

· 指南与共识 ·

中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识



扫一扫下载指南原文

全军重症医学专业委员会，中华医学会检验医学分会

[关键词] 血小板；成人；重症；专家共识

[中图分类号] R558.2；R44；R45

[文献标志码] A

Expert consensus for Diagnosis and treatment of thrombocytopenia in adult critical illness in China

Critical Care Medicine Committee of Chinese PLA and Chinese Society of Laboratory Medicine, Chinese Medical Association

血小板是直接参与血块形成和炎症调节的血细胞，血小板减少是重症患者常见的并发症^[1]。据统计，入住重症监护病房(Intensive Care Unit, ICU)时成人重症患者的血小板减少发生率可达8.3%~67.6%，在ICU治疗期间血小板减少的发生率可达14%~44%^[2]。发生血小板减少的重症患者的出血事件和输血量也显著增加，甚至死亡风险也明显提升^[3-5]。因此，全军重症医学专业委员会联合中华医学会检验医学分会共同制定本共识，以便为临床工作提供相应指导。

2019年8月，由全军重症医学专业委员会联合中华医学会检验医学分会抽取专家组成共识编写委员会，经讨论确定共识包括血小板减少的定义、病因与病理生理学、诊断与鉴别诊断、治疗与预防五个部分，具体形成27条基本条目(图1)。依据重症医学、检验医学和输血医学的最新进展，对共识条目的相关内容进行审阅并于2019年11月召开会议集中讨论，记录每位发言者对共识的意见和建议。会后根据会议所有专家要求进行修改，并经历数轮电话会议讨论，最终形成推荐意见。

1 定 义

推荐意见1 通常将血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 定义为血小板减少，血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 定义为重度血小板减少。

健康人骨髓巨核细胞每天产生约 150×10^6 个血小板，这些血小板的寿命大约为10天。正常人群血小板计数范围因年龄、性别和种族而异。2012年我国原卫生部发布卫生行业标准《血细胞分析参考区间》把血小板计数的正常值范围定为 $(125 \sim 350) \times 10^9/L$ ^[6]。根据血小板计数下降的速度可以将血小板减少分为绝对减少和相对减少。欧美国家惯例通常将血小板计数 $<150 \times 10^9/L$ 定义为血小板绝对减少。因为中国人群血小板正常值范围低于欧美人群，本共识建议将中国成人重症患者血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 定义为血小板绝对减少^[7-8]。血小板计数下降达到原有基线水平的30%以上，可定义为血小板相对减少。

推荐意见2 血小板计数减少须排除标本异常和检验误差导致的假性血小板减少。

血小板计数是测定单位容积血液中的血小板数量，主要检测方法有血液分析仪法、显微镜计数法和流式细胞仪法。血液分析仪法检测速度快、重复性好、准确性高，是目前筛查血小板计数的主要方法。血小板计数的准确性会受到标本采集、运输、保存、检测等环节的影响。采血时血流不畅容易造成血小板破坏，血标本储存时间过长或低温储存均可激活血小板，造成假性血小板减少。血小板的正常直径约 $1.5 \sim 3 \mu m$ ，巨血小板的直径 $>7 \mu m$ ，常见于巨大血小板综合征、血小板无力症、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)等。血液分析仪法通常依据细胞大小进行计数，故识别巨血小板也容易出现错误，造成假性血小板减少。试管中的乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)抗凝剂可与血液中的钙离子螯合，导致血小板膜糖蛋白受体Ⅱb/Ⅲa构象改变，诱导血小板聚集反应，又称血小板卫

[执笔作者] 宋景春，刘树元，朱峰，文爱清，马林浩

[通讯作者] 宋景春，E-mail: songjingchun@126.com；李维勤，E-mail: liweiqindr@vip.163.com；吴俊，E-mail: wujunpostbox@sina.com

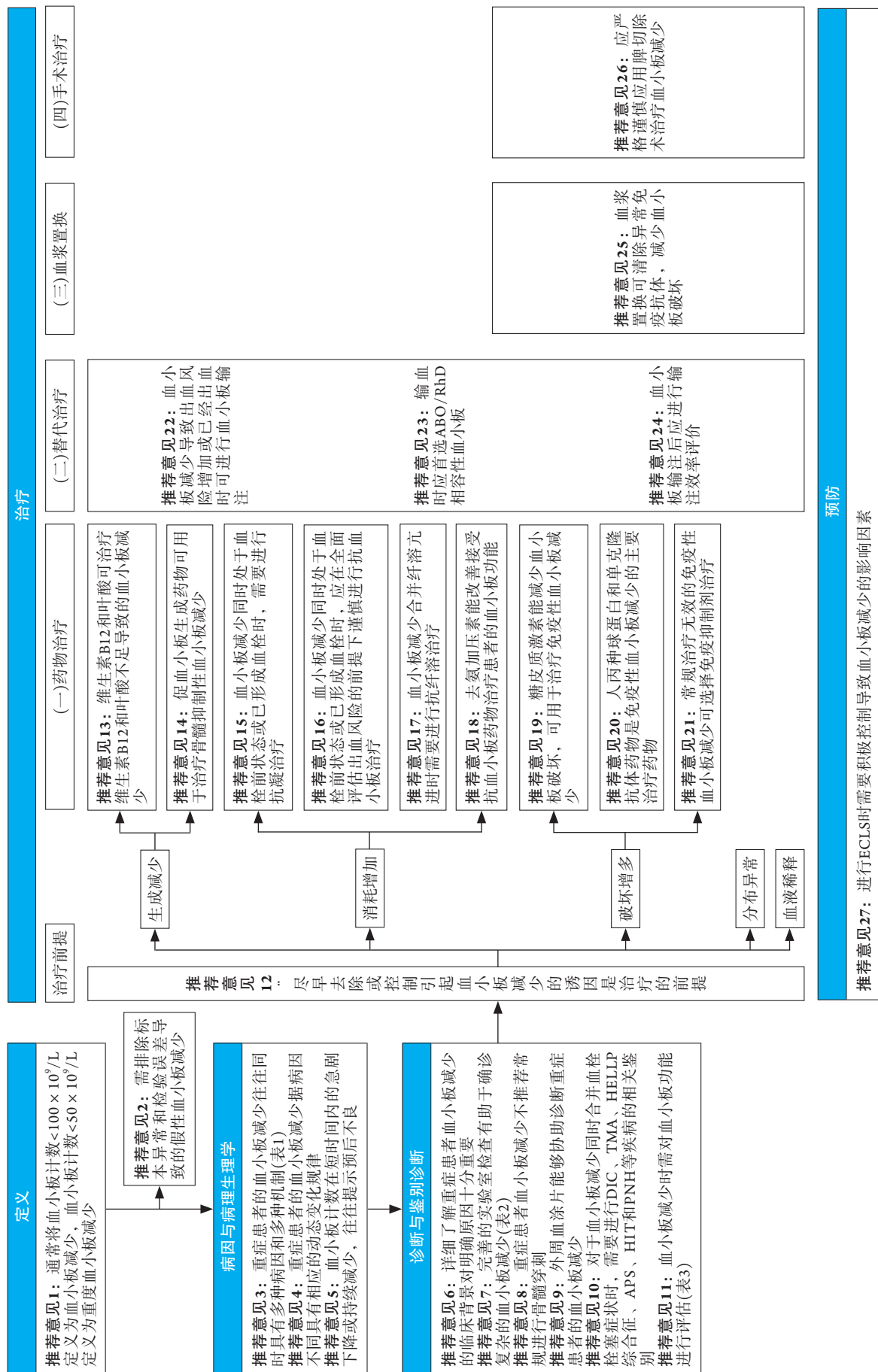


图1 《中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识》内容要点

Fig.1 Key points of expert consensus for treatment of thrombocytopenia in adult critical illness in China

星现象^[9]。血液分析仪会把聚集的血小板误认为是白细胞,造成假性血小板减少。这类情况可行血涂片后采用显微镜计数法鉴别^[10]。

2 病因与病理生理学

推荐意见3 重症患者的血小板减少往往同时具有多种病因和多种机制。

重症患者的血小板减少可分为原发性和获得性。原发性血小板减少多以血液疾病为主,获得性血小板减少的病因则涉及感染、创伤、免疫紊乱、营养障碍等众多疾病,非常复杂。依据病理生理学分类,血小板减少包括生成减少、消耗增加、破坏增多、异常分布和血液稀释5种机制(表1)^[7,11-12]。血小板生成减少常由血液系统疾病、营养底物缺乏或者骨髓抑制等原因引起。正常情况下,血小板可被网状内皮系统的单核/巨噬细胞清除。免疫功能紊乱时,抗血小板自身抗体与血小板和巨核细胞结合,导致网状内皮系统对血小板的破坏增多,引起血小板减少。如果机体出现大出血或者广泛血栓形成,血小板消耗过多,也会导致血小板减少。大量液体复苏和大量输血可导致血液稀释,引起血小板减少。异常分布多见于脾脏相关疾病和低温。正常机体有1/3的血小板贮存在脾脏。在脾肿大和脾充血增加的情况下,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。一种疾病可能同时通过两种或两种以上机制引起血小板减少,例如慢性肝病既可能因为造成骨髓抑制减少血小板生成,又会形成自身抗体导致血小板破坏增多^[13]。此外,一位患者也可能同时发生两种或两种以上导致血小板减少的疾病,这也增加了临床诊断的难度^[14-15]。

表1 重症患者血小板减少的常见病因

Tab.1 The etiology of thrombocytopenia in critical illness

类型	常见原因
血小板生成减少	严重感染(细菌、病毒、真菌、寄生虫等)
	药物如丙戊酸、达托霉素、利奈唑胺、干扰素等
	中毒,如乙醇
	化疗药物
	放射治疗
	慢性肝病
	骨髓抑制
	营养底物缺乏
	叶酸、维生素B12缺乏
	妊娠
血液疾病	白血病,再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)
出血	如创伤性凝血病、消化道大出血、脑出血
严重感染	细菌、病毒、真菌、寄生虫、立克次体、螺旋体等感染,如幽门螺杆菌、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、丙型肝炎、E B病毒、腮腺炎、水痘、风疹病毒、布鲁氏菌病、蛔虫病、疟疾等
DIC	急性DIC,如休克、感染、白血病等,慢性DIC如恶性肿瘤、动脉瘤等
妊娠相关疾病	溶血-肝酶升高-血小板减少综合征(hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome, HELLP)
	妊娠期急性脂肪肝(acute fatty liver of pregnancy, AFLP)
	羊水栓塞
血栓性疾病	子痫
血小板消耗增加	严重肺动脉栓塞
	体外生命支持治疗(Extracorporeal life support, ECLS)
	体外膜氧合肺(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)
	肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)
	人工肝治疗(artificial liver support system, ALSS)
辅助循环装置	主动脉球囊反搏(intraaortic balloon counter-pulsation, IABP)
	心脏辅助装置(cardiac assist device, CAD)
血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)	血栓性血小板减少性紫癜(thrombocytopenic purpura, TTP)
中暑	溶血性尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)
	劳力性热射病(exertional heat stroke, EHS)
血液系统疾病	血管性血友病(von Willebrand disease, VWD)
	噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)
	阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)
自身免疫性疾病	抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)、自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)、Evan's综合征(AIHA+ITP)
高纤溶状态	肝硬化、转移性前列腺/卵巢肿瘤

(续 表)

类型	常见原因
血小板破坏增多	严重感染
	登革热
	经典的药物依赖性血小板抗体, 如奎宁
	半抗原诱导的抗体, 如青霉素
血小板分布异常	药物诱导的免疫性血小板减少症(drug induced-immune thrombocytopenia, DITP)
	药物特异性抗体, 如替罗非班、依替巴肽、阿昔单抗
	药物诱导的自身抗体形成, 如左旋多巴、磺胺
	免疫复合物形成, 如肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)
血液稀释	自身免疫性疾病
	系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)
	血液系统疾病
	原发免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)
血液稀释	输血后紫癜(post-transfusion purpura, PTP)
	脾功能亢进
	低温
	大量补液或输血浆

既往针对ICU中重症患者血小板减少的多项研究结果显示, 重症患者发生血小板减少的病因从多到少排序依次为: 脓毒症、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、稀释性血小板减少、叶酸缺乏、恶性肿瘤、药物相关性血小板减少等^[12]。脓毒症是ICU中重症患者血小板减少最常见的原因。绝对性血小板减少多同时存在3种及3种以上发病机制, 相对性血小板减少也多存在2种发病机制。

推荐意见4 重症患者的血小板减少据病因不同具有相应的动态变化规律。

血小板减少的动态变化与疾病本身特点有关, 因此, 探明血小板减少的变化规律有助于判断血小板减少的原因。反之, 明确不同疾病的血小板计数变化特点也有助于预判血小板减少的变化趋势。例如, 在髋关节置换、腹腔手术、心脏手术等大手术后, 由于组织损伤和失血的原因, 血小板计数通常在术后第1天到第4天之间降至最低点, 在第5天到第7天之间上升至术前水平, 并在术后第14天左右达到最高点^[16-17]。这种现象是由于急性血小板减少引起血小板生成素水平升高, 血小板生成素促使巨核细胞增殖分裂成血小板一般需要3d^[18]。严重创伤患者可在入院后2h出现血小板计数下降, 如果在随后的22h内以 $1 \times 10^9 / (L \cdot h)$ 的速度持续下降, 患者的出血事件和死亡率也会随之增加^[19]。内科脓毒症患者入ICU后3d内血小板计数降至 $150 \times 10^9 / L$ 以下者可达40%, 5d内血小板计数降至 $150 \times 10^9 / L$ 以下者达到90%。如基础病得到有效控制, 一般5d内血小板计数可恢复正常^[20]。

推荐意见5 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。

重症患者血小板下降的发生时间、下降速度和持续时间不同, 其临床意义也不相同。血小板计数在短时间内的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, 需要积极寻找病因和及早干预^[21-22]。既往研究显示, 如果重症患者的血小板计数恢复时间超过4d, 死亡率和并发症发生率会显著提高^[23]。例如, Akca等^[24]报道, 重症患者入ICU后血小板计数减少持续达14d, 其死亡率可高达66%, 而血小板计数恢复正常或升高者死亡率仅为16%。此外, 血小板的恢复速度也有助于判断预后。据统计, 重症患者发生血小板减少后, 存活者的血小板计数平均每天增加约 $30 \times 10^9 / L$, 而死亡者每天增加不超过 $6 \times 10^9 / L$ ^[25]。

3 诊断与鉴别诊断

推荐意见6 详细了解重症患者血小板减少的临床背景对明确原因十分重要。

获得患者完整的病史有助于确定血小板减少的病因。详细询问患者是否有出血或血栓栓塞的症状; 询问患者是否有感染相关的症状(病毒、细菌、真菌、寄生虫、螺旋体、立克次体等), 饮食是否存在任何营养缺陷, 是否存在肝脏疾病、脾功能亢进、RA或SLE等自身免疫疾病史, 是否有减肥手术史和输血治疗史, 是否使用过可能导致血小板减少药物的用药史, 是否有血小板减少的家族史, 既往是否有血小板计数检验结果以便确定患者血小板计数的基线^[26]。

体格检查需要详细检查全身皮肤和其他部位是否有出血或者栓塞的表现。血小板减少引起出血的主要表现为皮肤瘀点瘀斑、牙龈出血、鼻出血、月经过多、关节或肌肉血肿, 严重者可发生血尿、消化道出血、眼底出血甚至脑出血。合并静脉血栓时, 如为下肢深静脉血栓可见下肢肿胀, 肺栓塞可表现为呼吸困

难、休克，肾静脉血栓可引起肾衰竭，肝静脉血栓可引起布-加综合征，视网膜静脉血栓可引起失明。合并动脉血栓时，可见于脑梗死、心肌梗死、肾衰竭、肢端坏疽等^[27]。此外，还要检查皮肤黏膜是否黄染，肝脏、脾脏和淋巴结是否肿大，是否合并神志异常、抽搐、语言障碍等中枢神经系统损害。妊娠患者如出现胎盘血管血栓，往往与习惯性流产、早产、死胎、先兆子痫和HELLP综合征有关^[28]。

推荐意见7 完善的实验室检查有助于确诊复杂的血小板减少。

因为血小板减少涉及的病因众多，初步诊断发生误诊的情况也时有发生。因此，对于病因不明的血小板减少患者，可以推荐如下检验项目进行筛查(表2)^[13-14]。常规筛查不能明确血小板减少诊断者，可结合病史及临床表现选择确诊实验。例如近3周有血小板输注史可以检查血小板相关抗体排除PTP。如临床症状表现有反复动静脉栓塞，可进行抗心磷脂抗体(anticardiolipin-antibodies, aCL)、狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LAC)和抗 β_2 糖蛋白 I (β_2 glycoprotein- I, β_2 GPI) 抗体检测^[29]。可如临床症状有血小板减少、微血管病性溶血、神经系统症状、发热、肾功能损害，可进行vWF裂解酶ADAMTS13活性和ADAMTS13抑制物检测^[30]。如根据临床表现怀疑血友病，但凝血因子VIII、IX活性正常，建议进行vWF抗原及活性检测排除VWD^[31]。近3月如有肝素类药物暴露史，且4T评分 ≥ 3 分，建议进行HIT抗体检测^[32]。4T评分主要用于HIT的初步诊断，由血小板减少的数量特征、血小板减少的时间特征、血栓形成类型以及是否存在其他导致血小板减少的原因四个要素，四项评分相加，根据得分多少确定HIT的可能性， ≤ 3 分为低度，4~5分为中度，6~8分为高度可能。

表2 血小板减少的常规筛查

Tab.2 Routine screening for thrombocytopenia

检验项目	诊断名称
血常规；C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)；降钙素原(procalcitonin, PCT)	严重感染；血液病
凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、部分活化凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、D二聚体(d-dimer, DD)、纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)	DIC并明确病因
丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)，天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)，肌酐(creatinine, Cr)，总胆红素(total bilirubin, TBil)	肝肾功能损害相关的小血小板减少
乳酸脱氢酶(Lactic acid dehydrogenase, LDH)	溶血性贫血；阵发性睡眠血红蛋白尿
维生素B12、叶酸	营养不良相关血小板减少
EB病毒、巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)，丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、HIV	病毒感染
抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)	SLE、干燥综合征、RA等自身免疫性疾病

推荐意见8 重症患者血小板减少不推荐常规进行骨髓穿刺。

因为ICU中重症患者血小板减少的病因以脓毒症、弥散性血管内凝血、营养不良、药物等因素多见，因此不推荐常规进行骨髓穿刺。但当没有明确病因且合并其他细胞系异常时可进行骨髓穿刺^[33]。Thiollie等^[14]报道针对ICU中255例重症患者进行骨髓活检的结果显示，绝对性血小板减少患者的骨髓穿刺结果按发生频率依次表现为巨核细胞耗竭为特征的脓毒症相关骨髓象、正常骨髓象、类叶酸与维生素B12缺乏改变、巨幼红细胞增多症和血液肿瘤。如血小板减少合并发热(体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ ，持续 $>7\text{d}$)、脾大、血红蛋白 $<90\text{g/L}$ 或中性粒细胞计数 $<1.0\times 10^9/\text{L}$ 、高甘油三酯血症、低纤维蛋白原血症、血清铁蛋白升高、NK细胞活性下降和可溶性CD25升高的表现，需考虑HLH可能，此时需行骨髓穿刺寻找嗜血细胞以明确诊断^[34]。

推荐意见9 外周血涂片能够协助诊断重症患者的血小板减少。

外周血涂片能够分析血小板数量、大小和形态，判断血小板破坏增多和消耗增加的情况^[35]，识别假性血小板减少^[8-9]，并通过粒细胞改变鉴别脓毒症、登革热、钩端螺旋体等急性发热疾病^[36]。外周血涂片发现异形红细胞或红细胞碎片是TMA的特征表现^[37]。血涂片显示红细胞体积增大或大小不一，提示叶酸或维生素B12缺乏；显示球形、靶形、新月形、角形等变形红细胞提示DIC或AIHA等溶血性疾病；显示大血小板(血小板直径 $>4\mu\text{m}$)可见于巨大血小板综合征、血小板无力症、粒细胞白血病、ITP等；显示小血小板(血小板直径 $<1.5\mu\text{m}$)见于AA等疾病。如进行骨髓穿刺时建议与外周血涂片同时进行^[38]。

推荐意见10 对于血小板减少同时合并血栓栓塞症状时，需要进行DIC、TMA、HELLP综合征、APS、HIT和PNH等疾病的相关鉴别。

血小板减少通常表现为出血，但出现血栓栓塞或溶血时，需要进行DIC、TMA、HELLP综合征、

APS、HIT和PNH等疾病鉴别^[39]。DIC可由多种原因导致局部微血管损伤,进而促发广泛的凝血系统激活和器官功能障碍。脓毒症性DIC是DIC最常见的类型,其发生率是TMA的150倍^[40]。脓毒症性DIC主要的实验室特点包括血小板、凝血因子的消耗和纤维蛋白标志物的升高。

TMA通常继发于特定情况下,如与恶性肿瘤、感染、胶原性疾病或者妊娠相关。TMA包括TTP、非典型HUS和产志贺毒素大肠杆菌相关的HUS。这些疾病尽管发病机制有所不同,但均以微血管病性溶血性贫血为特征,具体表现为溶血性贫血、血小板减少和器官功能衰竭^[41]。

DIC和TTP都会引起微血管血栓,但DIC因凝血系统激活主要引起毛细血管后小静脉血栓,TTP主要是由血小板和vWF微聚集形成的毛细血管后小动脉血栓^[42]。因为获得性TTP是由ADAMTS-13自身免疫反应导致的,TTP时ADAMTS-13活性通常都<10%,而DIC和其他类型的TMA通常>30%,可以据此进行鉴别诊断^[43]。

非典型HUS发病是因补体过度活化引起血管内皮损伤,同时激活血小板并诱导溶血反应^[44]。溶血可导致游离血红素等红细胞损伤相关分子大量释放,进而诱导中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)生成,激活炎凝交互作用并导致广泛血栓形成^[45-46]。产志贺毒素大肠杆菌感染引起的HUS比非典型HUS更常见。产志贺毒素大肠杆菌HUS的发病机制是由于产志贺毒素大肠杆菌特别是O157:H7或O104:H4引起胃肠道感染后,产生毒素引起内皮细胞损伤,诱发内皮细胞补体沉积并干扰补体活性^[47]。一旦诊断为产志贺毒素大肠杆菌HUS,首选支持疗法而不建议使用抗生素。

HELLP综合征是妊娠期先兆子痫的严重并发症。HELLP综合征时ADAMTS-13活性受损、vWF多聚体大量释放导致活化vWF生成,进而形成微血管血小板性血栓^[48]。血小板减少、微血管病性贫血和肝脏损伤是HELLP综合征的主要临床表现。及时分娩是HELLP综合征的标准处理措施,如分娩后症状仍持续恶化就必须考虑获得性TTP^[49]。

HIT是在应用肝素类药物过程中出现的、由血小板活化抗体诱发的疾病,临床上以血小板计数降低为主要临床表现,可引发静、动脉血栓形成,甚至死亡^[50]。据文献报道,HIT的发病率约0.1%~5.0%,普通肝素诱发的HIT显著高于低分子肝素^[51]。HIT的主要发病机制是由于血小板释放的血小板第4因子(platelet factor 4, PF4)与肝素形成PF4-肝素复合物,刺激免疫细胞形成PF4-肝素复合物抗体(即HIT抗体),进而引起血小板持续活化,激活凝血途径,形成血小板性血栓和纤维蛋白血栓^[52]。如4T评分 ≥ 4 分且HIT的IgG特异性抗体呈阳性即可基本确诊^[53]。合并脓毒症时HIT容易误诊,因为两者都会出现白细胞增多和缺血性肢体坏死。但HIT常引起下肢静脉血栓,DIC更容易引起对称性周围肢体坏疽^[54]。

APS是一种以反复动静脉血栓形成、习惯性流产、血细胞减少和抗磷脂抗体持续中高滴度阳性为特征的自身免疫性疾病,多见于青年女性。习惯性流产和宫内死胎是APS女性患者的主要临床表现^[55]。血栓形成可见于所有大、中、小动脉和静脉,少数病人可在1周内同时出现多部位血栓形成导致灾难性血管闭塞,称之为灾难性抗磷脂综合征(catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS)。常规检查可见血小板减少、中性粒细胞减少、溶血性贫血,血中检出抗磷脂抗体(aCL、LAC和 β_2 GPI抗体)是诊断APS的必要条件^[56]。

PNH是一种获得性造血干细胞基因突变所致的红细胞膜缺陷性溶血病,临床主要表现为血管内溶血性贫血、骨髓衰竭导致血细胞减少、血栓形成和平滑肌功能障碍。其中血栓形成多见于肝静脉,其次为肠系膜、脑静脉和下肢深静脉,动脉血栓少见^[57]。典型病例表现为特征性间歇发作的睡眠后血红蛋白尿。流式细胞仪是诊断PNH的金标准。

推荐意见11 血小板减少时需对血小板功能进行评估。

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,再加上部分患者正在接受抗血小板药物治疗的影响^[58-59],导致重症患者血小板功能与血小板计数并不完全平行^[60]。部分中药成分或食物也对血小板功能具有抑制作用,如银杏、大蒜、姜、当归、白菊、人参、山楂、姜黄、穿心莲、山茱萸等^[61]。脓毒症初期血小板的黏附、聚集能力明显增强,即便发生血小板计数减少,脓毒症患者的血小板仍可表现为功能亢进^[61],随着血小板过度消耗,随后出现血小板聚集功能下降^[62-64]。创伤患者尤其合并颅脑外伤时,即便血小板计数尚处于正常范围,也会出现血小板聚集功能减弱^[65-67]。长期口服抗血小板药物的创伤患者更会因为血小板功能障碍导致预后不良^[68-69]。急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者合并血小板减少,其血小板聚集和活化功能检测结果比血小板计数能更好预测患者是否会发生出血^[70]。因此,血小板减少时要对血小板功能进行评估。

传统的血小板功能实验是指对血小板在止血过程中发挥的黏附、聚集、释放能力的检测^[71-72]。基于粘

弹力原理的检验设备(血栓弹力图仪和凝血与血小板功能分析仪)均可全面反映包括凝血因子、纤维蛋白原和血小板的整体功能,并用于指导血小板的替代治疗或抗血小板药物治疗(表3)^[73-74]。血栓弹力图、凝血与血小板功能分析仪等粘弹力检测实验可以反映血小板在血液凝固过程中的贡献,因原理不同与传统血小板功能实验结果不能相互解释^[75-76]。凝血与血小板功能分析仪针对血小板功能的评价较血栓弹力图仪受纤维蛋白原干扰小,准确度高^[77-78]。光学比浊法(light transmission aggregometry, LTA)、血小板功能分析仪(platelet function analyser-100, PFA-100)易受血小板计数减少的影响($<100 \times 10^9/L$ 时),故对血小板减少患者进行血小板功能监测时不作为常规推荐^[79]。

表3 适合血小板减少患者的血小板功能试验

Tab.3 Platelet function test for patients with thrombocytopenia

实验名称	实验原理	临床意义	缺点
血栓弹力图仪	基于血液粘弹性分析的方法学,观察指针旋转激活凝血,在体外模拟血液凝固过程	1. 可全面反映凝血因子、血小板、纤溶系统的功能 2. 可判断肝素残留并指导肝素用量 3. 血小板图可判断抗血小板药物血栓素A2 (thromboxane A2, TXA2)抑制剂、P2Y12受体抑制剂的疗效	检测时间长
凝血与血小板分析仪	基于血液粘弹性分析的方法学,观察探针垂直震动,在体外模拟血液凝固的过程	可全面反映凝血因子、血小板的功能,尤其对血小板功能判断准确度高	
全血血小板聚集率测定	不同刺激剂引起血小板聚集电极阻抗的改变	1. 用于创伤或术后血小板功能评估,并可提供血小板计数 2. 用于抗血小板药物(TXA2抑制剂、P2Y12受体抑制剂)的疗效检测	1. 血小板计数 $<27 \times 10^9/L$ 时影响结果 2. 采样后要求10 min内检测
Verifynow血小板功能分析仪	基于血小板聚集时光信号的改变进行卡式检测	1. 用于创伤或术后血小板功能评估,指导输注血小板治疗 2. 用于抗血小板药物(TXA2抑制剂、P2Y12受体抑制剂、糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体抑制剂)的疗效检测	1. 不推荐用于遗传性血小板功能障碍 2. 血小板减少对结果的影响尚无相关研究
流式细胞仪	通过光散射测定荧光标记抗体和细胞大小	1. 诊断血小板表面糖蛋白缺陷或血小板分泌缺陷 2. 检测血小板相关抗体	价格昂贵

4 治 疗

推荐意见12 尽早去除或控制引起血小板减少的诱因是治疗的前提。

引起血小板减少的诱因很多,要治疗血小板减少必须先尽快去除或控制引起血小板减少的诱发因素。停用引起血小板减少的药物本身就是DITP的一线治疗措施^[80]。治疗脓毒症相关的血小板减少,就必须先有效控制感染^[81]。治疗活动性出血引起血小板减少,就必须先有效止血^[82]。免疫性疾病引起的血小板减少,就必须有效控制过度的免疫反应^[83]。正在接受ECLS的患者出现血小板减少,应及时调整治疗方案避免血小板过度损耗^[84]。

4.1 药物治疗

推荐意见13 维生素B12和叶酸可治疗维生素B12和叶酸不足导致的血小板减少。

维生素B12和叶酸是细胞合成脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)过程中的重要辅酶,危重患者因需要量增加可出现维生素B12和叶酸含量的相对不足,并引起血小板减少、巨幼细胞性贫血和高同型半胱氨酸血症^[85]。已有研究证实,维生素B12或叶酸缺乏与患者疾病危重程度相关^[86]。进行RRT治疗时也会发生叶酸缺乏^[87]。Thiollere等^[14]报道ICU中重症患者骨髓活检结果多见类叶酸与维生素B12缺乏样改变。临床表现方面维生素B12缺乏可伴随神经系统症状,叶酸缺乏为主可见恶性贫血和精神异常。血常规可显示三系细胞减少,骨髓穿刺结果呈骨髓增生象。一旦明确诊断,及时补充维生素B12和叶酸可缓解症状。

推荐意见14 促血小板生成药物可用于治疗骨髓抑制性血小板减少。

血小板生成素(thrombopoietin, TPO)是血小板生成素受体激动剂,能够促进骨髓巨核细胞分裂形成血小板释放入血,主要用于化疗后的血小板减少、ITP、AA和肝炎相关血小板减少^[88-92]。有研究报道针对脓毒症性血小板减少患者应用TPO治疗可以提升血小板计数并减少血小板输注^[93],但也有研究证明阻断血小板生成素可以减轻脓毒症时的器官功能损害^[94],因此脓毒症时使用TPO是否能够改善预后尚无定论。

白介素-11(interleukin-11, IL-11)是由造血微环境基质细胞和间叶细胞产生的细胞因子,可与细胞表面特异性受体IL-11R α 结合,刺激造血干细胞和巨核系祖细胞增殖,诱导巨核细胞分化成熟,促进血小板生成^[95-96]。IL-11已被批准用于治疗化疗相关血小板减少、白血病、AA和ITP^[8,97-99]。

推荐意见15 血小板减少同时处于血栓前状态或已形成血栓时,需要进行抗凝治疗。

血栓前状态是血栓形成高风险的病理状态,其形成的具体机制有内皮细胞受损、血小板和凝血因子含量增加或活性增高、抗凝物质和纤溶成分含量减少或活性减弱、血流减慢等。血小板减少如合并血栓前状态,为了预防血栓形成需要抗凝治疗。患者免疫功能异常或发生严重感染时可导致多处血栓形成并引起血小板消耗性减少,同样需要抗凝治疗。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^[100]。活动性出血是抗凝治疗的禁忌症。

APS时如出现反复双下肢深静脉血栓、肺栓塞、抗体滴度持续高且时间长或合并高凝状态时可进行抗凝治疗。针对反复静脉血栓,可选择普通肝素或低分子肝素(抗Fxa 0.3~0.7 U/ml)抗凝,与华法令重叠3~5 d后单用华法令维持,PT-INR 达2.5,维持时间12个月。针对反复发生动脉血栓,可选择华法令治疗,PT-INR 达3.0,维持时间12个月^[101-102]。

对于高度可疑或确诊的HIT患者,应停用一切肝素类药物,并改用非肝素类抗凝药,如阿加曲班或比伐芦定^[32,52]。阿加曲班在肝脏代谢,可以导致TT显著延长。推荐阿加曲班起始剂量(0.2~0.5) $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注,合并肝衰竭者尤须注意使用剂量。比伐芦定的有效抗凝成分为水蛭素衍生物片段,作用短暂(半衰期25~30 min)而可逆,起始剂量为0.05 mg/(kg·h)。抗凝治疗目标为APTT达到基线的1.5~3.0倍,不超过100 s。调整剂量后每4h监测1次APTT,连续2次结果达标后可每日监测1次^[103]。病情稳定后血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 或恢复至基线水平,可过渡为口服药物抗凝。如使用华法令,必须重叠治疗5 d,待INR达标后停用静脉抗凝药物。如使用新型口服抗凝药物(new oral anticoagulants, NOAC)如利伐沙班等,可在停用静脉抗凝药物2h内开始口服NOAC^[104]。

脓毒症性DIC因促凝机制上调、抗凝机制受损和纤溶抑制,易出现广泛的微血栓负荷导致多器官功能损害。抗凝治疗能够保护血管内皮、减少血小板和凝血物质消耗,减轻血栓负荷,保护器官功能^[105]。已有研究认为肝素类抗凝药物能降低脓毒症死亡率^[106-107]。具体应用时机为:脓症患者出现血小板持续下降、凝血时间持续延长、且出现微血栓栓塞导致的器官功能障碍时;DIC高凝期诱发血栓事件需要进行抗凝治疗时^[108]。如患者处于显著低凝状态且出血风险高,应在补充凝血底物的前提下进行抗凝治疗^[109]。已有关于基因重组的活化蛋白C、组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)和血栓调节蛋白(Thrombomodulin, TM)的RCT研究均提示对脓毒症预后无改善作用^[110-112]。

热射病时因机体核心温度显著升高导致广泛内皮细胞损伤,全面激活凝血系统,引起血小板快速消耗乃至形成DIC。热射病性DIC同样需要在补充凝血底物的前提下进行抗凝治疗。抗凝药物首选普通肝素^[113]。

推荐意见16 血小板减少同时处于血栓前状态或已形成血栓时,应在全面评估出血风险的前提下谨慎进行抗血小板治疗。

血小板减少时,血小板聚集功能代偿性增高可导致形成血小板性血栓风险增高^[114]。已有研究显示,冠状动脉旁路移植术后患者发生血小板减少者可达71.5%,血小板计数每下降 $30 \times 10^9/\text{L}$,术后2 d后出现迟发性缺血性卒中的风险提高12%^[115]。但血小板减少时应如何进行抗血小板治疗尚无明确规范。如Myles等^[116]研究发现冠状动脉旁路移植术前是否停用阿司匹林对术后出血或血栓的发生并无影响,但Saw等^[117]研究认为冠状动脉旁路移植术后联合应用替格瑞洛和阿司匹林能够减少移植血管的栓塞并发症。因此,准确评估血小板减少患者的血小板功能和凝血状态,是决定抗血小板治疗方案的前提。如血小板减少同时存在血栓高风险,可考虑启动抗血小板治疗^[118]。在开始进行抗血小板治疗,应监测抗血小板药物反应性以评估疗效和出血风险。

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者出现血小板减少的发生率可达13%,尤其以老年患者合并糖尿病或心、肾功能不全者多见^[119]。ACS患者合并血小板减少时进行抗血小板治疗会增加出血风险,因此在应用抗血小板药物治疗时须注意:避免同时使用非甾体抗炎药物或糖蛋白 II b/III a受体拮抗剂;使用阿司匹林应从低剂量开始;对已经接受长期抗凝治疗的患者避免三联抗血小板治疗;联合质子泵抑制剂治疗;尽量选择药物涂层支架^[120]。当血小板计数在 $(50 \sim 100) \times 10^9/\text{L}$ 且无活动性出血时,如已行经皮冠状动脉介入治疗者,术后可采用阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗1个月,随后改为氯吡格雷单药抗血小板治疗;如未行经皮冠状动脉介入治疗者,可给与氯吡格雷单药抗血小板治疗。当血小板计数 $< 50 \times 10^9/\text{L}$ 或存在活动性出血时,应停止所有抗血小板药物并避免进行经皮冠状动脉介入治疗。

推荐意见17 血小板减少合并纤溶亢进时需要进行抗纤溶治疗。

创伤出血、严重肝病、急性早幼粒细胞白血病、蛇咬伤等疾病导致的血小板减少,经常合并纤溶亢进状态^[121]。严重创伤出血可导致血小板减少,同时由于蛋白C大量释放抑制纤溶酶原激活物抑制

剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)活性,导致组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)活性相对增强形成纤溶亢进,此时需要进行抗纤溶治疗。治疗方案为严重创伤发生后如有大出血倾向,应尽早使用氨甲环酸1g静脉注射,维持10min,随后8h内1g静脉滴注^[122-123]。VWD患者伴有血小板减少时如出现口腔黏膜出血或月经出血过多,也可以采用抗纤溶治疗作为辅助治疗措施^[124-125]。

推荐意见18 去氨加压素能改善接受抗血小板药物治疗患者的血小板功能。

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,目前是治疗VWD出血的首选药物^[126-128]。已有临床研究显示DDAVP能够改善尿毒症患者手术后血小板功能并缩短出血时间^[129],改善接受阿司匹林和(或)氯吡格雷治疗患者的血小板聚集功能^[130-132],减少接受阿司匹林治疗的心脏外科患者的术后出血^[133-134],且罕有心脑血管血栓并发症^[135]。当正在服用抗血小板药物的患者发生颅内出血时,或VWD患者遭遇创伤时,均可使用DDAVP 0.4 μg/kg泵注超过30min^[136-137]。

推荐意见19 糖皮质激素能减少血小板破坏,可用于治疗免疫性血小板减少。

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,是ITP的一线治疗药物,也是TTP、CAPS等疾病的主要治疗手段^[138-140]。

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。使用糖皮质激素治疗ITP通常推荐口服给药,可使用泼尼松1mg/(kg·d),稳定后剂量逐渐减少到5~10mg/d维持3~6个月。如减量过程中,血小板降低则以最小维持量持续治疗。泼尼松治疗4周后无反应,应迅速减量至停用。也可以选择地塞米松口服40mg/d,持续4d,无效者2周后重复1次^[90,141]。

针对TTP已证明大剂量糖皮质激素[甲基强的松龙10mg/(kg·d)]疗效优于低剂量[甲基强的松龙1mg/(kg·d)]。因此,治疗TTP时推荐在血浆置换后立即给与甲基强的松龙1g/d(静脉滴注维持2h以上),并维持3d^[142]。激素减量方案尚无循证医学证据,通常根据复查的血小板计数和ADAMTS13水平决定。无特殊情况可过渡为泼尼松[1mg/(kg·d)],缓解后减量^[143]。地塞米松40mg/d持续4d这一方案可用于治疗复发性或难治性ITP,也可作为一线治疗的替代方案^[144]。大剂量地塞米松可能提高血小板计数耗时更短,但总体疗效是否优于甲基强的松龙尚无定论^[145]。尽管缺乏循证依据,大剂量糖皮质激素同样被推荐用于CAPS的治疗^[146]。脓毒症休克患者常合并血小板减少,如经过充分液体复苏和血管活性药物治疗仍不能维持血流动力学稳定时,可使用静脉注射氢化可的松200mg/d^[147]。

推荐意见20 人丙种球蛋白和单克隆抗体药物是免疫性血小板减少的主要治疗药物。

人丙种球蛋白于1981年就被作为ITP的一线治疗手段,对70%~80%的ITP有效。丙种球蛋白可竞争性抑制抗原呈递细胞与T细胞结合,阻断活化的Fcγ受体(FcγRs),上调抑制性受体FcγRIIb,抑制补体级联反应,中和病理性自身抗体和致病性细胞因子,发挥调节免疫平衡的作用^[148]。人丙种球蛋白常用剂量可选择400mg/(kg·d),连续5d;或者1g/(kg·d),使用1~2d。人丙种球蛋白治疗ITP反应时间优于糖皮质激素,通常为24~48h,故常用于ITP合并大出血时、ITP需紧急侵入性手术准备时和难治性ITP^[149]。

人丙种球蛋白与血浆置换的联合治疗被认为是治疗难治性TTP和CAPS的有力措施^[150-151]。DITP或PTP出现血小板严重减少(血小板计数 $<5 \times 10^9/L$)或发生危及生命的出血,也可以使用人丙种球蛋白治疗^[152]。对常规抗凝治疗疗效不明显的HIT,大剂量丙种球蛋白治疗可能有效^[147,153-154]。但是,人丙种球蛋白目前并不被推荐用于治疗脓毒症休克伴发的血小板减少^[155]。

利妥昔单抗(Rituximab)是一种人鼠嵌合的抗CD20单克隆抗体,能够清除血液、淋巴结和骨髓中的B淋巴细胞。标准剂量为375mg/m²,每周1次,共4次。亦可采用利妥昔单抗100mg每周1次,共4次,同样有效,但起效时间略长^[90]。利妥昔单抗可用于重症或复发性TTP的一线治疗和ITP的二线治疗。卡普赛珠单抗(caplacizumab)是一种强效选择性双价抗vWF纳米抗体,已在欧洲被批准用于获得性TTP的治疗。它能阻断超大vWF多聚体(ULvWF)与血小板的相互作用,可作为重症TTP的一线治疗^[143]。

推荐意见21 常规治疗无效的免疫性血小板减少可选择免疫抑制剂治疗。

针对大多数免疫相关血小板减少,免疫抑制剂可作为二线治疗用于治疗常规治疗无效的APS、AIHA、ITP、TTP^[29,90,143,156]。对于以三系细胞减少为主要表现的免疫性疾病,免疫抑制剂也可作为一线治疗方案,比如HLH^[157]。常用的免疫抑制剂包括长春新碱(VCR)、环孢素A、环磷酰胺、氯喹、硫唑嘌呤、雷公藤总甙、达那唑等。因为免疫抑制剂副作用大,目前多在常规治疗无效时采用,治疗方案也需个体化制定。与糖皮质激素联合使用可减少糖皮质激素的用量。

4.2 替代治疗

推荐意见22 血小板减少导致出血风险增加或已经出血时可进行血小板输注。

我国临床实践中血小板制剂常见有3种。来源于200 ml全血中分离制备的血小板为1单位浓缩血小板。其浓度及纯度高,含量 $\geq 2.0 \times 10^{10}$ 个,一般须多袋联合使用。两袋及两袋以上的浓缩血小板汇集在同一血袋内的血小板制剂为混合浓缩血小板,血小板含量 $\geq 2.0 \times 10^{10}$ ×混合单位数。采用血细胞分离机从单个献血者循环血液中采集得到的血小板为单采血小板,也叫机采血小板。其纯度高,1个单位单采血小板含量 $\geq 2.5 \times 10^{11}$ 个,与浓缩血小板相比,可降低同种免疫反应的发生率^[158]。

输注血小板适用于防止和治疗血小板减少或血小板功能缺损患者的出血,通常分为两种类型:预防性输注(血小板低或功能障碍,但无出血)和治疗性输注(血小板数低或功能障碍,有出血表现)^[159]。如果不发生致命性出血,PTP、TTP、HUS和HIT患者禁止预防性输注血小板^[33]。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、即将接受的侵入性治疗等情况进行评估^[160]。

若病情稳定的非出血患者推荐 $PLT \leq 10 \times 10^9/L$ 时进行输注;若病情不稳定(如伴有发热或感染等)的非出血患者,推荐 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 时进行输注。对于侵入性操作和手术预防性输注阈值,中心静脉导管置入患者, $PLT < 20 \times 10^9/L$ 时进行输注。正在进行ECLS治疗、择期诊断性腰椎穿刺和非神经轴索手术的患者, $PLT < 50 \times 10^9/L$ 时进行输注。拟行椎管内麻醉的患者, $PLT \leq 80 \times 10^9/L$ 时开始输注。拟行神经外科或眼科手术的患者, $\leq 100 \times 10^9/L$ 时进行输注。活动性出血,应维持血小板计数 $50 \times 10^9/L$ 。心胸外科手术患者凝血指标异常,并伴随大量微血管出血, $PLT < 100 \times 10^9/L$ 时开始输注^[158]。

血小板输注剂量遵循个体化输血原则,根据患者体重、脾功、其他消耗因素综合考虑,一般一次输注1个单采剂量或相当剂量浓缩血小板,致命的严重出血可以 ≥ 2 个单采剂量。输注后根据效果评估及时调整,以达到预期效果的最低剂量输注及维持为原则。输注一个单位血小板,理论上成人(70 kg)可升高 $4 \times 10^9 \sim 8 \times 10^9/L$ 血小板。

正在接受抗血小板治疗的患者因出血导致血小板减少后,其死亡率、出血量和手术率都明显上升^[161-162]。接受抗血小板治疗的患者发生血小板功能障碍,其预后与接受的抗血小板药物有关。已有研究显示正在接受阿司匹林治疗的患者发生严重创伤甚至脑外伤时,死亡率不会增加但输血量明显增加^[163]。正在接受氯吡格雷治疗的患者发生严重创伤,其死亡率会明显增高^[164-165]。因此,接受抗血小板药物治疗的患者如果出现持续出血并发生血小板功能障碍甚至血小板减少,建议输注血小板^[166]。接受抗血小板药物治疗的患者如果因为脑出血要接受手术治疗,建议输注血小板^[167]。但对于接受抗血小板药物治疗的患者虽然发生脑出血但不需要手术治疗,无须输注血小板^[168-169]。应用血小板计数作为血小板输注的启动指征并未显示能改善危重患者的预后^[170-171]。针对重症血小板减少患者应用血小板功能指标指导血小板输注对危重患者的结局可能有益^[172-174]。

推荐意见23 输血时应首选ABO/RhD相容性血小板。

血小板输注时ABO血型的选择:血小板输注应首选ABO同型;如出血危及生命且无同型血小板时,可考虑ABO不同型的输注,即次选相容性输注^[175]。输注ABO次要不相容血小板(献血者血浆含有针对受血者红细胞及血小板ABH抗原的抗体)和ABO主要不相容(受血者血浆中含有针对献血者红细胞及血小板ABH抗原的抗体)可能存在溶血反应的风险。通常成人患者能够稀释或中和输入血浆中的不相容抗体,绝大多数表现为直接抗球蛋白试验阳性,而无溶血表现^[176]。国外学者研究发现ABO不相容性对输注效果并无显著影响,因此,有学者建议对无须长期输血小板的患者,尤其是手术患者,可以不考虑ABO不相容性对血小板输注效果的影响^[177]。

血小板输注时RhD血型的选择:D抗原是Rh血型系统中免疫原性最强的抗原。根据红细胞是否存在D抗原,可将Rh血型分为“Rh阳性”和“Rh阴性”两类。尽管血小板表面无D抗原,但血小板制品中含有一定量的红细胞(1个治疗量单采血小板中含有红细胞不到1 ml,浓缩血小板红细胞含量更多一些),仍可使患者致敏,从而给RhD阴性患者以后的输血安全或女性患者以后的妊娠带来新生儿溶血病风险。因此RhD阴性患者尽可能输RhD阴性血小板,但在紧急情况下,可输RhD不相容血小板^[175]。若RhD阳性血小板输注给可能怀孕的RhD阴性妇女,推荐使用抗D抗体^[159]。

推荐意见24 血小板输注后应进行输注效率评价。

血小板输注无效(platelet refractoriness, PTR)是指患者在连续2次接受足够剂量的血小板输注后,血小板计数未见明显增高甚至反而下降,临床出血表现无改善^[178]。PTR的原因可分为非免疫性和免疫性因素

两种。非免疫性因素常见于创伤性凝血病、脾大、DIC等疾病和输注不当引起的血小板过度消耗。输注血小板时需注意：输注前要轻摇血袋混匀，以患者可耐受的最快速度输入；未能及时输注的血小板不能放冰箱，可在室温短暂放置，最好置于血小板震荡箱保存。同种免疫性PTR是免疫性因素最常见的疾病，是指因骨髓功能丧失引起血小板减少的患者在无明显非免疫因素的情况下，连续2次输注ABO完全相合的血小板，其血小板计数在10 min到1 h内的增加量 $<5 \times 10^9/L$ ^[179]。同种免疫性PTR产生的机制是反复输注血小板的患者体内产生血小板抗体，可与再次输入的血小板发生免疫反应，破坏输入的血小板，导致血小板输注无效^[180]。A、B抗原、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)抗体和人类血小板特异性抗原(human platelet antigen, HPA)都是产生免疫性PTR最常见的原因，因此，PTR患者应尽量输注ABO、HLA或HPA相合的血小板^[181-182]。

4.3 血浆置换

推荐意见25 血浆置换可清除异常免疫抗体，减少血小板破坏。

血浆置换对异常免疫抗体引起的血小板破坏疗效好，推荐用于TTP、CAPS、难治性ITP、不典型HUS、HELLP综合征、PSP等疾病的治疗。由志贺毒素介导但无中枢神经系统症状的经典型HUS和肺炎链球菌介导的HUS不建议进行血浆置换^[183-184]。

血浆置换可分为常规治疗和强化治疗。以TTP为例，常规治疗推荐按照每次(40~60) ml/kg体重血浆置换量，每日不超过2次，直至患者症状缓解、LDH正常、血小板计数升高或正常^[185]。如经过每日血浆置换治疗7 d后LDH仍然升高或血小板持续减少，则为难治性TTP，须进行强化血浆置换疗法(每日2次)并联合糖皮质激素或免疫抑制剂治疗^[143,186-187]。

正在接受ECMO治疗的患者在肝素抗凝时出现HIT，或已有明显血栓形成、需要快速清除大量抗PF4-肝素结合抗体时，也可以进行血浆置换治疗^[188-189]。已有多项研究显示，血浆置换对HIT治疗有效^[190]。

脓毒症休克时血小板减少的发生率可超过50%，死亡风险显著升高^[191-192]。已有研究证实，脓毒症休克尤其是需要使用大剂量血管活性药物维持血流动力学的患者早期进行血浆置换，可以减少血管活性药物剂量，清除炎症因子，减轻毛细血管渗漏和血小板的消耗^[193-195]。

4.4 手术治疗

推荐意见26 应严格谨慎应用脾切除术治疗血小板减少。

脾切除术可去除产生自身抗体和血小板与红细胞破坏的主要场所，可用于常规治疗无效的免疫抗体机制介导的血小板减少，如难治性ITP、TTP和AIHA的治疗^[90,143,196]。脾切除手术的时机选择常为：规范使用激素治疗无效且病程大于6个月；激素治疗有效但需大剂量激素维持；具有使用糖皮质激素禁忌症^[90]。手术治疗的主要并发症是出血和继发感染。采用腹腔镜微创手术是减少并发症的有效方法^[197]。

5 预 防

推荐意见27 进行ECLS时需要积极控制导致血小板减少的影响因素。

ECLS是指体内脏器功能障碍危及生命时，在体外使用设备部分或完全替代脏器功能以维持患者生命。广义的ECLS包括支持心肺功能的ECMO、支持肾功能的RRT和支持肝功能的ALSS等^[198]。

ECLS时血液需要经过体外循环管路，血液与管路材料接触可激活外源性凝血途径启动凝血，造成血小板和凝血因子的额外损耗^[199]。预防管路凝血的抗凝药物也会影响患者的凝血状态，增加出血导致血小板减少的风险或者诱发HIT^[200]。Guru等^[201]报道拟行CRRT治疗的危重患者有65%存在血小板减少，在CRRT治疗过程中又有20%的患者发生血小板减少。使用肝素抗凝进行CRRT的患者比仅用肝素抗凝治疗但未行CRRT的患者的血小板下降更明显，多数应用“4T评分”都提示达到HIT诊断要求，但实际上抗体明显阳性的比率不高^[202]。Choi^[203]报道接受ECMO治疗的患者发生血小板减少的比率高达83%，VA-ECMO比VV-ECMO更容易出现血小板减少，其原因与膜氧合器引起vWF聚集形成血栓导致血小板消耗有关^[204]。ECMO治疗持续时间与血小板减少无明显相关^[205]。ECMO治疗时HIT发生率可达20%左右。多数患者接受ECMO治疗时的PF4抗体可显示阳性。当ECMO管路频繁出现异常、血小板进行性下降，PF4特异性IgG抗体呈现高水平时需考虑HIT诊断^[206]。因此，进行ECLS时需要全面评估患者的凝血功能，恰当选择抗凝方案，尽量控制导致血小板减少的影响因素。如在ECLS治疗过程中出现血小板减少，应积极寻找血小板减少的原因，必要时可停止抗凝治疗^[207-208]。

编写组成员:

顾问: 林洪远、宋青、王成彬

编委会成员(按拼音排序): 崔云亮、范晨芳、高燕、康红军、李锋、李福祥、李维勤、刘树元、林兆奋、马林浩、宁波、潘志国、宋景春、宋振举、童智慧、吴俊、王岗、王小中、文爱清、熊晓然、杨理坤、杨荣利、张伟、张西京、周飞虎、周新、朱峰、朱宏泉

秘书: 林青伟、钟林翠、曾庆波、邓星平

【参考文献】

- [1] Hui P, Cook DJ, Lim W, *et al*. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review[J]. *Chest*, 2011, 139(2): 271-278.
- [2] Williamson DR, Lesur O, T'etrault JP, *et al*. Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes[J]. *Can J Anaesth*, 2013, 60(7): 641-651.
- [3] Williamson DR, Albert M, Heels-Ansdell D, *et al*. Thrombo-cytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes[J]. *Chest*, 2013, 144(4): 1207-1215.
- [4] Lauzier F, Arnold DM, Rabbat C, *et al*. Risk factors and impact of major bleeding in critically ill patients receiving heparin thromboprophylaxis[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(12): 2135-2143.
- [5] Strauss R, Wehler M, Mehler K, *et al*. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(8): 1765-1771.
- [6] Ministry of Health of the People's Republic of China. Reference interval for blood cell analysis: WS/T405-2012[S]. Beijing: 2012. [中华人民共和国卫生部. 血细胞分析参考区间: WS/T 405-2012[S]. 北京: 2012.]
- [7] Thiele T, Selleng K, Selleng S, *et al*. Thrombocytopenia in the intensive care unit diagnostic approach and management[J]. *Semin Hematol*, 2013, 50(3): 239-250.
- [8] Ma J, Qin SK, Hou M, *et al*. Expert consensus on the clinical application of recombinant human interleukin-11 in the treatment of thrombocytopenia in China (2018)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 23(3): 260-266. [马军, 秦叔逵, 候明, 等. 重组人白介素-11治疗血小板减少症临床应用中国专家共识(2018年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(3): 260-266.]
- [9] Lippi G, Plebani M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(8): 1281-1285.
- [10] Dumont P, Goussot V, David A, *et al*. Identification and validation of a factor of commutability between platelet counts performed on EDTA and citrate[J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2017, 75(1): 61-66.
- [11] Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit patient[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010, 2010: 135-143.
- [12] Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients?[J]. *Br J Haematol*, 2017, 177(1): 27-38.
- [13] Brown RS Jr. Current management of thrombocytopenia in chronic liver disease[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2019, 15(3): 155-157.
- [14] Thiollere F, Serre-Sapin AF, Reignier J, *et al*. Epidemiology and outcome of thrombocytopenic patients in the Intensive Care Unit: results of a prospective multicenter study[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(8): 1460-1468.
- [15] Antier N, Quenot JP, Doise JM, *et al*. Mechanisms and etiologies of thrombocytopenia in the intensive care unit: impact of extensive investigations[J]. *Ann Intensive Care*, 2014, 4: 24.
- [16] 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]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(1): 30-36.
- [17] Nijsten MW, ten Duis HJ, Zijlstra JG, *et al*. Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome[J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(12): 3843-3846.
- [18] Kaushansky K. Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009, 147-152.
- [19] Stansbury LG, Hess AS, Thompson K, *et al*. The clinical significance of platelet counts in the first 24 hours after severe injury[J]. *Transfusion*, 2013, 53(4): 783-789.
- [20] Venkata C, Kashyap R, Farmer JC, *et al*. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome[J]. *J Intensive Care*, 2013, 1(1): 9.
- [21] Crowther MA, Cook DJ, Albert M, *et al*. The 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia in medical-surgical Intensive Care Unit patients[J]. *J Crit Care*, 2010, 25(2): 287-293.
- [22] Strauss R, Wehler M, Mehler K, *et al*. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(8): 1765-1771.
- [23] Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, *et al*. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection[J]. *Heart Lung*, 2010, 39(1): 21-26.
- [24] Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A, *et al*. Time course of platelet counts in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(4): 753-756.
- [25] Moreau D, Timsit JF, Vesin A, *et al*. Platelet count decline: an early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays[J]. *Chest*, 2007, 131(6): 1735-1741.
- [26] Lee EJ, Lee AI. Thrombocytopenia[J]. *Prim Care*, 2016, 43(4): S43-S57.

- [27] Greenberg EM, Kaled ES. Thrombocytopenia[J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2013, 25(4): 427-434.
- [28] Shi ZH, Ding HJ. Etiology and diagnosis and treatment strategy of pregnancy with thrombocytopenia[J]. J Pract Obstet Gynecol, 2016, 32(09): 649-652. [石中华, 丁虹娟. 妊娠合并血小板减少的病因及诊疗策略[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(9): 649-652.]
- [29] Limper M, de Leeuw K, Lely AT, *et al.* Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper[J]. Neth J Med, 2019, 77(3): 98-108.
- [30] Levi M, Scully M, Singer M. The role of ADAMTS-13 in the coagulopathy of sepsis[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(4): 646-651.
- [31] Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology[J]. Br J Haematol, 2014, 167(4): 453-465.
- [32] Thrombus Prevention and Treatment Committee of Cardiovascular Physicians Branch of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Medical Journal. Expert consensus on heparin induced thrombocytopenia in China (2017)[J]. Chin Med J, 2018, 98(6): 408-417. [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.]
- [33] Van der Linden T, Souweine B, Dupic L, *et al.* Management of thrombocytopenia in the ICU (pregnancy excluded)[J]. Ann Intensive Care, 2012, 2(1): 42.
- [34] Chinese Expert Federation of Hemophagocytic Syndrome, Hematology Group of Pediatric Branch of Chinese Medical Association. Consensus of Chinese experts on diagnosis and treatment of hemophagocytic syndrome[J]. Chine Med J, 2018, (2): 91-95. [噬血细胞综合征中国专家联盟, 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, (2): 91-95.]
- [35] Moreno A, Menke D. Assessment of platelet numbers and morphology in the peripheral blood smear[J]. Clin Lab Med, 2002, 22(1): 193-213, vii.
- [36] de Silva NL, Sivayoganathan S, Sivashangar A, *et al.* Can findings on peripheral blood smear differentiate leptospirosis from other infections? A preliminary comparative study[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2018, 112(2): 94-96.
- [37] Afkhami M, Vergara-Lluri M, Brynes RK, *et al.* Peripheral blood smears, bone marrow aspiration, trephine and clot biopsies: methods and protocols[J]. Methods Mol Biol, 2014, 1180: 257-269.
- [38] Wongrakpanich S, Salahuddin M, Mittar P. An abnormal peripheral blood smear and altered mental status[J]. Cleve Clin J Med, 2016, 83(9): 643-644.
- [39] Iba T, Levy JH, Wada H, *et al.* Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH[J]. J Thromb Haemost, 2019, 17(2): 415-419.
- [40] Iba T, Umemura Y, Watanabe E, *et al.* Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy[J]. Acute Med Surg, 2019, 6(3): 223-232.
- [41] Scully M, Cataland S, Coppo P, *et al.* Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies[J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(2): 312-322.
- [42] Thomas W, Cutler JA, Moore GW, *et al.* The utility of a fast turnaround ADAMTS13 activity in the diagnosis and exclusion of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Br J Haematol, 2019, 184(6): 1026-1032.
- [43] Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, *et al.* Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure[J]. Blood, 2006, 107(2): 528-534.
- [44] Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, *et al.* Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome[J]. Chest, 2017, 152(2): 424-434.
- [45] Mendonca R, Silveira AA, Conran N. Red cell DAMPs and inflammation[J]. Inflamm Res, 2016, 65(9): 665-678.
- [46] Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(2): 231-241.
- [47] Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation[J]. Nat Rev Nephrol, 2012, 8(11): 622-633.
- [48] Hulstein JJ, van Runnard Heimel PJ, Franx A, *et al.* Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(12): 2569-2575.
- [49] Hunt BJ, Thomas-Dewing RR, Bramham K, *et al.* Preventing maternal deaths due to acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(1): 347-350.
- [50] Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia[J]. Thromb Haemost, 2016, 116(5): 813-822.
- [51] Warkentin TE, Greinacher A, Gruel Y, *et al.* Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia: a conceptual framework and implications for diagnosis[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(12): 2498-2500.
- [52] Cuker A, Arepally GM, Chong BH, *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2018, 2(22): 3360-3392.
- [53] Iba T, Watanabe E, Umemura Y, *et al.* Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses[J]. J Intensive Care, 2019, 7: 32.
- [54] Warkentin TE. Ischemic limb gangrene with pulses[J]. N Engl J Med, 2015, 373(7): 642-655.
- [55] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome[J]. N Engl J Med, 2018, 378(21): 2010-2021.
- [56] Shruti Chaturvedi, Keith R McCrae. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome[J]. Blood Rev, 2017, 31(6): 406-417.
- [57] Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ

- Program, 2016, 2016(1): 208-216.
- [58] Ranucci M, Baryshnikova E For The Surgical And Clinical Outcome Research Score Group. The interaction between preoperative platelet count and function and its relationship with postoperative bleeding in cardiac surgery[J]. *Platelets*, 2017, 28(8): 794-798.
 - [59] Björklund E, Hansson EC, Romlin BS, *et al*. Postoperative platelet function is associated with severe bleeding in ticagrelor-treated patients[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 28(5): 709-715.
 - [60] Khalaf Adeli E, Mostafa Alavi S, Alizadeh-Ghavidel A, *et al*. Perioperative changes in platelet count and function in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2017, 31: 37.
 - [61] McEwen BJ. The influence of herbal medicine on platelet function and coagulation: a narrative review[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41(3): 300-314.
 - [62] Lundahl TH, Petersson J, Fagerberg IH, *et al*. Impaired platelet function correlates with multi-organ dysfunction. A study of patients with sepsis[J]. *Platelets*, 1998, 9(3-4): 223-225.
 - [63] Yaguchi A, Lobo FL, Vincent JL, *et al*. Platelet function in sepsis[J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(12): 2096-2102.
 - [64] Zhong LC, Song JC, Zeng QB, *et al*. Coagulation dysfunction in different phases of bloodstream infection-induced sepsis: A clinical study[J]. *J Med Postgrad*, 2019, 32(1): 43-47. [钟林翠, 宋景春, 曾庆波, 等. 血流感染相关脓毒症不同时相凝血功能紊乱的临床特征[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(01): 43-47.]
 - [65] Wohlaer MV, Moore EE, Thomas S, *et al*. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma[J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 214(5): 739-746.
 - [66] Zeng QB, Song JC, Yang Y, *et al*. The clinical value of platelet function changes in trauma patients for prognosis judgment[J]. *J Med Postgrad*, 2019, 32(8): 845-849. [曾庆波, 宋景春, 杨洋, 等. 创伤患者血小板功能障碍对预后判断的临床价值[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(8): 845-849.]
 - [67] Davis PK, Musunuru H, Walsh M, *et al*. Platelet dysfunction is an early marker for traumatic brain injury-induced coagulopathy[J]. *Neurocrit Care*, 2013, 18(2): 201-208.
 - [68] Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(14): 963-981.
 - [69] Joseph B, Pandit V, Sadoun M, *et al*. A prospective evaluation of platelet function in patients on antiplatelet therapy with traumatic intracranial hemorrhage[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 75(6): 990-994.
 - [70] Just Vinholt P, Højrup Knudsen G, Sperling S, *et al*. Platelet function tests predict bleeding in patients with acute myeloid leukemia and thrombocytopenia[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(8): 891-901.
 - [71] Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017, 2017(1): 660-666.
 - [72] Israels SJ. Laboratory testing for platelet function disorders[J]. *Int J Lab Hematol*, 2015, 37(Suppl 1): 18-24.
 - [73] Vinholt PJ, Hvas AM, Nybo M. An overview of platelet indices and methods for evaluating platelet function in thrombocytopenic patients[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 92(5): 367-376.
 - [74] Wan P, Yu M, Qian M, *et al*. Sonoclot coagulation analysis: a useful tool to predict mortality in overt disseminated intravascular coagulation[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(1): 77-83.
 - [75] Konkle BA. Acquired disorders of platelet function[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011: 391-396.
 - [76] Whiting P, Ai 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 Technol Assess*, 2015, 19(58): 1-228, v-vi.
 - [77] Bhardwaj V, Malhotra P, Hasija S, *et al*. Coagulopathies in cyanotic cardiac patients: An analysis with three point - of - care testing devices (Thromboelastography, rotational thromboelastometry, and sonoclot analyzer)[J]. *Ann Card Anaesth*, 2017, 20(2): 212-218.
 - [78] Liu HQ, Zeng QB, Song JC, *et al*. A comparative study of thromboelastography and Centurycloot coagulation analyzer in monitoring coagulation function in Intensive Care Patients [J]. *Clin J Med Off*, 2019, 47(4): 387-389. [刘慧强, 曾庆波, 宋景春, 等. 血栓弹力图与Centurycloot凝血仪监测重症患者凝血功能比较研究[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(4): 387-389.]
 - [79] Skipper MT, Rubak P, Stentoft J, *et al*. Evaluation of platelet function in thrombocytopenia[J]. *Platelets*, 2018, 29(3): 270-276.
 - [80] Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018, 2018(1): 576-583.
 - [81] Larkin CM, Santos-Martinez MJ, Ryan T, *et al*. Sepsis-associated thrombocytopenia[J]. *Thromb Res*, 2016, 141: 11-16.
 - [82] Lawson JW, Kitchens CS. Surgery and hemostasis[J]. *Curr Opin Hematol*, 2015, 22(5): 420-427.
 - [83] Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, *et al*. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Br J Haematol*, 2019. doi: 10.1111/bjh.16161.
 - [84] Koeltz A, Gendron N, Ajzenberg N, *et al*. How to Manage Thrombocytopenia with ECLS: A Proposal of Clinical Reasoning Tools[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2018, 50(4): 256-259.
 - [85] Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, *et al*. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders[J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(4): 496-513.
 - [86] Corcoran TB, O'Neill MA, Webb SA, *et al*. Prevalence of vitamin deficiencies on admission: relationship to hospital mortality in critically ill patients[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2009, 37(2): 254-260.
 - [87] Kamel AY, Dave NJ, Zhao VM, *et al*. Micronutrient Alterations During Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Adults: A retrospective study[J]. *Nutr Clin Pract*, 2018, 33(3): 439-446.
 - [88] Rodeghiero F, Carli G. Beyond immune thrombocytopenia: the evolving role of thrombopoietin receptor agonists[J]. *Ann Hematol*, 2017,

- 96(9): 1421-1434.
- [89] Al-Samkari H, Kuter DJ. Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia[J]. *Ther Adv Hematol*, 2019, 10: 2040620719841735.
- [90] Thrombosis and Hemostasis Group, Hematology Society, Chinese Medical Association. Consensus of Chinese experts on diagnosis and treatment of adult primary immune thrombocytopenia (version 2016)[J]. *Chin J Hematol*, 2016, 37(2): 89-93. [中华医学会血液学分会止血与血栓学组.成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2): 89-93.]
- [91] Dahal S, Upadhyay S, Banjade R, *et al.* Thrombocytopenia in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2017, 9(1): e2017019.
- [92] Maan R, de Kneegt RJ, Veldt BJ. Management of thrombocytopenia in chronic liver disease: focus on pharmacotherapeutic strategies[J]. *Drugs*, 2015, 75(17): 1981-1992.
- [93] Wu Q, Ren J, Wu X, *et al.* Recombinant human thrombopoietin improves platelet counts and reduces platelet transfusion possibility among patients with severe sepsis and thrombocytopenia: a prospective study[J]. *J Crit Care*, 2014, 29(3): 362-366.
- [94] Cuccurullo A, Greco E, Lupia E, *et al.* Blockade of thrombopoietin reduces organ damage in experimental endotoxemia and polymicrobial sepsis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151088.
- [95] Schwertschlag US, Trepicchio WL, Dykstra KH, *et al.* Hematopoietic, immunomodulatory and epithelial effects of interleukin-11[J]. *Leukemia*, 1999, 13(9): 1307-1315.
- [96] Dorner AJ, Goldman SJ, Keith JC Jr. Interleukin-11[J]. *Bio Drugs*, 1997, 8(6): 418-429.
- [97] Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents[J]. *Semin Hematol*, 2009, 46(1 Suppl 2): S26-S32.
- [98] Wu X, Wang L, Sun L, *et al.* Analysis of clinical effects and mechanism of recombinant human interleukin-11 with glucocorticoids for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(2): 519-522.
- [99] Fontana V, Dudkiewicz P, Jy W, *et al.* Interleukin-11 for treatment of hepatitis C-associated ITP[J]. *Acta Haematol*, 2008, 119(2): 126-132.
- [100] Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug therapy: a review[J]. *West J Emerg Med*, 2015, 16(1): 11-17.
- [101] Linnemann B. Antiphospholipid syndrome - an update[J]. *Vasa*, 2018, 47(6): 451-464.
- [102] Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2018, 92: 1-11.
- [103] Fathi M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Identification and treatment pathways[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2018, 2018(2): 15.
- [104] Skelley JW, Kyle JA, Roberts RA. Novel oral anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 42(2): 172-178.
- [105] Li X, Ma X. The role of heparin in sepsis: much more than just an anticoagulant[J]. *Br J Haematol*, 2017, 179(3): 389-398.
- [106] Meziani F, Gando S, Vincent JL. Should all patients with sepsis receive anticoagulation? Yes[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 452-454.
- [107] Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, *et al.* The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and meta analysis[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(3): 511-518.
- [108] Iba T, Levy JH, Raj A, *et al.* Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(5). pii: E728. doi: 10.3390/jcm8050728.
- [109] Scully M, Levi M. How we manage haemostasis during sepsis[J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(2): 209-218.
- [110] Abraham E, Reinhart K, Opal S, *et al.* Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(2): 238-247.
- [111] Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, *et al.* Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy: The SCARLET randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(20): 1993-2002.
- [112] Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, *et al.* Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22): 2055-2064.
- [113] Liu SY, song JC, Mao HD, *et al.* Expert consensus on diagnosis and treatment of heat radiation diseases in China[J]. *Med J Chin PLA*, 2019, 44(3): 181-196. [刘树元, 宋景春, 毛汉丁, 等. 中国热射病诊断与治疗专家共识[J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(3): 181-196.]
- [114] Lim HY, Leung P, Manitta V, *et al.* A comparison of global coagulation assays between normal controls and patients with thrombocytopenia[J]. *Int J Lab Hematol*, 2019, 41(2): 184-191.
- [115] Karhausen JA, Smeltz AM, Akushevich I, *et al.* Platelet counts and postoperative stroke after coronary artery bypass grafting surgery[J]. *Anesth Analg*, 2017, 125(4): 1129-1139.
- [116] Myles PS, Smith JA, Forbes A, *et al.* Stopping vs. continuing aspirin before coronary artery surgery[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(8): 728-737.
- [117] Saw J, Wong GC, Mayo J, *et al.* Ticagrelor and aspirin for the prevention of cardiovascular events after coronary artery bypass graft surgery[J]. *Heart*, 2016, 102(10): 763-769.
- [118] Raso Vazquez AO, Kertai MD, Fontes ML. Postoperative thrombocytopenia: why you should consider antiplatelet therapy?[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(1): 61-66.
- [119] McCarthy CP, Steg G, Bhatt DL. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(47): 3488-3492.
- [120] Morici N, Cantoni S, Vallerio P, *et al.* Antiplatelet and anticoagulation treatment in patients with thrombocytopenia[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(9): 1354-1365.
- [121] Franchini M, Mannucci PM. Primary hyperfibrinolysis: Facts and fancies[J]. *Thromb Res*, 2018, 166: 71-75.

- [122] Roberts I. Tranexamic acid in trauma: how should we use it[J]? *J Thromb Haemost*, 2015, 13(Suppl 1): S195-S199.
- [123] Khan M, Jehan F, Bulger EM, *et al*. Severely injured trauma patients with admission hyperfibrinolysis: Is there a role of tranexamic acid? Findings from the PROPPR trial[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 85(5): 851-857.
- [124] 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): e423-e426.
- [125] Mohri H. High dose of tranexamic acid for treatment of severe menorrhagia in patients with von Willebrand disease[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2002, 14(3): 255-257.
- [126] Gordz S, Mrowietz C, Pindur G, *et al*. Effect of desmopressin (DDAVP) on platelet membrane glycoprotein expression in patients with von Willebrand's disease[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2005, 32(2): 83-87.
- [127] Calmer S, Ferkau A, Larmann J, *et al*. Desmopressin (DDAVP) improves recruitment of activated platelets to collagen but simultaneously increases platelet endothelial interactions *in vitro*[J]. *Platelets*, 2014, 25(1): 8-15.
- [128] Leissinger C, Carcao M, Gill JC, *et al*. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients bleeding disorders[J]. *Haemophilia*, 2014, 20(2): 158-167.
- [129] Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, *et al*. Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia[J]. *N Engl J Med*, 1983, 308(1): 8-12.
- [130] Teng R, Mitchell PD, Butler K. The effect of desmopressin on bleeding time and platelet aggregation in healthy volunteers administered ticagrelor[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2014, 39(2): 186-191.
- [131] Flordal PA, Sahlin S. Use of desmopressin to prevent bleeding complications in patients treated with aspirin[J]. *Br J Surg*, 1993, 80(6): 723-724.
- [132] Keyl C, Kmita E, Kueri S, *et al*. Effects of aspirin and desmopressin on platelet reactivity in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(1): 113-121.
- [133] Wademan BH, Galvin SD. Desmopressin for reducing postoperative blood loss and transfusion requirements following cardiac surgery in adults[J]. *Interact CardioVasc Thorac Surg*, 2014, 18(3): 360-370.
- [134] Jin L, Ji HW. Effect of desmopressin on platelet aggregation and blood loss in patients undergoing valvular heart surgery[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(5): 644-647.
- [135] Van Herzeele C, De Bruyne P, Evans J, *et al*. Safety profile of desmopressin tablet for enuresis in a prospective study[J]. *Adv Ther*, 2014, 31(12): 1306-1316.
- [136] Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease[J]. *J Emerg Med*, 2010, 39(2): 158-165.
- [137] Mauz-Körholz C, Budde U, Kruck H, *et al*. Management of severe chronic thrombocytopenia in von Willebrand's disease type 2B[J]. *Arch Dis Child*, 1998, 78(3): 257-260.
- [138] Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2013, 27(3): 495-520.
- [139] Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, *et al*. Thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17020.
- [140] Cervera R, Rodriguez-Pinto I, Colafrancesco S, *et al*. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(7): 699-707.
- [141] Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2017, 129(21): 2829-2835.
- [142] Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, *et al*. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study[J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(6): 591-596.
- [143] Azoulay E, Bauer PR, Mariotte E, *et al*. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(11): 1518-1539.
- [144] Stasi R, Brunetti M, Pagano A, *et al*. Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2000, 26(6): 582-586.
- [145] Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, *et al*. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(10): e489-e496.
- [146] Kuemmerle-Deschner JB. CAPS-pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease[J]. *Semin Immunopathol*, 2015, 37(4): 377-385.
- [147] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, *et al*. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 304-377.
- [148] Witkowski M, Witkowska M, Robak T. Autoimmune thrombocytopenia: Current treatment options in adults with a focus on novel drugs[J]. *Eur J Haematol*, 2019, 103(6): 531-541.
- [149] Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4-5): 577-583.
- [150] Anderson D, Ali K, Blanchette V, *et al*. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions[J]. *Transfus Med Rev*, 2007, 21(2 Suppl 1): S9-S56.
- [151] Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2016, 28(3): 218-227.
- [152] George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009: 153-158.
- [153] Mohanty E, Nazir S, Sheppard JI, *et al*. High-dose intravenous immunoglobulin to treat spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(5): 841-844.

- [154] Irani M, Siegal E, Jella A, *et al.* Use of intravenous immunoglobulin G to treat spontaneous heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Transfusion*, 2019, 59(3): 931-934.
- [155] Park BD, Kumar M, Nagalla S, *et al.* Intravenous immunoglobulin as an adjunct therapy in persisting heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Transfus Apher Sci*, 2018, 57(4): 561-565.
- [156] Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018, 2018(1): 382-389.
- [157] Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 27-49.
- [158] National Health Commission of the PRC. Transfusion of whole blood and blood components: WS / T 623-2018 [S], 2018. [中华人民共和国国家卫生健康委员会. 全血和成分血使用: WS/T 623-2018[S], 2018.]
- [159] Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, *et al.* Guidelines for the use of platelet transfusions[J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(3): 365-394.
- [160] Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, *et al.* Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(3): 205-213.
- [161] Yuan Q, Sun YR, Wu X, *et al.* Coagulopathy in traumatic brain injury and its correlation with progressive hemorrhagic injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(14): 1279-1291.
- [162] Conti A, Renzi N, Molesti D, *et al.* Short and long-term mortality of patients presenting with bleeding events to the emergency department[J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(12): 1867-1872.
- [163] Ott MM, Eriksson E, Vanderkolk W, *et al.* Antiplatelet and anticoagulation therapies do not increase mortality in the absence of traumatic brain injury[J]. *J Trauma*, 2010, 68(3): 560-563.
- [164] Ohmori T, Kitamura T, Onishi H, *et al.* Effect of pre-injury anticoagulant and antiplatelet agents on blood loss in elderly patients with severe trauma[J]. *Acute Med Surg*, 2016, 3(2): 114-119.
- [165] Coleman J, Baldawi M, Heidt D. The effect anticoagulation status on geriatric fall trauma patients[J]. *Am J Surg*, 2016, 212(6): 1237-1242.
- [166] Hansson EC, Shams Hakimi C, Astrom-Olsson K, *et al.* Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 112(3): 570-575.
- [167] Martin AC, Berndt C, Calmette L, *et al.* The effectiveness of platelet supplementation for the reversal of ticagrelor-induced inhibition of platelet aggregation: an in-vitro study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, 33(5): 361-367.
- [168] Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, *et al.* Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the neurocritical care society and society of critical care medicine[J]. *Neurocrit Care*, 2016, 24(1): 6-46.
- [169] Blumberg N, Cholette JM, Schmidt AE, *et al.* Management of platelet disorders and platelet transfusions in ICU patients[J]. *Transfus Med Rev*, 2017, 31(4): 252-257.
- [170] Newland A, Bentley R, Jakubowska A, *et al.* A systematic literature review on the use of platelet transfusions in patients with thrombocytopenia[J]. *Hematology*, 2019, 24(1): 679-719.
- [171] Lippi G, Favaloro EJ, Buoro S. Platelet transfusion thresholds: how low can we go in respect to platelet counting?[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019. doi: 10.1055/s-0039-1696943.
- [172] Stettler GR, Sumislawski JJ, Moore EE, *et al.* Citrated kaolin thrombelastography (TEG) thresholds for goal-directed therapy in injured patients receiving massive transfusion[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 85(4): 734-740.
- [173] Zhou H, Chen L, He H. Intraoperative and postoperative effects of TEG-guided platelet transfusion on antiplatelet drug-related intracerebral hemorrhage patients[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 2263-2267.
- [174] Zeng QB, Song JC, Hu W, *et al.* Clinical study of thromboelastography in the indication of platelet transfusion in severe trauma[J]. *Chin J Transfus*, 2019, 32(10): 1004-1007. [曾庆波, 宋景春, 胡炜, 等. 严重创伤时应用血栓弹力图指导血小板输注指征的临床研究[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(10): 1004-1007.]
- [175] Fu QH, Wang J. Expert consensus on platelet transfusion with different ABO blood types in emergency[J]. *Chin J Blood Transfus*, 2017, 30 (7): 666-667. [傅启华, 王静. 紧急抢救时ABO血型不相同血小板输注专家共识[J]. 中国输血杂志, 2017, 30(7): 666-667.]
- [176] Nahirniak S, Slichter SJ, Tanael S, *et al.* Guidance on platelet transfusion for patients with hypoproliferative thrombocytopenia[J]. *Transfus Med Rev*, 2015, 29(1): 3-13.
- [177] Valsami S, Dimitroulis D, Gialeraki A, *et al.* Current trends in platelet transfusions practice: The role of ABO-RhD and human leukocyte antigen incompatibility[J]. *Asian J Transfus Sci*, 2015, 9(2): 117-123.
- [178] Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(3): 348-360.
- [179] Stanworth SJ, Navarrete C, Estcourt L, *et al.* Platelet refractoriness-practical approaches and ongoing dilemmas in patient management[J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(3): 297-305.
- [180] Schmidt AE, Refaai MA, Coppage M. HLA-mediated platelet refractoriness[J]. *Am J Clin Pathol*, 2019, 151(4): 353-363.
- [181] Juskewitch JE, Norgan AP, De Goey SR, *et al.* How do I manage the platelet transfusion-refractory patient?[J]. *Transfusion*, 2017, 57(12): 2828-2835.
- [182] Meinke S, Karlström C, Höglund P. Complement as an immune barrier in platelet transfusion refractoriness[J]. *Transfus Med Rev*, 2019, pii: S0887-7963(19)30131-2.
- [183] Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, *et al.* Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue[J]. *J Clin Apher*, 2016, 31(3): 149-162.
- [184] Winters JL. Plasma exchange in thrombotic microangiopathies (TMAs) other than thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017, 2017(1): 632-638.
- [185] Adamski J. Thrombotic microangiopathy and indications for therapeutic plasma exchange[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*,

- 2014, 2014(1): 444-449.
- [186] Scully M. Thrombocytopenia in hospitalized patients: approach to the patient with thrombotic microangiopathy[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017, 2017(1): 651-659.
- [187] Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, *et al.* Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan[J]. Int J Hematol, 2017, 106(1): 3-15.
- [188] Ramu B, Cogswell RJ, Reding MT, *et al.* Plasma exchange to remove heparin-induced thrombocytopenia antibodies and the use of heparin during cardiopulmonary bypass in critically ill cardiac patients[J]. J Heart Lung Transplant, 2018, 37(8): 1038-1040.
- [189] Onwumene OA, Zantek ND, Rollins-Raval MA, *et al.* Therapeutic plasma exchange for management of heparin-induced thrombocytopenia: Results of an international practice survey[J]. J Clin Apher, 2019, 34(5): 545-554.
- [190] Cho JH, Parilla M, Trembl A, *et al.* Plasma exchange for heparin-induced thrombocytopenia in patients on extracorporeal circuits: A challenging case and a survey of the field[J]. J Clin Apher, 2019, 34(1): 64-72.
- [191] Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, *et al.* Is thrombocytopenia an early prognostic marker in septic shock[J]? Crit Care Med, 2016, 44(4): 764-772.
- [192] Bedet A, Razazi K, Boissier F, *et al.* Mechanisms of thrombocytopenia during septic shock: a multiplex cluster analysis of endogenous sepsis mediators[J]. Shock, 2018, 49(6): 641-648.
- [193] Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW, *et al.* Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 285.
- [194] Putzu A, Schorer R, Lopez-Delgado JC, *et al.* Blood purification and mortality in sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. Anesthesiology, 2019, 131(3): 580-593.
- [195] Hadem J, Hafer C, Schneider AS, *et al.* Therapeutic plasma exchange as rescue therapy in severe sepsis and septic shock: retrospective observational single-center study of 23 patients[J]. BMC Anesthesiol, 2014, 14: 24.
- [196] Giudice V, Rosamilio R, Ferrara I, *et al.* Efficacy and safety of splenectomy in adult autoimmune hemolytic anemia[J]. Open Med (Wars), 2016, 11(1): 374-380.
- [197] Agcaoglu O, Aksakal N, Tukenmez M, *et al.* Is laparoscopic splenectomy safe in patients with immune thrombocytopenic purpura and very low platelet count? A single-institution experience[J]. Ann Ital Chir, 2019, 90: 417-420.
- [198] Ronco C, Ricci Z, Husain-Syed F. From multiple organ support therapy to extracorporeal organ support in critically ill patients[J]. Blood Purif, 2019, 48(2): 99-105.
- [199] Oudemans-van Straaten HM. Hemostasis and thrombosis in continuous renal replacement treatment[J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41(1): 91-98.
- [200] Akhoundi A, Singh B, Vela M, *et al.* Incidence of adverse events during continuous renal replacement therapy[J]. Blood Purif, 2015, 39(4): 333-339.
- [201] Guru PK, Singh TD, 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.
- [202] Holmes CE, Huang JC, Cartelli C, *et al.* The clinical diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving continuous renal replacement therapy[J]. J Thromb Thrombolysis, 2009, 27(4): 406-412.
- [203] Choi JH, Luc JGY, Weber MP, *et al.* Heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal life support: incidence, management and outcomes[J]. Ann Cardiothorac Surg, 2019, 8(1): 19-31.
- [204] 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]. Artif Organs, 2019, 43(11): 1065-1076.
- [205] Abrams D, Baldwin MR, Champion M, *et al.* Thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory failure: a cohort study[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(5): 844-852.
- [206] Vayne C, May MA, Bourguignon T, *et al.* Frequency and clinical impact of platelet factor 4-specific antibodies in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation[J]. Hromb Haemost, 2019, 119(7): 1138-1146.
- [207] Koeltz A, Gendron N, Ajzenberg N, *et al.* How to manage thrombocytopenia with ECLS: A proposal of clinical reasoning tools[J]. J Extra Corpor Technol, 2018, 50(4): 256-259.
- [208] Hermann A, Schellongowski P, Bojic A, *et al.* ECMO without anticoagulation in patients with disease-related severe thrombocytopenia: Feasible but futile?[J]. Artif Organs, 2019, 43(11): 1077-1084.

(责任编辑: 熊晓然)