

# 围手术期血小板减少症管理医药专家共识

广东省药学会

围手术期出血是外科手术常常面临的一个棘手问题，也是影响手术后快速康复的一个重要原因<sup>[1]</sup>。血小板是直接参与血块形成和炎症调节的血细胞，其主要功能是参与机体的凝血和止血。血小板减少导致患者出血、输血风险大大增加。血小板减少症在围手术期十分常见，有研究显示接受大手术治疗的患者 30%~60% 术后出现血小板减少<sup>[2-3]</sup>。围手术期血小板减少可能增加出血风险、延长住院时间、导致器官损伤、增加医疗费用，严重时可导致死亡<sup>[4-5]</sup>。因此加强对围手术期血小板减少的管理对患者的预后大有裨益。

目前对围手术期血小板减少症的临床管理尚缺乏规范的流程。围手术期患者的病变广泛，疾病、手术/操作、或药物等均可导致患者围手术期的血小板减少，需要结合患者的病史、外科手术的 type、用药以及具体的检查综合判断<sup>[6-7]</sup>。为此《围手术期血小板减少症管理专家共识》专家组通过医师、药师的共同讨论，拟针对围手术期血小板减少症的临床关心的热点，给出相关的循证证据，供临床药师及外科医生在临床实践中参考。

## 1 围手术期血小板减少的病理生理机制及临床危害

血小板的产生取决于骨髓中完整的造血干细胞功能以及肝脏产生的血小板生成素 (thrombopoietin, TPO)。血小板的正常寿命为 7~10 d，正常机体有约 1/3 的血小板贮存在脾脏。正常人群血小板计数范围因年龄、性别和种族的差异而有所不同。目前欧美国家定义血小板减少为血小板计数 (platelet, PLT)  $< 150 \times 10^9/L$ ，研究发现 PLT 为  $(100 \sim 150) \times 10^9/L$  的健康人群并未表现出明显的出血倾向<sup>[8]</sup>，且中国人群血小板正常值范围低于欧美人群。《中国成人血小板减少症诊疗专家共识》将  $PLT < 100 \times 10^9/L$  作为中国人群血小板减少症的判定标准<sup>[3]</sup>。《中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识》将  $PLT < 50 \times 10^9/L$  定义为重度血小板减少<sup>[9]</sup>。由于目前关于围手术期血小板减少症的诊断尚无统一标准，结合国内临床实际，本共识建议以  $PLT < 100 \times 10^9/L$  作为围手术期血小板减少症的诊断标准， $PLT < 50 \times 10^9/L$  为围手术期重度血小板减少<sup>[6,9]</sup>。

### 1.1 围手术期血小板减少的病因

围手术期多种原因可致血小板减少，包括患者的疾病因素、手术类型、体外循环装

置、药物等等。围手术期血小板减少症的原因可以大致分为与患者疾病相关的血小板减少症和医/药源性相关血小板减少症<sup>[7]</sup>。根据病理生理学机制，这两个类别可以进一步细分为血小板的生成减少、消耗/破坏增多、分布异常及血小板稀释性减少<sup>[9-10]</sup>。围手术期患者血小板减少的病因往往复杂且影响因素繁多，可能有时无法明确病因，也可能同时发生 2 种或 2 种以上导致血小板减少的病因。

### 1.1.1 与患者疾病相关的血小板减少症

导致血小板减少的疾病很多，如肝脏疾病、自身免疫性疾病、血液系统疾病、感染、弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation, DIC）、营养不良等<sup>[6, 9, 11-12]</sup>。如慢性肝病相关的血小板减少症发生是多种病理生理机制共同作用的结果：（1）由于 TPO 表达不足、过量饮酒、抗病毒治疗导致骨髓抑制，引起血小板生成不足；（2）肝炎病毒诱导变异紊乱，产生血小板交叉抗体破坏血小板；（3）门静脉高压继发脾功能亢进，引起全身血小板形成再分布，脾脏中的血小板数量增加，导致循环中的血小板减少<sup>[13-14]</sup>。血液系统疾病（如白血病，再生障碍性贫血等）会抑制骨髓造血干细胞、巨核系祖细胞增殖，引起血小板生成减少。自身免疫性疾病（如免疫性血小板减少症（immune thrombocytopenia purpura, ITP）、抗磷脂综合征等）可导致免疫系统异常激活，增加血小板破坏<sup>[15]</sup>。围术期疾病过程的可能会伴发消耗性凝血病，由于大量血栓形成导致血小板消耗过多，引起血小板减少，有可能并发 DIC<sup>[16]</sup>。此外，临床上病毒、细菌感染特别是脓毒症也是导致患者血小板减少的常见原因之一，其机制主要为以下 3 点：血小板生成减少（细菌内毒素对骨髓巨核细胞的抑制）、破坏增加以及消耗增多。破坏增加主要是由于细菌及代谢产物通过免疫途径激活补体、破坏血小板和细菌内毒素对血小板的直接损坏作用<sup>[9, 17]</sup>。

围手术期中的特殊人群如大多数妊娠女性的血小板计数正常，但约 5%~10% 女性在妊娠期间会出现新发的血小板减少，这种现象为生理性，称为妊娠期血小板减少症<sup>[18-19]</sup>。其主要与血浆容量增加以及胎盘中血小板聚集和消耗引起的稀释效应相关。绝大多数患者血小板轻度减少且无任何症状和体征，常在妊娠中晚期出现，分娩后可自发缓解，故一般无需特殊处理。若妊娠期出现重度血小板减少，需评估是否合并其他疾病，如 ITP、溶血-肝酶升高-血小板减少综合征(hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome, HELLP)综合征、先兆子痫等<sup>[20]</sup>。

上述与患者原发疾病相关的影响血小板的各种情形，如不进行重点监测和处理，将

导致围手术期血小板减少。

### 1.1.2 医/药源性相关血小板减少症

医源性相关血小板包括手术出血或特殊诊疗操作等所致的血小板减少，以及稀释性血小板减少（大量补液或大量输血），此外术中低体温也可使血小板变形，引起血小板在肝窦、脾脏滞留增加，由于分布异常导致外周血循环中血小板数量减少。血小板减少症是有创手术后的一个常见并发症，主要原因包括出血、术后感染和血栓形成。不同手术类型对血小板的影响不同，大手术患者出血风险高。特殊手术如先天性心脏病（congenital heart defect, CHD）患者使用介入封堵术后血小板减少还与 CHD 类型（缺损内径）、封堵器大小、术后是否存在残余分流等有关，其发生机制可能是血小板的过度消耗<sup>[21]</sup>。特殊的诊疗操作如连续肾脏替代疗法（continuous renal replacement therapy, CRRT）也可能导致血小板减少，其主要与骨髓抑制有关<sup>[22]</sup>。静脉-动脉体外膜氧合（VA-ECMO）持续的剪切力对血小板的损耗和长时间的抗凝会导致血小板减少<sup>[23]</sup>，ECMO+CRRT 会使血小板减少的情况更加恶化，并且会延长血小板的恢复时间。

药物因素也是导致围手术期患者血小板减少不可忽视的因素，药源性血小板减少症（drug-induced thrombocytopenia, DITP）是指由于药物导致的血液中血小板计数减少，并可能导致出血等症状的疾病<sup>[10, 24-25]</sup>。药源性血小板减少症的发病机制主要为骨髓抑制性血小板减少症和免疫性血小板减少症<sup>[26-27]</sup>。抑制骨髓导致血小板生成减少的药物包括抗肿瘤药物（卡铂、吉西他滨等）、氯霉素等。免疫性血小板减少症是最常见的 DITP 发病机制，如肝素、利奈唑胺、磺胺类等是导致免疫性血小板减少常见的药物，还有新冠疫苗接种后诱发血栓形成和血小板减少的报道<sup>[28-29]</sup>。DITP 的发病时间因药物及其作用机制不同而异，骨髓抑制性药物多在疗程后期剂量足够时发病，多数免疫性血小板减少症发生在用药 24 h 至 7 d 以内。97% 的患者在 COVID-19 疫苗接种 5~30 d 之间发生血小板减少。围手术期血小板减少常见原因见附表 1。

## 1.2 围手术期血小板减少的动态变化规律

不同手术类型或治疗操作对血小板的影响不同，血小板减少出现的时间和恢复时间不尽相同。接受大手术治疗的患者往往术后出现血小板减少的风险更高。Caughan 等<sup>[30]</sup>报道 53 例成年肝移植患者术后血小板平均降低了 63%，术后 5 d 降至最低点然后开始回升，术后 14 d 恢复至术前水平。由于急性血小板减少引起血小板生成素水平升高，而血小板生成素促使巨核细胞增殖分裂成血小板一般需要 3 d<sup>[31]</sup>，因此髋关节置换、心脏

手术、腹腔手术等大手术后由于大量补液或组织损伤和失血的原因导致的血小板计数减少通常在术后第 1~4 天降至最低点，在第 5~7 天之间上升至术前水平<sup>[32-33]</sup>。人造心脏瓣膜、人造血管以及血管置管和体外循环等可对血小板造成物理损伤，进而引起血小板减少，其导致的血小板减少通常在术后第 2~3 天发生，恢复需要 7~10 天或者更长<sup>[34]</sup>。若患者血小板计数在短时间内的急剧下降或持续减少，往往提示预后不良<sup>[9]</sup>。

### 1.3 围手术期血小板减少的不良影响

围手术期血小板减少也会导致诸多临床问题。如对于接受有创手术或操作的患者，出血的风险增加，特别是接受长时间大手术患者；此外血小板减少还会增加患者的术后并发症及死亡率。Li 等<sup>[35]</sup>开展的回顾性研究显示，肝硬化伴严重血小板减少症（ $PLT \leq 50 \times 10^9/L$ ）患者侵入性操作后大出血事件发生率更高（4.9% vs. 1.6%， $P=0.008$ ）。1 项纳入了 4 217 名接受冠状动脉搭桥手术患者的回顾性观察研究表明，术后血小板计数最低值与急性肾损伤和短期死亡率之间存在显著相关性<sup>[36]</sup>。

出血是围手术期血小板减少的最常见的不良事件，常见的如皮肤黏膜出血，手术部位的异常渗血等。血小板计数与出血风险之间的关联并不明确，当外周  $PLT < 10 \times 10^9/L$  时，发生严重自发性出血的风险大大增加<sup>[37]</sup>。血小板功能检测结果比血小板计数可能更能预测手术是否会发生出血。在相同的外周血小板计数下，高龄患者、某些遗传性血小板疾病患者、凝血异常及血小板功能异常的患者出血风险更高，而 ITP 患者通常具有正常或增强的血小板功能，因此即使  $PLT$  为  $(20-30) \times 10^9/L$ ，出血风险也很低<sup>[38]</sup>。

## 2 围手术期血小板减少的管理流程

围手术期血小板减少症的管理应以患者安全为中心，以促进围手术期患者获得良好结局为原则，强调术前优化血小板以减少失血和不必要的血小板输注。对于围手术期血小板减少患者首先应判断是否为真性血小板减少，并根据患者病史、检查结果等数据分析血小板减少的原因。血小板减少的患者术前血小板建议控制在所执行手术或操作的血小板参考阈值之上以降低手术出血风险，确保手术顺利进行。整个围手术期术前、术中、术后定期监测血小板，并根据病因、血小板计数决定是否需要启动相关的干预治疗以及评估治疗效果，具体流程见附图。

### 2.1 围手术期血小板减少症的评估

围手术期患者血小板减少症评估的第一步是评估患者血小板减少是否真实存在<sup>[3, 10]</sup>。由于血小板计数的准确性受到标本采集、运输、保存、检测等多环节的影响，临床检验

中常遇到血小板检测数值低于实际结果，即假性血小板减少的情况<sup>[39]</sup>。临床引起假性血小板减少的原因包括：采血不当如血流不畅造成血小板破坏使得血小板数减少；采血管中的乙二胺四乙酸（ethylene diaminetetraacetic acid, EDTA）引起的 EDTA 依赖性血小板减少<sup>[40]</sup>；血液分析仪法通常依据细胞大小进行计数，当血小板体积增大或减少时可能会使血小板计数结果偏低等。因此围手术期患者首先应评估血小板减少是否真实存在，及时复查血常规，必要时行外周血涂片<sup>[41-42]</sup>。

围手术期患者在确定真性血小板减少症的基础上，第二步要确定病因。获取患者完整的病史有助于血小板减少症病因的判断。了解患者是否为新发的血小板减少，是否为血液病、自身免疫性疾病、肝病、脾亢、肿瘤患者，是否有感染相关的症状，饮食是否存在任何营养缺陷，是否具有血小板减少症相关治疗史如肿瘤放疗、用药（如肝素、化疗药物、免疫检查点抑制剂等）、是否行手术或输血等等。并了解是否有合并出血（如瘀点、紫斑、黏膜出血、脏器出血或手术外伤出血等）或血栓症状，从而决定下一步的处理计划<sup>[10]</sup>。结合既往血常规检验结果还可了解患者血小板减少的程度。对于血小板减少患者若合并血栓栓塞应鉴别 DIC、TTP、HELLP 综合征、APS、肝素诱导的血小板减少症（heparin-induced thrombocytopenia, HIT）等疾病。

血小板数量是影响血小板功能的直接因素，但因致病因素和病程阶段的不同，加上部分患者正在接受抗血小板药物治疗，导致有些患者如重症患者可能血小板功能与血小板计数并不完全平行<sup>[43-44]</sup>。当血小板减少合并有血小板功能障碍、凝血异常，出血风险将显著增加，因此需要密切关注和评估血小板功能及其变化。血小板功能的评估包括血小板聚集试验、凝血与血小板功能分析仪、血栓弹力图、血小板激活的检测等，其中血小板聚集和活化功能检测结果有可能早于血小板计数下降，提示出血风险<sup>[45-46]</sup>。

## 2.2 围手术期常见手术及操作前的血小板参考阈值

血小板减少患者在进行侵入性的手术或检查治疗时可能会加重手术或创伤性出血，增加临床诊疗的难度，甚至可能导致术后的临床不良结局。因此，围手术期血小板减少患者在接受择期手术时，应在术前积极纠正血小板减少以使血小板计数维持在参考阈值以上。一些常见手术及操作的血小板参考阈值参考见附表 2<sup>[3, 47-52]</sup>。需注意的是表中的参考阈值并非是否可行手术的绝对依据，临床医师还应根据患者的原发病、血小板变化的趋势、是否有出血（出血分级）以及所行手术进行综合评估。对于血小板计数未达阈值的患者若不急于手术可在术前进行优化血小板治疗。

## 2.3 围手术期血小板减少的治疗原则

围手术期血小板减少症的治疗原则是尽快去除或控制血小板减少的诱发因素和原发疾病<sup>[9]</sup>，根据围手术期血小板计数要求必要时给予对症治疗。如对于药源性血小板减少症（drug-induced thrombocytopenia, DITP），一线治疗方案是停用引起血小板减少的药物<sup>[27]</sup>。对于严重感染引起的血小板减少应先控制感染<sup>[53]</sup>。治疗活动性出血引起血小板减少应先进行有效止血。治疗血小板减少同时合并血栓的患者需要进行抗凝治疗。对于脾功能亢进的患者评估是否需手术治疗。正在接受体外循环装置如 ECMO 的患者出现血小板减少，评估是否需调整治疗方案以避免血小板过度损耗<sup>[54]</sup>。围手术期对于 ITP、再生障碍性贫血等常见的原发病建议进行 MDT 会诊。为确保围手术期血小板减少患者手术的顺利进行，减少术后出血等并发症，必要时进行升血小板治疗，如使用提升血小板的药物，血小板输注、脾切除等。

## 2.4 围手术期血小板的监测及治疗效果评价

由于围手术期患者血小板计数呈动态变化的规律，因此强调术前、术后常规定期进行血小板监测，长时间大手术患者必要时术中也可进行血小板监测。特别对于围手术期血小板减少症患者在使用升血小板的对症治疗时应密切监测患者血小板计数的变化，评估患者的出血症状和凝血功能是否有改善，并避免可能导致的血栓风险和其他不良反应。血小板计数的动态监测对预测重症患者的疾病预后具有重要的意义<sup>[9]</sup>。如血小板计数在短时间内迅速下降或持续减少，往往提示患者可能出现急性血小板功能障碍且预后不良。通过全流程进行围手术期血小板减少症的管理，可减少围手术期出血风险，改善患者的预后。

## 3 围手术期血小板减少的治疗管理

围手术期血小板减少症的治疗首先应去除诱因，如抗感染、停用可致血小板减少的药物、止血等，然后根据患者基础疾病、血小板计数水平、有无出血及部位、急缓和严重程度、血小板减少的既往治疗及其效果等综合考虑<sup>[9-10]</sup>。对于一些仅有散在皮肤淤点瘀斑或无出血的患者，若血小板计数在手术操作阈值之上可暂不予治疗，密切复查血小板并注意其他出血危险因素。若血小板计数在手术操作阈值之下建议提升血小板，可选择药物提高血小板计数，减少患者出血风险。若重度血小板减少合并出血的紧急处理都建议立即输注血小板。

### 3.1 围手术期血小板减少症的药物治疗

围手术期患者准备侵入性操作时提高血小板计数的最佳的药物治疗方案应考虑患者的基础疾病。患者基础疾病为免疫性疾病如 ITP，可优先给予糖皮质激素或免疫球蛋白等<sup>[15]</sup>；对于肝病相关血小板减少的治疗可使用重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rh-TPO)、TPO 受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA)等<sup>[13]</sup>。目前关于围手术期提升血小板计数的药物相关研究不多，循证证据较多的是 TPO-RA，其中阿伐曲泊帕也是唯一被中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准用于择期行诊断性操作或手术的慢性肝病相关血小板减少症患者的升血小板药物。免疫球蛋白可用于需要急诊手术等需要快速提升血小板时，特别是妊娠或分娩前的患者。此外围手术期也可使用一些辅助提升血小板功能或促进凝血的用药：如去氨加压素、抗纤维蛋白溶解剂(氨基己酸和氨甲环酸)、重组活化因子 VII 等，相关药物具体见附表 3。由于利妥昔单抗、环孢素、硫唑嘌呤等在围手术期缺乏足够的循证证据支持，本共识不详细介绍<sup>[55]</sup>。

#### 3.1.1 促血小板生成类药物

血小板生成素(thrombopoietin, TPO)是主要由肝合成和分泌，并释放至血液循环的信号肽，其具有调控巨核细胞成熟和促血小板生成的作用，为机体内促进血小板生成最主要的细胞因子。目前，临床上应用广泛的促血小板生成药物为重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rh-TPO)、TPO 受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA)和重组人白介素-11(recombinant human Interleukin-11, rhIL-11)。

##### (1) 重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rh-TPO)

rhTPO 它保留了与内源性 TPO 相同的氨基酸序列，能够很好地模拟内源性 TPO 的生理作用。rhTPO 被广泛用于治疗肿瘤化疗后血小板减少、免疫性血小板减少症(ITP)、再生障碍性贫血(AA)、脓毒症相关血小板减少等相关疾病<sup>[24]</sup>。1 项回顾性研究显示 rh-TPO 可提高血小板计数，降低慢性肝病所致血小板减少患者行侵入性操作手术时的出血风险，降低血小板的输注率<sup>[56]</sup>。rh-TPO 的用药剂量为  $300 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，qd，给药后一般 3~5 d 后起效。使用过程中监测血常规，一般应隔日 1 次，当  $\text{PLT} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$  或  $\text{PLT}$  较用药前升高  $50 \times 10^9/\text{L}$  时，应及时停药<sup>[57]</sup>。偶有发热、肌肉酸痛、头晕、血压升高等不良反应，一般无需处理，多数可自行恢复，个别症状明显的患者可对症处理。

##### (2) 血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA)

血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA)是第二代 TPO 相关促血小板生成药物,其模拟内源性 TPO 刺激骨髓中巨核细胞和巨核细胞祖细胞的生长和发育,从而增加血小板生成。国内上市新型 TPO-RA 包括马来酸阿伐曲泊帕、艾曲泊帕乙醇胺、海曲泊帕乙醇胺和罗普司亭。各药物 NMPA 批准的适应证不同(见附表 3),但 TPO-RA 已被证实可用于多种病因所致的血小板减少症,如 ITP、慢性肝病相关血小板减少症、肿瘤治疗相关血小板减少和围手术期血小板减少症<sup>[6, 58-59]</sup>。其中阿伐曲泊帕被 NMPA 批准用于择期行诊断性操作或手术的慢性肝病相关血小板减少症的成年患者,其全球多中心三期上市临床研究 ADAPT1、ADAPT2 所入组的患者群体均为侵入性操作患者,其结果显示阿伐曲泊帕可减少慢性肝病相关血小板减少患者行侵入性操作时血小板输注率和出血发生的风险<sup>[55]</sup>。阿伐曲泊帕一般给药后 3~5 d 血小板开始升高,10~14 d 达峰值。建议在行有创性检查或手术前 10~13 d 开始服用阿伐曲泊帕,根据血小板计数选择剂量为 40 mg 或 60 mg(与食物同服),疗程 5 d,在末次给药后的 5~8 d 内接受手术。

### (3) 重组人白介素-11(rhIL-11)

rhIL-11 也是临床上常用的促血小板生成药物,通过促进造血干细胞和巨核祖细胞的增殖,诱导巨核细胞成熟,促进高倍性巨核细胞生成,从而增加血小板的生成,可用于治疗原发疾病及抗肿瘤药所致的血小板减少如白血病患者血小板减少、再生障碍性贫血所致血小板减少、肿瘤化疗所致的血小板减少症等<sup>[61]</sup>。目前关于 rhIL-11 在围手术期的使用研究很少,有小样本研究显示 rhIL-1 对白血病患者造血干细胞移植后巨核细胞系造血及血小板的恢复疗效较好<sup>[62]</sup>。rhIL-11 推荐剂量为  $25\sim 50\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , *ih*, *qd*,至少连用 7~10 d,至  $\text{PLT}\geq 100\times 10^9/\text{L}$  或至血小板较用药前升高  $50\times 10^9/\text{L}$  以上时停药<sup>[57]</sup>。在 rhIL-11 用药过程中,需要每日监测患者体质量和液体出入量,不建议常规应用利尿剂。严重肾功能受损患者和肌酐清除率  $<30\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$  者,需减少剂量至  $25\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。老年患者尤其是有心脏病史者慎用。有研究报道称, rhIL-11 会增加中老年心房颤动的发生率,且呈现年龄依赖性,因此当患者存在充血性心力衰竭(CHF)、房性心律失常史时,应用 rhIL-11 前需权衡患者的获益与潜在风险。

### 3.1.2 糖皮质激素

糖皮质激素能够抑制自身抗体 IgG 的生成,稳定血小板和内皮细胞膜,减少血小板和红细胞的破坏,刺激骨髓造血,目前仍是 ITP 患者的一线治疗药物。糖皮质激素主要



用于针对性治疗原发疾病引起的围术期血小板减少症，还可用于部分药物所致的血小板减少症。糖皮质激素治疗不同原因导致血小板减少，治疗方案也有所不同。在 ITP 患者中的研究发现与常规剂量泼尼松  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  稳定后剂量减量，6~8 周内停用的维持方案相比，大剂量地塞米松( $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$ )治疗 7 d 内反应率明显高于泼尼松，但持续反应率、严重出血改善无明显差异<sup>[63]</sup>。大多数患者在治疗后 2~5 d 有效，7~28 d 达峰值。若泼尼松治疗 2 周内无效的患者应尽快减停<sup>[64]</sup>。

### 3.1.3 免疫球蛋白

免疫球蛋白是 ITP 患者存在危及生命出血或需要急诊手术等需要快速提升血小板数量至安全水平的情况时，予以紧急治疗<sup>[64]</sup>。对于妊娠或分娩前的患者，糖皮质激素不耐受或有禁忌的患者亦建议使用<sup>[65]</sup>。可供选择的方案如下：静脉注射用人免疫球蛋白 IVIg  $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 1 \sim 2 \text{ d}$  或  $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$ 。可单药或联合使用糖皮质激素、血小板生成素，同时输注血小板等。对于 IgA 缺乏和肾功能不全的患者慎用。免疫球蛋白专供静脉输注用，开启后一次性输注完毕，静脉滴注或以 5% 葡萄糖溶液稀释 1~2 倍静脉滴注，开始滴注速度为  $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ，持续 15 min 若无不良反应可逐渐加快速度，最快速度不超过  $3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ （约 60 滴/分）。

### 3.1.4 辅助提升血小板功能或促进凝血的药物

术中应考虑多种血小板输注的替代方案和辅助措施以促进凝血并增强血小板止血活性，如去氨加压素、抗纤溶剂和重组活化因子 VII 等。

#### （1）去氨加压素

1-去氨基-8-D-精氨酸加压素(1-de-amino-8-D-arginine vasopressin, DDAVP)能促进内皮细胞释放高分子量的血管活性血友病因子(VWF)和 VIII 因子，促进血小板膜糖蛋白表达，增强血小板黏附和聚集，减少围手术期输血<sup>[66]</sup>。已有临床研究显示 DDAVP 能够改善尿毒症患者手术术后血小板功能并缩短出血时间，减少接受阿司匹林治疗的体外循环患者的术后出血等。快速给药时，去氨加压素可能导致暂时性潮红或高血压，但最显著的不良反应是低钠血症<sup>[67]</sup>。

#### （2）抗纤溶剂

创伤出血、严重肝病等疾病导致血小板减少，经常合并纤溶亢进状态。此时需要进行抗纤溶治疗。抗纤维蛋白溶解剂如氨基己酸和氨甲环酸，通过阻止纤溶酶原激活和直接抑制纤溶酶来促进血凝块稳定。这些药物广泛用于心脏手术、骨科手术和创伤术中

以减少出血和输血，并且还成功的用于围术期血小板减少症患者<sup>[68-69]</sup>。

### (3) 重组活化因子 VII(rFVIIa)

重组活化因子 VII(rFVIIa)是一种通用的止血剂，可以结合到激活的血小板表面，促进活化的血小板表面凝血因子的激活和凝血酶的产生<sup>[70]</sup>。高剂量的重组活化因子 VII(rFVIIa)可以缩短血小板减少症患者的出血及出血时间。此外，一些报告记录了 rFVIIa 的成功使用，以促进获得性血小板功能障碍患者的手术并减少血小板输注难治性患者的出血。然而，考虑到血栓形成并发症的风险和高昂的费用，rFVIIa 最后保留用于在血小板输注无效或不能立即获得的情况下治疗危及生命的出血<sup>[71-72]</sup>。

## 3.2 血小板输注在围手术期血小板减少的应用

围手术期输注血小板既可以预防出血，也可以作为治疗止血。血小板输注在血小板减少、损伤和失血等极端情况下的价值是毋庸置疑的，但近年来越来越多的研究证实血小板预防性输注不能消除围术期血小板减少症患者的出血风险和死亡率，而且过多输注血小板可能导致不利于患者的后果<sup>[73]</sup>。如血小板输注的潜在危害包括细菌或病毒的传播，以发热为主要表现的非溶血性输血反应，过敏反应，输血相关性肺损伤等。在恶性肿瘤患者中，血小板输注还增加动静脉血栓形成的风险。因此严格把握血小板输注指征就显得尤为重要。

血小板制剂常见的有浓缩血小板、混合浓缩血小板、单采血小板等。与混合浓缩血小板相比，单采血小板可降低同种免疫反应的发生率。血小板按照 ABO 同型原则输注，对于出血危及生命且无同型血小板时，可考虑输注次相容性血小板<sup>[74]</sup>。活动性出血患者的输注剂量取决于患者的出血情况及止血效果，而无活动性出血的患者取决于患者输注前血小板数及预期达到的血小板数。目前还没有大量随机对照试验来评估血小板输注在围术期应用的适应证，缺乏相关的指南和共识，因此很难就血小板输注的阈值、触发因素、剂量等做出明确的结论。启动血小板输注治疗前应对患者的出血风险、血小板计数和功能，以及即将接受的侵入性治疗等情况进行综合评估。

### 3.2.1 预防性输注血小板的指征

目前仍然缺乏能够指导大手术前血小板预防性输注的证据。根据 2015 年美国血库学会（American Association of Blood Banks, AABB）发布的血小板输注临床实践指南、英国血小板输注应用指南及我国国家卫生健康委员会颁布的《围手术期患者血液管理指南》（WS/T 796—2022）<sup>[75-77]</sup>，建议以下情况不宜常规输注血小板：择期行中心静脉置

管（CVC）： $PLT > 20 \times 10^9/L$ ；择期行诊断性腰椎穿刺（LP）： $PLT > (40 \sim 50) \times 10^9/L$ ；择期行非神经轴索大手术： $PLT > 50 \times 10^9/L$ ；硬膜外导管插管/拔管： $PLT \geq 80 \times 10^9/L$ ；神经外科以及涉及眼后节的眼科手术： $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 。白内障手术是无血管手术，无需常规输注血小板。

根据我国《临床输血技术规范》对于手术患者<sup>[78]</sup>： $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ ，可以不输； $PLT < 50 \times 10^9/L$ 考虑输； $PLT (50 \sim 100) \times 10^9/L$ ，应根据是否有自发性出血或伤口渗血决定。

### 3.2.2 治疗性输注血小板的指征

无论患者为何种基础病因引起的血小板减少，重度血小板减少情况下发生严重出血的紧急处理都需要立即输注血小板。WHO 2 级及以上出血症状者可根据症状、体征的严重程度和血小板计数考虑输注血小板，对于有 WHO 0~1 级出血（如无出血；稀疏/散在的皮肤淤点瘀斑）且血小板计数达到预防性输注指征的患者，也可输注血小板。严重出血患者，宜维持  $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ ，创伤性脑损伤或自发性颅内出血患者，以维持  $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ <sup>[73]</sup>。如术中出现不可控渗血，确定血小板功能低下，输血小板不受上述限制。

在血小板减少症患者输注血小板后未能适当增加血小板计数的情况很常见。高达 14% 的血液病患者可能对血小板输注无效，这可能是由于同种免疫或非同种免疫机制<sup>[79-80]</sup>。此外血小板还存在供应紧缺、增加血液传播感染性疾病的风险等。因此血小板输注应针对患者的临床情况进行个体化应用，并在使用过程进行严密监测。

## 3.3 围手术期血小板减少症特殊情况处理

### 3.3.1 药源性血小板减少症( drug-induced thrombocytopenia, DITP)

DITP 是围手术期血小板减少的常见病因，可诱发血小板减少的药物见附表 4。DITP 的治疗原则是立即停用各种可能致血小板减少的药物，轻者无需治疗；有严重出血症状者可能需要输注血小板。对于免疫介导的血小板减少因为不能排除 ITP 的诊断，有时可选用糖皮质激素治疗，必要时可静脉注射免疫球蛋白<sup>[81]</sup>。激素可快速抑制抗体产生的作用，减少血小板破坏，从而减少出血和减轻症状。

#### （1）肝素诱导的血小板减少症

肝素诱导的血小板减少症（heparin-induced thrombocytopenia, HIT）是在应用肝素类药物过程中出现的、由血小板活化抗体介导的肝素不良反应。临床以血小板计数降低为主要表现，伴血栓或不伴血栓形成，严重者可致死亡。目前对于 HIT 的诊断是在

4T's 评分和血小板数量动态监测基础上（见附表 5），联合 HIT 抗体监测和（或）血小板功能试验进行诊断和确诊<sup>[28, 82]</sup>。如 4T's 评分 $\geq 4$  分且 HIT 的 IgG 特异性抗体呈阳性即可基本确诊。

若怀疑肝素诱导的血小板减少症，患者需首先停用肝素类抗凝药物，进行非肝素类抗凝药物替代治疗，常用阿加曲班、比伐卢定、磺达肝癸钠以及新型口服抗凝药。当  $PLT \geq 100 \times 10^9/L$  或恢复至基线水平，可以用华法林或者新型口服抗凝药继续抗凝。

在此过程中需监测血小板数量变化，不建议常规预防性输注血小板，以避免潜在的血栓栓塞风险。但若发生严重出血或需行有创干预措施或大手术，仍可考虑输注血小板，但必须在停用肝素后输注血小板。

## （2） 肿瘤治疗药物相关的血小板减少症

肿瘤治疗药物相关血小板减少症是指由抗肿瘤药物（化疗药物、靶向药物、免疫检查点抑制剂）治疗过程中导致的血小板减少<sup>[24, 57]</sup>。其发生机制包括血小板生成减少、血小板破坏增加和血小板分布异常。

对于接受化疗（如奥沙利铂、卡铂、吉西他滨等）药物的患者，血小板计数通常于 7 天左右开始下降，至第 14 天达到最低值，之后逐渐上升，第 28~35 天血小板计数回到基线值。对于奥沙利铂引起的血小板减少应充分评估病因，若为继发性 ITP 则参考原发性 ITP 处理。对于化疗所致血小板减少高出血风险的患者可在化疗后 6~24 h 开始预防性应用促血小板生成药物。血小板减少也是部分靶向治疗药物（如 PARP 抑制剂、抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate, ADC）、酪氨酸激酶抑制剂）的常见不良反应，为保障治疗按时、足剂量、足疗程进行，建议结合患者具体情况判断，并适时给予 rhIL-11、rh-TPO、TPO-RA、输血小板、或联合治疗等促血小板生成策略，以保证抗肿瘤治疗按时足量进行。当患者发生肿瘤治疗相关血小板减少症（cancer therapy-related thrombopenia, CTRT），进行升血小板治疗时，当  $PLT \geq 100 \times 10^9/L$  或较用药前升高 $\geq 50 \times 10^9/L$  时，应及时停用升血小板药，以减少血栓事件的发生。免疫检查点抑制剂的血液学毒性相对少见，综合 13 项免疫单药或免疫双药临床试验的荟萃分析结果显示，血小板减少症的发生率为 2.83%<sup>[83]</sup>。继发性 ITP 是免疫检查点抑制剂引发血小板减少的主要原因。大多数的继发性 ITP 发生时间是在用药后 12 周内，中位时间约 41 d。主要干预方法为停药和使用糖皮质激素<sup>[84]</sup>，应用糖皮质激素治疗方案与原发性 ITP 类似。如果血小板快速反应，糖皮质激素可以在足量应用 2~4 周后逐渐减停。如一线治疗失败，可以考虑使用 TPO-RA、

利妥昔单抗，或联合治疗等。

### （3）抗菌药物所致血小板减少

抗菌药物所致血小板减少症的机制主要有骨髓抑制性血小板减少和免疫性血小板减少。常见的可致血小板减少的抗菌药物如利奈唑胺、头孢哌酮舒巴坦、万古霉素、磺胺类等<sup>[85-86]</sup>。临床上给予停药或换药处理，药物治疗上主要有糖皮质激素、人免疫球蛋白及其他升血小板药物治疗，必要时给予血小板输注。

### （4）抗血小板药物所致血小板减少

GP IIb/IIIa 拮抗剂（如替罗非班等）可导致血小板减少，发生机制尚不明确，大多认为可能由于免疫机制介导的血小板减少。替罗非班导致的严重血小板减少（ $<50 \times 10^9/L$ ）的发生率为 0.2%~0.5%<sup>[87]</sup>。目前无临床证据支持，糖皮质激素和丙种球蛋白可以迅速地恢复血小板计数，但对于严重的血小板减少或者伴有出血时，输注血小板仍是治疗的基石。替格瑞洛、氯吡格雷等介导的血小板减少的发生机制可能是 TTP，但发生率很低<sup>[88]</sup>。TTP 是一种罕见的、危及生命的微循环闭塞性疾病，其特征是血小板减少、微血管病理性溶血性贫血、神经系统改变、肾功能障碍和发热。TTP 通常表现为急性发作，如果不及时采取适当的治疗，结局是致命的。因此应立刻停药，必要时给予输注血小板甚至血浆置换。总体来说服用抗血小板药物导致血小板减低的情况并不常见，但如果抗血小板治疗过程中出现血小板快速、严重减低同时合并出血性事件，应及时终止抗血小板治疗。

### （5）疫苗诱导的免疫性血小板减少症和血栓形成（vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis, VITT）

新冠疫苗是对抗新冠肺炎重要武器，然而随着接种疫苗的人群越来越多，接种人群也出现了一些潜在的不良反应，其中以血小板减少和血栓形成较为严重，尤其在接种腺病毒载体疫苗的人群中有较多报道，称之为疫苗诱导的免疫性血小板减少症和血栓形成（VITT）<sup>[89]</sup>。各国 VITT 发病率存在较大差异，挪威为 1/26 000、美国为 1/583 000。VITT 的主要特点是伴有血小板减少和抗血小板因子 4（抗 PF4）抗体的静脉血栓形成（静脉血栓形成经常出现在多个部位）。VITT 的病理生理学与 HIT 非常相似，是一种自身免疫性疾病，其特征是抗体直接激活血小板，触发动脉和静脉循环血栓形成。VITT 患者会发展为消耗性凝血功能障碍，伴有血小板减少、低纤维蛋白原血症和 D-二聚体浓度升高。97%的患者血小板减少时间发生在 COVID-19 疫苗接种后 5~30 d 之间，中位时间 14 d。如果患者出现血小板减少和血栓形成，建议进行抗 PF4 ELISA 检测。

VITT 是一种潜在危及生命的疾病,推荐大剂量静脉注射免疫球蛋白( $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\times 2\text{ d}$ )与抗凝药物一起使用。在严重或难治性疾病中可考虑进行血浆置换<sup>[29]</sup>。类固醇和利妥昔单抗可用于治疗严重或难治性 VITT,但临床实践经验不足。在 VITT 的治疗中要注意出血的防治,对于有活动性出血或  $\text{PLT}<30\times 10^9/\text{L}$  的患者,可考虑以较低强度抗凝或静脉注射免疫球蛋白后再进行抗凝治疗,抗凝选择无肝素的抗凝方案(肝素用于治疗 VITT 尚存争议)。对于 VITT 患者尽量避免使用血小板输注,但若患者有危及生命的并发症(如出血或需要紧急手术)可酌情输注血小板。

### 3.3.2 围手术期抗血小板药物的管理

术前长期使用抗血小板药物治疗的血小板减少患者,围手术期若继续使用抗血小板药物增加手术出血的风险,而停用又可能增加血栓栓塞的风险,因此手术前建议进行血栓栓塞风险和手术出血风险的评估<sup>[90]</sup>。对于心血管高危合并血小板减少患者建议多学科专家团队进行术前评估制定最终方案。对于手术出血风险高危、心血管风险低危的择期手术患者,建议术前停用抗血小板药物。推荐阿司匹林术前停用 7~10 d,替格瑞洛或氯吡格雷术前停用 5 d,普拉格雷术前停用 7 d,西洛他唑术前停用 1~5 d<sup>[91]</sup>。若围手术期评估停用抗血小板药后需桥接治疗,临床常使用低分子肝素、替罗非班进行桥接,但目前桥接治疗尚无确切的证据支持。桥接治疗时低分子肝素使用预防剂量,且使用低分子肝素期间需关注血小板变化。

术后待出血风险减少后可恢复用药,对于急性冠脉综合征(ACS)患者合并血小板减少,术后若  $\text{PLT}$  低于  $100\times 10^9/\text{L}$  且大于  $60\times 10^9/\text{L}$ ,需谨慎评估双抗治疗的安全性<sup>[92]</sup>。低出血风险者可首选氯吡格雷联合阿司匹林治疗,高出血风险者可考虑使用单药(氯吡格雷或阿司匹林)治疗,避免使用替格瑞洛。ACS 患者  $\text{PLT}$  低于  $60\times 10^9/\text{L}$  且大于  $30\times 10^9/\text{L}$ ,建议使用单药维持治疗,避免使用替格瑞洛。如 ACS 患者  $\text{PLT}<30\times 10^9/\text{L}$  建议停用所有抗血小板药物,并避免行 PCI。如 ACS 患者血小板计数短期下降超过  $30\times 10^9/\text{L}$ ,不建议继续抗血小板治疗,应积极纠正原发疾病后再评估抗血小板治疗的安全性。

### 3.3.3 妊娠期妇女血小板减少的处理

妊娠期血小板减少症为正常妊娠的一种生理现象,患者血小板计数一般不低于  $50\times 10^9/\text{L}$ ,多数分娩后 1~2 个月内恢复正常,临床一般不需要特殊处理,必要时可以请相应的科室进行会诊。妊娠期血小板减少的鉴别诊断包括妊娠期血小板减少、子痫前期、HELLP 综合征、ITP、药物性血小板减少等<sup>[19-20]</sup>。妊娠期血小板减少通常发生在妊娠后

期，且 PLT 大多在  $(100\sim149)\times10^9/L$  之间。

妊娠期血小板减少症患者分娩或手术干预时需考虑相关的出血风险，建议阴道分娩患者 PLT 不低于  $50\times10^9/L$ ，剖宫产/硬膜外麻醉前不低于  $80\times10^9/L$ 。妊娠期 ITP 患者一线治疗药物是糖皮质激素、免疫球蛋白或二者联合<sup>[15, 93]</sup>。建议先服用低剂量( $10\sim20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ )泼尼松，然后根据血小板数量调整剂量。建议使用糖皮质激素至少 21 d，然后逐渐减少，直到达到维持防止大量出血的血小板数量所需的最低剂量。对于危及生命的出血或需要紧急急症手术时，应快速提升血小板计数至安全水平，可给予静脉注射免疫球蛋白推荐  $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times(1\sim2)\text{ d}$  或静脉甲泼尼龙  $1\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}\times3\text{ d}$ （单用或联用），必要时联合给予血小板输注。

### 3.3.4 血栓形成和血栓栓塞事件的防治

围手术期不仅会发生血小板减少，还往往伴随着血栓形成，如患者同时存在血小板减少和血栓形成，且  $\text{PLT}>50\times10^9/L$ ，可启动抗凝治疗。常用的抗凝药物有普通肝素、低分子肝素、阿加曲班和比伐芦定，药物具体选择需根据疾病本身的机制和特点而定<sup>[94]</sup>。急诊重症首选普通肝素。活动性出血是抗凝治疗的禁忌证，去除活动性出血病因后可恢复抗凝。PLT 在  $(25\sim50)\times10^9/L$ ，需评价血栓形成与出血风险决定是否启动抗凝，可试用半剂量抗凝，治疗过程中观察血小板变化情况，调整抗凝治疗。若  $\text{PLT}<25\times10^9/L$ ，抗凝需慎重。

## 4 总结

血小板减少症在围手术期患者中非常常见，且发生的原因复杂多样。围手术期血小板减少可能增加患者出血风险、增加患者的术后并发症及死亡率。目前关于血小板减少患者行侵入性操作/手术的目标干预值尚未明确，但为减少术后出血的风险，一般认为  $\text{PLT}\geq50\times10^9/L$  即可开展大多数手术，但对于神经外科手术建议  $\text{PLT}\geq100\times10^9/L$ 。强调术前优化血小板，若血小板计数在手术目标阈值以下或存在出血时可给予对应治疗。具体的治疗方案应根据血小板减少症的潜在病因、即将操作的手术类型、出血风险以及药物特点制定个体化的干预治疗方案，如控制感染、停用影响血小板的药物，给予提升血小板的药物如 rhTPO、TPO-RA、rhIL-11、糖皮质激素、免疫球蛋白等，给予血小板输注、脾切等，必要时可采用联合治疗方案。

## 参考文献

- [1] 丁明霞, 冯宁翰, 熊晖, 等. 泌尿外科腹腔镜手术围手术期出血防治专家共识[J]. 现代泌尿外科杂志, 2021,26(6):463-468.
- [2] Skeith L, Baumann K L, Crowther M A, *et al.* A practical approach to evaluating postoperative thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2020,4(4):776-783.
- [3] 王建祥, 张奉春, 刘晓清, 等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2020,59(7):498-510.
- [4] Golriz M, Ghamarnejad O, Khajeh E, *et al.* Preoperative Thrombocytopenia May Predict Poor Surgical Outcome after Extended Hepatectomy[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2018:1275720.
- [5] Giannini E G, Greco A, Marengo S, *et al.* Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010,8(10):899-902.
- [6] Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis N M, *et al.* Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies[J]. Br J Anaesth, 2019,122(1):19-31.
- [7] Lombard F W, Popescu W M, Oprea A D, *et al.* Perioperative thrombocytopenia[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2021,34(3):335-344.
- [8] Stasi R, Amadori S, Osborn J, *et al.* Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia[J]. PLoS Med, 2006,3(3):24.



- [9]宋景春,刘树元,朱峰,等.中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识[J].解放军医学杂志,2020,45(5):457-474.
- [10]中国成人血小板减少症急诊管理共识专家组.中国成人血小板减少症急诊管理专家共识[J].中华急诊医学杂志,2022,31(2):161-168.
- [11]Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010:135-143.
- [12]Gangireddy V G, Kanneganti P C, Sridhar S, *et al.* Management of thrombocytopenia in advanced liver disease[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2014,28(10):558-564.
- [13]钱建丹,姚甜甜,王艳,等.慢性肝病相关血小板减少症管理策略[J].中华肝脏病杂志,2021,29(9):896-899.
- [14]Ishikawa T, Ichida T, Matsuda Y, *et al.* Reduced expression of thrombopoietin is involved in thrombocytopenia in human and rat liver cirrhosis.[J]. Journal of gastroenterology and hepatology, 1998,13(9):907-913.
- [15]中华医学会血液学分会血栓与止血学组.成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J].中华血液学杂志,2020,41(8):617-623.
- [16]Claushuis T A, van Vught L A, Scicluna B P, *et al.* Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients[J]. Blood, 2016,127(24):3062-3072.
- [17]Johansson D, Rasmussen M, Inghammar M. Thrombocytopenia in bacteraemia and association with bacterial species[J]. Epidemiology and infection, 2018,146(10):1312-1317.
- [18]Ushida T, Kotani T, Moriyama Y, *et al.* Platelet counts during normal pregnancies and

pregnancies complicated with hypertensive disorders[J]. *Pregnancy Hypertension*, 2021,24:73-78.

[19]Reese J A, Peck J D, Deschamps D R, *et al*. Platelet Counts during Pregnancy.[J]. *The New England journal of medicine*, 2018,379(1):32-43.

[20]Provan D, Arnold D M, Bussel J B, *et al*. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2019,3(22):3780-3817.

[21]陈金龙, 杨世伟, 秦玉明, 等. 先天性心脏病介入封堵术后血小板减少[J]. *中华心血管病杂志*, 2022,50(2):191-194.

[22]Guru P K, Singh T D, Akhoundi A, *et al*. Association of Thrombocytopenia and Mortality in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy[J]. *Nephron*, 2016,133(3):175-182.

[23]Steiger T, Foltan M, Philipp A, *et al*. Accumulations of von Willebrand factor within ECMO oxygenators: Potential indicator of coagulation abnormalities in critically ill patients?[J]. *Artificial Organs*, 2019,43(11):1065-1076.

[24]中华医学会肿瘤学分会肿瘤支持康复治疗学组. 肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识[J]. *肿瘤*, 2021,41(12):812-827.

[25]Danese E, Montagnana M, Favaloro E J, *et al*. Drug-Induced Thrombocytopenia: Mechanisms and Laboratory Diagnostics.[J]. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 2020, 46(3):264-274.

[26]李东玲. 药源性血小板减少症的发病机制和临床表现及防治[J]. 中国医药指南, 2020, 18(1):76-77.

[27]Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia.[J]. Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2018(1):576-583.

[28]中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学杂志编辑委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)[J]. 中华医学杂志, 2018,98(6):408-417.

[29]Gabarin N, Arnold D M, Nazy I, *et al.* Treatment of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)[J]. Semin Hematol, 2022,59(2):89-96.

[30]McCaughan G W, Herkes R, Powers B, *et al.* Thrombocytopenia post liver transplantation: Correlations with pre-operative platelet count, blood transfusion requirements, allograft function and outcome[J]. Journal of Hepatology, 1992,16(1-2):16-22.

[31]Kaushansky K. Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis.[J]. Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2009(1):147-152.

[32]Selleng S, Malowsky B, Strobel U, *et al.* Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive.[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2010,8(1):30-36.

[33]Nijsten M W, Ten D H J, Zijlstra J G, *et al.* Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome.[J]. Critical Care Medicine, 2000,28(12): 3843-3846.

[34]Benjamin R G, Michael B, T Brett R, *et al.* Thrombocytopenia After Cardiopulmonary

Bypass Is Associated With Increased Morbidity and Mortality[J]. The Annals of Thoracic Surgery, 2020,110(1):50-57.

[35]Li J, Han B, Li H, *et al.* Association of coagulopathy with the risk of bleeding after invasive procedures in liver cirrhosis.[J]. Saudi Journal of Gastroenterology, 2018,24(4): 220-227.

[36]Kertai M D, Zhou S, Karhausen J A, *et al.* Platelet Counts, Acute Kidney Injury, and Mortality after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery[J]. Anesthesiology, 2016,124(2): 339-352.

[37]Josephson C D, Granger S, Assmann S F, *et al.* Bleeding risks are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hypoproliferative thrombocytopenia.[J]. Blood, 2012,120(4):748-760.

[38]Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, *et al.* High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 1991,77(1):31-33.

[39]Lardinois B, Favresse J, Chatelain B, *et al.* Pseudothrombocytopenia—A Review on Causes, Occurrence and Clinical Implications[J]. Journal of Clinical Medicine, 2021,10(4): 594.

[40]Vaz D M T G, Pereira T A, Caporali J F D M, *et al.* EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni: a clinical management alert[J]. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2021,115(10):1168-1173.

- [41]Nackos E, DeSancho M. Anemia and thrombocytopenia: diagnosis from the blood smear.[J]. Blood, 2014,123(12):1783.
- [42]Bain B J. Diagnosis from the blood smear.[J]. The New England Journal of Medicine, 2005,353(5):498-507.
- [43]Ranucci M, Baryshnikova E. The interaction between preoperative platelet count and function and its relationship with postoperative bleeding in cardiac surgery.[J]. Platelets, 2017,28(8):794-798.
- [44]Khalaf A E, Mostafa A S, Alizadeh-Ghavidel A, *et al.* Perioperative changes in platelet count and function in patients undergoing cardiac surgery.[J]. Medical journal of the Islamic Republic of Iran, 2017,31(1):37.
- [45]Vinholt P J, Hvas A, Nybo M. An overview of platelet indices and methods for evaluating platelet function in thrombocytopenic patients.[J]. European Journal of Haematology, 2014, 92(5):367-376.
- [46]Whiting P, Al M, Westwood M, *et al.* Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis.[J]. Health Technology Assessment, 2015,19(58):1-228.
- [47]Northup P G, GarciaPagan J C, GarciaTsao G, *et al.* Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases.[J]. Hepatology, 2020,73(1): 366-413.

- [48]Indravadan J P, Jon C D, Boris N, *et al.* Consensus Guidelines for Periprocedural Management of Coagulation Status and Hemostasis Risk in Percutaneous Image-guided Interventions[J]. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2012,23(6):727-736.
- [49]Flisiak R, Antonov K, Drastich P, *et al.* Practice Guidelines of the Central European Hepatologic Collaboration (CEHC) on the Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients with Chronic Liver Disease Undergoing Invasive Procedures[J]. Journal of Clinical Medicine, 2021,10(22):5419.
- [50]Da-min X, Min C, Fu-de Z, *et al.* Risk Factors for Severe Bleeding Complications in Percutaneous Renal Biopsy[J]. The American Journal of the Medical Sciences, 2017,353(3): 230-235.
- [51]中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021 年版)[J]. 中华内科杂志, 2021,60(7):599-614.
- [52]中国抗癌协会肝癌专业委员会. 肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌中国专家共识(2021 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2021,20(7):754-759.
- [53]Larkin C M, Santos-Martinez M J, Ryan T, *et al.* Sepsis-associated thrombocytopenia[J]. Thromb Res, 2016,141:11-16.
- [54]Koeltz A, Gendron N, Ajzenberg N, *et al.* How to Manage Thrombocytopenia with ECLS: A Proposal of Clinical Reasoning Tools.[J]. The Journal of Extra-corporeal Technology, 2018, 50(4):256-259.
- [55]Terrault N, Chen Y C, Izumi N, *et al.* Avatrombopag Before Procedures Reduces Need

for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia[J]. Gastroenterology, 2018,155(3):705-718.

[56]Ding J N, Feng T T, Sun W, *et al.* Recombinant human thrombopoietin treatment in patients with chronic liver disease-related thrombocytopenia undergoing invasive procedures: A retrospective study[J]. World J Gastrointest Surg, 2022,14(11):1260-1271.

[57]中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识 (2019 版) [J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(18):923-929.

[58]Lozano M L. Avatrombopag for the management of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2021,113(2):136-140.

[59]Wang K, Shao Y, Li C, *et al.* Effect of thrombopoietin receptor agonist on health-related quality of life and platelet transfusion burden for patients with myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis.[J]. Annals of Hematology, 2022,101(10):2219-2229.

[60]中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟中国临床肿瘤学会抗白血病联盟中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 重组人白介素-11 防治血小板减少症临床应用中国专家共识 (2021 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020,25(12):1129-1137.

[61]徐雅靖, 陈方平, 李晓林, 等. 重组人白介素-11 对白血病患者造血干细胞移植后血小板的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2007,32(3):433-436.

[62]Siraj M, Kathleen G, Jennifer G, *et al.* High-dose dexamethasone compared with

prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *The Lancet Haematology*, 2016,3(10):489-496.

[63] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020,41(8):617-623.

[64] 汪川, 张羽. 妊娠合并原发性免疫性血小板减少症的诊治[J]. *实用妇产科杂志*, 2020, 36(5):365-367.

[65] Desborough M J, Oakland K, Brierley C, *et al.* Desmopressin use for minimising perioperative blood transfusion[J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017,7(7): 1884.

[66] Lim C C, Siow B, Choo J C J, *et al.* Desmopressin for the prevention of bleeding in percutaneous kidney biopsy: efficacy and hyponatremia.[J]. *International Urology and Nephrology*, 2019,51(6):995-1004.

[67] Eghbali A, Melikof L, Taherahmadi H, *et al.* Efficacy of tranexamic acid for the prevention of bleeding in patients with von Willebrand disease and Glanzmann thrombasthenia: a controlled, before and after trial[J]. *Haemophilia*, 2016,22(5):423-426.

[68] Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis N M, *et al.* Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies[J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2018,122(1): 19-31.

[69] Franchini M. The use of recombinant activated factor VII in platelet disorders: a critical review of the literature.[J]. *Blood Transfusion*, 2009,7(1):24-28.



- [70]Amir M A, Adam K, Armaghan F, *et al.* Recombinant activated factor VII in a patient with intracranial hemorrhage and severe thrombocytopenia[J]. Clinical Case Reports, 2021, 9(10):4788.
- [71]Maria T S. Effect of Recombinant Activated Factor VII in Critical Bleeding: Clinical Experience of a Single Center[J]. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2009,15(6): 628-635.
- [72]Hess S A, Ramamoorthy J, Hess R J. Perioperative Platelet Transfusions[J]. Anesthesiology, 2021,134(3):471-479.
- [73]中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 623-2018 全血和成分血使用[S]. 2018.
- [74]Estcourt L J, Birchall J, Allard S, *et al.* Guidelines for the use of platelet transfusions.[J]. British Journal of Haematology, 2017,176(3):365-394.
- [75]Kaufman R M, Djulbegovic B, Gernsheimer T, *et al.* Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB.[J]. Annals of Internal Medicine, 2015,162(3):205-213.
- [76]中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 796—2022 围手术期患者血液管理指南[S]. 2022.
- [77]卫生部. 临床输血技术规范（卫医发（2000）184号）[S]. 2000.
- [78]吕蓉, 朱发明, 叶欣, 等. 免疫性血小板输注无效的判定及临床实践专家共识[J]. 临床输血与检验, 2022,24(3):273-278.
- [79]赛娟, 田力. 免疫性血小板输注无效发生机制和解决策略[J]. 中国输血杂志, 2022, 35(6): 677-682.

- [80]Donald M A, Ishac N, Theodore E W, *et al.* Approach to the Diagnosis and Management of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia[J]. Transfusion Medicine Reviews, 2013,27(3): 137-145.
- [81]Marie H, Jeffrey S B. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management[J]. Vascular Medicine, 2020,25(2):160-173.
- [82]Liu X, Liang X, Liang J, *et al.* Immune Thrombocytopenia Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Cancer: Case Report and Literature Review[J]. Frontiers in Oncology, 2020,10:530478.
- [83]庄俊玲, 赵静婷, 郭潇潇, 等. 免疫检查点抑制剂相关血液毒性处理的临床诊疗建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019,22(10):676-680.
- [84]赵娟, 杨远荣. 抗菌药物致血小板减少文献分析[J]. 现代药物与临床, 2017,32(10): 2025-2030.
- [85]Han X, Wang J, Zan X, *et al.* Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult inpatients[J]. International Journal of Clinical Pharmacy, 2021,42(2):330-338.
- [86]Huxtable L M, Tafreshi M J, Rakkar A N S. Frequency and management of thrombocytopenia with the glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists[J]. The American Journal of Cardiology, 2006,97(3):426-429.
- [87]Doğan A, Özdemir B, Bal H, *et al.* Ticagrelor-associated thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Anatolian Journal of Cardiology, 2017,17(1):73-74.
- [88]Klok F A, Pai M, Huisman M V, *et al.* Vaccine-induced immune thrombotic

thrombocytopenia[J]. Lancet Haematol, 2022,9(1):73-80.

[89]中国心胸血管麻醉学会非心脏手术麻醉分会. 抗血栓药物围手术期管理多学科专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020,100(39):3058-3074.

[90]广东省药学会. 加速康复外科围手术期药物治疗管理医药专家共识[J]. 今日药学, 2020,30(6):361-371.

[91]韩雅玲, 李毅. 急性冠状动脉综合征特殊人群抗血小板治疗中国专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2018,46(4):255-266.

[92]Goldman B G, Hehir M P, Yambasu S, *et al.* The presentation and management of platelet disorders in pregnancy[J]. Eur J Haematol, 2018,100(6):560-566.

[93]Harter K, Levine M, Henderson S O. Anticoagulation drug therapy: a review[J]. The Western Journal of Emergency Medicine, 2015,16(1):11-17.

[94]Clive K, Elie A A, Joseph O, *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report[J]. Chest, 2016,149(2):315-352.

## 《围手术期血小板减少症管理医药专家共识》起草专家组

### 顾问:

郑志华（广东省药学会 副理事长兼秘书长、主任药师）、杨敏（广东省人民医院 主任药师）

### 执笔:

伍俊妍（中山大学孙逸仙纪念医院 主任药师）、余晓霞（中山大学孙逸仙纪念医院 副主任药师）、赵文霞（中山大学孙逸仙纪念医院 主管药师）

### 药学专家（以姓氏拼音为序）:

蔡德（汕头大学医学院附属第一医院 主任药师）、陈文瑛（南方医科大学附属第三医院 主任药师）、胡锦芳（南昌大学第一附属医院 主任药师）、黎小妍（中山大学附属第六医院 主任药师）、李雪芹（中山市人民医院 主任药师）、李亦蕾（南方医科大学南方医院 主任药师）、刘茂柏（福建医科大学附属协和医院 主任药师）、刘韬（中山大学肿瘤防治中心 主任药师）、麦海燕（中山大学附属第三医院 副主任药师）、孟小斌（梅州市人民医院 主任药师）、仇志坤（广东药科大学附属第一医院 副主任药师）、唐欲博（中山大学附属第一医院 副主任药师）、王若伦（广州医科大学附属第二医院 主任药师）、王妍（佛山市第一人民医院 副主任药师）、王勇（南方医科大学珠江医院 主任药师）、魏理（广州医科大学附属第一医院 主任药师）、吴建龙（深圳市第二人民医院 主任药师）、杨嘉永（厦门大学附属第一医院 主任药师）、张毕奎（中南大学湘雅二医院 主任药师）、张述耀（广州红十字会医院 主任药师）、左笑丛（中南大学湘雅三医院 主任药师）

### 医学专家（以姓氏拼音为序）:

陈敏英（中山大学附属第一医院 主任医师）、黄金华（中山大学肿瘤防治中心 主任医师）、黎海亮（河南省肿瘤医院 主任医师）、李佳睿（吉林大学第一医院 主任医师）、刘嵘（复旦大学附属中山医院 主任医师）、毛华（南方医科大学珠江医院 主任医师）、孙军辉（浙江大学医学院附属第一医院 主任医师）、王葵（东方肝胆外科医院 主任医师）、向华（湖南省人民医院 主任医师）、杨扬（中山大学附属第三医院 主任医师）、曾永毅（福建医科大学孟超肝胆医院 主任医师）