病存在的情况下被诊断为首次静脉血栓栓塞的儿童 IBD 患者，建议抗凝治疗直到 IBD 缓解 3 个月，而不是在 3 个月时停止治疗或无限期抗凝治疗（弱推荐，证据质量极低）。对于以前没有静脉血栓栓塞的儿科 IBD 患者（年龄小于 18 岁），如果因 IBD 发作而入院，建议不要使用抗凝血栓预防（弱推荐，低质量证据）。

**推荐意见 15：**建议活动性重度 IBD 及存在血栓形成既往史的住院患儿，可考虑给予预防性剂量抗凝治疗，首选 LMWH。建议 IBD 合并血栓栓塞症的住院患儿，给予治疗性剂量抗凝治疗，首选 LMWH。针对胃肠外抗凝防治血栓角度，磺达肝癸钠可作为替代方案药物（推荐强度及证据质量：1C）。

### 3 总结

指南针对 15 个临床问题，提出 15 条抗栓药物应用于新生儿和/或儿童血栓的推荐意见。新生儿和儿童血栓是目前医学上越来越被重视的疾病，与成人相比，大多数儿童血栓形成不是自发的，因此一旦危险因素被去除，复发的长期风险较小。由于儿童人群的特殊性，当前临床医学证据依旧很少。在儿童用药中，多数医师会根据指南、专家共识和病例报告等作为超说明书用药依据，但由此导致的儿童用药不良反应风险显著增加，因此指南建议在儿童用药过程中应充分规避超说明书用药风险。具体措施包括但不限于经医院相关部门批准并备案、保护患者知情权并尊重其自主决定权、定期评估，防控风险等<sup>[163, 164]</sup>。另外，指南鼓励在儿童血栓防治过程中必要时组织多学科诊疗和对患儿进行个体化用药。综合评

估患儿疾病，制定个性化治疗方案，来减少误诊和漏诊、优化治疗效果、最大程度改善患儿预后和减少并发症，同时也能促进知识共享和交流。

指南仅作为学术指导建议，不作为法律依据。指南不具备强制性，不作为医疗事故鉴定和医学责任认定依据，仅供医疗机构涉及儿童血栓防治的相关医护人员参考。在临床实际工作中，具体临床处理方案因人而异。随着医学科技发展，指南内容将进一步完善。

#### 4. 儿童血栓性疾病防治药理学实践指南拟定专家组

##### 指南写作组（按姓氏拼音排序）：

边原 四川省医学科学院·四川省人民医院  
陈婧婧 四川大学华西第二医院  
陈岷 四川省医学科学院·四川省人民医院  
丁征 中国医学科学院阜外医院  
董丽娥 成都市第三人民医院  
董丽梅 西南医科大学附属医院  
顾智淳 上海交通大学医学院临床药学院、上海交通大学医学院附属仁济医院  
韩丽珠 四川省医学科学院·四川省人民医院  
胡蝶 成都市第三人民医院  
李彪 乐山市人民医院  
李黎 贵州省人民医院  
李炼 电子科技大学医学院  
李思妍 首都医科大学药学院  
李文毅 犍为县人民医院  
廖健婷 电子科技大学医学院  
罗见春 西南医科大学附属医院  
罗敏 四川大学华西医院  
谭胜蓝 中南大学湘雅二医院  
王红梅 重庆医科大学附属第一医院  
王胡霖 电子科技大学医学院  
王银 电子科技大学医学院  
魏茜 海军军医大学第三附属医院  
武刘芸 电子科技大学医学院  
严郁 四川大学华西医院  
杨佳丹 重庆医科大学附属第一医院  
尹琪楠 四川省医学科学院·四川省人民医院  
于菲菲 重庆医科大学附属儿童医院  
张青霞 首都医科大学宣武医院  
郑兮 四川省医学科学院·四川省人民医院  
郑星月 电子科技大学医学院

##### 专家指导组（按姓氏拼音排序）：

巴桑拉姆 西藏自治区人民医院  
陈力 四川大学华西第二医院  
陈琦 贵州省人民医院  
陈孝 中山大学附属第一医院

董亚琳 西安交通大学第一附属医院  
封卫毅 西安交通大学第一附属医院  
葛卫红 南京大学医学院附属鼓楼医院  
郭代红 中国人民解放军总医院  
郭瑞臣 山东大学齐鲁医院  
郭玉金 济宁市第一人民医院  
何金汗 四川大学华西医院  
黄毅岚 西南医科大学附属医院  
贾乐川 宁夏医科大学总医院  
姜玲 中国科学技术大学附属第一医院  
梁淑红 郑州大学第一附属医院  
林厚文 上海交通大学医学院临床药学院、上海交通大学医学院附属仁济医院  
林阳 首都医科大学附属北京安贞医院  
刘东 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
龙恩武 四川省医学科学院·四川省人民医院  
马满玲 哈尔滨医科大学附属第一医院  
缪丽燕 苏州大学附属第一医院  
齐晓勇 河北省人民医院  
钱妍 重庆医科大学附属第二医院  
邱峰 重庆医科大学附属第一医院  
苏强 首都医科大学附属北京安贞医院南充医院  
吴逢波 四川大学华西医院  
武新安 兰州大学第一医院  
杨勇 四川省医学科学院·四川省人民医院  
于波涛 中国人民解放军西部战区总医院  
张毕奎 中南大学湘雅二医院  
张健 上海交通大学医学院附属新华医院  
张抗怀 西安交通大学附属第二医院  
张伟 河南省人民医院  
赵荣生 北京大学第三医院  
赵志刚 首都医科大学天坛医院  
郑英丽 中国医学科学院阜外医院

**专家咨询组（按姓氏拼音排序）：**

成晓玲 首都医科大学附属北京儿童医院  
党大胜 中国人民解放军北部战区总医院  
丁翔宇 河北省儿童医院  
董淑杰 北京大学第三医院  
杜晓明 中国医科大学附属盛京医院  
高羽 成都市妇女儿童医院  
郭璐 四川省医学科学院·四川省人民医院  
韩勇 华中科技大学附属协和医院  
胡扬 北京协和医院  
黄克力 四川省医学科学院·四川省人民医院

黄亮 四川大学华西第二医院  
贾运涛 重庆医科大学附属儿童医院  
劳海燕 广东广州市人民医院  
李博 河北省儿童医院  
李波霞 兰州大学第一医院  
李刚 四川省医学科学院·四川省人民医院  
李根 四川省妇幼保健院  
李志玲 上海交通大学医学院附属儿童医院  
刘胜中 四川省医学科学院·四川省人民医院  
牟燕 山东第一医科大学第一附属医院  
庞明辉 四川省医学科学院·四川省人民医院  
舒冰 中国科学技术大学附属第一医院  
王娜 重庆医科大学附属第二医院  
魏运沅 首都医科大学附属北京儿童医院  
徐航 南京大学医学院附属鼓楼医院  
徐萍 中南大学湘雅二医院  
杨明 川北医学院附属医院  
于涛 四川省医学科学院·四川省人民医院  
张家兴 贵州省人民医院  
张进华 福建省妇幼保健院  
张莉 西安交通大学附属第二医院  
张璐 西安交通大学附属第一医院  
张喆 陆军军医大学第二附属医院  
郑萍 南方医科大学南方医院  
周锦橐 福建省妇幼保健院  
周洋 首都医科大学附属北京安贞医院  
周颖 北京大学第一医院  
朱正怡 浙江大学医学院附属儿童医院

#### 参考文献

- [1]GIBSON B E S,CHALMERS E A, BOLTON-MAGGS P, et al. Thromboembolism in childhood: a prospective two year BPSU study in the United Kingdom. February 2001-February 2003[J]. Br J Haematol, 2004, 1: OC422.
- [2]ANDREW M,DAVID M, ADAMS M, et al. Venous thromboembolic complications(VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE[J]. Blood, 1994, 83(5): 1251-1257.
- [3]PEARL J, PRICE R, RICHARDSON W, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy[J]. Surg Endosc, 2011, 25(11): 3479-3492.
- [4]RAFFINI L, HUANG Y S, WITMER C, et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007[J]. Pediatrics, 2009, 124(4): 1001-1008.
- [5]TUCKUVIENE R, CHRISTENSEN A L, HELGESTAD J, et al. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study[J]. J Pediatr, 2011, 159(4): 663-669.
- [6]GUPTA T, DELHI KUMAR C G, RAMESH KUMAR R, et al. Pediatric thrombotic events: incidence, clinical risk factors and outcome[J].Indian J Pediatr, 2019, 86(3): 241-244.
- [7]侯微, 冯鑫, 张金红, 等. 利伐沙班在儿童血栓栓塞性疾病中的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(4): 270-275.

- [8] 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.
- [9] 沈东超, 余杨, 张伟丽. 抗栓治疗与血栓的预防(9版): 美国胸科医师学会循证临床实践指南(节选整理版)[J]. 中国卒中杂志, 2012, 7(7): 571-574.
- [10] SINCLAIR D, ISBA R, KREDO T, et al. World Health Organization guideline development: an evaluation[J]. PloS one, 2013, 8(5): e63715.
- [11] BROUWERS M C, KHO M E, BROWMAN G P, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. J Clin Epidemiol, 2010, 63(12): 1308-1311.
- [12] CHEN Y, YANG K, MARUŠIĆ A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132.
- [13] SHEA B J, GRIMSHAW J M, WELLS G A, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7: 10.
- [14] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GøTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. Bri Med J, 2011, 343: d5928.
- [15] WELLS G A, SHEA B, O'CONNELL D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[EB/OL]. [2023-04-20]. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- [16] NICE. Appendix 4 quality of case series form 2015[EB/OL]. (2015-01-01) [2023-04-20]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- [17] GUYATT G, OXMAN A D, AKL E A, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 383-394.
- [18] YANG K, TIAN J, HU H. Evidence retrieval and evaluation in evidence-based medicine[M]. Beijing: People's Medicine Publishing House, 2018.
- [19] STEIN P D, KAYALI F, OLSON R E. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey[J]. J Pediatr, 2004, 145(4): 563-565.
- [20] KIM S J, SABHARWAL S. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized children and adolescents: a systemic review and pooled analysis[J]. J Pediatr Orthop B, 2014, 23(4): 389-393.
- [21] MONAGLE P, CHAN A K, GOLDENBERG N A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2): e737S-e801S.
- [22] ALBISETTI M. Thrombolytic therapy in children[J]. Thromb Res, 2006, 118(1): 95-105.
- [23] GOLDENBERG N A, DURHAM J D, KNAPP-CLEVENGER R, et al. A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of postthrombotic syndrome in children[J]. Blood, 2007, 110(1): 45-53.
- [24] 朱玲, 李莺. 儿童血栓相关性疾病溶栓治疗进展[J]. 中国小儿急救医学, 2019, (3): 175-178.
- [25] SUN L R, WILSON J L, WAAK M, et al. Tenecteplase in acute stroke: what about the children?[J]. Stroke, 2023, 54(7): 1950-1953.
- [26] FORT P, BEG K, BETENSKY M, et al. Venous thromboembolism in premature neonates[J]. Semin Thromb Hemost, 2022, 48(4): 422-433.
- [27] LEVY M, BENSON L N, BURROWS P E, et al. Tissue plasminogen activator for the treatment of thromboembolism in infants and children[J]. J Pediatr, 1991, 118(3): 467-472.
- [28] RIMENSBERGER P C, HUMBERT J R, BEGHETTI M. Management of preterm infants with intracardiac thrombi: use of thrombolytic agents[J]. Paediatr Drugs, 2001, 3(12): 883-898.
- [29] KLAASSEN I L M, SOL J J, SUIJKER M H, et al. Are low-molecular-weight heparins safe and effective in children? A systematic review[J]. Blood Rev, 2019, 33: 33-42.

- [30] BERND J, SRIDHAR K, H L G Y,等.抗血栓治疗知识(八):特殊情况下的抗血栓治疗——儿童、易栓症患者及各种复杂情况[J].英国医学杂志中文版,2004,(6):359-362.
- [31] MONAGLE P, MICHELSON A D, BOVILL E, et al. Antithrombotic therapy in children[J]. Chest, 2001, 119(1 Suppl): 344s-370s.
- [32] U.S. FOOD & DRUG Administration. FDA approves drug to treat, help prevent types of blood clots in certain pediatric populations[EB/OL]. (2021-01-01) [2023-04-11]. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-treat-help-prevent-types-blood-clots-certain-pediatric-populations>.
- [33] U.S. FOOD & DRUG Administration. FDA approves first oral blood thinning medication for children[EB/OL]. (2021-01-01) [2023-04-11]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-blood-thinning-medication-children>.
- [34] THOM K, LENSING A W A, NURMEEV I, et al. Safety and efficacy of anticoagulant therapy in pediatric catheter-related venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVC-VTE)[J]. Blood Adv, 2020, 4(19): 4632-4639.
- [35] HALTON J, BRANDÃO L R, LUCIANI M, et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial[J]. Lancet Haematol, 2021, 8(1): e22-e33.
- [36] YOUNG G, YEE D L, O'BRIEN S H, et al. FondaKIDS: a prospective pharmacokinetic and safety study of fondaparinux in children between 1 and 18 years of age[J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 57(6): 1049-1054.
- [37] SHEN X, WILE R, YOUNG G. FondaKIDS III: a long-term retrospective cohort study of fondaparinux for treatment of venous thromboembolism in children[J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67(8): e28295.
- [38] LAW C, RAFFINI L. A guide to the use of anticoagulant drugs in children[J]. Paediatr Drugs, 2015, 17(2): 105-114.
- [39] 中华医学会临床药学分会《磺达肝癸钠药理学实践专家共识》编写工作组. 磺达肝癸钠药理学实践专家共识[J]. 医药导报, 2022, 41(11): 1571-1581.
- [40] YIN Q, HAN L, WANG Y, et al. Unlocking the potential of fondaparinux: guideline for optimal usage and clinical suggestions (2023)[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1352982.
- [41] VAN OMMEN C H. Antithrombotic treatment in neonates and children[J]. Minerva Pediatr, 2018, 70(1): 67-78.
- [42] PARK C K, PAES B A, NAGEL K, et al. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management and outcome[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25(2): 97-106.
- [43] LI S, LUO Y, DENG J, et al. Risk factors for central venous catheter-related thrombosis in hospitalized children: a single-center retrospective cohort study[J]. Transl Pediatr, 2022, 11(11): 1840-1851.
- [44] GOUBRAN H, RAGAB G, HASSOUNA S. Precision anticoagulation medicine: a practical guide[M]. Springer Cham, 2019.
- [45] MASSICOTTE P, JULIAN J A, GENT M, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial[J]. Thromb Res, 2003, 109(2-3): 101-108.
- [46] SHARATHKUMAR A, HIRSCHL R, PIPE S, et al. Primary thromboprophylaxis with heparins for arteriovenous fistula failure in pediatric patients[J]. J Vasc Access, 2007, 8(4): 235-244.
- [47] HAMSA V, KAMATH N. Optimizing the hemodialysis prescription and assessment of dialysis adequacy in children[J]. Asi J Pedia Nephro, 2022, 5(2): 56-63.
- [48] SANDERSON K R, HARSHMAN L A. Renal replacement therapies for infants and children in the ICU[J]. Curr Opin Pediatr, 2020, 32(3): 360-366.
- [49] PAGLIALONGA F, ARTONI A, BRAHAM S, et al. Vitamin K antagonists in children with

central venous catheter on chronic haemodialysis: a pilot study[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(5): 827-832.

[50] 常晋, 崔建军, 方琪玮, 等. 阿加曲班对儿童血液透析抗凝疗效和安全性的观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2011, 12(11): 1010-1011.

[51] 雷智贤, 周莉蓉, 王琪, 等. 阿加曲班抗凝对连续血液净化患儿凝血功能及单核细胞TLR2rMnX、TLR4rMnX表达水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(17): 3349-3353.

[52] VALENTINI R P, GEARY D F, CHAND D H. Central venous lines for chronic hemodialysis: survey of the midwest pediatric nephrology consortium[J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(2): 291-295.

[53] GITTINS N S, HUNTER-BLAIR Y L, MATTHEWS J N, et al. Comparison of alteplase and heparin in maintaining the patency of paediatric central venous haemodialysis lines: a randomised controlled trial[J]. *Arch Dis Child*, 2007, 92(6): 499-501.

[54] 庞程程, 张智伟, 钱明阳, 等. 儿童常见先天性心脏病介入治疗的并发症分析[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(10): 956-960.

[55] 王迁, 徐广阳, 刘思博, 等. 小儿心导管术后股动脉血栓形成的危险因素分析[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(8): 173-174.

[56] SILVA MARQUES J, GONÇALVES C. Post-catheterisation arterial thrombosis in children--pathophysiology, prevention, and treatment[J]. *Cardiol Young*, 2014, 24(5): 767-773.

[57] BONTADELLI J, MOELLER A, SCHMUGGE M, et al. Enoxaparin therapy for arterial thrombosis in infants with congenital heart disease[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(11): 1978-1984.

[58] RIZZI M, GOLDENBERG N, BONDUÉL M, et al. Catheter-related arterial thrombosis in neonates and children: a systematic review[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(6): 1058-1066.

[59] FERRIERO D M, FULLERTON H J, BERNARD T J, et al. Management of stroke in neonates and children: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2019, 50(3): e51-e96.

[60] MALLICK A A, GANESAN V, KIRKHAM F J, et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(1): 35-43.

[61] 鞠莉, 黄琴蓉, 肖农. 儿童脑卒中的临床诊断进展[J]. *保健医学研究与实践*, 2021, 18(6): 176-180+188.

[62] MCKINNEY S M, MAGRUDER J T, ABRAMO T J. An update on pediatric stroke protocol[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2018, 34(11): 810-815.

[63] 王红玉. 儿童动脉缺血性脑卒中的诊治进展[J]. *河北医药*, 2022, 44(16): 2526-2531.

[64] AMLIE-LEFOND C, SHAW D W W, COOPER A, et al. Risk of intracranial hemorrhage following intravenous tPA (tissue-type plasminogen activator) for acute stroke is low in children[J]. *Stroke*, 2020, 51(2): 542-548.

[65] BERNARD T J, RIVKIN M J, SCHOLZ K, et al. Emergence of the primary pediatric stroke center: impact of the thrombolysis in pediatric stroke trial[J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2018-2023.

[66] RIVKIN M J, BERNARD T J, DOWLING M M, et al. Guidelines for urgent management of stroke in children[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 56: 8-17.

[67] MASTRANGELO M, GIORDO L, RICCIARDI G, et al. Acute ischemic stroke in childhood: a comprehensive review[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(1): 45-58.

[68] FELLING R J, SUN L R, MAXWELL E C, et al. Pediatric arterial ischemic stroke: Epidemiology, risk factors, and management[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2017, 67: 23-33.

[69] ROACH E S, GOLOMB M R, ADAMS R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a special writing group of the American Heart Association Stroke Council and the council on cardiovascular disease in the Young[J]. *Stroke*, 2008, 39(9): 2644-2691.

- [70] MONAGLE P, CHALMERS E, CHAN A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)[J]. *Chest*, 2008, 133(6 Suppl): 887s-968s.
- [71] 焦富勇, 郭向阳, 卫丽, 等. 儿童脑卒中诊断治疗进展[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, (12): 940-943.
- [72] CRAMERI O, BROTSCHI B, ACHINI F, et al. Treatment of catheter-related arterial thrombosis in children: a 15-year single-center experience[J]. *J Pediatr*, 2021, 239: 182-186.
- [73] COHEN C T, ANDERSON V, DESAI S B, et al. Patient characteristics and treatment outcomes of symptomatic catheter-related arterial thrombosis in infants: a retrospective cohort study[J]. *J Pediatr*, 2021, 231: 215-222.
- [74] EMAMAULLEE J, ZAIDI A N, SCHIANO T, et al. Fontan-associated liver disease: screening, management, and transplant considerations[J]. *Circulation*, 2020, 142(6): 591-604.
- [75] MONAGLE P, KARL T R. Thromboembolic problems after the Fontan operation[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 2002, 5: 36-47.
- [76] MONAGLE P, COCHRANE A, ROBERTS R, et al. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(6): 645-651.
- [77] MCCRINDLE B W, MANLHIOT C, COCHRANE A, et al. Factors associated with thrombotic complications after the Fontan procedure: a secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(3): 346-353.
- [78] POTTER B J, LEONG-SIT P, FERNANDES S M, et al. Effect of aspirin and warfarin therapy on thromboembolic events in patients with univentricular hearts and Fontan palliation[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 3940-3943.
- [79] PINA L M, DONG X, ZHANG L, et al. Rivaroxaban, a direct Factor Xa inhibitor, versus acetylsalicylic acid as thromboprophylaxis in children post-Fontan procedure: Rationale and design of a prospective, randomized trial (the UNIVERSE study)[J]. *Am Heart J*, 2019, 213: 97-104.
- [80] MCCRINDLE B W, MICHELSON A D, VAN BERGEN A H, et al. Thromboprophylaxis for children post-Fontan procedure: insights from the UNIVERSE study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(22): e021765.
- [81] JANSSEN PHARMACEUTICALS I. XARELTO® (rivaroxaban) Prescribing information[EB/OL]. (2011-01-01) [2023-04-23]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/202439s001lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s001lbl.pdf).
- [82] ATTARD C, MONAGLE P T, D'UDEKEM Y, et al. Long-term outcomes of warfarin versus aspirin after Fontan surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 162(4): 1218-1228. e1213.
- [83] HUANG J Y, IGNJATOVIC V, SHERIDAN B J, et al. Bleeding and thrombotic events occur early in children on durable ventricular assist devices[J]. *Thromb Res*, 2019, 173: 65-70.
- [84] HUANG J Y, MONAGLE P, MASSICOTTE M P, et al. Antithrombotic therapies in children on durable ventricular assist devices: a literature review[J]. *Thromb Res*, 2018, 172: 194-203.
- [85] MIERA O, SCHMITT K L, AKINTUERK H, et al. Antithrombotic therapy in pediatric ventricular assist devices: multicenter survey of the European EXCOR pediatric investigator group[J]. *Int J Artif Organs*, 2018, 41(7): 385-392.
- [86] VANDERPLUYM C J, CANTOR R S, MACHADO D, et al. Utilization and outcomes of children treated with direct thrombin inhibitors on paracorporeal ventricular assist device support[J]. *ASAIO J*, 2020, 66(8): 939-945.
- [87] FRENIERE V, SALERNO D M, CORBO H, et al. Bivalirudin compared to heparin as the primary anticoagulant in pediatric berlin heart recipients[J]. *ASAIO J*, 2023, 69(5): e205-e211.
- [88] ALAHMADI M H, BISHOP M A. Modified blalock-taussig-thomas shunt[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC. 2024.

- [89] AGARWAL A, FIRDOUSE M, BRAR N, et al. Incidence and management of thrombotic and thromboembolic complications following the norwood procedure: a systematic review[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(8): 911-921.
- [90] WESSEL D L, BERGER F, LI J S, et al. Clopidogrel in infants with systemic-to-pulmonary-artery shunts[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25): 2377-2384.
- [91] MIR A, FRANK S, JOURNEYCAKE J, et al. Aspirin resistance in single-ventricle physiology: aspirin prophylaxis is not adequate to inhibit platelets in the immediate postoperative period[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(6): 2158-2164.
- [92] EMANI S, ZURAKOWSKI D, MULONE M, et al. Platelet testing to guide aspirin dose adjustment in pediatric patients after cardiac surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(5): 1723-1730.
- [93] TRUONG D T, JOHNSON J T, BAILLY D K, et al. Platelet inhibition in shunted infants on aspirin at short and midterm follow-up[J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38(2): 401-409.
- [94] SAINI A, JOSHI A D, COWAN K M, et al. High acetylsalicylic acid dosing in infants after modified blalock-taussig shunt[J]. *Cardiol Young*, 2019, 29(3): 389-397.
- [95] 花中东, 李守军. 先天性心脏病外科治疗中国专家共识(八): 单心室生理矫治系列手术[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2020, 27(9): 979-986.
- [96] 中华医学会胸心血管外科分会瓣膜病外科学组. 心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2022, (3): 164-174.
- [97] 刘建红, 代爱平, 彭青云. 小儿心脏瓣膜置换术围手术期的护理[J]. *当代护士(专科版)*, 2009, (5): 28-30.
- [98] SERRA A J, MCNICHOLAS K W, OLIVIER H F, et al. The choice of anticoagulation in pediatric patients with the St. Jude Medical valve prostheses[J]. *J Cardiovasc Surg*, 1987, 28(5): 588-591.
- [99] AHMED A S, GUPTA S. Unusual presentation of mitral prosthetic heart valve thrombosis managed with low dose tenecteplase infusion[J]. *Cardiol Young*, 2021, 31(8): 1353-1355.
- [100] KOGON B, KIRSHBOM P H, FORBESS J M, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis in children: two case reports and review of the literature[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127(5): 1519-1522.
- [101] MASHALI M H, AHMAD Z, OMAR GALAL M, et al. Effectiveness of alteplase infusion for the management of prosthetic mitral valve thrombosis in paediatric age group and proposed algorithm[J]. *Cardiol Young*, 2023, 33(5): 747-753.
- [102] 吴怡蓓, 张志芳. 儿童心导管术血管穿刺相关并发症危险因素分析[J]. *临床儿科杂志*, 2021, 39(9): 670-672+676.
- [103] 王斌, 郭继鸿, 靳维华, 等. 心导管术的外周血管并发症[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2002, (3): 33-35.
- [104] FREED M D, KEANE J F, ROSENTHAL A. The use of heparinization to prevent arterial thrombosis after percutaneous cardiac catheterization in children[J]. *Circulation*, 1974, 50(3): 565-569.
- [105] BULBUL Z R, GALAL M O, MAHMOUD E, et al. Arterial complications following cardiac catheterization in children less than 10 kg[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2002, 10(2): 129-132.
- [106] HANSLIK A, KITZMÜLLER E, THOM K, et al. Incidence of thrombotic and bleeding complications during cardiac catheterization in children: comparison of high-dose vs. low-dose heparin protocols[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(12): 2353-2360.
- [107] HANSLIK A, KITZMÜLLER E, MLEKUSCHW, et al. Randomized controlled trial comparing two heparinization protocols for prophylaxis of vascular thrombosis during cardiac catheterization in children - The HEARTCAT study[J]. *Cardiol Young*, 2010, 20: S39.
- [108] HANSLIK A, KITZMÜLLER E, TRAN U S, et al. Monitoring unfractionated heparin in children: a parallel-cohort randomized controlled trial comparing 2 dose protocols[J]. *Blood*,

2015, 126(18): 2091-2097.

[109]AVILA M L, SHAH P S, BRANDÃO L R. Different unfractionated heparin doses for preventing arterial thrombosis in children undergoing cardiac catheterization[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 2(2): Cd010196.

[110]GIGLIA T M, MASSICOTTE M P, TWEDDELL J S, et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2013, 128(24): 2622-2703.

[111]王乔宇, 武明芬, 柳鑫, 等. 2021 中国静脉血栓栓塞症防治抗凝药物的选用与药学监护指南[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(21): 2999-3016.

[112]BAGWELL C E, MARCHILDON M B. Mural thrombi in children: potentially lethal complication of central venous hyperalimentation[J]. *Crit Care Med*, 1989, 17(3): 295-296.

[113]BERMAN W J, FRIPP R R, YABEK S M, et al. Great vein and right atrial thrombosis in critically ill infants and children with central venous lines[J]. *Chest*, 1991, 99(4): 963-967.

[114]ANG J Y, WILLIAMS S, BRANDÃO L R, et al. Neonatal and childhood right atrial thrombosis: recognition and a risk-stratified treatment approach[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010, 21(4): 301-307.

[115]DOYA L J, ALYOUSEF K, OUKAN M, et al. Clear cell sarcoma of the kidney with inferior vena cava thrombus: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2022, 16(1): 295.

[116]BOSCH A, ALBISETTI M. Management of venous thromboembolism in children: current recommendations and therapeutic options[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020, 16: 673-679.

[117]AGHAEI MOGHADAM E, MAHMOUDI S, SAFARI SHARARI A, et al. Giant intracardiac thrombosis in an infant with leukaemia and prolonged COVID-19 viral RNA shedding: a case report[J]. *Thromb J*, 2021, 19(1): 31.

[118]YAN H B, LI Y M. Atrial thrombus as a complication of SLE and APS in an 8-year-old child[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2020, 18(1): 90.

[119]JARVIS K B, ANDERSSON N G, GIERTZ M, et al. Asymptomatic right atrial thrombosis after acute lymphoblastic leukemia treatment[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 43(4): e564-e566.

[120]SCHAPKAITZ E, WEIL R, WHITE D, et al. Asymptomatic catheter-related venous thrombosis in a child with cystic fibrosis: when to treat?[J]. *J Vasc Nurs*, 2019, 37(1): 43-45.

[121]NURMEEV I N, KOSTROMIN A A, OKOYE B. Treatment of the newborn with a floating thrombus in the right atrium: case report[J]. *Russian Open Medical Journal*, 2019, 8(1).

[122]任璐璐, 陈峰, 陈小龙, 等. 合并多发性血栓形成的儿童多系统朗格汉斯细胞增生症 1 例并文献复习[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2019, (5): 254-259.

[123]PANAGOPOULOS D, LOUKOPOULOU S, KARANASIOS E, et al. Cerebral hemorrhagic infarction as the initial manifestation of deep venous thrombosis in a child with patent foramen ovale[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2018, 2018(2): 17.

[124]MA J Y, ZHANG X, LI X F, et al. Thrombotic storm in a 4-year-old boy with a thrombus in the right atrium[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2018, 32: 2058738418778121.

[125]CETIN I, EKICI F, ÜNAL S, et al. Intracardiac thrombus in children: the fine equilibrium between the risk and the benefit[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 31(5): 481-487.

[126]BAYKAN A, OZYURT A, KORKMAZ L, et al. Giant right atrial thrombus in premature newborn[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2014, 37(3): 353-355.

[127]TINCHER L, COX K. Treatment of a pediatric patient with dabigatran[J]. *Critical Care Medicine*, 2013, 41(12): A343-A344.

[128]BRONZETTI G, D'ANGELO C, ANGELINI A, et al. Resolution of atrial thrombosis with heparin in a newborn with atrial flutter[J]. *Acta Paediatr*, 2009, 98(7): 1211-1214.

[129]CESARO S, PARIS M, CORRÒ R, et al. Successful treatment of a catheter-related right atrial thrombosis with recombinant tissue plasminogen activator and heparin[J]. *Support Care*

Cancer, 2002, 10(3): 253-255.

[130]WACKER P, OBERHANS LI I, DIDIER D, et al.Right atrial thrombosis associated with central venous catheters in children with cancer[J].*ed Pediatr Oncol*, 1994, 22(1): 53-57.

[131]BARNES B T, WILLIAM R, GRACE F, et al. Outcomes of right atrial thrombi in children; an observational cohort study[EB/OL].[2023-05-11] <https://aspho.planion.com/Web.User/AbstractDet?ACCOUNT=ASPHO&ABSID=16240&CONF=AM20&ssoOverride=OFF&CKEY=>.

[132]CHUNDURI S, BEHERA A, SESHAGIRI K. Right atrial thrombus in a preterm infant[J]. *Indian Heart J*, 2019, 71: S74.

[133]SHIN J H, KIM G N, KIL H R, et al. Successful use of low molecular weight heparin in intracardiac thrombus of an extremely low birth weight infant[J]. *Indian J Pediatr*, 2013, 80(9): 779-780.

[134]ZHARKOV P, ERSHOV N, PSHONKIN A, et al. Secondary antithrombotic prophylaxis in children with right atrium thrombosis[J].*Res Prac Thromb Haemost*, 2017, 1: 1183.

[135]IRDEM A, BAŞPINAR O, KERVANCIOĞLU M, et al. Intracardiac thrombus in children with dilated cardiomyopathy[J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2014, 42(2): 161-167.

[136]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, (1): 25-30.

[137]中华医学会儿科学分会心血管学组, 中国医师协会心血管内科医师分会儿童心血管专业委员会, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童心力衰竭诊断和治疗建议(2020年修订版)[J]. *中华儿科杂志*, 2021, (2): 84-94.

[138]CHEN K, WILLIAMS S, CHAN A K, et al. Thrombosis and embolism in pediatric cardiomyopathy[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24(3): 221-230.

[139]GEORGOPOULOS G, HOTCHKISS M S, MCNAIR B, et al. Incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the elective pediatric orthopaedic patient[J]. *J Pediatr Orthop*, 2016, 36(1): 101-109.

[140]MURPHY R F, NAQVI M, MILLER P E, et al. Pediatric orthopaedic lower extremity trauma and venous thromboembolism[J]. *J Child Orthop*, 2015, 9(5): 381-384.

[141]GREENWALD L J, YOST M T, SPONSELLER P D, et al. The role of clinically significant venous thromboembolism and thromboprophylaxis in pediatric patients with pelvic or femoral fractures[J]. *J Pediatr Orthop*, 2012, 32(4): 357-361.

[142]METS E J, MCLYNN R P, GRAUER J N. Venous thromboembolism in children undergoing surgery: incidence, risk factors and related adverse events[J].*World J Pediatr Surg*, 2020, 3(1): e000084.

[143]ODENT T, DE COURTIVRON B, GRUEL Y. Thrombotic risk in children undergoing orthopedic surgery[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2020, 106(1s): S109-s114.

[144]JACKSON P C, MORGAN J M. Perioperative thromboprophylaxis in children: development of a guideline for management[J].*Paediatr Anaesth*, 2008, 18(6): 478-487.

[145]MORGAN J, CHECKETTS M, ARANA A, et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism in pediatric patients: guidelines from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland (APAGBI)[J].*Paediatr Anaesth*, 2018, 28(5): 382-391.

[146]SCHOBESS R, DÜRING C, BIDLINGMAIER C, et al. Long-term safety and efficacy data on childhood venous thrombosis treated with a low molecular weight heparin: an open-label pilot study of once-daily versus twice-daily enoxaparin administration[J]. *Haematologica*, 2006, 91(12): 1701-1704.

[147]BUTLER A J, EISMONT F J. Effects of Anticoagulant Medication on Bone-Healing[J]. *JBJS Rev*, 2021, 9(5): e20.00194.

[148]COLLING M E, BENDAPUDI P K. Purpura fulminans: mechanism and management of dysregulated hemostasis[J]. *Transfus Med Rev*, 2018, 32(2): 69-76.

- [149]SIRACHAINAN N, LIMRUNGSIKUL A, CHUANSUMRIT A, et al. Incidences, risk factors and outcomes of neonatal thromboembolism[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(3): 347-351.
- [150]张利, 陈亮, 王晓颖, 等. 新生儿蛋白 C 缺乏症 1 例并文献复习[J]. *中华新生儿科杂志*, 2022, (4): 326-330.
- [151]GOLDENBERG N A, MANCO-JOHNSON M J. Protein C deficiency[J]. *Haemophilia*, 2008, 14(6): 1214-1221.
- [152]WATANABE K, ARAKAWA Y, YANAGI M, et al. Management of severe congenital protein C deficiency with a direct oral anticoagulant, edoxaban: a case report[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(6): e27686.
- [153]MENON N, SARODE R, ZIA A. Rivaroxaban dose adjustment using thrombin generation in severe congenital protein C deficiency and warfarin-induced skin necrosis[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(2): 142-145.
- [154]宋予晴, 肖娟, 唐晓艳, 等. 口服抗凝剂治疗以新生儿暴发性紫癜或颅内出血为首发表现的遗传性复合杂合突变的重度蛋白 C 缺乏症 2 例病例报告并文献复习[J]. *中国循证儿科杂志*, 2022, 17(1): 18-23.
- [155]GRAINGE M J, WEST J, CARD T R. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study[J]. *Lancet*, 2010, 375(9715): 657-663.
- [156]NYLUND C M, GOUDIE A, GARZA J M, et al. Venous thrombotic events in hospitalized children and adolescents with inflammatory bowel disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(5): 485-491.
- [157]ZITOMERSKY N L, LEVINE A E, ATKINSON B J, et al. Risk factors, morbidity, and treatment of thrombosis in children and young adults with active inflammatory bowel disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 57(3): 343-347.
- [158]DIAMOND C E, HENNESSEY C, MELDAU J, et al. Catheter-related venous thrombosis in hospitalized pediatric patients with inflammatory bowel disease: incidence, characteristics, and role of anticoagulant thromboprophylaxis with enoxaparin[J]. *J Pediatr*, 2018, 198: 53-59.
- [159]EGBERG M D, GALANKO J A, BARNES E L, et al. Thrombotic and infectious risks of parenteral nutrition in hospitalized pediatric inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(3): 601-609.
- [160]MCKIE K, MCLOUGHLIN R J, HIRSH M P, et al. Risk factors for venous thromboembolism in children and young adults with inflammatory bowel disease[J]. *J Surg Res*, 2019, 243: 173-179.
- [161]NGUYEN G C, BERNSTEIN C N, BITTON A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(3): 835-848.e836.
- [162]TURNER D, RUEMMELE F M, ORLANSKI-MEYER E, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 2: acute severe colitis-an evidence-based consensus guideline from the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 67(2): 292-310.
- [163]赵凯, 田振, 赵芳, 等. 儿童重症患者超说明书用药情况分析[J]. *儿科药学杂志*, 2021, 27(10): 28-32.
- [164]佚名. 如何规避超说明书用药风险(药学专家解析)[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(29): 3643.

收稿日期 2024-05-20 修回日期 2024-05-29

基金项目 \*国家重点研发计划(2020YFC2005506); 四川省科技厅自然科学基金(2022NSFSC0818); 四川省药品监督管理局科技计划项目(2024012); 个体化药物治疗四川省重点实验室开放课题(2021ZD01)。

通信作者 边原(1983-), 男, 天津人, 副主任药师, 副教授, 硕士生导师, 研究方向:

临床药学。ORCID: 0000-0003-2365-9177。

