

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.19.012

文章编号: 1005-8982(2020)19-0068-05

## 颅内外血栓在系统性红斑狼疮患儿中的 发生情况比较\*

邓江红, 李彩凤, 韩彤昕, 邝伟英, 王江, 张俊梅,  
檀晓华, 李超, 李妍, 朴玉蓉, 李士朋

[国家儿童医学中心(首都医科大学附属北京儿童医院)风湿免疫科, 北京 100045]

**摘要:目的** 通过回顾性比较儿童系统性红斑狼疮(SLE)患者发生颅内、外血栓的情况,旨在发现SLE合并不同部位血栓的危险因素。**方法** 选取2006年1月—2019年12月首都医科大学附属北京儿童医院收治的SLE患儿,收集患儿人口学资料、临床表现、活动度评估及治疗、病程及随访资料等,并收集实验室检查数据及血栓相关数据等,根据血栓部位将患儿分为颅内血栓组及颅外血栓组,对两组资料进行比较。**结果** 27例SLE合并血栓患儿中,6例(22.22%)发生颅内血栓,21例(77.78%)患儿发生颅外血栓。颅内血栓以颅内静脉窦血栓形成(CVST)更为多见,横窦是CVST最常见的受累部位。颅外血栓常见受累部位依次为股总静脉、髂外静脉及股深浅静脉。颅外血栓组合并肾脏受累比例较颅内血栓组高( $P < 0.05$ ),颅内血栓组合并神经系统受累比例较颅外血栓组高( $P < 0.05$ )。颅外血栓组的Hb、C3、C4水平较颅内血栓组低,尿蛋白水平较颅内血栓组高( $P < 0.05$ )。治疗后两组血栓均有一定程度的好转,其中颅内血栓组1例(16.7%)患儿血栓消失再通,颅外血栓组11例(52.4%)患儿血栓消失再通。**结论** SLE合并颅内、外血栓形成有不同的特点,神经系统症状是颅内血栓最常见的症状,肾脏受累的患儿更易发生颅外血栓。早期诊断,积极治疗可明显改善SLE合并血栓患儿的预后。

**关键词:** 红斑狼疮, 系统性; 儿童; 颅内血栓形成

**中图分类号:** R725.9

**文献标识码:** A

## Comparison between incidence of intracranial thrombosis and extracranial thrombosis in children with systemic lupus erythematosus\*

Jiang-hong Deng, Cai-feng Li, Tong-xin Han, Wei-ying Kuang, Jiang Wang, Jun-mei Zhang,  
Xiao-hua Tan, Chao Li, Yan Li, Yu-rong Piao, Shi-peng Li

[Department of Rheumatology, National Center for Children's Health (Beijing Children's Hospital  
affiliated to Capital Medical University), Beijing 100045, China]

**Abstract: Objective** To find the risk factors for thrombosis in different location by comparing the occurrence of intracranial and extracranial thrombosis in children with cSLE. **Methods** Demographic data, clinical manifestations, activity assessment, treatment, course of disease, and follow-up data of the cSLE patients who meeting the inclusion criteria were collected. Laboratory examination data and thrombotic data were collected. The cSLE patients were divided into intracranial thrombus group and extracranial thrombus group according to the location of the thrombus. All the data mentioned above in two groups were compared. SPSS 25 was used for

收稿日期: 2020-06-30

\*基金项目: 国家十三五计划项目(No: 2017yfc0907600)

[通信作者] 李彩凤, E-mail: caifeng\_li@yeah.com; Tel: 13370115006

statistical analysis. **Results** Among the 27 cSLE patients complicated with thrombus, intracranial thrombosis occurred in 6 cases (22.22%) and extracranial thrombosis in 21 cases (77.78%). Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST) was more common in intracranial thrombosis group, and transverse sinus was the most common site of CVST. The common sites of extracranial thrombus were femoral vein, external iliac vein and superficial femoral vein. Renal involvement in the extracranial thrombus group was significantly higher than that in the intracranial thrombus group ( $P < 0.05$ ). Nervous system involvement in the intracranial thrombus group was significantly higher than that in the extracranial thrombus group ( $P < 0.05$ ). The hemoglobin level, C3 and C4 levels in extracranial thrombus group were significantly lower than those in intracranial thrombus group, and the urine protein level was significantly higher than that in the intracranial thrombus group ( $P < 0.05$ ). After anticoagulant therapy, 1 case (16.7%) in intracranial thrombus group and 11 cases (52.4%) in extracranial thrombus group underwent thrombolysis and got recanalization. **Conclusion** The characteristics between intracranial thrombus group and extracranial thrombus group are different in cSLE patients. Neurological symptoms are the most common symptoms of intracranial thrombus group. CSLE patients with renal involvement are more likely to have extracranial thrombosis. Early diagnosis and active treatment can significantly improve the prognosis of cSLE complicated with thrombosis.

**Keywords:** lupus erythematosus, systemic; childhood; intracranial thrombosis

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种累及多系统的慢性、异质性自身免疫性疾病。与成人 SLE 相比, 儿童期发病的 SLE 病死率更高, 主要器官受累和发生各类并发症的比例更高<sup>[1]</sup>。血栓事件是 SLE 的严重并发症之一, 也是导致狼疮患儿病死的重要原因<sup>[2]</sup>。既往的研究表明, SLE 本身是发生血栓事件的独立危险因素<sup>[3]</sup>。在狼疮合并血栓事件中, 既包括外周动静脉血栓, 又包括颅内血栓, 其中包括罕见的脑静脉窦血栓形成 (cerebral venous sinus thrombosis, CVST)<sup>[4]</sup>。在儿童狼疮中, 不同部位血栓发生情况及相关危险因素尚不明确。

本研究对北京儿童医院新确诊的儿童 SLE 合并血栓患者进行回顾性分析, 研究儿童期发病的 SLE 患者颅内、颅外血栓的发生情况, 并比较其临床特点及实验室指标等因素, 旨在发现 SLE 患儿发生颅内、外血栓的危险因素, 为有效地预防和早期诊断血栓性疾病奠定基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2006 年 1 月—2019 年 12 月首都医科大学附属北京儿童医院收治的 SLE 患儿。纳入标准: 年龄 < 18 岁; 诊断为 SLE; 诊断为动脉或静脉血栓。SLE 的诊断依据 1997 年美国风湿病学会修订的分类标准<sup>[5]</sup>。血栓的诊断依据临床表现和影像学方法评估, 包括多普勒超声检查、血管造影、CT 或核磁共振等。

### 1.2 方法

收集所有符合纳入标准的患儿人口学资料 (性

别、年龄、出生日期等)、临床表现、活动度评估及治疗、病程及随访资料等, 并收集实验室检查数据及血栓相关数据等, 包括血细胞计数、D 二聚体、自身免疫性和血管炎症标记物 (抗核抗体、抗双链 DNA、可提取核抗原抗体 ENA、C 反应蛋白、C3、C4、尿蛋白等)。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用  $t$  检验, 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 Fisher 确切概率法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 人口学资料

本研究共收治 SLE 患儿 1 395 例, 其中合并血栓患儿 27 例。合并血栓患儿中 6 例 (22.22%) 发生颅内血栓作为颅内血栓组, 21 例 (77.78%) 发生颅外血栓作为颅外血栓组。颅内血栓组全部为女性; 平均年龄 ( $12.74 \pm 0.54$ ) 岁; 从诊断 SLE 到血栓形成的平均时间为 ( $22.7 \pm 9.4$ ) d (诊断前 10 d 到诊断后 2 个月)。颅外血栓组中女性 15 例, 男性 6 例; 平均年龄 ( $11.66 \pm 0.45$ ) 岁, 从诊断 SLE 到血栓形成的平均时间为 ( $118.5 \pm 54.4$ ) d (诊断后 5 d 到 1 年)。两组人口学资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组 SLE 临床表现比较

颅内血栓组中 1 例为脑梗死患儿, 以偏瘫为主要表现, 影像学检查提示为侧脑室体旁及豆状核区、双侧半卵圆中心血栓形成; 5 例为 CVST 患儿, 5 例患者

共累及 11 个静脉窦部位血栓形成, 其中横窦血栓形成最常见 (5/11, 45%), 其次为乙状窦血栓形成 (3/11, 27%)、上矢状窦血栓形成 (2/11, 18%) 和直窦血栓形成 (1/11, 9%)。临床表现主要为神经系统症状、持续头痛、恶心和 / 或呕吐、头晕。颅外血栓组中最常见出现血栓的部位为股总静脉 (10/21, 47%), 其次为髂外静脉 (8/21, 38%), 股深浅静脉血栓居第 3 位 (5/21, 24%)。临床症状主要表现为栓塞部位的局部症状, 有 8 例无明显临床症状, 其中 5 例为透析患者。两组合并肾脏受累、神经系统受累比例比较, 差异有

统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 颅外血栓组合并肾脏受累比例较颅内血栓组高 ( $P < 0.05$ ), 颅内血栓组合并神经系统受累比例较颅外血栓组高 ( $P < 0.05$ )。两组诊断 SLE 时 SLE 疾病活动指数 (SLEDAI)、诊断血栓时 SLEDAI 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组实验室检查结果及预后

两组 Hb、尿蛋白、C3、C4 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 颅外血栓组的 Hb、C3、C4 水平较颅内血栓组低, 尿蛋白水平较颅内血栓组高 ( $P < 0.05$ ) (见表 3)。颅内血栓组均行腰椎穿刺。脑脊液病原菌

表 1 两组人口学资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	血栓时年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	SLE 病程/(d, $\bar{x} \pm s$ )	诊断 SLE 到血栓形成时间/(d, $\bar{x} \pm s$ )
颅内血栓组	6	0/6	12.74 ± 0.54	12.81 ± 0.56	27.2 ± 10.1	22.7 ± 9.4
颅外血栓组	21	6/15	11.66 ± 0.45	12.17 ± 0.39	63.2 ± 20.3	118.5 ± 54.4
t 值		-†	1.193	0.800	0.867	0.928
P 值		0.284	0.244	0.431	0.395	0.362

注: † 表示采用 Fisher 确切概率法。

表 2 两组 SLE 临床表现比较

组别	n	合并肺脏受累/例	合并肾脏受累/例	合并血液系统受累/例	合并神经系统受累/例	诊断 SLE 时 SLEDAI ( $\bar{x} \pm s$ )	发生血栓时 SLEDAI ( $\bar{x} \pm s$ )
颅内血栓组	6	0	3	4	4	11.8 ± 1.9	11.0 ± 1.2
颅外血栓组	21	1	19	13	4	14.2 ± 1.4	10.4 ± 1.1
t 值		-†	-†	-†	-†	0.858	0.295
P 值		0.778	0.024	0.613	0.044	0.399	0.771

注: † 表示采用 Fisher 确切概率法。

表 3 两组实验室检查比较

组别	n	WBC/( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	Hb/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	PLT/( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	CRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	尿蛋白/( $\bar{x} \pm s$ )	尿红细胞/( $\bar{x} \pm s$ )	D 二聚体/(ng/ml, $\bar{x} \pm s$ )
颅内血栓组	6	7.94 ± 1.84	125.00 ± 4.34	125.00 ± 24.05	29.75 ± 14.55	0.80 ± 0.49	1.67 ± 0.56	3.90 ± 3.21
颅外血栓组	21	7.35 ± 0.82	89.00 ± 4.31	153.67 ± 23.47	19.25 ± 8.93	2.67 ± 0.19	2.50 ± 0.18	2.66 ± 1.02
t 值		0.326	4.254	0.621	0.586	4.128	1.420	0.492
P 值		0.747	0.000	0.540	0.564	0.000	0.205	0.627

  

组别	Fib/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	ESR/(mm/h, $\bar{x} \pm s$ )	C3/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	C4/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	ANA/( $\bar{x} \pm s$ )	dsDNA/( $\bar{x} \pm s$ )	ACL 阳性率/%	LAC 阳性率/%	$\beta_2$ -GPI-IgM 阳性率/%
颅内血栓组	3.03 ± 0.50	30.00 ± 13.90	0.85 ± 0.15	0.35 ± 0.02	900 ± 408	113 ± 105	16.67	0.00	0.00
颅外血栓组	3.17 ± 0.40	36.72 ± 7.19	0.45 ± 0.06	0.26 ± 0.02	1451 ± 313	100 ± 63	14.29	23.81	14.29
t 值	0.174	0.455	2.934	2.824	0.876	0.096	-	-	-
P 值	0.863	0.654	0.007	0.009	0.389	0.924	0.659	0.252	0.455

试验(细菌、病毒、真菌)均为阴性。两组均给予了激素及免疫抑制剂(环磷酰胺或吗替麦考酚酯等)治疗原发病,患儿明确诊断血栓后均接受规范抗凝治疗,未出现溶栓相关的并发症。患儿均进行规律随访,时间1个月至3年。两组血栓均有一定程度的好转,其中颅内血栓组1例(16.7%)患儿血栓消失再通,颅外血栓组11例(52.4%)患儿血栓消失再通。两组均未发生血栓相关的病死事件。

### 3 讨论

SLE合并血栓,尤其是颅内血栓相对少见。北京儿童医院作为国家儿童医学中心,每年收治大量来自全国各地的SLE患儿,过去14年的1395例狼疮入院患儿中,仅有27例合并血栓<sup>[6]</sup>。本研究中颅内血栓患儿均是女性,女性颅内血栓尤其是CVST的高发病率与成人SLE的研究结果相似<sup>[7]</sup>。颅内血栓的临床表现无特异性,患儿均有神经系统表现如头痛、呕吐等,而SLE中枢神经系统受累也可出现类似的表现<sup>[8]</sup>,因此儿童期发病的SLE中孤立的颅内血栓诊断仍然是一个特别的挑战。大多数狼疮头痛是慢性的,不伴有颅内压升高或其他神经症状,严重、持续的头痛更需注意颅内静脉窦血栓的诊断。除头痛外,约半数血栓患儿还出现其他神经系统症状,如癫痫发作、乳头水肿和提示血栓形成部位的偏瘫。该症状也是影像学评估的适应证<sup>[9]</sup>,影像学检查对颅内血栓形成和SLE神经系统受累有非常重要的鉴别价值。因此需完善必要的辅助检查如头颅影像学检查或脑脊液检查,尤其是怀疑CVST时,影像学检查是确诊的有效工具<sup>[9]</sup>。颅外静脉血栓中又以股总静脉及髂外静脉最为常见,提示狼疮本身为血管炎病变,存在血流淤滞、血管内皮受损等易导致血栓的因素,且本研究中有5例患儿为透析后无症状的导管相关的深静脉血栓,故在常规筛查中需注意血栓性疾病的筛查,以提高该病的检出率。

从发病时间上来看,颅内血栓组早于颅外血栓组,差异无统计学意义,可能与样本量少有关。颅内血栓组发病时间较短可能是由于其神经系统症状更易引起重视,更容易被早期发现。已有研究发现狼疮性肾炎患儿发生血栓性疾病的风险明显增加<sup>[10]</sup>,特别是伴有大量蛋白尿的肾病患者更容易发生深静脉血栓<sup>[11]</sup>。另外,肾脏病变相关的低蛋白血症、高凝状态及继发的高脂血症等都是易发生血栓的高危因素<sup>[12]</sup>,膜性肾病后由于抗血栓因子丢失而导致高凝状态也可能参与

血栓形成<sup>[13]</sup>。颅内、外血栓患儿的这些差异提示2类血栓的发病机制可能不尽相同,有待于未来进一步深入研究。发生血栓患儿在诊断时和血栓时的SLEDAI评分均明显升高,与既往研究一致<sup>[14]</sup>,虽两组之间无明显差异,但平均SLEDAI>9,属于疾病中重度活动状态,提示对于中重度狼疮患儿,需密切注意血栓发生的风险。

从实验室检查结果来看,颅外血栓组Hb水平更低,尿蛋白明显升高,补体水平明显降低,而这些指标均与病情活动度有关,提示颅外血栓患儿病情活动更明显,进一步提示可能不同的机制或触发因素参与颅内外血栓的发生。有待于未来更深入的研究去揭示这一原因。笔者前期的研究也发现,肾脏受累、D-二聚体升高的患儿更需警惕血栓发生<sup>[6]</sup>,这些指标能否成为血栓的早期预警指标,需要大样本的病例对照研究进一步证实,但至少提示该类患儿应加强临床监测血栓的风险,必要时早期加用小剂量抗凝治疗预防血栓形成。另外,虽然文献报道抗磷脂抗体阳性的患儿发生血栓的风险较高,但笔者前期研究发现抗磷脂抗体阳性与阴性患儿发生血栓的时间、血栓的恢复时间及血栓累及部位比较,差异无统计学意义。本研究中发现抗磷脂抗体在颅内外血栓的患儿中也无差异。有待于进一步的研究揭示其原因。

本研究中引起血栓的潜在原因是SLE,这些患儿SLE活动性高,病情进展迅速,均采用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗<sup>[15]</sup>,并根据目前对儿童血栓的治疗指南推荐,对血栓患儿给予积极抗凝治疗,取得良好的疗效<sup>[16]</sup>。本研究中患儿均获得较好的疗效,这与早期诊断和及时治疗有关。

但本研究也有一定的局限性。由于本研究是单中心的回顾性研究,且血栓患儿数较少,尤其是颅内血栓的患儿更为罕见,尤其是没有无血栓的对照组,不利于得出确定性的结论,但本研究结果为今后开展更大样本和更深入的研究提供了线索和思路。

综上所述,本研究发现SLE合并颅内、外血栓形成有不同的特点,可能涉及不同的发病机制。神经系统症状是颅内血栓最常见的症状,颅内血栓以CVST更为多见,横窦是CVST最常见的部位。合并肾脏受累的患儿更易发生颅外血栓。早期诊断、积极治疗、结合抗凝治疗可明显改善儿童期发病的SLE合并血栓患儿的预后。

### 参 考 文 献:

- [1] LIVINGSTON B, BONNER A, POPE J. Differences in clinical

- manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis[J]. *Lupus*, 2011, 20(13): 1345-1355.
- [2] SARABI Z S, CHANG E, BOBBA R, et al. Incidence rates of arterial and venous thrombosis after diagnosis of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 53(4): 609-612.
- [3] AVIÑA-ZUBIETA J A, LACAÏLLE D, SAYRE E C, et al. The risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in systemic lupus erythematosus: a general population-based study[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 45(2): 195-201.
- [4] KOENNECKE H C. Cerebral venous thrombosis in adults[J]. *Vasa*, 2019, 48(6): 473-482.
- [5] HOCHBERG M C. For the diagnostic and therapeutic criteria committee of the american college of rheumatology. updating the american college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9): 1725-1734.
- [6] 邓江红, 李彩凤, 邝伟英, 等. 儿童系统性红斑狼疮的临床特点及随访研究 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2020, 24(5): 27-31.
- [7] WANG L, CHEN H, ZHANG Y, et al. Clinical characteristics of cerebral venous sinus thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a single-center experience in China[J]. *J Immunol Res*, 2015: DOI: 10.1155/2015/540738.
- [8] AMBROSE N, MORGAN TA, GALLOWAY J, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups[J]. *Lupus*, 2016, 25: 1542-1550.
- [9] GHONEIM A. Imaging of cerebral venous thrombosis[J]. *Clinical Radiology*, 2020, 75(4): 254-264.
- [10] CHOOJITAROM K, VERASERTNIYOM O, TOTEMCHOK-CHYAKARN K, et al. Lupus nephritis and Raynaud's phenomenon are significant risk factors for vascular thrombosis in SLE patients with positive antiphospholipid antibodies[J]. *Clin Rheumatol*, 2008, 27(3): 345-351.
- [11] MAHMOODI B K, KATE M K, WAANDERS F, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study[J]. *Circulation*, 2008, 117(2): 224-230.
- [12] 尤含笑, 赵久良, 孙伊多, 等. 系统性红斑狼疮患儿发生静脉血栓栓塞事件的风险 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2019, 13(3): 226-231.
- [13] SINGHAL R, BRIMBLE K S. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management[J]. *Thromb Res*, 2006, 118(3): 397-407.
- [14] CHUNG W S, LIN C L, CHANG S N, et al. Systemic lupus erythematosus increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a nationwide cohort study[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(4): 452-458.
- [15] GROOT N, GRAEFF N, AVCIN T. European evidence based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(12): 1965-1973.
- [16] MONAGLE P, CHAN A, CHALMERS E, et al. Antithrombotic therapy in children. The seventh ACCP conference on antithrombotic and Thrombolytic therapy[J]. *Chest*, 2004, 126(1): 645-687.

(李科 编辑)

本文引用格式: 冯莉萍, 邓江红, 李彩凤, 等. 颅内外血栓在系统性红斑狼疮患儿中的发生情况比较 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(19): 68-72.