

论著·临床研究

低分子肝素联合利伐沙班治疗白血病患儿童外周静脉置入中心静脉导管相关静脉血栓的临床效果

杨莉¹,管玉洁¹,宋丽丽¹,苏于泰¹,林巍²,刘炜^{1△}

(1. 河南省儿童医院/郑州儿童医院/郑州大学附属儿童医院血液肿瘤科,河南 郑州 450000;2. 国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心,北京 100045)

[摘要] 目的 分析低分子肝素联合利伐沙班治疗急性淋巴细胞白血病患儿童外周静脉置入中心静脉导管相关静脉血栓的临床效果。方法 选取 2020 年 3 月至 2023 年 3 月河南省儿童医院收治的急性淋巴细胞白血病患儿童 120 例,采用随机数字表法分为对照组和研究组,各 60 例。所有患儿均接受疾病常规治疗及对症处理,对照组采用低分子肝素治疗,研究组采用低分子肝素联合利伐沙班治疗。比较 2 组治疗后的导管结局、凝血指标、血管内皮细胞及静脉血管通畅率、不良事件、不良反应发生率。结果 研究组治疗期间导管失用率(1.67%)低于对照组(11.67%),导管保留率(95.00%)高于对照组(80.00%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 7 d,研究组 D-二聚体、纤维蛋白原水平 $[(0.64 \pm 0.28) \text{mg/L}, (3.02 \pm 0.63) \text{g/L}]$ 低于对照组 $[(0.78 \pm 0.21) \text{mg/L}, (3.39 \pm 0.65) \text{g/L}]$,凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间 $[(14.76 \pm 3.61), (44.63 \pm 9.11) \text{s}]$ 高于对照组 $[(12.92 \pm 3.82), (40.70 \pm 8.97) \text{s}]$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 7 d、治疗后 1 个月、治疗后 3 个月,研究组血管性血友病因子(vWF)水平 $[(1.34 \pm 0.28), (1.42 \pm 0.33), (1.53 \pm 0.49) \mu\text{g/L}]$ 均低于对照组 $[(1.52 \pm 0.46), (1.69 \pm 0.59), (1.85 \pm 0.62) \mu\text{g/L}]$,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组治疗后 3 个月 vWF 水平较治疗 7 d 明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组治疗后 3 个月的静脉血管通畅率(95.00%)高于对照组(83.33%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组治疗期间不良反应发生率(13.33%)与对照组(10.00%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 低分子肝素联合利伐沙班治疗白血病患儿童外周静脉置入中心静脉导管相关静脉血栓,可改善凝血指标,提高血管内皮细胞功能,有利于保留导管,预防出血和血栓再发生,并且可促进短期预后改善。

[关键词] 低分子肝素; 利伐沙班; 白血病; 中心静脉导管; 静脉血栓

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.06.016

中图分类号:R364.1+5

文章编号:1009-5519(2024)06-0972-04

文献标识码:A

Clinical effect of low molecular weight heparin combined with rivaroxaban in the treatment of peripheral venous catheter-associated venous thrombosis in children with leukemiaYANG Li¹, GUAN Yujie¹, SONG Lili¹, SU Yutai¹, LIN Wei², LIU Wei^{1△}

(1. Department of Hematology and Oncology, Henan Children's Hospital/Zhengzhou Children's Hospital/Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. Hematology Center, Children's National Medical Center/Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical effect of rivaroxaban in the treatment of peripheral venous catheter-related venous thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. **Methods** A total of 120 children with acute lymphoblastic leukemia admitted to Henan Children's Hospital from March 2020 to March 2023 were selected and divided into the control group and the study group by the random number table method, with 60 cases in each group. All children received conventional treatment and symptomatic treatment, the control group was treated with low molecular weight heparin, the study group was treated with low molecular weight heparin combined with rivaroxaban. The catheter outcome, coagulation index, vascular endothelial cell and venous patency rate, adverse events and adverse reactions were compared between the two groups after treatment. **Results** The rate of catheter loss(1.67%) in the study group was lower than that in the control group(11.67%), and the rate of catheter retention(95.00%) was higher than that in the control group(80.00%), with statistical significance($P < 0.05$). After treatment, the levels of D-dimer and fibrinogen in the study group $[(0.64 \pm 0.28) \text{mg/L}, (3.02 \pm 0.63) \text{g/L}]$ were lower than those in the control group $[(0.78 \pm 0.21) \text{mg/L}, (3.39 \pm 0.65) \text{g/L}]$.

0.21)mg/L, (3.39±0.65)g/L]. The prothrombin time and activated partial prothrombin time [(14.76±3.61), (44.63±9.11)s] were higher than those in the control group [(12.92±3.82), (40.70±8.97)s], and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After seven days of treatment, one month after treatment, three months after treatment, The vWF levels of the study group [(1.34±0.28), (1.42±0.33), (1.53±0.49) $\mu\text{g/L}$] were lower than those of the control group [(1.52±0.46), (1.69±0.59), (1.85±0.62) $\mu\text{g/L}$], and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The level of vWF in two groups at three months after treatment was significantly higher than that at seven days after treatment, with statistical significance ($P<0.05$). The venous patency rate of the study group (95.00%) was higher than that of the control group (83.33%) at three months after treatment, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the study group (13.33%) and the control group (10.00%) ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of low molecular weight heparin in the treatment of peripheral venous catheter-related venous thrombosis in children with leukemia can improve the coagulation index, improve vascular endothelial cell function, facilitate catheter preservation, prevent bleeding and thrombosis recurrence, and promote the short-term prognosis.

[Key words] Low molecular weight heparin; Rivaroxaban; Leukemia; Central venous catheter; Venous thrombosis

白血病是一种在临床、遗传学上具有较强异质性的疾病,治疗难度较高,并且还伴有多种并发症。白血病外周静脉置入中心静脉导管是使用药物治疗过程中常见的保护措施,可避免反复穿刺损伤及药物对外周血管造成的损伤^[1-2],但是该导管的使用可引起相关并发症,如静脉血栓。静脉血栓的发生具有较高的危险性,容易发生血栓脱落并引起肺栓塞,导致患儿死亡^[3-4]。因此在中心静脉导管使用期间给予有效的处理措施具有重要意义。在静脉血栓的处理上,多使用药物溶栓及预防,可降低静脉血栓发生风险,降低危险性。低分子肝素是一种抗凝药物,具有预防血栓的效果^[5]。利伐沙班属于Ⅱa因子抑制剂,可治疗血栓^[6]。基于此,本文主要分析白血病患者外周静脉置入中心静脉导管相关静脉血栓使用低分子肝素联合利伐沙班的效果,具体如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2023 年 3 月河南省儿童医院收治的急性淋巴细胞白血病患者 120 例,采用随机数字表法分为对照组和研究组,各 60 例。对照组中男 36 例,女 24 例;年龄 1~12 岁,平均(7.14±2.55)岁。研究组中男 38 例,女 22 例;年龄 1~11 岁,平均(7.51±2.48)岁。2 组患儿一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准同意。

1.1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议》^[7]中有关儿童急性淋巴细胞白血病的诊断标准;(2)以外周静脉置入中心静脉导管为静脉药物通道;(3)经血管超声确诊为静脉血栓;(4)患儿家属在知情同意书上签字。排除标准:(1)入组前接受过抗凝药物治疗;(2)合并其他严重脏器功能疾病或恶性肿瘤疾病;(3)合并感染;(4)伴精神疾病或心理障碍;(5)凝血功能异常;(6)由其他因素导致的血栓;(7)对本研究涉及的药物过敏。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患儿均明确诊断为静脉血栓,嘱患儿及家属绝对卧床,不拔除导管,采用 CCLG-ALL2018 方案常规治疗,给予镇痛、抗感染等对症处理。对照组采用低分子肝素钙注射液(天津红日药业股份有限公司,规格 0.4 mL)治疗,每次使用 100 IU/kg 进行皮下注射,每天 1 次,连续治疗 7 d。研究组在对照组基础上,采用利伐沙班片(Bayer AG 拜耳医药保健有限公司,规格 10 mg)治疗,口服,根据该药物服用标准中患儿实际体重选择服用剂量,每天 2 次,最多不超过 20 mg,治疗 7 d。如在治疗过程中出现大出血则停止抗凝治疗,如出现出血倾向需要减少药物剂量,根据情况停止抗凝。

1.2.2 观察指标 (1)导管结局:记录 2 组治疗期间导管失用率(血栓复发、导管阻塞)、导管拔除率(治疗结束、感染、导管移位)、导管保留率。(2)凝血指标:治疗前、治疗 7 d 取患儿空腹静脉血 5 mL 左右,离心处理,取血浆使用凝血测定仪及配套试剂检测 D-二聚体、纤维蛋白原(Fg)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)。(3)血管内皮细胞功能:分别于治疗前、治疗 7 d、治疗后 1 个月、治疗后 3 个月取患儿空腹静脉血 5 mL,离心后,使用酶联免疫吸附法检测血清血管性血友病因子(vWF)。(4)静脉通畅率:通过随访记录患儿治疗后 3 个月静脉通畅情况,使用复查静脉彩色多普勒超声,评估静脉血栓形成情况,观察血管内血流是否通畅,通过血流信号判断静脉通畅情况,采用完全通畅、部分通畅、不通畅评价,通畅率=完全通畅率+部分通畅率。(5)不良反应:记录 2 组治疗期间贫血、瘀斑、血小板异常、皮肤瘙痒、出血等情况。

1.3 统计学处理 使用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,服从正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗期间导管结局比较 研究组治疗期间导管失用率低于对照组,导管保留率高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组治疗前后凝血指标比较 治疗前,2 组各项凝血指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 7 d,研究组 D-二聚体、Fg 水平低于对照组,PT、

APTT 高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组治疗前后 vWF 水平比较 治疗前,2 组 vWF 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 7 d、治疗后 1 个月、治疗后 3 个月研究组 vWF 水平低于对照组,2 组治疗后 3 个月 vWF 水平较治疗 7 d 明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 2 组治疗期间导管结局比较[n(%)]

组别	n	导管失用			导管拔除				导管保留
		血栓复发	导管堵塞	导管失用率	治疗结束	感染	导管移位	导管拔除率	
研究组	60	0	1(1.67)	1(1.67) ^a	2(3.33)	0	1(1.67)	2(3.33) ^b	57(95.00) ^c
对照组	60	1(1.67)	6(10.00)	7(11.67)	3(5.00)	1(1.67)	1(1.67)	5(8.33)	48(80.00)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.821$,^a $P=0.028$; $\chi^2=1.365$,^b $P=0.243$; $\chi^2=6.171$,^c $P=0.013$ 。

表 2 2 组治疗前后凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	D-二聚体(mg/L)		Fg(g/L)		PT(s)		APTT(s)	
		治疗前	治疗 7 d	治疗前	治疗 7 d	治疗前	治疗 7 d	治疗前	治疗 7 d
研究组	60	2.59±0.45	0.64±0.28	5.86±0.71	3.02±0.63	11.25±3.14	14.76±3.61	29.58±7.14	44.63±9.11
对照组	60	2.48±0.59	0.78±0.21	5.93±0.82	3.39±0.65	11.16±3.05	12.92±3.82	29.95±6.89	40.70±8.97
t	—	1.148	3.098	0.500	3.166	0.159	2.712	0.289	2.381
P	—	0.253	0.002	0.618	0.002	0.874	0.008	0.773	0.019

注:—表示无此项。

表 3 2 组治疗前后 vWF 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	n	治疗前	治疗 7 d	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
研究组	60	2.46±0.50	1.34±0.28	1.42±0.33	1.53±0.49 ^a
对照组	60	2.37±0.52	1.52±0.46	1.69±0.59	1.85±0.62 ^a
t	—	0.966	2.589	3.094	3.137
P	—	0.336	0.011	0.003	0.002

注:—表示无此项;与同组治疗 7 d 比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 2 组治疗后短期内静脉血管通畅率比较 研究组治疗后 3 个月静脉血管通畅率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组治疗后短期内静脉血管通畅率比较[n(%)]

组别	n	完全通畅	部分通畅	不通畅	通畅率
研究组	60	31(51.67)	26(43.33)	3(5.00)	57(95.00) ^a
对照组	60	19(31.67)	31(51.67)	10(16.67)	50(83.33)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.227$,^a $P=0.040$ 。

2.5 2 组治疗期间不良反应发生率比较 研究组治疗期间不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 2 组治疗期间不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	贫血	瘀斑	血小板异常	皮肤瘙痒	出血	总发生
研究组	60	2(3.33)	1(1.67)	0	1(1.67)	4(6.67)	8(13.33) ^a
对照组	60	1(1.67)	0	1(1.67)	2(3.33)	2(3.33)	6(10.00)

注:与对照组比较, $\chi^2=0.324$,^a $P=0.570$ 。

3 讨论

外周静脉置入中心静脉导管是白血病患者治疗过程中静脉药物注射的常用途径,能够减少静脉穿刺次数,避免药物对外周血管造成损伤。但这也是白血病患者发生静脉血栓的重要危险因素之一。外周静脉置入中心静脉导管相关静脉血栓的形成可造成导管失用,导致临床治疗受到影响,并且还可能发生血栓脱落的情况,引起肺栓塞,从而危及患儿的生命安全。有研究证实,中心静脉导管置入是静脉血栓的独立危险因素^[8]。因此,目前临床上在导管相关静脉血栓预防及治疗方面的重视程度较高。导管相关静脉血栓的治疗包括拔除导管、抗凝治疗及溶栓治疗。由于白血病患儿的年龄较小,自身血管内皮细胞对治疗药物的耐受程度较低,在用药时极易造成血管内皮细胞损伤,导致血小板聚集,凝血风险增加^[9]。并且白血病患者体内本身存在可直接激活凝血系统的因子,使促凝血因子增加,进而与细胞作用导致促凝因子的表达上调,最终导致血液处于高凝。因此,通常在发现静脉血栓形成后先不拔除导管,采用抗凝药物减少血小板聚集,降低凝血风险,同时根据情况采用溶栓治疗。

低分子肝素是一种抗凝药物,可增强抗凝血酶Ⅲ,改变机体高凝环境^[10-11]。有研究认为,低分子肝素是静脉血栓抗凝治疗的首选,并且使用后的出血情况发生较少^[12]。但是低分子肝素在消除血栓的作用方面并不理想,通常需要联合溶栓药物治疗。利伐沙

班是一种口服抗凝药物,主要是通过阻断 Xa 因子的活性进行抗凝,可抑制凝血系统被激活,抑制凝血酶的生成,抗凝作用较为高效。有临床研究发现,利伐沙班可对不同人群进行稳定治疗,且可不调节用药剂量^[13]。本研究主要分析低分子肝素联合利伐沙班治疗白血病患者外周静脉置入中心静脉导管相关静脉血栓的临床效果,结果显示,研究组治疗期间导管失用率低于对照组,导管保留率高于对照组($P < 0.05$)。提示,低分子肝素联合利伐沙班在导管相关静脉血栓中可降低导管失用率,提高保留率。袁进等^[14]研究证实,在外周静脉置入中心静脉导管相关静脉血栓的治疗中,使用低分子肝素与利伐沙班联合可提高导管保留率,有利于后续疾病治疗的开展。原因在于,低分子肝素及利伐沙班均为抗凝药物,联合使用可从 2 种机制发挥抗凝作用,增强溶栓的作用,同时预防血液凝聚,避免堵管及血栓再形成,从而降低导管失用率。本研究还结果显示,研究组 D-二聚体、Fg、vWF 水平低于对照组,PT、APTT 高于对照组($P < 0.05$)。提示,低分子肝素与利伐沙班联合治疗可延长凝血时间,降低凝血因子,并且可改善内皮细胞功能,降低血小板的凝血能力。张乐乐等^[15]研究证实,低分子肝素联合利伐沙班治疗静脉血栓可延长凝血时间。D-二聚体是纤维蛋白经活化因子及纤溶酶水解后产生的一种物质,是重要的凝血标志物,其水平升高可导致血液凝聚状态升高^[16]。可见患者在使用低分子肝素联合利伐沙班治疗后,凝血因子降低,抗凝因子增加,证实 2 种药物联合治疗有更显著的治疗和预防血栓的作用。本研究结果显示,研究组治疗后 3 个月静脉血管通畅率高于对照组($P < 0.05$);2 组不良反应发生率无明显差异($P > 0.05$)。可见 2 种药物联合治疗导管相关血栓具有较高的安全性,且具有更好的远期疗效。但是,需要注意的是,本研究在不良反应方面由于纳入病例较少,可能存在不良反应未完全表明的情况,在不良反应的研究方面还需要进一步深入。

综上所述,使用低分子肝素联合利伐沙班可治疗白血病患者外周静脉置入中心静脉导管相关静脉血栓,可改善凝血指标,提高血管内皮细胞功能,有利于保留导管,预防出血和血栓再发生,远期疗效更好,安全性更高。

参考文献

- [1] 李贝多. 儿童急性淋巴细胞白血病合并血栓栓塞研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(6): 475-480.
- [2] 郝李霞,任娟,张建华,等. 以栓塞为首表现的成人急性早幼粒细胞白血病 6 例临床分析[J]. 中华全科医师杂志, 2023, 22(1): 74-77.
- [3] 金晓芙,王玲珍,仲任,等. 急性淋巴细胞白血病患者诱导期并发静脉血栓 2 例并文献复习[J]. 精准医学杂志, 2021, 36(3): 231-234.
- [4] 刘婷华,李欣瑜,韩黠蔚,等. 儿童急性淋巴细胞白血病合并脑静脉血栓形成 14 例诊治分析[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 764-768.
- [5] 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.
- [6] 李洁,张业鹏,徐瑞娟,等. 巴曲酶联合利伐沙班治疗下肢深静脉血栓患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(22): 3043-3046.
- [7] 中华医学会儿科学分会血液学组,中华实用儿科临床杂志. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641-644.
- [8] 郭振江,王宁,张媛媛,等. 利伐沙班预防经外周静脉穿刺中心静脉置管相关上肢静脉血栓疗效探讨[J]. 天津医药, 2021, 49(9): 963-967.
- [9] 赵文静,张振宇,张东敬. 急性白血病合并静脉血栓栓塞症的治疗及预后[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(2): 264-265.
- [10] 汪君,任广立. 急性白血病患者经外周置入中心静脉导管相关静脉血栓栓塞的影响因素分析[J]. 中华生物医学工程杂志, 2021, 27(3): 288-293.
- [11] 黄磊,陈惠丽,张芳芳. 低分子肝素联合乌拉地尔对子痫前期患者 Syncytin-1、LIF、ox-LDL 的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(5): 501-503.
- [12] 王宁,郭振江,张媛媛,等. 利伐沙班与低分子肝素治疗中心静脉置入设备相关性上肢深静脉血栓的疗效比较[J]. 天津医药, 2021, 49(4): 432-435.
- [13] ZHOU L B, WANG C C, ZHANG L T, et al. Effectiveness of different antithrombotic agents in combination with tranexamic acid for venous thromboembolism prophylaxis and blood management after total knee replacement: A prospective randomized study[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2023, 24(1): 5.
- [14] 袁进,吕敏,何晓凤,等. 低分子肝素联合利伐沙班治疗肿瘤患者外周静脉置入中心静脉导管相关静脉血栓临床效果[J]. 四川医学, 2022, 43(7): 699-703.
- [15] 张乐乐,刘怡,王梦妮,等. 低分子肝素钙联合利伐沙班对腹腔镜下全子宫切除术后下肢深静脉血栓形成的预防效果[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(12): 92-95.
- [16] 刘文洁,李兰竹,孙倩,等. D-二聚体/纤维蛋白原比值在急性髓系白血病患者中的临床意义分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(12): 1079-1084.

(收稿日期:2023-11-17 修回日期:2024-01-21)