

## · 病例报告 ·

## 肝素联合尿激酶溶栓治疗儿童急性门静脉血栓 2 例

张金山 李龙

首都儿科研究所附属儿童医院普外科, 北京 100020

Email: zjs851@163.com



全文二维码

## Heparin combined with urokinase thrombolysis for the treatment of acute portal vein thrombosis in children: a report of 2 cases

Zhang Jinshan, Li Long

Department of General Surgery, Affiliated Children's Hospital, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Email: zjs851@163.com

**【摘要】** 急性门静脉血栓往往导致肠系膜静脉血液瘀滞而引发肠道血运障碍, 如不及时诊治将危及生命, 病死率达 20%~50%。本文报道 2 例急性门静脉血栓患儿采用肝素联合尿激酶溶栓治疗获得成功, 为该病临床诊疗提供一定借鉴。

**【关键词】** 门静脉; 静脉血栓形成; 纤维蛋白溶解药; 肝素; 尿激酶型纤溶酶原激活物; 儿童

**基金项目:** 国家自然科学基金(82170679); 首都卫生发展科研专项(首发 2020-1-2101); 北京市医师科学家培养项目(BJPSTP-2024-28); 中国医学科学院小儿外科微创诊疗创新单元(2021RU015)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202205054-015

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)涉及肝内门静脉、门静脉主干、肠系膜静脉和脾静脉, 以门静脉主干血栓形成为主, 常与肠系膜静脉血栓同时发生<sup>[1]</sup>。根据病程时间(以 60 d 为标准), PVT 可分为急性和慢性<sup>[2]</sup>; 亦可根据影像学上是否出现侧支循环和门静脉高压征象(即脾肿大和食管静脉曲张)判断急慢性 PVT。急性 PVT 往往因肠系膜静脉血液瘀滞而导致肠道血运障碍, 引发以腹痛为主的临床症状, 如不及时诊治将危及生命, 病死率达 20%~50%<sup>[3]</sup>。慢性 PVT 常导致门静脉海绵样变, 后者是肝外门静脉梗阻(extra-hepatic portal venous obstruction, EHPVO)的重要表现<sup>[4]</sup>。从门静脉血栓形成到门静脉海绵样变是一个缓慢过程, 门静脉血栓形成到超声检测到门静脉海绵样变需 6~21 d<sup>[5]</sup>。急性 PVT 常首选药物治疗, 包括抗凝治疗和溶栓治疗。但当前针对儿童 PVT 的药物选择、治疗持续时间和药效监测仍然存在争议<sup>[1]</sup>。本文报道 2 例采用肝素联合尿激酶溶栓治疗的儿童急性 PVT 病例, 为临床治疗该病提供借鉴。

病例 1, 男, 2 岁, 体重 15 kg。因 Abernethy 畸形行门体异常分流部分结扎术后 3 个月入院。入院后患儿接受门体异常分流血管完全结扎术治疗。术中门静脉造影显示门静脉血液经肠系膜下静脉汇入髂静脉, 最终流入下腔静脉(图 1A)。手术将肠系膜下静脉近盆腔侧完全结扎, 结扎后门静脉压力由术前 12 cmH<sub>2</sub>O(1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa)升高至 18 cmH<sub>2</sub>O, 符合完全结扎门体异常分流的手术指征<sup>[6]</sup>。术后常规采用肝素预防性抗凝治疗, 剂量为 10 U·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>。术后 3 d 常规行门静脉系统超声和腹部增强 CT 检查, 结果显示门静脉主干至肠

系膜上静脉根部及肠系膜下静脉血栓形成。患儿无腹痛、便血和呕吐等症状。凝血功能检查提示: 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)为 13.0 s, 活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin, APTT) 30.4 s, D-二聚体 2 586 ug/L, 纤原降解产物 12.30 ug/mL。诊断为急性 PVT。治疗上, 为了达到治疗性抗凝水平(APTT 值 60~85 s), 首先调整肝素剂量至 20 U·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, 然后根据 APTT 值, 调整肝素剂量使其达到治疗性抗凝水平, 并保持治疗性抗凝水平 18 d<sup>[7]</sup>。予尿激酶每小时 5 万 U 静脉滴注, 每日滴注 2 h, 连续 3 d。3 d 后超声检查显示门静脉血栓无明显减小, 将尿激酶增加至每小时 5 万 U 静脉滴注, 每日滴注 4 h, 连续 4 d。复查超声显示门静脉血栓较前缩小。继续按上述方案治疗 11 d 后(术后第 13 天), CT 显示门静脉主干血栓较前明显减小, 可见入肝血流, 门静脉海绵样变形成(图 1B)。患儿术后第 21 天出院, 出院后继续口服阿司匹林和双嘧达莫抗凝治疗 6 个月。随访 4 年, 无呕血、黑便等上消化道出血表现, 超声和 CT 显示门静脉部分再通, 门静脉海绵样变和脾肿大(图 1C)。

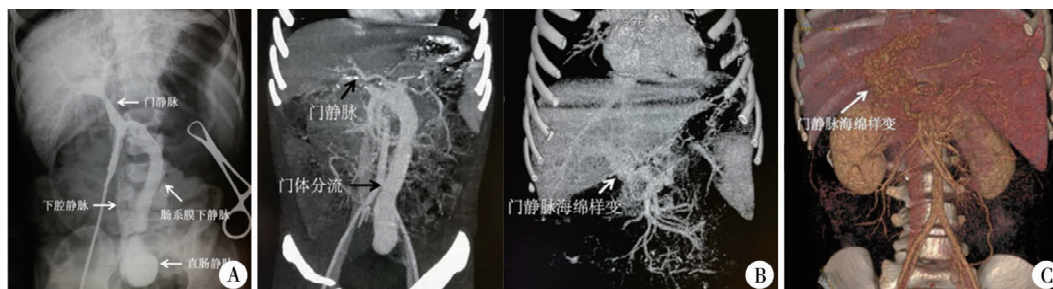
病例 2, 男, 7 岁, 体重 21 kg。因门静脉高压 Rex 术后 1 年出现间断呕血、黑便 2 次入院。患儿 1 年前因门静脉海绵样变接受 Rex 手术, 即肠系膜下静脉-门静脉左支分流术。入院后血常规显示: 红细胞 3.03 × 10<sup>12</sup>/L, 血小板 59 × 10<sup>9</sup>/L, 血红蛋白 74 g/L。CT 显示桥静脉不清晰(图 2A 左)。诊断为 Rex 术后分流血管闭塞、上消化道出血。予止血、输血等保守治疗 3 d 后, 腹部超声显示: 桥静脉闭塞, 肠系膜上静脉近端部分血栓形成。此时患儿上消化道出血症状仍然存在,

继续予止血治疗。保守治疗 7 d 后,出血明显改善,但突发腹部疼痛,且逐渐加重,腹胀明显,腹腔穿刺抽出血性液体,无便血。复查超声显示,桥静脉内充满低回声影,无血流通过;肠系膜静脉管腔内见中低回声影,管腔边缘见纤细血流通过,肠系膜静脉内血栓形成、管腔不完全梗阻;脾静脉与肠系膜上静脉汇合处管腔内透声差,不排除血栓形成。凝血功能:PT 14.1 s,APTT 27.9 s,D 二聚体 17 700 ug/L,纤维蛋白原降解产物 54.36 ug/mL。诊断为急性 PVT。经权衡利弊,在上消化道出血基本稳定的情况下,给予抗凝和溶栓治疗。首先停用止血药物,给予肝素抗凝治疗( $20 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ),但 1 d 后,患儿腹痛无明显缓解,超声显示肠系膜上静脉血栓无改善,腹腔积液明显。遂行介入下门静脉造影,结果显示肠系膜上静脉回流欠佳,管腔细,但取栓困难,经导管推注 3 万 U 尿激酶后,肠系膜上静脉及其分支静脉较前显影改善。介入术后继续予肝素抗凝治疗,调整肝素剂量使 APTT 达 60~85 s 的治疗性抗凝水平,连续 21 d,直至第二次 Rex 手术。介入术后患儿腹痛症状较前改善,但术后 2 d 仍偶诉腹痛,遂应用尿激酶溶栓治疗,首次使用 2 万 U/h,每天静脉输注 4 h;最后增加至 6 万 U/h,每天静脉滴注 4 h,患儿未再诉腹痛;尿激酶溶栓治疗持续 7 d。介入术后 10 d 复查超声和 CT,显示肠系膜上静脉血流较前改善,门静脉周围形成侧支循环(图 2A 右)。因 Rex 手术的桥静脉闭塞,介入术后 21 d 患儿接受再次分流手术,术中门静脉造影显示门静脉海绵样变、肠系膜上静脉血栓消失(图 2B),探查原分流血管,见其已闭塞,遂行第二次 Rex 手术。术后随访 2 个月,未再出现呕血、黑便等上消化道出血现象,CT 和超声显示 Rex 分流血管通畅,肝内门静脉显影较前改善(图 2C)。

**讨论** 肠坏死是急性 PVT 的最大风险,是造成死亡的重要原因<sup>[8]</sup>。既往急性 PVT 的死亡率达 20%~50%,但文献报道早期诊断和早期应用抗凝治疗者 5 年生存率升至 85%<sup>[9-10]</sup>。B 超和 CT 是发现门静脉系统血栓形成的重要手段。研究发现,彩色多普勒超声诊断门静脉系统血栓的灵敏度为 89%、特异度为 92%<sup>[11]</sup>。进一步诊断可通过 MR 血管成像检查获得,在不具备 MR 血管成像条件下可以选择增强 CT,其对于门静脉血栓的检测具有较高的灵敏度和特异度<sup>[12]</sup>。如以上检查仍不能满足诊断要求,可以行门静脉系统血管造影。本组两例患儿均首次采用腹部超声明确诊断,进一步采用腹部增强 CT 明确血栓部位和程度。对于怀疑急性 PVT 者应首选超声检查明确诊断,该方法简便、无创,是急诊检查的首选方法。

急性 PVT 的治疗目的是防治并发症(如肠坏死)和血栓进一步发展。治疗方法包括药物治疗和外科干预,以药物治疗为首选治疗方法<sup>[1]</sup>。药物治疗可分为抗凝治疗和溶栓治疗。当前对于急性 PVT 的治疗大多根据临床医师经验决定,缺乏随机对照研究证据支持。文献报道约 83.3% 的急性 PVT 患者因未行抗凝治疗而导致血管不能再通,约 16.7% 的血管再通发生在自限性疾病患者中<sup>[13]</sup>。因此,早期抗凝治疗被推荐作为治疗急性 PVT 的重要方法之一。静脉用肝素和低分子肝素是两个主要的抗凝药物。至今关于抗凝药物治疗的持续时间尚无定论,但采用肝素抗凝治疗 2~3 周被推荐<sup>[1]</sup>。

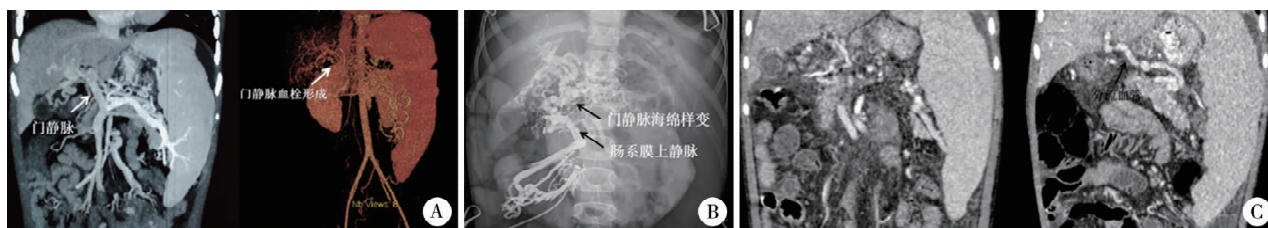
本组 2 例患儿肝素抗凝治疗时间分别为 18 d 和 21 d,与上述推荐相符。通过早期抗凝治疗,约 35% 的门静脉血栓可以再通<sup>[10]</sup>。溶栓治疗亦可以显著改善门静脉血栓,包括血管介入下直接溶栓和外周输入溶栓药物的间接溶栓方法。



注 A:术中门静脉造影显示肠系膜下静脉和直肠静脉明显扩张,造影剂汇入下腔静脉;B:腹部增强 CT 照片,左侧为术前,显示门静脉通畅;右侧为术后 13 d,显示门静脉海绵样变;C:术后 4 年腹部增强 CT 显示门静脉部分再通,门静脉海绵样变

图 1 急性门静脉血栓病例 1 术中及术后影像学资料

Fig. 1 Intra/post-operative imaging data of case No. 1



注 A:左侧为入院前 CT,显示门静脉正常,但桥静脉未显示;右侧为介入治疗后 10 d,门静脉血栓形成后门静脉周围形成侧支循环;B:术中门静脉造影显示门静脉海绵样变,肠系膜上静脉通畅;C 左侧为二次 Rex 术前,显示门静脉海绵样变,肝内门静脉显影不良;右侧为二次 Rex 术后,显示分流血管通畅,肝内门静脉显影明显

图 1 急性门静脉血栓病例 2 术前、术中及术后影像学资料

Fig. 1 Perioperative imaging data of case No. 2

重组纤溶酶原激活剂、尿激酶和链激酶是当前主要的溶栓药物。有文献报道 46 例门静脉系统血栓患者采用介入下直接溶栓治疗,34 例血栓完全或部分消失<sup>[14]</sup>。但出血是溶栓治疗的严重并发症。因此,溶栓治疗被推荐应用于存在严重疾病的患者,包括抗凝治疗失败的患者<sup>[1]</sup>。本组两例患儿均存在门静脉系统血栓,若不及时治疗将危及生命,因此采用尿激酶溶栓,特别是病例 2 存在肠系膜栓塞引发肠管坏死的风险,虽采用了介入下溶栓治疗,但并未完全缓解,因此继续采用尿激酶治疗 7 d。

对于药物治疗无效的患者,应予手术取出血栓,其中介入手术是当前常用的方法。尽管介入手术存在血管损伤和促进血栓复发的风险,但对于新形成的血栓(30 d 以内)具有快速去除血栓的优势<sup>[15]</sup>。另外,介入下采用尿激酶局部溶栓、球囊扩张和放置支架也有助于降低血栓复发的风险<sup>[16]</sup>。血栓切除术在儿童中应用极为罕见<sup>[7]</sup>。急性 PVT 通过治疗,通常能度过引发肠坏死的危险期,部分门静脉不能再通者发展为门静脉海绵样变,若出现上消化道出血等门静脉高压症状需手术治疗,Rex 手术是最有效的手术方法<sup>[17]</sup>。本组病例 1 最终形成门静脉海绵样变,但随访至今未发生上消化道出血症状,因此未采用 Rex 手术治疗;病例 2 因存在门静脉海绵样变且第一次 Rex 手术失败,因而给予再次 Rex 手术治疗。肝移植是治疗 PVT 的可选择方法,对于经以上治疗仍然无效者可选择肝移植治疗。

当前对于儿童血栓栓塞性疾病(包括 PVT)的治疗存在以下问题<sup>[7]</sup>:①抗凝治疗强度,包括抗凝药物的安全性和有效性不清楚,很多标准参照成人,多为临床经验用药;②药物治疗持续时间尚无定论,多为成人标准,缺乏多中心研究证据支持。本组 2 例儿童急性 PVT 采取肝素联合尿激酶溶栓治疗后,PVT 较前减少,且症状得到改善,达到了急性 PVT 的治疗目的,但病例数少,其治疗安全性和有效性还需更多临床证据支持。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 张金山负责文献检索、论文设计、数据收集、研究结果分析与讨论和论文撰写;李龙负责全文知识性内容的审读与修正

## 参 考 文 献

- [1] Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis[J]. J Clin Exp Hepatol, 2015, 5(1): 22-40. DOI:10.1016/j.jceh.2014.12.008.
- [2] Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, et al. Thrombolytic treatment of portal thrombosis[J]. Hepatogastroenterology, 2003, 50(54): 2098-2100.
- [3] Machado NO, Chopra PJ, Sankhla D. Portal vein thrombosis post-laparoscopic splenectomy presenting with infarction of gut: review of risk factors, investigations, postoperative surveillance, and management[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2010, 20(4): 273-277. DOI:10.1097/SLE.0b013e3181e364b9.
- [4] Zhang JS, Li L. Imaging features and clinical relevance of portal venous systems shown by extrahepatic portal angiography in children with extrahepatic portal venous obstruction[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2020, 8(5): 756-761. DOI:10.1016/j.jvsv.2019.11.016.
- [5] Gueyikian S, Ferral H. Portal vein thrombosis: introduction to imaging and etiology[J]. Semin Intervent Radiol, 2023, 40(1): 33-37. DOI:10.1055/s-0043-1764431.
- [6] Zhang JS, Li L. Surgical ligation of a portosystemic shunt for the treatment of type II Abernethy malformation in 12 children[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2021, 9(2): 444-451. DOI:10.1016/j.jvsv.2020.08.001.
- [7] 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.
- [8] Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy[J]. Gastroenterology, 2001, 120(2): 490-497. DOI:10.1053/gast.2001.21209.
- [9] Baril N, Wren S, Radin R, et al. The role of anticoagulation in pylephlebitis[J]. Am J Surg, 1996, 172(5): 449-453. DOI:10.1016/S0002-9610(96)00220-6.
- [10] Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, et al. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy[J]. Hepatology, 2000, 32(3): 466-470. DOI:10.1053/jhep.2000.16597.
- [11] Tessler FN, Gehring BJ, Gomes AS, et al. Diagnosis of portal vein thrombosis: value of color Doppler imaging[J]. AJR Am J Roentgenol, 1991, 157(2): 293-296. DOI:10.2214/ajr.157.2.1853809.
- [12] Kuszyk BS, Osterman FA Jr, Venbrux AC, et al. Portal venous system thrombosis: helical CT angiography before transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation[J]. Radiology, 1998, 206(1): 179-186. DOI:10.1148/radiology.206.1.9423670.
- [13] Hall TC, Garcea G, Metcalfe M, et al. Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review[J]. World J Surg, 2011, 35(11): 2510-2520. DOI:10.1007/s00268-011-1198-0.
- [14] Liu FY, Wang MQ, Fan QS, et al. Interventional treatment for symptomatic acute-subacute portal and superior mesenteric vein thrombosis[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(40): 5028-5034. DOI:10.3748/wjg.15.5028.
- [15] Saito H, Sugihara F, Ueda T, et al. Efficacy of endovascular treatment for completely occlusive acute-subacute portal and mesenteric vein thrombosis with severe complications in patients without cirrhosis[J]. Jpn J Radiol, 2023, 41(5): 541-550. DOI:10.1007/s11604-022-01377-9.
- [16] Ju C, Li X, Gadani S, et al. Portal vein thrombosis: diagnosis and endovascular management[J]. Rofo, 2022, 194(2): 169-180. DOI:10.1055/a-1642-0990.
- [17] Zhang JS, Li L. Rex shunt for extra-hepatic portal venous obstruction in children[J]. Children (Basel), 2022, 9(2): 297. DOI:10.3390/children9020297.

(收稿日期:2022-05-18)

**本文引用格式:**张金山,李龙. 肝素联合尿激酶溶栓治疗儿童急性门静脉血栓 2 例[J]. J Clin Ped Sur, 2025, 24(2): 188-190. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202205054-015.

**Citing this article as:** Zhang JS, Li L. Heparin combined with urokinase thrombolysis for the treatment of acute portal vein thrombosis in children: a report of 2 cases[J]. J Clin Ped Sur, 2025, 24(2): 188-190. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202205054-015.