

Pathogenic T helper type 17 cells contribute to type 1 diabetes independently of interleukin-22 [J]. Clin Exp Immunol , 2016 , 183( 3) : 380-388.

[2] MARTIN-ORAZCO N , CHUNG Y , CHANG S H , et al. Th17 cells promote pancreatic inflammation but only induce diabetes efficiently in lymphopenic hosts after conversion into Th1 cells [J]. Eur J Immunol , 2009 , 39( 1) : 216-224.

[3] ABDOLAHI M , YAVARI P , HONARVAR N M , et al. Molecular mechanisms of the action of vitamin A in Th17/Treg axis in multiple sclerosis [J]. J Mol Neurosci , 2015 , 57( 4) : 605-613.

[4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 1 型糖尿病诊治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 7-13.

[5] DONG C. Th17 cells in development: An updated view of their molecular identity and genetic programming [J]. Nat Rev Immunol , 2008 , 8( 5) : 337-348.

[6] 赵京霞, 王燕, 底婷婷, 等. IL-23/IL-17 轴在银屑病免疫发病机制中的作用[J]. 基础医学与临床, 2012 , 32( 4) : 453-456.

[7] VENKATACHALA M K , MUMMIDI S , CORTEZ D M , et al. Resveratrol inhibits high glucose-induced PI3K/Akt/ERK-dependent interleukin-17 expression in primary mouse cardiac fibroblasts [J]. AM J Physiol Heart Circ Physiol , 2008 , 294( 5) : H2078-2087.

[8] 陈小奇, 徐焱成, 邓浩华, 等. 辅助性 T 细胞 Th17 与 1 型糖尿病发病的关系[J]. 中华糖尿病杂志, 2011 , 3( 6) : 472-477.

[9] XIAO S , JIN H , KORN T , et al. Retinoic acid increases Foxp3+ regulatory T cells and inhibits development of Th17 cells by enhancing TGF-β-driven Smad3 signaling and inhibiting IL-6 and IL-23 receptor expression [J]. J Immunol , 2008 , 181( 4) : 2277-2284.

[10] ELIAS K M , LAURENCE A , DAVIDSON T S , et al. Retinoic acid inhibits Th17 polarization and enhances FoxP3 expression through a Stat-3/Stat-5 independent signaling pathway [J]. Blood , 2008 , 111( 3) : 1013-1020.

[11] FARHANGI M A , SABOOR-YARAGHI A A , KESHAVERZ S A. Vitamin A supplementation reduces the Th17-Treg-Related cytokines in obese and non-obese women [J]. Arch Endocrinol Metab , 2016 , 60( 1) : 29-35.

(编辑: 杨丹)  
(收稿日期: 2018-04-08 修回日期: 2018-07-11)

doi: 10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2019. 04. 005

• 论著 •

## 儿童静脉血栓的临床特征及危险因素分析

杜思泓<sup>1</sup> 苏庸春<sup>2</sup> 李颖<sup>2</sup> 徐红珍<sup>1</sup> 温贤浩<sup>1</sup> 肖剑文<sup>1</sup> 沈亚莉<sup>1</sup> 吴道奇<sup>1</sup> 刘成军<sup>1</sup> 管贤敏<sup>1</sup> (1. 重庆医科大学附属儿童医院 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 儿科学重庆市重点实验室 重庆 400014; 2. 重庆市渝北区人民医院 重庆 401120)

[摘要]目的: 探讨儿童静脉血栓的临床特征及危险因素, 为儿童静脉血栓的预防、早期发现及治疗提供参考。方法: 收集重庆医科大学附属儿童医院 2013 年 1 月至 2017 年 6 月确诊的 126 例静脉血栓患儿的临床资料, 分析其基础疾病、年龄、性别、临床表现等情况, 评估血栓形成的危险因素。结果: 静脉血栓的总体发生率为 0. 41%, 发生率呈逐年上升趋势; 2~<3 岁年龄组患儿比例最大, 为 21. 43%; 患儿来源科室主要有血液科(主要为 ALL)、肾脏免疫科、重症监护室; 血栓形成部位主要为中心静脉置管患儿的颈静脉及锁骨下静脉、股静脉、髂静脉; 87 例(69. 05%) 为无症状性血栓, 39 例(30. 95%) 为症状性血栓, 主要临床表现为下肢、颜面部或手臂肿胀等。血液净化、入住 ICU ≥ 4 d、住院时间 ≥ 7 d、使用呼吸机、置管、手术、先天性心脏病、应用激素、白细胞计数、D-二聚体水平与静脉血栓发生相关, 其中置管、血液净化、住院时间 ≥ 7 d、入住 ICU ≥ 4 d、手术、D-二聚体水平升高是血栓发生的独立危险因素。结论: 置管、血液净化、住院时间 ≥ 7 d、入住 ICU ≥ 4 d、手术、D-二聚体水平升高是血栓发生的独立危险因素, 针对存在相关危险因素的患儿, 应注意监测有无血栓形成, 早发现、早治疗。

[关键词] 静脉血栓; 儿童; 危险因素; 回顾性研究

[中图分类号] R725. 5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019) 04-0014-04

### Clinical Characteristics and Risk Factors of Venous Thrombosis in Children

Du Sihong<sup>1</sup> , Su Yongchun<sup>2</sup> , Li Ying<sup>2</sup> , Xu Hongzhen<sup>1</sup> , Wen Xianhao<sup>1</sup> , Xiao Jianwen<sup>1</sup> , Shen Yali<sup>1</sup> , Wu Daoqi<sup>1</sup> , Liu Chengjun<sup>1</sup> , Guan Xianmin<sup>1</sup> (1. Children's Hospital of Chongqing Medical University , Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders , China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders , Chongqing Key Laboratory of Pediatrics , Chongqing 400014 , China; 2. People's Hospital of Yubei District of Chongqing , Chongqing 401120 , China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical characteristics and risk factors of venous thrombosis in children , so as to provide reference for the prevention , early detection and treatment of venous thrombosis. Methods: Clinical data of 126 children with venous

作者简介: 杜思泓(1992. 06-), 女, 硕士, 主要从事血液肿瘤疾病研究, E-mail: 805798887@qq.com。

通讯作者: 管贤敏(1979. 04-), 女, 博士, 主治医师, 主要从事血液肿瘤疾病研究, E-mail: 173118110@qq.com。

thrombosis diagnosed in Children's Hospital of Chongqing Medical University from Jan. 2013 to Jun. 2017 were collected ,the underlying diseases , age , gender , clinical manifestations , treatment and prognosis were analyzed , and the risk factors of venous thrombosis were evaluated. **Results:** The overall incidence of venous thrombosis was 0.41% , which was in an increasing tendency year by year. The 2 to <3 years old group took the largest proportion of children , totally 21.43% . The source department of the children mainly included hematology ( mainly ALL ) , kidney immunology and intensive care unit. The thrombus formation site was mainly the jugular vein and subclavian vein , femoral vein and iliac vein of the children with central venous catheter. Totally 87 cases ( 69.05% ) were asymptomatic thrombi , and 39 cases ( 30.95% ) were symptomatic thrombosis , the main clinical manifestations were lower extremities , neck and face or arm swelling. Hemodialysis , ICU stay  $\geq 4$  d , length of stay  $\geq 7$  d , use of ventilator , catheterization , surgery , congenital heart disease , application of hormones , white blood cell count , D-dimer level and venous thrombosis were related to venous thrombosis , among which catheterization , hemodialysis , length of stay  $\geq 7$  d , ICU stay  $\geq 4$  d , surgery , increasing of D-dimer level were the independent risk factors of thrombosis. **Conclusion:** Catheterization , hemodialysis , length of stay  $\geq 7$  d , ICU stay  $\geq 4$  d , surgery , D-dimer level are the independent risk factors of thrombosis , for patients with relevant risk factors , closely attention should be paid to monitoring the presence or absence of thrombosis , early detection and early treatment is also necessary.

**[Keywords]** venous thrombosis; children; risk factors; retrospective study

儿童静脉血栓相对成人发生率较低 ,但近年来呈上升趋势 ,影响患儿的生活质量 ,并延长住院时间、增加住院费用 ,可能造成极为严重的后果。目前对其危险因素的研究尚不足 ,现采用回顾性研究方法对重庆医科大学附属儿童医院 2013 年 1 月至 2017 年 6 月确诊的静脉血栓形成患儿的临床资料进行分析 ,以期提高儿科医师对儿童静脉血栓形成的认识 ,为儿童静脉血栓的预防、早期发现及治疗提供参考。

### 1 资料和方法

采用回顾性研究方法 ,收集 2013 年 1 月至 2017 年 6 月重庆医科大学附属儿童医院住院患儿中 ,经彩超检查、MRI、造影等影像学诊断静脉血栓形成的 126 例患儿 ,查阅其病历获得资料。选择同期住院无静脉血栓形成、病例资料完整的患儿 126 例为对照组 ,其中血液病患儿 56 例、非血液病患儿 70 例。对两组患儿的一般资料(年龄、性别、科室、原发病诊断情况、住院时间)、临床症状、血栓形成部位、血常规、凝血功能等临床资料进行比较分析 ,探讨儿童静脉血栓形成的危险因素。应用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理 ,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示 ,采用独立样本 *t* 检验 ,非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示 ,采用秩和检验 ,计数资料以频数或百分率表示 ,采用  $\chi^2$  检验 ,对单因素分析有统计

学意义的因素采用逐步前进法做变量筛选 ( $\alpha_{\lambda} = 0.05$  ,  $\alpha_{\text{出}} = 0.1$ ) 进行 Logistic 回归分析 , $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 儿童静脉血栓的发生率

2013 年 1 月至 2017 年 6 月重庆医科大学附属儿童医院住院患儿共计 304 543 例 ,其中确诊静脉血栓的患儿 126 例 ,静脉血栓总体发生率为 0.41%。儿童静脉血栓发生率由 2013 年的 0.24% 上升至 2016 年的 0.55% (2017 年资料不满一年 ,故暂不计入) ,呈逐年上升趋势。见表 1。

表 1 各年份儿童静脉血栓的发生情况

年份	发生静脉血栓例数	住院患儿例数	发生率/%
2013	14	58 761	0.24
2014	22	65 178	0.34
2015	35	67 385	0.52
2016	41	75 047	0.55
2017(上半年)	14	38 172	0.37
合计	126	304 543	0.41

### 2.2 静脉血栓患儿的性别年龄分布

126 例静脉血栓患儿中 ,男 70 例 (55.56%) ,女 56 例 (44.44%) ,差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 3.11$  , $P > 0.05$ ) ; 年龄 2~197 个月 ,平均年龄 56.54 个月 ,中位数 37 个月 ,其中 2~<3 岁组患儿比例最大 (21.43%)。见表 2。

表 2 126 例静脉血栓患儿年龄分布情况

年龄/岁	<1	1~<2	2~<3	3~<4	4~<5	5~<6	6~<7	7~<8	8~<9	9~<10	10~<11	11~<12	12~<13	13~<14	14~<15	15~<16	16~<17	合计
例数	20	14	27	16	5	8	9	5	1	3	3	4	3	2	4	1	1	126
比例/%	15.87	11.11	21.43	12.70	3.97	6.35	7.14	3.97	0.79	2.38	2.38	3.17	2.38	1.59	3.17	0.79	0.79	100

### 2.3 静脉血栓患儿的来源科室分布

126 例静脉血栓患儿的来源科室主要有血液科(主要为 ALL) 56 例 (44.44%)、肾脏免疫科 26 例 (20.63%)、重症监护室 16 例 (12.70%) ,此外 ,神经内科、感染消化科、骨科、心胸外科、肿瘤外科各 4 例 ,肝胆外科 3 例 ,内分泌科、呼吸科各 2 例 ,康复科 1 例。

### 2.4 静脉血栓患儿的血栓发生部位分布

126 例静脉血栓患儿的血栓形成部位主要有颈静脉及锁骨下静脉 71 例 (56.35%) ,股静脉 16 例 (12.70%) ,髂

静脉 11 例 (8.73%) ,均为中心静脉置管患儿 ,形成血栓部位与置管部位相对应 ;此外 ,股腓静脉 10 例 ,贵要静脉 6 例 ,下肢静脉 4 例 ,肝门静脉 3 例 ,腋静脉 1 例 ,多部位血栓 4 例。

### 2.5 静脉血栓患儿的临床表现

126 例静脉血栓患儿中 ,87 例 (69.05%) 为无症状性血栓 ;39 例 (30.95%) 为症状性血栓 ,主要临床表现为下肢、颈面部或手臂肿胀等 21 例 (16.67%) ,置管回抽困难 4 例 (3.17%) ,肿胀、肢体肤色加深、皮温低 4 例

(3.17%) 疼痛、肿胀 3 例 (2.38%) ,置管处液体外漏、疼痛各 2 例 (1.59%) 瘀斑、疼痛和瘀斑、置管处皮肤发红各 1 例 (0.79%) 。

### 2.6 儿童静脉血栓形成的危险因素

单因素分析显示 ,血液净化、入住 ICU 时间 ≥4 d、住院时间 ≥7 d、使用呼吸机、置管、手术、先天性心脏病、应用激素、白细胞计数、D-二聚体水平与静脉血栓发生相关 (P 均 <0.05) 。进一步 Logistic 回归分析结果显示 ,置管、血液净化、住院时间 ≥7 d、入住 ICU ≥4 d、手术、D-二聚体水平升高是血栓发生的独立危险因素。见表 3、表 4。

表 3 住院静脉血栓形成的单因素分析

相关因素	总暴露 例数	对照组 (n=126)	血栓组 (n=126)	χ <sup>2</sup> 或 Z	P
血液净化/例	30	1	29	29.428	<0.01
入住 ICU 时间 ≥4 d/例	23	2	21	17.272	<0.01
住院时间 ≥7 d/例	207	84	123	145.261	<0.01
使用呼吸机/例	15	1	14	11.980	<0.01
置管/例	132	30	102	82.473	<0.01
手术/例	19	5	14	4.611	<0.05
先天性心脏病/例	17	4	13	5.109	<0.05
应用激素/例	109	46	63	4.672	<0.05
肾病综合征/例	5	1	4	1.836	>0.05
化疗/例	108	50	58	1.037	>0.05
男性/例	146	76	70	0.586	>0.05
年龄/月	-	37(22,77)	45.5(13,99)	0.094	>0.05
血小板/(×10 <sup>9</sup> /L)	-	169.5(57,319)	225.5(33,339)	0.839	>0.05
纤维蛋白原/(g/L)	-	2.44(1.66,3.50)	2.23(1.65,3.28)	0.927	>0.05
凝血酶原时间/s	-	12.2(11.3,14.0)	12.3(11.6,13.1)	0.988	>0.05
D-二聚体/(g/L)	-	1.22(0.54,2.98)	0.61(0.26,1.36)	3.819	<0.01
白细胞/(×10 <sup>9</sup> /L)	-	11.39(6.31,18.65)	9.46(5.68,12.45)	2.042	<0.05

表 4 住院静脉血栓形成危险因素的 Logistic 回归分析

相关因素	B	SE	Wals	P	OR	95% CI
血液净化	2.485	1.068	5.413	0.020	11.997	1.479~97.288
入住 ICU ≥4 d	1.866	0.804	5.389	0.020	6.460	1.337~31.210
住院时间 ≥7 d	1.914	0.735	6.781	0.009	6.780	1.605~28.634
置管	2.494	0.421	35.131	0.000	12.104	5.307~27.607
手术	1.470	0.654	5.050	0.025	4.349	1.207~15.674
应用激素	-0.720	0.397	3.293	0.070	0.487	0.224~1.059
D-二聚体升高	0.081	0.035	5.408	0.020	1.084	1.013~1.160

### 3 讨论

深静脉血栓可能并发肺栓塞 (pulmonary embolism , PE) 及血栓后综合征 (post-thrombotic syndrome ,PTS) 等严重并发症。2000 年 Monagle P 等<sup>[1]</sup> 追踪 405 例确诊深静脉血栓 (deep venous thrombosis ,DVT) 儿童预后 ,其中直接归因于 DVT/PE 的病死率为 2.2%。儿童静脉血栓的发生率虽较成人低 ,但随着中心静脉导管 (central venous catheters ,CVC) 等技术的广泛应用、临床识别和影像学技术的改进 ,本组资料中儿童静脉血栓发病率呈上升趋势。文献亦报道 2001-2007 年儿童静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism ,VTE) 年发病率增长了 70% ,目前发病率为 4.9/10 000~21.9/10 000 需引起重视<sup>[2-4]</sup>。

#### 3.1 儿童静脉血栓的临床特点

本组资料中 ,2~<3 岁年龄组患儿所占比例最大

(21.43%) ,其次为 <1 岁组 (15.87%) 。有文献报道 ,静脉血栓形成高峰年龄段是新生儿期 ,占儿童静脉血栓的 9.2%~14.5% ,以早产儿为主 ,第二高峰发生在 ≥11 岁<sup>[4-6]</sup>。我院新生儿期血栓患儿所占比例较小 ,考虑与新生儿临床表现不典型致血栓影像学诊断相对较困难 ,且未引起足够重视 ,诊断率低有关。导管相关性血栓 (catheter-related thrombosis ,CRT) 占 77.78% (98/126) ,颈部静脉血栓多发 ,且以右侧颈静脉血栓居多 ,与文献报道的 CRT 好发于下肢 (62%)、上肢 (27%)、颈部 (13%) ,且左侧锁骨下静脉风险更高不一致<sup>[7-9]</sup> ,可能与儿童患者中 CVC 置管较为常用且以右侧颈静脉作为首选有关。此外 ,本组资料中可见肝门静脉血栓 ,但未发现肾静脉、脾静脉、肠系膜、肺血管或脑鼻窦等部位血栓 ,考虑与以上部位血栓临床症状缺乏特异性有关。尤其是颅内静脉窦血栓 (cerebral venous sinus thrombosis ,CSVT) 在 18 岁以下儿童的发病率为 0.67/100 000 ,在 ALL 治疗中患儿累积发病率可达 2% ,且可能危及患儿生命 ,病死率可达 10%<sup>[10-12]</sup> ,但表现为单纯颅内压增高者有高达 50% 头颅 CT 无异常发现 极易漏诊和误诊<sup>[12]</sup>。本组资料中 ,大部分为无症状性血栓 ,有临床表现者占 30.95% (39/126) ,与文献报道的 10%~33% 一致<sup>[13-14]</sup> ,其临床表现主要为下肢、颈面部或手臂肿胀 ,考虑与血栓远端静脉急剧扩张及血栓激发静脉壁炎症反应有关。由于目前关于血栓研究大多为回顾性研究 ,可能忽视部分临床表现不典型患儿 ,从而低估了儿童血栓发病率。

#### 3.2 儿童静脉血栓的危险因素

本研究发现 ,血液净化、入住 ICU ≥4 d、住院时间 ≥7 d、使用呼吸机、置管、手术、先天性心脏病、应用激素、白细胞计数、D-二聚体水平与患儿静脉血栓发生相关 ;其中 ,置管、血液净化、住院时间 ≥7 d、入住 ICU ≥4 d、手术、D-二聚体水平升高是儿童静脉血栓发生的独立危险因素 ,这与一项针对儿童住院相关静脉血栓形成危险因素的 Meta 分析结果基本一致<sup>[15]</sup>。中心静脉置管为儿童深静脉血栓的首要独立危险因素 ,考虑与我院化疗及危重症患儿首选 CVC 置管有关。置管穿刺致静脉壁损伤及化疗药物、静脉营养等对血管壁化学刺激、置管应用时间较长等致静脉血栓发生风险增加 ,且由于其在重症监护室、化疗、血液净化等治疗中的广泛应用 ,CRT 发生率逐步上升 ,有文献报道 85% 以上儿童血栓与之相关<sup>[16]</sup>。本组资料显示 ,CRT 中 CVC 占 94% ;但有文献指出 ,由于外周静脉置入中心静脉导管 (peripherally inserted central catheters ,PICC) 管径相对较小、置入装置较长等原因 ,PICC 相对于 CVC 会增加静脉血栓风险 (11.7% vs 6.5%)<sup>[17-18]</sup>。血液净化主要应用于中毒、肾功能不全及肾病综合征患儿 ,其致血栓发病率增高原因考虑可能与建立血液通路致血管壁损伤、血液净化时间较长、血流相对缓慢等因素相关。此外 ,血栓形成与原发疾病亦有相关性 ,肾病综合征患儿由于低蛋白血症导致肝脏过度合成细胞因子、凝血因子导致高凝状态<sup>[19]</sup> ,文献报道其血栓发生率可高达 6.6%<sup>[20]</sup>。住院时间 ≥7 d、入住 ICU ≥4 d 为儿童静脉血栓发生的独立危险因素 ,二者与

病情严重程度相关,必要时需要 CVC、静脉营养等其他措施。有研究显示,住院 5 d 后,住院时间每增加 1 d VTE 的发生率将增加 3%<sup>[4 22]</sup>。此外,手术亦为儿童静脉血栓独立危险因素。参考既往文献,本组资料将主要手术界定为神经、呼吸、心血管、消化、泌尿、肌肉骨骼系统或脾脏手术。目前尚不能确定血栓形成与手术中某一步骤或持续时间的相关风险,但成人数据显示手术时间延长增加了 VTE 风险<sup>[4 22]</sup>。D-二聚体水平升高为静脉血栓形成的独立危险因素,可作为体内高凝状态和血栓形成的重要指标。但该指标特异性不够,恶性肿瘤、肝病、心肌梗塞、某些生理状态均可致其升高,特异度仅 77%,但其阴性预测意义可达 96%<sup>[23]</sup>。若 D-二聚体测定含量低于 200 μg/L,则考虑血栓发生概率较小。

儿童静脉血栓发生率逐年上升,置管、血液净化、住院时间≥7 d、入住 ICU≥4 d、手术、D-二聚体水平升高是其发生的独立危险因素,针对存在这些危险因素的患儿,应注意监测影像学了解有无血栓形成。此外,目前关于儿童静脉血栓危险因素的文献多为回顾性研究,资料有限,尚需加强儿童静脉血栓危险因素的前瞻性研究,建立适合儿童静脉血栓的评估机制,平衡儿童患儿预防及治疗用药的疗效及其安全性,以指导儿童静脉血栓的预防、早期发现及治疗。

参考文献:

[1] 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.

[2] 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.

[3] KIM S J , SABHARWAL S. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized children and adolescents: A systemic review and pooled analysis [J]. *Journal of pediatric orthopedics ( part B )* , 2014 , 23( 4 ) : 389-393.

[4] MAHAJERIN A , CROTEAU S E. Epidemiology and risk assessment of pediatric venous thromboembolism [J]. *Frontiers in pediatrics* , 2017 , 5 : 68. doi: 10.3389/fped.2017.00068.

[5] JAFFRAY J , YOUNG G. Deep vein thrombosis in pediatric patients [J]. *Pediatr blood cancer* , 2018 , 65( 3 ) . doi: 10.1002/pbc.26881.

[6] 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.

[7] SANDOVAL J A , SHEEHAN M P , STONEROCK C E , et al. Incidence , risk factors , and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: An increasing population at risk [J]. *Journal of vascular surgery* , 2008 , 47( 4 ) : 837-843.

[8] MALE C , CHAIT P , ANDREW M , et al. Central venous line-related thrombosis in children: Association with central venous line location and insertion technique [J]. *Blood* , 2003 , 101 ( 11 ) : 4273-4278.

[9] 魏法云,张利强,吴润晖.儿童导管相关性深静脉血栓的研究现状[J].*中国小儿血液与肿瘤杂志*,2014(3):164-168.

[10] PERGANTOU H , AVGERI M , KOMITOPOULOU A , et al.

Venous thromboembolism at uncommon sites in neonates and children [J]. *Journal of pediatric hematology/oncology* , 2014 , 36( 8 ) : 624-629.

[11] RANTA S , TUCKUVIENE R , MÄKIPERNAA A , et al. Cerebral sinus venous thromboses in children with acute lymphoblastic leukaemia—a multicentre study from the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology [J]. *British journal of haematology* , 2015 , 168( 4 ) : 547-552.

[12] 中华医学会神经病学分会脑血管学组卒中诊治指南编写组.中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南[J].*中华神经科杂志*,2012,45(11):818-823.

[13] KAMPHUISEN P W , LEE A Y. Catheter-related thrombosis: Lifeline or a pain in the neck? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* , 2012 : 638-644. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.638.

[14] PIETERS R , DE G H , VAN D V V , et al. Successful therapy reduction and intensification for childhood acute lymphoblastic leukemia based on minimal residual disease monitoring: Study ALL10 from the dutch childhood oncology group [J]. *Journal of clinical oncology* , 2016 , 34( 22 ) : 2591-2601.

[15] MAHAJERIN A , BRANCHFORD B R , AMANKWAH E K , et al. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: A systematic review and meta-analysis of risk factors and risk-assessment models [J]. *Haematologica* , 2015 , 100( 8 ) : 1045-1050.

[16] VIDAL E , SHARATHKUMAR A , GLOVER J , et al. Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Thromb Haemost* , 2014 , 13( 4 ) : 690-691.

[17] REFAEI M , FERNANDES B , BRANDWEIN J , et al. Incidence of catheter-related thrombosis in acute leukemia patients: A comparative , retrospective study of the safety of peripherally inserted *vs.* centrally inserted central venous catheters [J]. *Annals of hematology* , 2016 , 95( 12 ) : 2057-2064.

[18] EVANS R S , SHARP J H , LINFORD L H , et al. Risk of symptomatic DVT associated with peripherally inserted central catheters [J]. *Journal of vascular surgery* , 2011 , 53( 3 ) : 879-880.

[19] 赵一鸣,刘小荣,陈植,等.41例合并深静脉血栓患儿的抗凝治疗分析[J].*儿科药理学杂志*,2018,24(2):32-34.

[20] KERLIN B A , BLATT N B , FUH B , et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: A midwest pediatric nephrology consortium ( MWPNC ) study [J]. *Journal of pediatrics* , 2009 , 155( 1 ) : 105-110.

[21] BRANCHFORD B R , MOURANI P , BAJAJ L , et al. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: A case-control study employing diagnostic validation [J]. *Haematologica* , 2012 , 97( 4 ) : 509-515.

[22] VAN ARENDONK K J , SCHNEIDER E B , HAIDER A H , et al. Venous thromboembolism after trauma: When do children become adults? [J]. *Journal of emergency medicine* , 2014 , 46 ( 6 ) : 874-875.

[23] MICHIELS J J , MOOSDORFF W , MAASLAND H , et al. Duplex ultrasound , clinical score , thrombotic risk , and D-dimer testing for evidence based diagnosis and management of deep vein thrombosis and alternative diagnoses in the primary care setting and outpatient ward [J]. *International angiology* , 2014 , 33( 1 ) : 1-19.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-01-12 修回日期:2018-02-22)