

儿童肺血栓栓塞症诊断与治疗专家共识



扫码阅读电子版

中国医药教育协会儿科专业委员会
中华医学会儿科学分会呼吸学组
中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会
中国研究型医院学会儿科学专业委员会
中国非公立医疗机构协会儿科专业委员会
中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会
中国医药新闻信息协会儿童安全用药分会
中国初级卫生保健基金会儿科专家委员会
全球儿科呼吸联盟

通信作者: 申昆玲, 国家儿童医学中心, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045/深圳市儿童医院, 深圳 518038, Email: kunlingshen1717@163.com; 翟振国, 中日友好医院, 北京 100029, Email: zhaizhenguo2011@126.com

【摘要】 肺血栓栓塞症(PTE)在儿童中是一种少见但可能危及生命的疾病。目前对儿童 PTE 的认识不足, 导致诊断不及时和治疗不规范。中国医药教育协会儿科专业委员会、中华医学会儿科学分会呼吸学组发起并组织相关领域专家, 基于现有的循证医学证据和临床实践经验, 撰写了本共识。本共识重点介绍了儿童 PTE 的病理生理学、临床表现、诊断方法和治疗方案。工作组结合文献研究及临床实践经验, 形成共识的初步文本。经过讨论, 最终确定 24 条核心推荐意见, 并给出推荐强度, 分为推荐、建议、不推荐。

【关键词】 儿童; 肺血栓栓塞症; 诊断; 治疗

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2023CN567)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20241219-00858

Expert consensus on the diagnosis and treatment of pulmonary thromboembolism in children

China Medicine Education Association Committee on Pediatrics

The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

Chinese Medical Doctor Association Committee on Respiratory Pediatrics

Chinese Research Hospital Association Committee on Pediatrics

Chinese Non-government Medical Institutions Association Committee on Pediatrics

China Association of Traditional Chinese Medicine, Committee on Children's Health and Medicine Research

China News of Drug Information Association, Committee on Children's Safety Medication

China Primary Health Care Education Foundation Committee on Pediatrics

Global Pediatric Pulmonology Alliance

Corresponding author: Shen Kunling, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, China National Clinical Research Center of Respiratory Diseases, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China/Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China, Email: kunlingshen1717@163.com; Zhai Zhenguo, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China, Email: zhaizhenguo2011@126.com

【Abstract】 Pulmonary thromboembolism (PTE) is a rare but potentially life-threatening condition in children. However, there is currently insufficient awareness regarding pediatric PTE, which leads to delays in diagnosis and inappropriate treatment. Therefore, China Medicine Education Association Committee on Pediatrics and the Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, initiated and organized experts in relevant fields to draft this consensus based on existing evidence from clinical practice and evidence-based medicine. This consensus focuses on the pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic methods, and treatment strategies for pediatric PTE. The working group combined literature research and clinical experience to develop the initial draft of the consensus. After discussions in several conferences, a total of 24 core recommendations were finalized, along with their strength of recommendation, categorized as "recommended", "suggested", "not recommended".

【Key words】 Child; Pulmonary thromboembolism; Diagnosis; Treatment

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2023CN567)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20241219-00858

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是指以各种栓子阻塞肺动脉或其分支所引起的一组疾病或临床综合征的总

称, 包括肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)、脂肪栓塞、羊水栓塞、空气栓塞、肿瘤栓塞等, 以

PTE 最为常见^[1]。PTE 是指来自静脉系统或右心的血栓脱落、栓子阻塞肺动脉或其分支。其中,最常见的来源是下肢的深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT),其他来源包括右心血栓、髂静脉和肾静脉血栓等。DVT 与 PTE 是同一疾病在病程不同阶段的表现,PTE 与 DVT 又统称为静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)。此外,还有一部分肺动脉血栓并非来源于静脉系统,而是在肺动脉管腔内形成的血栓,这种情况也称为原位肺动脉血栓形成(in situ pulmonary artery thrombosis, ISPAT)^[2],ISPAT 通常是在肺动脉病变基础上(如肺血管畸形、肺血管炎等)发生的。

目前,儿童 PTE 发病率呈上升趋势^[3],但在认识、诊断及时性和治疗规范性方面仍存在不足。早期诊断和规范治疗对改善患儿的预后至关重要。为规范儿童 PTE 的诊治,中国医药教育协会儿科专业委员会、中华医学会儿科学分会呼吸学组发起并组织相关领域专家,基于现有的医学证据及临床实践经验制定本共识。共识专家组由来自儿科学、呼吸病学、循证医学等多学科共 40 名专家组成。

工作组检索国内外已发表的儿童 PE 相关指南及文献,形成本共识拟回答的临床问题优选列表,经过 1 轮德尔菲专家函询遴选出与儿童 PTE 诊断及治疗最相关的重要临床问题。工作组结合文献和临床实践经验,形成共识初稿。经过 2 次讨论会,最终形成 10 个临床问题共 24 条推荐意见。推荐强度分推荐、建议及不推荐。推荐:基于高质量的证据和广泛的专家共识,显示干预措施在绝大多数情况下是有效的,且其益处远大于风险或潜在的不良反应;建议:某种治疗或干预在特定情况下可能有效,但证据的质量和一致性较低,或在不同患者群体中的效果可能存在差异;不推荐:基于现有的证据,干预措施被认为无效、存在明显风险,或其益处与风险相比不成比例。

本专家共识已在国际实践指南注册与透明化平台(<http://guidelinesregistry.cn>)进行了注册,注册号:PREPARE-2023CN567。本专家共识的主要使用人群为儿科医师、呼吸科医师、儿科护理人员、药师及相关人员;目标人群为 18 岁以下儿童 PTE 患者。

本共识发表后将通过学术会议、微信公众号文章等方式进行传播,共识工作组将定期进行文献检索了解该领域研究动态,推荐意见将会动态更新,以确保其与最新的研究和临床实践保持一致。

1 流行病学

国内外研究报道显示,儿童 PTE 的发病率不断提高^[4],为 0.14/100 000~0.90/100 000 儿童,在住院儿童中,其发生率显著增高,达到 8.6/100 000~92.0/100 000 住院儿童^[5]。PTE 发病率增高与儿科疾病谱变化、医师

对 PTE 的诊断及筛查意识增强以及影像学检查敏感性的提高等因素密切相关。

在国外多数研究中,儿童 PTE 发病年龄呈现“双峰”分布,以婴儿期和青春期最为常见;而目前国内的报道则显示,儿童 PTE 以学龄期儿童更为常见^[6-7]。儿童 PTE 在性别上无明显差异。

2 危险因素

任何引起血流瘀滞、血管内皮损伤及血液高凝状态的因素(即 Virchow 三联征)都是儿童血栓形成的危险因素。儿童血栓常见危险因素见表 1^[2]。PTE 患儿通常同时存在 1 项以上的危险因素,其中相对常见的因素包括感染、中心静脉置管(central venous catheter, CVC)和肾病综合征等。国外研究报道,口服避孕药是青春儿童常见的危险因素之一^[8]。

表 1 儿童肺血栓栓塞症的危险因素

Table 1 Risk factors of pediatric pulmonary thromboembolism

血流瘀滞	血管内皮损伤	血液高凝状态
心脏病(复杂性发绀型先天性心脏病、左心发育不良、心肌病)	感染/炎症反应 中心静脉置管 自身免疫性疾病 (系统性红斑狼疮、炎性肠病、抗磷脂综合征等)	遗传性 抗凝物质缺乏(蛋白 C、蛋白 S、抗凝酶缺陷) 凝血因子 V Leiden 变异(中国人群罕见) 凝血酶原基因变异(中国人群罕见) 纤维蛋白原异常血症 高同型半胱氨酸血症 镰状细胞病
先天性肺动脉结构异常 肠外营养 制动	手术/创伤	获得性 肾病综合征 肿瘤 药物(如 L-天冬酰胺酶、口服避孕药) 自身免疫性疾病 肥胖(体重指数 > 30 kg/m ²) 脱水

感染是儿童 PTE 最常见危险因素之一,在国内以肺炎支原体感染最为常见,其他还包括金黄色葡萄球菌感染和新型冠状病毒感染等。肾病综合征导致的血液高凝状态也是儿童 PTE 发生的重要危险因素^[9]。不同年龄儿童发生 PTE 的常见危险因素有所不同,在婴儿中 CVC、先天性心脏病、遗传性易栓症是主要危险因素,而在学龄期儿童,感染和慢性基础疾病(如肾病综合征、系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征等)更为多见^[10]。

3 病理生理学

PTE 可以表现为单发或双侧多发血栓,血栓可发生在肺动脉主干、叶、段以及亚段,其中以叶及段肺动脉相对常见(分别为 26%~39% 和 35%~52%)^[11]。血栓导致的血流减少或中断,会引起不同程度的血流动力学和呼吸功能改变。PTE 的血流动力学改变主要取决于栓子对血流的阻塞程度、阻塞持续时间以及基础心功能状态。心功能正常情况下,血流阻塞程度低于 50% 时,可能不会出现明显的血流动力学改变。然而,随着阻塞程度增加,血流阻塞程度超过 50% 时,可能会引起显著的血流动力学变化,包括右心负荷增加、心输出量下降以

及肺动脉压力升高等。

PTE 的主要病理机制包括肺血管阻力增加、心功能不全和呼吸功能不全。血栓阻塞肺血管后,由于血流受阻及低氧性肺血管收缩,肺血管阻力随之增加。肺循环阻力增加造成右心后负荷加重,导致右心扩大、三尖瓣反流和右心功能衰竭。右心扩大会使室间隔向左移位,从而影响左心室的舒张期充盈,最终导致心输出量下降,左心功能下降又会引起体循环低血压和休克^[12]。此外,肺血管阻塞导致肺部通气/血流比例失调,进而引发低氧血症,导致呼吸功能不全。在某些情况下,栓子阻塞局部肺血管可能导致肺梗死,进而引发肺泡出血及缺血性胸膜炎,表现为咯血、胸膜炎性胸痛以及胸腔积液等。部分急性 PTE,尽管经过治疗,血栓可能无法完全消失,从而发展为慢性血栓阻塞,导致肺血管重塑,造成血管狭窄和/或闭塞。肺血管阻力增加和肺动脉压力进行性升高,最终可能导致右心功能衰竭,这种状态称为慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)^[13]。

4 临床表现

儿童急性 PTE 的临床表现缺乏特异性,且常与原发基础病的症状重叠,造成 PTE 容易被忽视或误诊。儿童急性 PTE 的严重程度差异很大,轻者可能无症状,而重者则会出现血流动力学障碍,甚至导致晕厥或猝死。

急性 PTE 的典型临床症状包括胸痛、呼吸困难和咯血三联征,但同时出现这 3 种症状的患儿极为少见。胸痛是儿童 PTE 最常见的症状(80.0% ~ 84.0%),其次为呼吸困难(58.0% ~ 81.8%)、咳嗽(47.0% ~ 54.5%)和咯血(9.1% ~ 32.0%)^[14]。急性 PTE 的常见体征包括脉搏氧饱和度降低、呼吸急促、心动过速、低血压、发热和面色苍白等^[15]。

急性 PTE 患儿还可能出现 DVT 的临床征象,例如单侧下肢肿痛或双侧腿围不对称等下肢 DVT 的症状和体征。若存在颅内静脉窦血栓,患儿可能表现为头痛、偏瘫和抽搐等症状。脾栓塞时可能会有腹痛、恶心、呕吐等,但也可能无特异性症状而通过影像学检查发现。心脏血栓通常无明显的症状和体征,通常经心脏彩超检查发现。

5 辅助检查

PTE 相关的辅助检查包括疑诊辅助检查和确诊影像学检查。

5.1 疑诊辅助检查

5.1.1 胸部 X 线片 急性 PTE 时胸部 X 线片可以出现以下征象:尖端指向肺门的楔形阴影、肺不张、胸腔积液、肺动脉段膨出、右下肺动脉干增宽或伴截断征、病变区域肺纹理稀疏以及右心室扩大等征象。这些表现并没有

特异性,而且,在多数情况下胸片不能发现明显异常。因此,胸片不能作为 PTE 的确诊依据,但可以为 PTE 的鉴别诊断提供提示性证据,如辅助排除肺炎、气胸等。

5.1.2 动脉血气分析 在急性 PTE 时,动脉血气分析常显示出以下特征:(1)低氧血症:由于肺血流受阻,导致氧气交换不足,血氧饱和度降低。(2)低碳酸血症:由于呼吸频率增加,可能导致二氧化碳排出增加,从而出现低碳酸血症。(3)肺泡-动脉血氧分压差[alveolar-arterial oxygen pressure difference, $P(A-a)O_2$]增大:反映了肺泡内氧气与动脉血氧之间的差异,增大通常提示有肺部气体交换障碍,但动脉血气分析的结果也可能是正常的。

5.1.3 心电图(electrocardiogram, ECG) 急性 PTE 时,ECG 可能出现以下表现:窦性心动过速、电轴右偏、右束支传导阻滞和 ST-T 段改变以及经典的 $S_1Q_3T_3$ (I 导 S 波加深,Ⅲ导出现 Q/q 波及 T 波倒置)模式。但仅约 12% 的儿童在症状出现的 72 h 内出现典型的 ECG 改变^[16],因此 ECG 结果正常不能排除 PTE 的可能性。ECG 改变多在 PTE 发生后即刻出现,并且随着病程的发展而动态变化,因此,动态观察 ECG 变化对诊断 PTE 具有重要的提示意义。

5.1.4 D-二聚体 D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶系统作用下产生的可溶性降解产物,为特异性继发性纤溶标志物。当血液中形成血栓时,体内的纤溶系统会启动溶解血栓纤维蛋白,导致 D-二聚体水平升高。D-二聚体分子量的异质性很大,基于不同原理的试验方法对 D-二聚体检测的敏感性差异显著。因此,临床医师应了解本医疗机构所使用 D-二聚体检测方法的诊断效能。采用酶联免疫吸附试验、酶联免疫荧光分析、高敏度定量微粒凝集法和化学发光法等检测 D-二聚体的敏感性高。

D-二聚体是儿童 PTE 诊断的敏感指标(敏感度 89% ~ 100%),然而,特异度相对较低(54% ~ 63%)^[17]。在肺炎(尤其是肺炎支原体肺炎)、脓毒症、恶性肿瘤及其他炎症性疾病中,D-二聚体水平均可能升高。判断成人急性 PTE 时,D-二聚体的界值通常设定为 $>0.5 \text{ mg/L}$ ^[1],低于该值时可排除急性 PTE。目前尚未建立针对儿童 PTE 的 D-二聚体疑诊界值。在肾病综合征患儿中,有研究建议 D-二聚体 $>0.5 \text{ mg/L}$ 可作为 PTE 的预警指标^[18],这与成人急性 PTE 的疑诊界值一致。而在肺炎支原体肺炎合并血栓栓塞症的不同研究中,D-二聚体诊断界值差异很大^[19-20];《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023 年版)》^[21]提出 D-二聚体 $\geq 5 \text{ mg/L}$ 有助于合并 PTE 的诊断。

综上,儿童 D-二聚体的结果需要结合患儿的基础疾病及临床表现综合判断。对于临床表现不明确的患儿,动态监测 D-二聚体水平的变化尤为重要,如果出现

D-二聚体水平进行性升高,这可能对急性 PTE 的诊断具有重要价值。

5.1.5 心肌损伤标志物 在急性 PTE 并发心功能不全的情况下,血肌钙蛋白、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和 N-末端脑钠肽前体(N-terminal brain natriuretic peptide precursor, NT-proBNP)的水平可能会显著升高。特别是在没有心脏基础疾病的患儿中,如果检测到这些心肌损伤标志物的升高,应考虑急性 PTE 的可能性。心脏损伤标志物的临床意义不仅限于 PTE 的诊断,还可以作为急性 PTE 的临床危险分层、预后判断及治疗方案选择的重要参考指标。

5.1.6 超声心动图 超声心动图是诊断及评估急性 PTE 的重要检查。急性 PTE 时,超声心动图可以发现右心室后负荷过重的征象,包括右心室扩大、右心室游离壁运动减弱、室间隔扁平或矛盾运动、三尖瓣反流速度增宽、三尖瓣收缩期位移减低。如果在超声心动图中观察到右心房、右心室及肺动脉内存在血栓,超声心动图的结果可作为 PTE 的确诊依据。此外,超声心动图检查是否存在右心功能不全,为确诊 PTE 患儿临床危险度分层提供依据。超声心电图可在床旁检查,对于血流动力学不稳定的疑似 PTE 患儿具有重要的诊断价值,如超声心动图未发现右心室后负荷过重或右心功能不全征象,则需要进一步查找其他可能的病因。

5.1.7 加压静脉超声(compression venous ultrasonography, CUS)或 CT 静脉造影(computed tomography venography, CTV) CUS 和 CTV 是诊断 DVT 的有效工具,怀疑 PTE 时,CUS 和 CTV 可以间接提示 PTE 的可能性。在确诊 PTE 的患儿中,应关注是否存在 DVT 相关的临床症状,并根据患儿的具体表现选择进行 CUS 或 CTV 检查,以明确有无合并 DVT。

5.2 确诊影像学检查

5.2.1 计算机断层扫描肺动脉造影(computed tomography pulmonary angiography, CTPA) CTPA 是确诊儿童 PTE 的首选影像学方法^[22]。肺动脉充盈缺损是 PTE 最典型的直接征象,CTPA 可以清晰显示完全或部分性肺动脉的充盈缺损,其他征象还包括飘带征和血栓骑跨征等。间接征象包括尖端指向肺门的肺野楔形影、条带状密度增高影或盘状肺不张,中心肺动脉扩张及远端血管分支减少或消失,右心增大等。CTPA 在 PTE 的诊断中具有高度灵敏度(83% ~ 100%)和特异度(89% ~ 97%)^[23-24],还可以辅助评估 PTE 的临床危险分层。

5.2.2 肺通气/灌注(ventilation/perfusion, V/Q)显像

V/Q 显像是诊断 PTE 的重要影像学方法,其典型征象是呈肺段分布的肺灌注缺损,与通气显像不匹配。V/Q 显像的优势是低放射性、不需要碘化造影剂。然而,目前尚未见关于 V/Q 显像在儿童 PTE 诊断中的特

异性和敏感性数据。根据成人研究显示,V/Q 显像对 PTE 的诊断特异性较低^[25],当存在 V/Q 不匹配时,还需要与其他疾病进行鉴别,包括先天性和获得性动脉狭窄、肺结核、非血栓性(空气、脂肪、异物)栓塞等^[26]。V/Q 显像建议用于存在 CTPA 禁忌证(如肾功能不全、对造影剂过敏等)或 CTPA 结果不确定时的辅助检查。

5.2.3 磁共振肺血管成像(pulmonary magnetic resonance angiography, PMRA) PMRA 能够直接显示肺动脉内的栓子以及血栓阻塞所致的低灌注区,从而确诊 PTE。PMRA 检查的优势是无放射线暴露,适合对放射性敏感的患者,尤其是儿童,但其对于 PTE 诊断的敏感性和特异性明显低于 CTPA。PMRA 检查还存在空间分辨率较低、技术要求高及紧急情况下不适宜应用等局限性,在儿童急性 PTE 诊断中不作为一线诊断方法,通常作为存在 CTPA 禁忌证及不能做 V/Q 显像时的替代检查^[27]。

5.2.4 肺动脉造影 肺动脉造影是诊断 PTE 的金标准,其直接征象是血管内造影剂充盈缺损或血管的突然终止。肺动脉造影具有较高的敏感度(98%)及特异度(95% ~ 98%),但因其为有创性检查,近年来在急性 PTE 的临床诊断中使用较少,更多应用于经皮导管内介入治疗或经导管溶栓治疗^[28]。

6 诊断

PTE 的诊断流程包括疑诊、确诊、求因、临床危险分层。

6.1 疑诊

临床问题 1:在哪些情况下需怀疑患儿发生了急性 PTE?

推荐意见 1:推荐基于患儿的临床表现、D-二聚体水平以及是否存在 PTE 发生的危险因素,对急性 PTE 进行疑诊评估。

推荐意见 2:推荐疑诊急性 PTE 时,检测 D-二聚体水平;临床高度怀疑 PTE 时,不必等待 D-二聚体结果,即可启动 PTE 确诊流程。

成人急性 PTE 诊治指南推荐应用急性 PTE 可能性评分表(简化 Wells 评分、修订的 Geneva 评分量表,见附录 A)进行疑诊临床评估^[1],但目前的儿科研究显示,这些评分表对儿童 PTE 的敏感性及特异性较低。

因此,在儿童中出现以下情况时需要疑诊 PTE:(1)对于以胸痛、呼吸困难、咯血为主要表现的门诊患儿,应考虑 PTE 的可能性。(2)对于治疗期间出现原发病不能解释的胸痛、呼吸困难、气促、咯血、心动过速、低血压、晕厥以及有 DVT 症状或体征的患儿,应高度警惕 PTE,尤其是存在 PTE 危险因素的情况下,例如:留置 CVC 的患儿出现胸痛、呼吸困难或咯血,应考虑急性 PTE;肺炎支原体感染的患儿在治疗过程中出现胸痛、咯血、呼吸急促或下肢肿痛,应考虑合并 PTE 和 DVT 的可

能性;肾病综合症的患儿出现咳嗽、胸痛、呼吸急促等呼吸道症状时,应怀疑 PTE。(3)对于已经确诊 DVT 患儿应考虑是否合并了 PTE。对这些患儿需要关注是否存在 PTE 相关的临床症状和体征,并根据情况进行 PTE 确诊检查。(4)D-二聚体升高时应考虑急性 PTE,但 D-二聚体检测结果需结合临床表现判断:当 D-二聚体升高且伴有 PTE 的高危因素和临床表现时,应尽快启动 PTE 确诊检查;如无 PTE 的临床表现,但出现其他疾病不能解释的 D-二聚体异常升高时,可进一步行 DVT 及 PTE 确诊检查以明确诊断。

6.2 确诊

临床问题 2:如何确诊儿童急性 PTE?

推荐意见 3:推荐疑诊 PTE 的患儿在具备 CTPA 条件时,进行 CTPA 以明确诊断。

推荐意见 4:存在造影剂过敏、肾功能不全等情况时,推荐进行 V/Q 显像或 PMRA 检查。

推荐意见 5:对于血流动力学不稳定或不具备进行 CTPA 条件的患儿,推荐尽快采用床旁超声心动图和 CUS 评估。

选择影像学检查应综合考虑血流动力学情况、是否存在影像检查禁忌证以及影像学检查方法的可及性。(1)血流动力学稳定者:首选进行 CTPA 以明确诊断或排除 PTE。(2)存在 CTPA 禁忌者(如对造影剂过敏、肾功能不全等):可选择 V/Q 显像或 PMRA 进行进一步评估。(3)血流动力学不稳定者:在初步治疗后,如条件允许,仍首选 CTPA 以明确诊断;如无条件或不适合进行 CTPA,建议进行超声心动图和 CUS 检查,如果超声心动图提示右心室后负荷增加,或 CUS 提示下肢静脉血栓,可根据 VTE 进行抗凝治疗,待病情稳定后进一步行相关检查明确诊断。

任何一项确诊影像学检查(CTPA、V/Q 显像、PMRA、肺动脉造影)显示 PTE 的证据时,可确诊 PTE。超声心动图如显示肺动脉主干及其分支血栓,可确诊 PTE;超声心动图显示右心血栓(右心房、右心室),且临床符合 PTE 表现,可确诊 PTE。

6.3 求因

临床问题 3:儿童 PTE 是否需要进行治疗求因诊断以及如何对儿童急性 PTE 进行治疗求因诊断?

推荐意见 6:推荐对确诊 PTE 的患儿进行治疗求因诊断,以寻找潜在的诱发因素。

推荐意见 7:推荐对无明确可逆性诱发因素的 PTE 患儿进行潜在的遗传性和获得性血栓形成倾向的综合评估。

推荐意见 8:对于有明确可逆性因素的 PTE 患儿,不推荐常规进行易栓基因检测。

推荐意见 9:对于有明确抗凝蛋白检测异常,VTE

家族史或少见部位血栓栓塞的患儿,建议进行易栓基因检测。

6.3.1 儿童急性 PTE 求因诊断

6.3.1.1 查找有无 DVT 对于确诊急性 PTE 的患儿,需要评估是否存在其他部位的 DVT。根据患儿的症状和体征,进行相关的影像学检查:对肢体进行 CUS 以评估可能的 PTE 来源;颈静脉是 CVC 相关血栓形成的常见部位,可进行多普勒超声检查以评估有无颈静脉血栓;对于盆腔、腹腔内或中央上静脉系统血栓,需要进行 CTV 检查。

6.3.1.2 明确急性 PTE 发生的危险因素 对于既往健康儿童发生急性 PTE,首先需查找是否存在明确的可逆性危险因素,如急性内科疾病、外伤、手术史。

6.3.1.3 探寻潜在疾病 如果没有明显可逆性诱发因素,或仅为轻微诱发因素(如制动),则需考虑潜在疾病的可能性,如肾病综合征、抗磷脂综合征、白塞病以及遗传性易栓症,并进行易栓症的筛查^[29]。即使经过充分评估仍未找到危险因素,也需要进行密切随访,以注意潜在的恶性肿瘤、风湿免疫性疾病、骨髓增殖性疾病等。

6.3.2 易栓症筛查相关内容 易栓症筛查包括以下实验室检查项目:(1)抗凝蛋白检测:包括蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶;(2)血同型半胱氨酸水平;(3)抗磷脂抗体检测:包括狼疮抗凝物、 β_2 糖蛋白抗体和抗心磷脂抗体;(4)其他检测:建议同时检测抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗可提取性核抗原(extractable nuclear antigen, ENA)抗体谱,以排除其他结缔组织疾病合并的抗磷脂综合征。

易栓症筛查的相关实验室检测可能受到药物和基础疾病(如感染等)的影响^[30],例如:肝素类药物影响抗凝酶活性,维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonists, VKA)影响蛋白 C 和蛋白 S 活性,感染可导致抗磷脂抗体一过性阳性。因此,临床需选择合适的检测时机:抗凝酶活性检测应在停用肝素类药物至少 24 h 后进行;蛋白 C 和蛋白 S 活性检测应在停用 VKA 后至少 2~4 周进行;初次抗磷脂抗体阳性时,需在 12 周后复查,以排除感染及药物因素的影响。对于有明确可逆性因素的 PTE 患儿,不常规进行易栓基因检测^[31]。但对于有抗凝蛋白检测异常,VTE 家族史或少见部位血栓栓塞的患儿,可根据家长及患儿的意愿选择进行遗传性易栓基因的检测^[32],以指导抗凝方案以及患儿和亲属 VTE 的预防策略。

6.4 临床危险分层

临床问题 4:是否需要儿童急性 PTE 进行危险分层?

推荐意见 10:推荐在疑诊及确诊急性 PTE 的过程中进行临床危险分层,有助于指导治疗方案的选择。

儿童 PTE 临床危险分层包括高危、中危和低危, 分层诊断标准见表 2^[33]。

表 2 儿童肺血栓栓塞症临床危险分层标准

Table 2 Classifications of acute pulmonary thromboembolism in children

标准/分层	高危	中危	低危
心脏骤停或持续性低血压 ^a 或代偿性休克	+	-	-
影像学检查提示右心功能不全 ^b	+	+/- ^c	-
心肌损伤标志物升高	+/-	+/- ^c	-

注:^a持续性低血压的定义:收缩压<按年龄计算的第 5 百分位,持续至少 15 min 或需要血管活性药物支持;^b影像学提示右心功能不全的指标包括:计算机断层扫描肺动脉造影显示右心增大、肺动脉增宽;或超声心动图显示以下指标:(1)右心室扩大(右心室/左心室比值>0.66^[34])、室间隔扁平或矛盾运动,(2)三尖瓣反流,(3)三尖瓣环平面收缩期位移减低(<10 mm),(4)三尖瓣环收缩峰值速度降低[儿童正常值参考范围(12.6±1.8) cm/s^[35]];^c影像和实验室检查指标二者之一阳性或二者均阳性。^aSustained hypotension;systolic blood pressure < the 5th percentile by age for at least 15 min or requiring vasoactive support;^bright ventricle strain on imaging:right ventricle enlargement,pulmonary artery dilation on computed tomography pulmonary angiography;or evidences of right ventricle strain on echo including:(1) right ventricle dilation(right ventricle to left ventricle ratio >0.66^[34]), flattened interventricular septum or paradoxical septal motion,(2) tricuspid valve regurgitation,(3) decreased tricuspid annular plane systolic excursion(10 mm),(4) decreased peak systolic velocity of tricuspid annulus[pediatric reference range (12.6±1.8) cm/s^[35]];^cevidence of right ventricle strain by imaging,or myocardial necrosis by elevated cardiac troponin levels,or both

临床危险分层应贯穿疑诊、确诊的全过程。进行危险分层可以指导治疗方案的选择,儿童高危、中危 PTE 与不良预后有关,因此需要进行更为积极地治疗以改善预后^[36-37]。此外,通过临床危险分层,可以更好地监测患儿的病情变化,并根据危险分层来调整治疗方案。

7 治疗

急性 PTE 的治疗包括支持治疗、抗凝治疗、溶栓治疗、介入治疗及手术治疗^[38]。

7.1 支持治疗

7.1.1 血流动力学支持 高危 PTE 出现低血压时,应给予血管活性药物。在儿童高危 PTE 的治疗经验中,肾上腺素可以用于改善双心室衰竭。对于处于休克状态的患儿,可以尝试进行适度的液体复苏,但需注意避免过量液体,以免加重右心功能不全。

7.1.2 呼吸支持 低氧血症是 PTE 患儿常见的并发症。应根据临床情况给予适当的呼吸支持,以维持血氧饱和度≥92%,如出现严重低氧血症、血流动力学衰竭或呼吸衰竭,应考虑进行气管插管和机械通气。

7.1.3 体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 对于疑似或确诊的高危 PTE,如果血流动力学不稳定、出现心脏骤停或两者兼有,建议立即进行 ECMO。在 ECMO 支持下,可进行系统性溶栓或外科手术。

7.2 抗凝治疗 抗凝治疗通常是 PTE 的基础治疗,使用抗凝药物以防止血栓进一步形成。

临床问题 5:急性 PTE 患儿何时启动抗凝治疗?

推荐意见 11:对于临床高度疑诊急性 PTE 的患儿,在等待确诊结果过程中,推荐应优先启动抗凝治疗。

推荐意见 12:有症状的 PTE 一旦确诊,推荐尽早开始抗凝治疗。

推荐意见 13:对于偶然发现的 PTE 及亚段 PTE,如患儿存在 VTE 的发生及复发风险,建议进行抗凝治疗。

临床问题 6:急性 PTE 患儿如何选择抗凝治疗?

推荐意见 14:对于急性 PTE 患儿,初始抗凝推荐使用速效的胃肠外抗凝药物,如普通肝素(unfractionated heparin,UFH)或低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)。

推荐意见 15:在选择序贯抗凝药物时,建议根据患儿的年龄、治疗依从性及监测方法的可及性等因素综合考虑。

临床问题 7:急性 PTE 抗凝疗程多久?

推荐意见 16:有明确可逆性危险因素的急性 PTE,如危险因素去除,推荐抗凝治疗持续 3 个月。

推荐意见 17:对危险因素持续存在的 PTE,建议持续抗凝治疗,直至危险因素消失。

7.2.1 儿童常用抗凝药物及其特点 儿童常用抗凝药物包括 UFH、LMWH、VKA 及新型直接口服抗凝剂(direct oral anticoagulant, DOACs)^[39-40]。临床常用抗凝药物特点见表 3。

UFH 的特点为半衰期短,作用迅速,便于调整剂量,虽出血风险高,但可通过拮抗剂快速逆转;常用于需要快速抗凝的急性情况。LMWH 的优点为具有可预测的抗凝作用,通常不需要频繁监测,半衰期较长,出血风险相对较低,适合长期使用。VKA 适用于长期抗凝治疗,但其作用受维生素 K 摄入量变化的影响较大,需要频繁监测凝血指标,与许多药物之间有相互作用。目前,DOACs 在儿童的应用逐渐增多,利伐沙班和达比加群酯已被批准用于儿童血栓急性期治疗和预防治疗,具有固定剂量(依据年龄、体重决定治疗剂量)、无需常规监测的优点。利伐沙班在儿童中的治疗剂量见表 4。达比加群酯在国外有口服片剂和口服胶囊 2 种剂型,因这 2 种剂型的生物利用度不同,因此其剂量不能互换。目前国内仅有口服胶囊剂型,适合≥8 岁且能够吞服胶囊的儿童使用,具体剂量见表 5。

在儿童 PTE 治疗过程中可与药学专家共同协调抗凝药物的选择、监测和疗程,以确保最佳的治疗效果和安全性。开始抗凝治疗前需要进行基线实验室检查,包括全血细胞计数和分类计数、部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、纤维蛋白原水平和纤溶酶原,这些检查能够帮助评估患儿的凝血状态,并为抗凝治疗的安全性提供依据。

表 3 儿童常用抗凝药物作用机制、剂量及监测指标

Table 3 Mechanism, dosage and monitoring indexes of commonly used anticoagulants in children

药物	作用机制	给药方式、常用药物及剂量	监测	治疗目标值
普通肝素	抗凝血酶和抗 Xa 活性, 灭活 IIa、Xa、XIa、XIIa	静脉持续输注 负荷量: 75 IU/kg; 维持量: ≤ 1 岁 28 IU/(kg·h); > 1 岁 20 IU/(kg·h)	治疗开始 4 h 及每次调整剂量后 4 h 后监测 APTT; 稳定后治疗期间每日监测	肝素活性水平 0.2~0.4 U/I 或 抗 Xa 活性 0.35~0.70 IU/mL 或 APTT 延长至 1.5~2.5 倍
低分子肝素	与抗凝血酶结合, 增强抗凝酶活性, 抗 Xa 因子活性强, 抗 IIa 作用弱	皮下注射 那屈肝素 (Nadroparin): 85 U/(kg·次), q12h 或 0.1 mL/(10 kg·次), q12h 依诺肝素 (Enoxaparin): ≤ 2 个月, 150 IU/(kg·次), q12h; > 2 个月, 100 IU/(kg·次), q12h 达肝素 (Dalteparin): ≤ 2 个月: 150 IU/kg, q12h; > 2 个月: 100 IU/kg, q12h	皮下注射后 4~6 h 监测抗 Xa 因子水平	抗 Xa 活性 0.5~1.0 IU/mL
维生素 K 拮抗剂	干扰维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、IX、X 以及抗凝蛋白 S 和抗凝蛋白 C 的合成	口服 华法林: 负荷量 0.1~0.2 mg/kg (最大为 5 mg), 此后根据 INR 调整剂量	INR	INR: 2.0~3.0
新型口服抗凝药	直接 Xa 因子抑制剂 直接凝血酶抑制剂	利伐沙班 达比加群酯	通常无需监测	-

注: APTT: 活化部分凝血活酶时间; INR: 国际标准化比值 APTT: activated partial thromboplastin time; INR: international normalized ratio

表 4 利伐沙班口服剂量表^[41-42]

Table 4 Recommended oral dosage of Rivaroxaban^[41-42]

体重(kg)	推荐剂量(mg)	体重(kg)	推荐剂量(mg)
<3	0.8, TID	9~<10	2.8, TID
3~<4	0.9, TID	10~<12	3.0, TID
4~<5	1.4, TID	12~<30	5.0, BID
5~<7	1.6, TID	30~<50	15.0, OD
7~<8	1.8, TID	≥ 50	20.0, OD
8~<9	2.4, TID		

注: TID: 每日 3 次; BID: 每日 2 次; OD: 每日 1 次 TID: three times a day; BID: twice a day; OD: once a day

表 5 达比加群酯胶囊口服剂量表^[43]

Table 5 Recommended oral dosage of Dabigatran etexilate capsules^[43]

体重(kg)	推荐剂量(mg)	体重(kg)	推荐剂量(mg)
11~<16	75, BID	41~<61	185, BID
16~<26	110, BID	61~<81	220, BID
26~<41	150, BID	≥ 81	260, BID

注: BID: 每日 2 次 BID: twice a day

7.2.2 儿童抗凝治疗方案 抗凝治疗分为初始抗凝治疗和序贯抗凝治疗 2 个阶段。

7.2.2.1 初始抗凝治疗 初始抗凝治疗阶段指诊断后的 5~21 d 内^[44], 初始抗凝方案选择:

对于临床高度怀疑 PTE 的患儿, 在等待确诊结果过程中, 如果评估出血风险较低, 可以先行抗凝治疗。推荐使用速效的胃肠外抗凝药物, 如 UFH 或 LMWH。

有症状的 PTE 一旦确诊应尽早开始抗凝治疗。高危 PTE 推荐 UFH, 中危 PTE 推荐 UFH 或 LMWH, 低危 PTE 推荐 LMWH; 出血风险高的 PTE 患儿(如近期大手术后), 推荐/建议使用 UFH。

偶然发现的 PTE, 如果存在 VTE 进展危险因素或复发风险, 建议给予抗凝治疗。亚段 PTE, 若存在相关临床症状, 建议进行抗凝治疗; 若无临床症状且无下肢近端 DVT, 且 VTE 复发风险低, 可考虑临床观察^[45], 但需严密监测, 定期动态复查下肢超声, 如果出现血栓进

展或器官功能障碍, 需尽快启动抗凝治疗。

抗凝治疗开始后的 48~72 h 内, 需要密切监测患儿的生命体征。如果病情进展, 出现血流动力学不稳定, 需及时调整抗凝策略, 并决定是否进一步处理。对于中、高危 PTE, UFH 一般使用 5~10 d, 或至病情稳定, 但尽量避免长时间使用 UFH, 以减少肝素诱导血小板减少症的发生风险。

7.2.2.2 序贯抗凝治疗 序贯抗凝治疗是指在初始抗凝治疗后, 选择适合药物的长期抗凝治疗。婴儿及小年龄儿童、口服依从性差的患儿, 推荐使用 LMWH。对于依从性好, 能够配合 INR 监测的患儿, 可选择 VKA。如果选择长期使用 VKA, 建议在应用胃肠外抗凝药物(如 UFH 或 LMWH)的第 1~2 天即开始口服 VKA。VKA 通常与 UFH 或 LMWH 重叠使用 5 d, 待治疗第 6 天或 INR 达到目标值(2.0~3.0)后, 可以停用 UFH 或 LMWH。不能定期监测 INR 的, 建议选择 LMWH 或 DOACs。选择 DOACs 进行长期抗凝治疗时, 应在初始治疗至少 5 d 后再进行转换; 如果初始抗凝使用 LMWH, 应在下一次预定给药时或之前最多 2 h 开始服用 DOACs; 如初始抗凝使用 UFH, 应在停止输注 UFH 时开始服用 DOACs。

7.2.2.3 抗凝疗程 抗凝疗程的制定应根据患儿的具体情况, 特别是根据是否存在可逆性危险因素来进行调整。有明确可逆性危险因素的急性 PTE 患儿: 如果可逆性危险因素已被去除, 推荐抗凝疗程为 3 个月; 如果可逆性危险因素仍然存在, 建议继续抗凝治疗, 直至这些危险因素被去除。未发现明确可逆性危险因素的患儿, 建议抗凝疗程延长至 6~12 个月^[38]。

7.3 溶栓治疗

临床问题 8: 什么时候需要进行溶栓治疗?

推荐意见 18: 对于无溶栓禁忌证的高危 PTE, 推荐

进行系统性溶栓。

推荐意见 19:对中危 PTE,不推荐常规进行系统性溶栓。

系统性溶栓可以显著降低高危 PTE 的死亡率和复发率。因此,对于无溶栓禁忌证(溶栓禁忌证见附录 B)的高危 PTE,推荐进行系统性溶栓^[44,46]。系统性溶栓的首选药物是重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)^[47],常规溶栓方案:在 6 h 内使用 0.5 mg/(kg·h)[0.1~0.6 mg/(kg·h)]的 rt-PA,总剂量为 3 mg/kg(最大剂量为 100 mg),此后如仍存在持续血流动力学不稳定的情况,可以临时再补充 1~2 次额外剂量[0.5 mg/(kg·次)]的 rt-PA,在输注 rt-PA 过程中,将 UFH 输注速度下调 50%。

基于中危 PTE 进行系统性溶栓的风险和获益,通常不推荐中危 PTE 常规进行系统性溶栓。如考虑进行系统性溶栓,建议给予低剂量溶栓方案:0.1~0.3 mg/(kg·h),共 6 h,总剂量 0.6~1.8 mg/kg(最大为 50 mg),以降低出血风险。

在新生儿中使用 rt-PA 时需要注意由于新生儿的纤溶酶原生理水平降低,使用 rt-PA 时需要使用新鲜冷冻血浆(10~20 mL/kg)补充纤溶酶原。

7.4 介入治疗

临床问题 9:急性 PTE 患儿何时需要进行介入治疗?

推荐意见 20:对于有系统性溶栓禁忌证的高危 PTE,推荐进行导管介入治疗。

推荐意见 21:对有临床恶化趋势的中危 PTE,建议进行导管介入治疗。

推荐意见 22:不推荐对低危 PTE 进行导管介入治疗。

介入治疗在儿童急性 PTE 中的应用应依据患儿的风险分层进行决策。高危 PTE 在无法进行系统性溶栓时,在具备介入专业技术和条件的情况下,推荐介入治疗^[48],以改善血流动力学状态。对有临床恶化趋势的中危 PTE,可能在病情发展中出现不稳定,因此及时介入治疗有助于改善预后;如存在肺动脉主干或主要分支血栓,有条件时建议进行导管介入治疗^[49]。低危 PTE 通常病情相对稳定,介入治疗的风险可能大于其获益,不建议导管介入治疗。

7.5 手术治疗

临床问题 10:急性 PTE 患儿何时需要进行手术治疗?

推荐意见 23:对于有系统性溶栓禁忌的高危 PTE,如果具备手术条件,建议行外科手术取栓。

推荐意见 24:不推荐中危 PTE 进行外科手术取栓。

手术决策需综合考虑患儿的具体情况、潜在风险及手术的预期获益。外科手术取栓在儿科的治疗成功率约为 80%,总体死亡率及并发症发生风险较高,包括但不限于血管穿孔和栓子远端迁移。此外,若血栓取出不

完全,可能导致 CTEPH。因此在决定手术前应慎重评估手术的风险和获益。在儿童急性 PTE 的治疗中,手术治疗主要适用于高危 PTE 患儿,尤其是存在系统性溶栓禁忌的情况下,并具备手术条件时。高危 PTE 合并右心室血栓,且脱落风险大的患儿,建议外科手术取栓。已经接受了 ECMO 治疗的患儿,手术治疗的结局可能优于溶栓治疗,有手术条件时可考虑手术治疗。对于中危 PTE 患儿,不推荐外科手术取栓。

7.6 治疗过程中特殊情况的处理

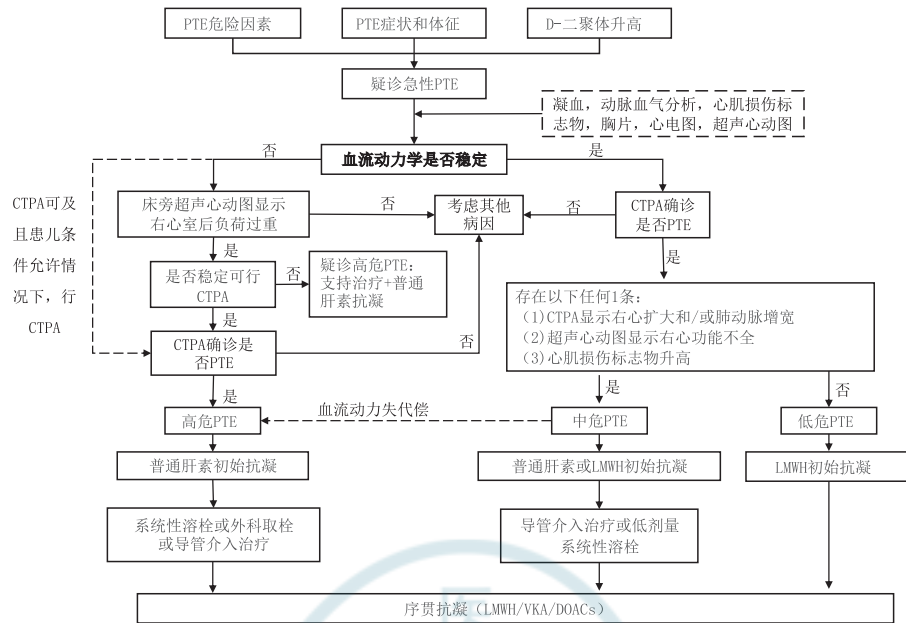
7.6.1 出血 在 PTE 的治疗过程中,出血是主要的不良反应之一,需密切监测和管理。不同治疗的出血风险不同,UFH 出血发生率为 1.5%~24.0%,LMWH 和 VKA 出血发生率分别为 3.0%和 5.0%^[50],DOACs 的出血发生率为 0~3.0%^[41];总体大出血发生率为 0~21.8%^[36,51]。在血栓治疗的同时要纠正血栓性血小板减少和凝血功能异常,在溶栓时维持血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、纤维蛋白原 $\geq 100 \text{ mg/dL}$ ^[47],以尽量减少出血风险。在治疗过程中出现活动性出血,应评估出血严重程度,并根据严重程度采取不同处理策略,以确保患儿的安全和治疗效果。合并大出血时,首先应停止抗凝治疗,针对出血原因进行相关治疗,为抗凝治疗创造条件。小出血对全身影响小,如牙龈出血等,如能通过局部治疗止血,可考虑暂时不停用抗凝治疗,如局部处理无效,则需权衡小出血对全身的影响与抗凝治疗的必要性,制定合适的治疗方案。

7.6.2 合并下肢 DVT 的治疗 合并下肢 DVT 的患儿治疗仍以抗凝治疗为主,下腔静脉滤器的使用应谨慎。下腔静脉滤器仅推荐用于存在抗凝绝对禁忌证的患儿,或在充分标准的抗凝治疗情况下未能有效控制血栓的患儿,且需患儿体重达到 10 kg 以上^[51]。下腔静脉滤器仅为暂时放置,当抗凝绝对禁忌证消失后,应重启抗凝治疗并移除滤器。

7.6.3 复发性 PTE 的治疗 复发性 PTE 的治疗需要综合考虑抗凝治疗的规范性、潜在疾病的评估及病因的诊断。根据具体情况调整抗凝治疗方案,并积极寻找和干预复发原因,以降低复发风险,确保患者的安全和健康。

在抗凝治疗期间出现 PTE 复发,首先需要积极查找复发原因。检查抗凝治疗方案是否正确,药物剂量是否充足,如果发现抗凝治疗方案不当,应进行规范化的抗凝治疗。如果排除了抗凝治疗不规范的因素,需进一步评估患儿是否存在潜在的疾病,并进一步进行详细的病因诊断,以确定复发的根本原因。在规范抗凝治疗过程中若再次出现复发,应考虑将口服 VKA 或 DOACs 转换为 LMWH 抗凝治疗,同时积极寻找复发的可能原因并进行干预。

儿童急性 PTE 临床诊治流程图见图 1。



注:PTE:肺血栓栓塞症;CTPA:计算机断层扫描肺动脉造影;LMWH:低分子肝素;VKA:维生素K拮抗剂;DOACs:直接口服抗凝剂 PTE:pulmonary thromboembolism;CTPA:computed tomography pulmonary angiography;LMWH:low molecular weight heparin;VKA:vitamin K antagonists;DOACs:direct oral anti-coagulant

图1 儿童急性PTE临床诊治流程图^[33,52]

Figure 1 Clinical diagnosis and treatment flowchart for acute PTE in children^[33,52]

8 随访及预后

8.1 治疗后的随访监测 在急性PTE治疗过程中,应密切关注症状的缓解情况,并动态监测D-二聚体变化。如临床症状缓解、D-二聚体水平恢复正常,提示病情控制。如果临床症状反复,且出现D-二聚体水平再次升高时提示PTE复发可能,需复查相关确诊影像学。急性PTE治疗后,如果临床症状缓解,建议在规范抗凝治疗3个月后复查CTPA,以评估PTE的恢复情况。

长期随访中,需关注患儿是否有持续性呼吸困难、运动不耐受等症状,这些可能提示肺功能或心脏功能的受损。在治疗后3~6个月内,建议常规监测超声心动图、常规肺功能测试和弥散功能评估以及心肺运动功能试验(如6 min步行试验)^[53],以评估是否存在肺动脉高压、右心劳损和右心功能不全以及慢性肺功能不全。

8.2 预后 PTE的结局包括缓解、死亡、复发以及肺栓塞后综合征(post-pulmonary thromboembolism syndrome, PPES,包括CTEPH、心功能受损、PE后功能障碍)。大多数PTE患儿在适当的治疗下可以实现症状缓解,恢复正常生活。影响儿童PTE预后的因素包括PE的严重程度、基础疾病等。儿童PTE的全因死亡率为5%~21%^[5],死亡原因多为基础疾病,而非PE本身,其中先天性心脏病和恶性肿瘤患儿中PTE的死亡率明显升高,是预后不良的指标。儿童PTE的复发率为9%~14%^[54],PPES发生率为0.7%~8.5%,其中CTEPH发生率为0.7%,心功能受损发生率为0.7%,PE后功能受损发生率为8.5%^[53]。抗磷脂综合征、遗传性易栓症、不规范抗凝等与PTE复发和发生CTEPH有关^[36]。

9 总结和展望

儿童PTE虽然相对少见,但随着危险因素的增加,如CVC、肺炎支原体感染、慢性疾病生存率提高等,PTE已逐渐成为儿科复杂临床情况中需要重点关注的疾病。儿童PTE的预后与早期诊断和规范治疗密切相关。本共识为临床实践提供指导,但仍存在一些局限性:目前关于儿童PTE的临床证据相对较少,许多推荐意见主要基于成人研究数据;对于肾病综合征、抗磷脂综合征、肿瘤等相关PTE的细节问题未涉及;此外,对于儿童CTEPH及血栓的风险评估和预防措施的内容未涵盖。为了进一步完善儿童PTE的管理,亟需开展多中心、真实世界研究及随机对照试验研究。基于新的研究证据,我们将不断更新该专家共识的内容,以确保其适用性和科学性。

(陈兰勤 徐保平 万钧 申昆玲 翟振国 执笔)

陈兰勤和徐保平对本文有同等贡献

参与本共识制订和审校的专家(按姓氏拼音排序):鲍燕敏(深圳市儿童医院);曹玲(首都儿科研究所附属儿童医院);陈兰勤(国家儿童医学中心,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,首都医科大学附属北京儿童医院);陈莉娜(四川大学华西第二医院);陈实(海南省人民医院);陈星(山东第一医科大学附属立医院,山东省立医院);陈志敏(浙江大学医学院附属儿童医院);丁圣刚(安徽医科大学第一附属医院);董晓艳(上海交通大学医学院附属儿童医院);韩志英(山西省儿童医院);郝创利(苏州大学附属儿童医院);李彩凤(国家儿童医学中心,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,首都医科大学附属北京儿童医院);李建华(中华实用儿科临床杂志);李明(昆明市儿童医院);林荣军(青岛大学附属医院);刘瀚旻(四川大学华西第二医院);刘秀云(国家儿童医学中心,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,首都医科大学附属北京儿童医院);刘雅莉(国家儿童医学中心,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,首都医科大学附属北京儿童医院);刘长山(天津医科大学第二医院);卢根(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心);卢燕鸣(上海交通大学附属仁济医院);陆小霞(武汉儿童医院);农光民(广西医科大学第一附属医院);尚云晓(中国医科大学附属盛京医院);申昆玲(国家儿童医学中心,国家呼吸系统疾病临

床医学研究中心,首都医科大学附属北京儿童医院,深圳市儿童医院);孙新(空军军医大学西京医院);唐素萍(福州市第一总院儿童专科医院);田曼(南京医科大学附属儿童医院);万钧(首都医科大学附属北京安贞医院);王秀芳(郑州大学第三附属医院);向莉(国家儿童医学中心,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,首都医科大学附属北京儿童医院);徐保平(国家儿童医学中心,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,首都医科大学附属北京儿童医院);徐勇胜(天津市儿童医院);翟振国(中日友好医院);张海邻(温州医科大学附属第二医院,育英儿童医院);张蓉芳(甘肃省妇幼保健院);张帅(中日友好医院);赵德育(南京医科大学附属儿童医院);赵京(首都儿科研究所附属儿童医院);郑跃杰(深圳市儿童医院);钟礼立(湖南省人民医院)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

附录 A PTE 临床可能性评分表^[1]

简化 Wells 评分	计分	修订的 Geneva 评分	计分
DVT 的症状或体征	1	PTE 或 DVT 病史	1
心率≥100 次/min	1	1 个月内手术或骨折	1
4 周内制动或手术病史	1	活动性肿瘤	1
既往 DVT 或 PTE 病史	1	心率(次/min)	
咯血	1	75~94	1
活动性肿瘤	1	≥95	2
其他诊断可能性低于 PTE	1	咯血	1
临床可能性:		单侧下肢疼痛	1
<2 分,低度可能		下肢深静脉触痛及单侧下肢水肿	1
≥2 分,高度可能		年龄>65 岁	1
		临床可能性:	
		0~2 分,低度可能	
		≥3 分,高度可能	

注:PTE:肺血栓栓塞症;DVT:深静脉血栓形成

附录 B 溶栓禁忌证^[55]

绝对禁忌证	相对禁忌证	儿童补充禁忌证 ^[39]
任何时间发生过的出血性卒中	过去 6 个月内的短暂性脑缺血发作	校正胎龄<37 周的早产
中或不明原因性卒中	急性缺血性卒中	7 d 内有严重窒息事件
过去 6 个月内的缺血性卒中	口服抗凝剂治疗	2 个月内消化道出血病史
中枢神经系统肿瘤	妊娠或产后 1 周	颅内肿瘤、动静脉畸形或动脉瘤
3 周内重大创伤/手术/头部创伤史	穿刺部位不能压迫	未纠正的出血倾向
出血倾向	创伤性复苏	特定的插管相关禁忌证;如体循环
活动性出血	难治性高血压	动脉(主动脉、股动脉)大的动脉瘤或内膜损伤等
	晚期肝病	
	感染性心内膜炎	

注:溶栓的绝对禁忌证在立即危及生命的高危肺血栓栓塞症患者中可能变为相对禁忌证

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组.肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J].中华医学杂志,2018,98(14):1060-1087. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007.
- [2] Rajpurkar M, Biss T, Amankwah EK, et al. Pulmonary embolism and in situ pulmonary artery thrombosis in paediatrics: a systematic review[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(6):1199-1207. DOI:10.1160/TH16-07-0529.
- [3] Carpenter SL, Richardson T, Hall M. Increasing rate of pulmonary embolism diagnosed in hospitalized children in the United States from 2001 to 2014[J]. Blood Adv, 2018, 2(12):1403-1408. DOI:10.1182/bloodadvances.2017013292.
- [4] Rajpurkar M, Huang YV, Raffini L. Additional analysis of pediatric pulmonary embolism using the Pediatric Health Information System database[J]. Blood Adv, 2019, 3(17):2604-2607. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000071.
- [5] Biss TT, Brandão LR, Kahr WH, et al. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children[J]. Br J Haematol, 2008, 142(5):808-818. DOI:10.1111/j.1365-2141.2008.07243.x.
- [6] 刘奉琴,张晶,陈星,等.儿童肺栓塞 30 例临床分析及病因探讨[J].中华实用儿科临床杂志,2022,37(18):1386-1391. DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20220126-00099.
- [7] Liu FQ, Zhang J, Chen X, et al. Clinical analysis and etiology factors of pulmonary embolism in 30 children[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2022, 37(18):1386-1391. DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20220126-00099.
- [8] 马菁菁,宋红梅,肖娟,等.并发肺栓塞的儿童抗磷脂综合征 12 例临床分析[J].中华儿科杂志,2017,55(1):25-29. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.01.005.
- [9] Ma JR, Song HM, Xiao J, et al. Clinical analysis of 12 patients with pediatric antiphospholipid syndrome with pulmonary embolism[J]. Chin J Pediatr, 2017, 55(1):25-29. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.01.005.
- [10] Ramiz S, Rajpurkar M. Pulmonary embolism in children[J]. Pediatr Clin North Am, 2018, 65(3):495-507. DOI:10.1016/j.pcl.2018.02.002.
- [11] Zhu HT, Qi JC, Schoepf J, et al. Prevalence and associated risk factors of pulmonary embolism in children and young adults with nephrotic syndrome: a Chinese large cohort study[J]. J Thorac Imaging, 2021, 36(5):326-332. DOI:10.1097/RTI.0000000000000603.
- [12] Wang CY, Ignjatovic V, Francis P, et al. Risk factors and clinical features of acute pulmonary embolism in children from the community[J]. Thromb Res, 2016, 138:86-90. DOI:10.1016/j.thromres.2015.12.005.
- [13] Lee EY, Kritsaneeapiboon S, Arellano CMR, et al. Unsuspected pulmonary emboli in pediatric oncology patients: detection with MDCT[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 194(5):1216-1222. DOI:10.2214/AJR.09.3463.
- [14] Bryce YC, Perez-Johnston R, Bryce EB, et al. Pathophysiology of right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pictorial essay for the interventional radiologist[J]. Insights Imaging, 2019, 10(1):18. DOI:10.1186/s13244-019-0695-9.
- [15] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作组,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组,等.慢性血栓栓塞性肺动脉高压诊断与治疗指南(2024 版)[J].中华医学杂志,2024,104(24):2200-2221. DOI:10.3760/cma.j.cn12137-20240116-00117.
- [16] Pulmonary Embolism & Pulmonary Vascular Diseases Group of the Chinese Thoracic Society, Pulmonary Embolism & Pulmonary Vascular Disease Working Group of Chinese Association of Chest Physicians, National Cooperation Group on Prevention & Treatment of Pulmonary Embolism & Pulmonary Vascular Disease, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2024 edition)[J]. Natl Med J China, 2024, 104(24):2200-2221. DOI:10.3760/cma.j.cn12137-20240116-00117.
- [17] Bernstein D, Coupey S, Schonberg SK. Pulmonary embolism in adolescents[J]. Am J Dis Child, 1986, 140(7):667-671. DOI:10.1001/archpedi.1986.02140210065028.
- [18] Brandão LR, Labarque V, Diab Y, et al. Pulmonary embolism in children[J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37(7):772-785. DOI:10.1055/s-0031-1297168.
- [19] Hancock HS, Wang M, Gist KM, et al. Cardiac findings and long-term thromboembolic outcomes following pulmonary embolism in children: a combined retrospective-prospective inception cohort study[J]. Cardiol Young, 2013, 23(3):344-352. DOI:10.1017/S1047951112001126.
- [20] Kanis J, Hall CL, Pike J, et al. Diagnostic accuracy of the D-dimer in children[J]. Arch Dis Child, 2018, 103(9):832-834. DOI:10.1136/archdischild-2017-313315.
- [21] Hoseiny Nejad N, Sharif AS, Otukesh H, et al. Determination of the value of albumin, anti-thrombin III, fibrinogen and D-dimer factors in the diagnosis of asymptomatic pulmonary embolism in patients with nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(7):1803-1808. DOI:10.1007/s00467-020-04904-w.
- [22] Liu JR, He RX, Wu RH, et al. Mycoplasma pneumoniae pneumonia associated thrombosis at Beijing Children's hospital[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1):51. DOI:10.1186/s12879-020-4774-9.
- [23] Yu YJ, Jin XH, Zhang XF, et al. Pulmonary thrombotic complication of mycoplasma pneumoniae pneumonia in Chinese children: clinical fea-

- ture and risk factor analysis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2024, 43 (6): 505-510. DOI: 10. 1097/INF. 0000000000004287.
- [21] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023 年版) [J]. 传染病信息, 2023, 36 (4): 291-297. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-8134. 2023. 04. 002.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children (2023 edition) [J]. *Infect Dis Inf*, 2023, 36 (4): 291-297. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-8134. 2023. 04. 002.
- [22] Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society [J]. *Radiology*, 2007, 245 (2): 315-329. DOI: 10. 1148/radiol. 2452070397.
- [23] Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (22): 2317-2327. DOI: 10. 1056/NEJMoa052367.
- [24] Victoria T, Mong A, Altes T, et al. Evaluation of pulmonary embolism in a pediatric population with high clinical suspicion [J]. *Pediatr Radiol*, 2009, 39 (1): 35-41. DOI: 10. 1007/s00247-008-1037-0.
- [25] PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED) [J]. *JAMA*, 1990, 263 (20): 2753-2759. DOI: 10. 1001/jama. 1990. 03440200057023.
- [26] Evander E, Holst H, Järund A, et al. Role of ventilation scintigraphy in diagnosis of acute pulmonary embolism: an evaluation using artificial neural networks [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30 (7): 961-965. DOI: 10. 1007/s00259-003-1182-5.
- [27] Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III) [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152 (7): 434-443, W142-143. DOI: 10. 7326/0003-4819-152-7-201004060-00008.
- [28] Zuckerman DA, Sterling KM, Oser RF. Safety of pulmonary angiography in the 1990s [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 1996, 7 (2): 199-205. DOI: 10. 1016/S1051-0443 (96) 70762-5.
- [29] Kenet G, Limperger V, Shneyder M, et al. Risk factors for symptomatic venous and arterial thromboembolism in newborns, children and adolescents-what did we learn within the last 20 years? [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2017, 67: 18-22. DOI: 10. 1016/j. bcmd. 2016. 12. 003.
- [30] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 易栓症诊断与防治中国指南(2021 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42 (11): 881-888. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2021. 11. 001.
- Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis, prevention and treatment of thrombophilia (2021) [J]. *Chin J Hematol*, 2021, 42 (11): 881-888. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2021. 11. 001.
- [31] Nowak-Göttl U, van Ommen H, Kenet G. Thrombophilia testing in children: what and when should be tested? [J]. *Thromb Res*, 2018, 164: 75-78. DOI: 10. 1016/j. thromres. 2018. 02. 136.
- [32] Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (12): 1177-1187. DOI: 10. 1056/NEJMra1700365.
- [33] Ross C, Kumar R, Pelland-Marcotte MC, et al. Acute management of high-risk and intermediate-risk pulmonary embolism in children: a review [J]. *Chest*, 2022, 161 (3): 791-802. DOI: 10. 1016/j. chest. 2021. 09. 019.
- [34] Tissot C, Singh Y, Sekarski N. Echocardiographic evaluation of ventricular function for the neonatologist and pediatric intensivist [J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 79. DOI: 10. 3389/fped. 2018. 00079.
- [35] Bao SF, Zhang YQ, Chen LJ, et al. Assessment of right ventricular systolic function in children with repaired tetralogy of Fallot by multiple-view from single acoustic window with speckle tracking echocardiography [J]. *Echocardiography*, 2019, 36 (1): 133-141. DOI: 10. 1111/echo. 14200.
- [36] Pelland-Marcotte MC, Tucker C, Klaassen A, et al. Outcomes and risk factors of massive and submassive pulmonary embolism in children: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6 (3): e144-e153. DOI: 10. 1016/S2352-3026 (18) 30224-2.
- [37] 陈兰勤, 殷菊, 姚瑶, 等. 儿童中高危肺栓塞临床特征分析 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38 (12): 905-909. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20230224-00149.
- Chen LQ, Yin J, Yao Y, et al. Analysis of the clinical features of children with intermediate-high risk pulmonary embolism [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2023, 38 (12): 905-909. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20230224-00149.
- [38] Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e737S-e801S. DOI: 10. 1378/chest. 11-2308.
- [39] Radulescu VC. Anticoagulation therapy in children [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43 (8): 877-885. DOI: 10. 1055/s-0036-1598004.
- [40] Hepponstall M, Chan A, Monagle P. Anticoagulation therapy in neonates, children and adolescents [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2017, 67: 41-47. DOI: 10. 1016/j. bcmd. 2017. 05. 008.
- [41] Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7 (1): e18-e27. DOI: 10. 1016/S2352-3026 (19) 30219-4.
- [42] Young G, Lensing AWA, Monagle P, et al. Rivaroxaban for treatment of pediatric venous thromboembolism. An Einstein-Jr phase 3 dose-exposure-response evaluation [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18 (7): 1672-1685. DOI: 10. 1111/jth. 14813.
- [43] Halton J, Brandão LR, 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. DOI: 10. 1016/S2352-3026 (20) 30368-9.
- [44] Ortel TL, 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. DOI: 10. 1182/bloodadvances. 2020001830.
- [45] Monagle P, Cuello CA, Augustine C, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism [J]. *Blood Adv*, 2018, 2 (22): 3292-3316. DOI: 10. 1182/bloodadvances. 2018024786.
- [46] Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Executive summary: antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report [J]. *Chest*, 2021, 160 (6): 2247-2259. DOI: 10. 1016/j. chest. 2021. 07. 056.
- [47] Tarango C, Manco-Johnson MJ. Pediatric thrombolysis: a practical approach [J]. *Front Pediatr*, 2017, 5: 260. DOI: 10. 3389/fped. 2017. 00260.
- [48] Avgerinos ED, Saadeddin Z, Abou Ali AN, et al. A meta-analysis of outcomes of catheter-directed thrombolysis for high- and intermediate-risk pulmonary embolism [J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2018, 6 (4): 530-540. DOI: 10. 1016/j. jvsv. 2018. 03. 010.
- [49] Belsky J, Warren P, Stanek J, et al. Catheter-directed thrombolysis for submassive pulmonary embolism in children: a case series [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67 (4): e28144. DOI: 10. 1002/pbc. 28144.
- [50] Kuhle S, Eulmesekian P, Kavanagh B, et al. A clinically significant incidence of bleeding in critically ill children receiving therapeutic doses of unfractionated heparin: a prospective cohort study [J]. *Haematologica*, 2007, 92 (2): 244-247. DOI: 10. 3324/haematol. 10616.
- [51] Ross CE, Shih JA, Kleinman ME, et al. Pediatric massive and submassive pulmonary embolism: a single-center experience [J]. *Hosp Pediatr*, 2020, 10 (3): 272-276. DOI: 10. 1542/hpeds. 2019-0290.
- [52] Bashir DA, Cargill JC, Gowda S, et al. Implementing a pediatric pulmonary embolism response team model: an institutional experience [J]. *Chest*, 2024, 165 (1): 192-201. DOI: 10. 1016/j. chest. 2023. 07. 027.
- [53] Bastas D, Brandão LR, Vincelli J, et al. Long-term outcomes of pulmonary embolism in children and adolescents [J]. *Blood*, 2024, 143 (7): 631-640. DOI: 10. 1182/blood. 2023021953.
- [54] Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry [J]. *Pediatr Res*, 2000, 47 (6): 763-766. DOI: 10. 1203/00006450-200006000-00013.
- [55] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (4): 543-603. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehz405.

(收稿日期: 2024-12-19)

(本文编辑: 李建华)