

• 综 述 •

阿司匹林治疗脑梗死患儿的研究进展

曾兆禄¹, 蒋喜凤²

1. 临朐县人民医院 针灸科, 山东 潍坊 262600

2. 广西中医药大学附属瑞康医院 儿科, 广西 南宁 550003

摘 要: 尽管阿司匹林是预防和治疗儿童脑梗死的常用药, 但目前尚无统一的给药方案或指南。提供了阿司匹林治疗脑梗死患儿的一些临床证据, 并总结了妨碍阿司匹林疗效的常见因素以及相关的常见不良反应, 建议迫切需要大规模的儿科临床试验来规范阿司匹林的使用。

关键词: 阿司匹林; 患儿; 脑梗死

中图分类号: R971; R985

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)03-0591-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.03.042

Research progress on aspirin in treatment of child patients with cerebral infarction

ZENG Zhao-lu, JIANG Xi-feng

1. Department of Acupuncture, the People's Hospital of Linqu, Weifang 262600, China

2. Department of Pediatrics, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 550003, China

Abstract: Although aspirin is often used to prevent and manage cerebral infarction of child patients, by now there is no regular protocols or guidelines for the administration. The clinical evidence of aspirin in treatment of child patients with cerebral infarction and common situations or factors which may limit its efficacy and some adverse effects related to aspirin administered to pediatric patients are reviewed in this paper. Finally it is necessary to perform prospective clinical study on pediatric cerebral infarction to standardize the use of aspirin in the pediatric clinics.

Key words: aspirin; child patients; cerebral infarction

脑梗死又称急性缺血性脑卒中, 是各种原因导致的脑组织血液供应障碍, 并由此产生缺血缺氧性坏死, 进而出现神经功能障碍的一组临床综合征, 占脑卒中的 60%~80%, 是现代社会中导致死亡和残疾的最严重的中枢神经系统血管事件^[1-2]。儿童脑梗死虽然不常见, 但会长期发病, 且病死率高, 危害性极大。在北美儿童脑梗死的年发生率约万分之一, 患儿的死亡率接近 3%^[3-5]。儿童脑梗死发生的危险因素比成年人更具多样性^[6]。根据一项国际多中心的儿童脑梗死研究, 53%患儿有动脉病, 31%患儿有心脏病^[7]。其他的危险因素包括急性或慢性的头部和颈部病、前血栓形成状态和近期的感染等, 多种危险因素可以同时出现^[8], 所以有必要运用《儿

童动脉缺血性卒中的标准化分类与诊断标准(CASCADE)》对儿童脑梗死患者实施细致的标准化分类和诊断计算^[9]。阿司匹林又称乙酰水杨酸广泛地应用于成年脑梗死患者的治疗和预防, 尽管儿童脑梗死的病因和症状与成年人有很大不同, 对儿童患者的治疗却参照或甚至照搬成年脑梗死的治疗方案。阿司匹林对不同年龄脑梗死患儿治疗的安全性和有效性仍研究甚少^[10]。虽然有文献报道儿童脑梗死的发生率、风险因素及对家庭和医疗卫生机构的影响, 但是科学管理和预防儿童脑梗死的措施和手段依然没有建立起来^[11-12]。脑梗死在儿童中的发生率低, 又跟许多常见病的症状很像, 所以有可能导致误诊和延误治疗。本文主要总结了专家关于预

收稿日期: 2019-11-08

作者简介: 曾兆禄, 从事脑梗死疾病的研究。E-mail: zengzhaolu123@126.com

防和治疗脑梗死患儿的一些建议以及临床实践，并提出了未来有关儿科脑梗死亟待解决的问题。

1 阿司匹林对脑梗死患儿的使用指南

皇家儿科与儿童健康学院 (RCPCH)、美国胸内科医师学会 (ACCP) 和美国的心脏协会 (AHA)

分别已经发布阿司匹林治疗和预防儿童脑梗死的使用指南，见表 1^[13]。这些建议主要根据成年患者的临床数据推演得出，所以阿司匹林对脑梗死患儿的有效性、最佳剂量、安全性及治疗时间长短都缺乏充分的临床试验证据，阿司匹林的使用也可能因地而异^[11]。

表 1 阿司匹林治疗脑梗死患儿的指南

Table 1 Guidelines of aspirin in treatment of children with cerebral infarction

脑梗死类型	RCPCH (2017)	ACCP	AHA
围产期脑梗死	无	二级预防：使用阿司匹林 5 mg/(kg d)或低分子肝素	无
普通脑梗死	二级预防：如果没有禁忌症，确认脑梗死后的 24 h 内服用阿司匹林 5 mg/(kg d) (紧急处置) 持续 14 d；服用阿司匹林 1 mg/(kg d) (慢性处置)	二级预防：使用阿司匹林或低分子肝素 (急性处置)；使用阿司匹林 2 mg/(kg d)持续 2 年 (慢性处置)	二级预防 (无心脏性猝死或栓塞状态)：阿司匹林 3~5 mg/(kg d) 持续 3~5 年
心源性脑梗死	二级预防：抗血小板或抗凝血剂	一级预防：肺动脉下室室旷置术后，使用阿司匹林或法华林 二级预防：安装起搏器后的 72 h 内服用阿司匹林或双嘧达莫	二级预防：阿司匹林 5 mg/(kg d) 持续至少 1 年
非烟雾性血管病	无	二级预防：服用阿司匹林 5 mg/(kg d)维持 3 个月	二级预防：低分子肝素、阿司匹林或法华林，持续 3~6 个月
烟雾病	无	二级预防：服用阿司匹林结合血管再生术	血管再术后建议服用阿司匹林 2 mg/(kg d)，至少 1 个月
颈动脉系的夹层动脉病	无	无	二级预防：低分子肝素、阿司匹林或法华林，持续 3~6 个月
镰刀型细胞病	二级预防：阿司匹林 (仅仅心脑血管疾病) 5 mg/(kg d)	无	无

作为有效抗血小板聚集药物，阿司匹林预防血管事件的作用已被大量临床试验证实。然而，并非所有患者服用阿司匹林后都能获得抗血小板聚集带来的益处。首先，目前检测血小板功能的方法大多存在明显缺陷，如透光率集合度测定法在国内外应用最广泛，但其所需样本量大，标本须立即保存，重复性差，操作者的取样时间或样品处理不能满足准确度的要求。根据体外血小板功能检测结果调整阿司匹林治疗方案可改善患者临床预后还缺乏循证医学的证据^[14]。患者的依从性被认为是阿司匹林疗效不佳的一个常见原因。即使有最好的治疗计划或方案，患者不遵医嘱也会导致治疗失败，非依从性最明显的后果是疾病没有减轻或治愈^[15]。某研究评价了阿司匹林和常用非甾体抗炎药 (NSAID) 共用时的抗血小板作用，发现布洛芬、吲哚美辛和萘普

等会影响阿司匹林的抗血小板作用^[16-17]。在分子水平上阿司匹林不能完全抑制血栓素 A₂ (TXA₂) 生成，因为环氧化酶-2 (COX-2) 也可以生成 TXA₂。阿司匹林对 COX-2 的抑制作用仅为 COX-1 的 1/170。而 COX-2 为诱导酶，机体内的炎症、应激反应和细胞因子等均可诱导 COX-2 的产生。高表达的 COX-2 能使 TXA₂ 量增加，后者易导致血小板聚集，造成血栓事件，降低阿司匹林抗血小板的作用^[18]。阿司匹林属弱酸性，以脂溶性形式穿过胃和小肠上部黏膜，普通剂型阿司匹林在服药后约半小时内即可达血药浓度峰值，而肠溶剂型阿司匹林则需 3~4 h，肠衣也能阻碍药物的溶出^[19]。在阿司匹林吸收过程中，一部分被黏膜酯酶水解为水杨酸而失去活性。不同剂型的阿司匹林吸收及药动学的差异可使部分患者体内阿司匹林浓度降低，导致疗效欠佳^[20]。质

子泵抑制剂具有抑制胃酸的作用,能通过增加黏膜酯酶活性促进阿司匹林水解使其灭活,减少经胃肠道的阿司匹林吸收^[21]。此外,在肥胖人群中出现各种各样的血小板功能异常,包括血小板的活化和黏附增强,以及血小板对抗血小板药物敏感性降低^[22]。

2 阿司匹林对脑梗死亚病种的治疗

2.1 大血管动脉病

脑动脉血管疾病是儿童脑梗死发生的主要风险因素,是儿科医生应对的最棘手的病种,通常包括3种类型:颈动脉系的夹层动脉病、局灶性脑动脉病和烟雾病,建议患者根据病因服用阿司匹林。

2.1.1 颈动脉系的夹层动脉病 局灶性脑动脉病定义为由于各种原因导致的颈部动脉血管壁内膜撕裂,从而使血液进入动脉壁,导致血管壁血肿或动脉瘤样扩张。虽然颈动脉系的夹层动脉病是一种少见的临床疾病,表现通常是良性的,但其作为儿童脑梗死的常见原因之一,发病率以0.002 6%~0.002 9%呈逐年增长^[23]。颈动脉系的夹层动脉病的主要治疗目的是防止脑梗死。AHA指南指出患者有脑梗死或短暂性脑缺血发作的夹层,至少3~6个月的抗栓治疗是合理的,但抗凝和抗血小板治疗的疗效相对不确定^[24]。尽管如此,抗凝治疗仍经常用于颈动脉夹层患者的脑梗死预防^[25]。在缺乏足够临床资料的情况下,建议对儿科颈动脉系的夹层动脉病患者使用抗凝血剂或阿司匹林,预防一级或二级中风发生,外科或内科的介入治疗也适用于小儿外伤性颈动脉系的夹层动脉病^[26]。根据某医院的儿科多个颈动脉系的夹层动脉病病例的临床经验,阿司匹林是安全性的有效药物,有较低的缺血性中风复发的风险^[26]。

2.1.2 局灶性脑动脉病 局灶性脑动脉病是动脉狭窄闭塞性现象,它的出现可能是短暂,也可能是进展性的。进展性的局灶性脑动脉病能使脑梗死复发率达到25%,残留的动脉狭窄性病变也是导致脑梗死复发的重要因素^[27]。阿司匹林或抗凝血剂是传统的治疗手段,类皮质固醇激素也是临床上常用的药物,对于局灶性脑动脉病患儿,与单独抗栓治疗相比增加皮质醇治疗能够改善神经功能预后^[28]。阿司匹林持续服用至少1年,直到病情稳定或缓解;如果局灶性脑动脉病完全消退,脑梗死复发的风险很低^[29]。阿司匹林结合免疫压迫疗法也是基于有限临床资料演绎出的治疗血管病的经验性方案^[30]。

2.1.3 烟雾病 烟雾病是一种病因不明、以双侧颈内动脉末端及大脑前动脉、大脑中动脉起始部慢性

进行性狭窄或闭塞为特征,并继发颅底异常血管网形成的一种脑血管疾病。由于这种颅底异常血管网在脑血管造影图像上形似烟雾,故称为“烟雾病”。烟雾病在儿童期常常于5~10岁出现,其中绝大多数表现缺血性症状,在北美占脑梗死患儿的6%^[31-33]。一般而言,治疗策略可分为服用阿司匹林和外科血管重建术,但后者在多数医院因技术条件无法开展^[34]。到目前为止,从长期的治疗结果或对手术治疗比较分析数据仍然在成人烟雾病患者。考虑到烟雾病的常见症状是脑梗死,主要的临床治疗侧重于对症控制,如使用抗血小板药物以及缓解头痛的药物。对于急性梗死和相对轻度的烟雾病患者,也建议采用阿司匹林治疗,以预防脑梗死的发生和复发^[35]。当阿司匹林难以忍受或效果较差时,可选择氯吡格雷等其他选择^[36]。

2.2 镰刀型细胞贫血病

同普通人群相比,镰刀型细胞贫血病的儿童脑梗死发生率增加。有充分的临床资料指导镰刀型细胞贫血病患者预防卒中,早期的羟基脲治疗,经颅多普勒超声检查脑血流参数,及干细胞移植都能有效起到一级预防和二级预防梗死的发生^[37]。输血是预防小儿镰刀型细胞贫血病发生梗死的主要措施,但其涉及的生理机制尚不完全清楚^[38]。长期输血治疗联合使用阿司匹林使镰刀型细胞贫血病儿童的脑梗死发病率降低90%^[39]。

2.3 心源性脑梗死

大约三分之一的脑梗死患儿有心脏病,其中59%的心脏病是先天性的^[40]。Fontan手术修正先天性单心室畸形往往与脑梗死和血栓发生密切关联,阿司匹林或华法林是常规预防药物^[41]。一项国际性的临床试验纳入了111例接受过Fontan手术的患者,阿司匹林组的血栓发生率为14%,而华法林组为24%,但没有出现栓塞或脑梗死^[42]。相比之下,双向格林手术有更低的血栓发生率,长期的血栓预防给药通常不需要^[43]。许多专家强烈建议在植入起搏器后必须采取抗血小板联合抗凝血治疗。临床上也曾经观察到,28例携单侧或双侧起搏器的儿童在临床试验中有28%的脑梗死发生率,尽管他们都接受了仪器的检测、阿司匹林的治疗并服用了抗凝血剂,发生率依然居高^[44]。Berlin Heart EXCOR®是目前儿科应用最多、也是唯一获得美国FDA批准的儿童用心室辅助装置,研究证实使用该装置的儿童接受三联抗血小板(阿司匹林、双嘧达莫和氯吡格

雷) 疗法比双联抗血小板疗法的脑梗死发生率低86%, 且有更低的出血事件发生率^[45]。

2.4 围产期脑梗死

围产期脑梗死定义为孕20周到出生后28 d内, 继发于脑动脉或脑静脉的血栓形成或栓塞导致局部脑血流中断, 足月活产婴中动脉脑梗死的发病率为1/1 600~1/3 000^[46]。由于新生儿脑梗死复发率非常低, 没有足够的资料支持在新生儿发生脑梗死后预防性使用抗凝药物。ACCP对于新生儿动脉脑梗死中抗凝治疗有以下建议: 不推荐在首次发作的动脉脑梗死患儿使用抗凝药或阿司匹林治疗; 如考虑患儿存在心源性血栓所致脑梗死时, 建议使用肝素或低分子肝素治疗; 对于复发的新生儿动脉脑梗死, 建议使用抗凝药物或阿司匹林进行治疗^[47]。

3 阿司匹林相关的不良反应

出血是阿司匹林最常见的不良反应。胃肠道的出血归因于胃黏膜中前列腺素合成削弱以及不可逆的抑制COX1产生的抗血小板效应。描述儿科阿司匹林相关的出血风险的资料稀少, 据报道发生率在2%~33%^[48]。同服抗凝血剂或其他的抗血小板药物氯吡格雷或双嘧达莫能增加出血的风险, 而胃肠道出血可以用质子泵抑制剂来缓解, 但它可能降低阿司匹林的疗效, 这可能是因为质子泵抑制剂妨碍了阿司匹林的吸收^[49]。同服NSAID能竞争性地干扰阿司匹林与COX1作用, 也能降低抗血小板的作用^[50], 而塞来昔布是选择性的COX2抑制剂, 不会跟阿司匹林发生类似作用^[51]。瑞氏综合征是一种严重的药物不良反应, 致死率高。本病是儿童在病毒感染(如流感或水痘)康复过程中出现的一种罕见的病, 服用阿司匹林是重要的病因。虽然尚未在服用阿司匹林脑梗死患儿中发现瑞氏综合征, 为了降低瑞氏综合征发生的风险, 有必要在治疗流感或水痘时减少阿司匹林的给药剂量^[52]。

4 结语

儿童脑梗死的发生有多个危险因素, 其症状与成年人的脑梗死也有显著差异, 目前还缺乏循证医学的预防和治疗的指南。脑梗死的发生率和病死率对患者、家庭和社会是莫大的经济负担, 这需要继续研发更有效的一级和二级预防脑梗死的措施。虽然阿司匹林依然是儿科最常用的抗血小板治疗的药物, 但它的最佳剂量、给药间隔、适用症和检测措施仍不明确。儿童脑梗死的治疗与预防跟其他罕见的儿科疾病面临相同的挑战: 过分依赖于成年患者

临床资料, 缺乏高水平的临床调研及良好的应对措施。利用成人临床试验数据演绎儿科人群用药的安全性和有效性并不可靠, 毕竟儿科人群的脏器结构和生理功能与成人不同, 即使在儿科人群的不同年龄段, 其躯体和心理特征也存在一定差异。对于支持批准用于特定年龄段儿童的药品, 应有相应的儿科人群临床试验数据予以支持。因此, 儿童脑梗死的治疗及预防迫切需要前瞻性、随机性和多地域的大规模临床试验, 为确保患儿使用阿司匹林的有效性和安全性提供充分的第一手资料。另外, 必须尽快发展有效和准确的检测阿司匹林疗效的方法或仪器, 制定科学地判断阿司匹林抵抗的参数或指标, 为患者启用阿司匹林的替代方案提供依据。

参考文献

- [1] Donnan G A, Fisher M, Macleod M, et al. Stroke [J]. *Lancet*, 2008, 371(9624): 1612-1623.
- [2] Feigin V L, Norrving B, Mensah G A. Global burden of stroke [J]. *Circ Res*, 2017, 120(3): 439-448.
- [3] Lehman L L, Khoury J C, Taylor J M, et al. Pediatric stroke rates over 17 years: report from a population-based study [J]. *J Child Neurol*, 2018, 33(7): 463-467.
- [4] deVeber G A, Kirton A, Booth F A, et al. Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry [J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 69: 58-70.
- [5] Beslow L A, Dowling M M, Hassanein S M A, et al. Mortality after pediatric arterial ischemic stroke [J]. *Pediatrics*, 2018, 141(5): e20174146.
- [6] Felling R J, Sun L R, Maxwell E C, et al. Pediatric arterial ischemic stroke: epidemiology, risk factors, and management [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2017, 67: 23-33.
- [7] Mackay M T, Wiznitzer M, Benedict S L, et al. Arterial ischemic stroke risk factors: the international pediatric stroke study [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(1): 130-140.
- [8] Fullerton H J, Wintermark M, Hills N K, et al. Risk of recurrent arterial ischemic stroke in childhood: a prospective international study [J]. *Stroke*, 2016, 47(1): 53-59.
- [9] Bernard T J, Manco-Johnson M J, Lo W, et al. Towards a consensus based classification of childhood arterial ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2012, 43(2): 371-377.
- [10] DeVeber G. In pursuit of evidence-based treatments for pediatric stroke: the UK and chest guidelines [J]. *Lancet Neurol*, 2005, 49(7): 432-436.
- [11] Monagle P, Chan A K C, Goldenberg N A, 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(Suppl2): e737-e801.
- [12] Goldenberg N A, Bernard T J, Fullerton H J, *et al.* Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood-onset arterial ischemic stroke: a multicentre, observational, cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(12): 1120-1127.
- [13] Roach E S, Golomb M R, Adams R, *et al.* Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a special writing group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young [J]. *Stroke*, 2008, 39(9): 2644-2691.
- [14] Dawson J, Quinn T, Rafferty M, *et al.* Aspirin resistance and compliance with therapy [J]. *Cardiovasc Ther*, 2011, 29(5): 301-307.
- [15] Catella-Lawson F, Reilly M P, Kapoor S C, *et al.* Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(20): 1809-1817.
- [16] Gladding P A, Webster M W, Farrell H B, *et al.* The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(7): 1060-1063.
- [17] Yalcinkaya E, Celik M. Evaluation of inflammatory conditions associated with aspirin resistance [J]. *Ups J Med Sci*, 2014, 119(3): 292-293.
- [18] Bliden K P, Patrick J, Pennell A T, *et al.* Drug delivery and therapeutic impact of extended-release acetylsalicylic acid [J]. *Future Cardiol*, 2016, 12(1): 45-58.
- [19] Cox D, Maree A O, Dooley M, *et al.* Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers [J]. *Stroke*, 2006, 37(8): 2153-2158.
- [20] Würtz M, Grove E L. Combining aspirin and proton pump inhibitors: for whom the warning bell tolls [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012, 8(9): 1051-1055.
- [21] Bordeaux B C, Qayyum R, Yanek L R, *et al.* Effect of obesity on platelet reactivity and response to low-dose aspirin [J]. *Prev Cardiol*, 2010, 13(2): 56-62.
- [22] Rohatgi S, Aronow H D. Detection and management of aspirin resistance [J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2004, 3(4): 177-183.
- [23] Lee V H, Brown R D Jr, Mandrekar J N, *et al.* Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study [J]. *Neurology*, 2006, 67(10): 1809-1812.
- [24] Furie K L, Kasner S E, Adams R J, *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2011, 42(1): 227-276.
- [25] Menon R K, Markus H S, Norris J W. Results of a UK questionnaire of diagnosis and treatment in cervical artery dissection [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(5): 612.
- [26] Pandey A S, Hill E, Al-Holou W N, *et al.* Management of pediatric craniocervical arterial dissections [J]. *Childs Nerv Syst*, 2015, 31(1): 101-107.
- [27] Fullerton H J, Stence N, Hills N K, *et al.* Focal cerebral arteriopathy of childhood [J]. *Stroke*, 2018, 49(11): 2590-2596.
- [28] Steinlin M, Bigi S, Stojanovski B, *et al.* Focal cerebral arteriopathy: do steroids improve outcome [J]. *Stroke*, 2017, 48(9): 2375-2382.
- [29] Mineyko A, Kirton A. Mechanisms of pediatric cerebral arteriopathy: an inflammatory debate [J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 48(1): 14-23.
- [30] Danchaivijitr N, Cox T C, Saunders D E, *et al.* Evolution of cerebral arteriopathies in childhood arterial ischemic stroke [J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(4): 620-626.
- [31] Lee S, Rivkin M J, Kirton A, *et al.* Moyamoya disease in children: results from the international pediatric stroke study [J]. *J Child Neurol*, 2017, 32(11): 924-929.
- [32] Smith E R. Structural causes of ischemic and hemorrhagic stroke in children: moyamoya and arteriovenous malformations [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2015, 27(6): 706-711.
- [33] Starke R M, Crowley R W, Maltenfort M, *et al.* Moyamoya disorder in the United States [J]. *Neurosurgery*, 2012, 71(1): 93-99.
- [34] Hall E M, Leonard J, Smith J L, *et al.* Reduction in overt and silent stroke recurrence rate following cerebral revascularization surgery in children with sickle cell disease and severe cerebral vasculopathy [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(8): 1431-1437.
- [35] Scott R M, Smith J L, Robertson R L, *et al.* Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis [J]. *J Neurosurg*, 2004, 100(Suppl2): 142-149.
- [36] Smith E R, Scott R M. Spontaneous occlusion of the circle of Willis in children: pediatric moyamoya summary with proposed evidence based practice guidelines [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2012, 9(4): 353-360.
- [37] Lee M T, Piomelli S, Granger S, *et al.* Stroke prevention trial in sickle cell anemia (STOP): extended follow-up and final results [J]. *Blood*, 2006, 108(3): 847-852.
- [38] Ware R E, Davis B R, Schultz W H, *et al.* Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance

- of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anemia-TCD with transfusions changing to hydroxyurea (TWITCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10019): 661-670.
- [39] Majumdar S, Miller M, Khan M, *et al.* Outcome of overt stroke in sickle cell anemia, a single institution's experience [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(5): 707-713.
- [40] Dowling M M, Hynan L S, Lo W, *et al.* International pediatric stroke study: stroke associated with cardiac disorders [J]. *Int J Stroke*, 2013, 8(Suppl A100): 39-44.
- [41] Day R W, Etheridge S P, Veasy L G, *et al.* Single ventricle palliation: greater risk of complications with the Fontan procedure than with the bidirectional Glenn procedure alone [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 106(2): 201-210.
- [42] Monagle P, Cochrane A, Roberts R, *et al.* A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(6): 645-651.
- [43] LaPar D J, Mery C M, Peeler B B, *et al.* Short and long-term outcomes for bidirectional glenn procedure performed with and without cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(1):164-170.
- [44] Copeland H, Nolan P E, Covington D, *et al.* A method for anticoagulation of children on mechanical circulatory support [J]. *Artificial Organs*, 2011, 35(11): 1018-1023.
- [45] Rosenthal D N, Lancaster C A, McElhinney D B, *et al.* Impact of a modified anti-thrombotic guideline on stroke in children supported with a pediatric ventricular assist device [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(11): 1250-1257.
- [46] Dunbar M, Kirton A. Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(9): 666-676.
- [47] Lehman L L, Rivkin M J. Perinatal arterial ischemic stroke: presentation, risk factors, evaluation, and outcome [J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(6): 760-768.
- [48] White L J, Fredericks R, Mannarino C N, *et al.* Epidemiology of bleeding in critically ill children [J]. *J Pediatr*, 2017, 184: 114-119.
- [49] Szabó IL, Mács R, Hegyi P, *et al.* PPIs prevent aspirin-induced gastrointestinal bleeding better than H2RAs. A systematic review and meta-analysis [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2017, 26(4): 395-402.
- [50] Li X, Fries S, Li R, *et al.* Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(47): 16830-16835.
- [51] Gladding P A, Webster M W, Farrell H B, *et al.* The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(7): 1060-1063.
- [52] Amlie-Lefond C, Gill J C. Pharmacology in childhood arterial ischemic stroke [J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2010, 17(4): 237-244.