

肝病相关血小板减少症临床管理中国专家共识

国家感染性疾病临床医学研究中心 北京医学会肝病学会 中国老年学和老年医学学会转化医学分会

通信作者: 陆荫英, 中国人民解放军总医院第五医学中心肝病医学部, 北京 100039, Email: luyinying1973@163.com

【摘要】 肝病相关血小板减少症指肝病或肝病治疗所致的血小板减少症, 发生率与肝病病程及严重程度相关。血小板减少症对肝病患者临床结局的直接影响是出血风险增加, 间接影响涉及因潜在出血风险导致的治疗延迟或终止。肝病相关血小板减少症的病理生理机制涉及血小板生成减少、分布异常、破坏或消耗增加等。目前, 针对不同机制的治疗策略包括促血小板生成药物、手术、免疫抑制药物及输注血小板等, 但临床应用有待进一步规范。为提升我国肝病相关血小板减少症在诊断、分型及治疗方案合理选择等方面的临床管理水平, 国家感染性疾病临床医学研究中心组织专家, 参考相关领域最新循证医学证据, 讨论制定了本共识。

【关键词】 肝疾病; 血小板减少症; 共识

Chinese expert consensus on the clinical management of liver disease-associated thrombocytopenia syndrome

National Clinical Research Center for Infectious Diseases; Society of Hepatology, Beijing Medical Association; Translational Medicine Branch, Chinese Association of Gerontology and Geriatrics

Corresponding author: Lu Yinying, Senior Department of Hepatology, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China, Email: luyinying1973@163.com

【Abstract】 Liver disease-associated thrombocytopenia syndrome refers to thrombocytopenia caused by liver disease or the treatment of liver disease, and its incidence rate is related to the duration and severity of liver disease. The direct effect of thrombocytopenia on clinical outcomes is an increased risk of bleeding in patients with liver disease, whereas the indirect effect involves delay or termination of treatment due to the potential risk of bleeding. Liver disease-associated thrombocytopenia pathophysiological mechanisms involve decreased platelet production, abnormal distribution, destruction, or increased consumption. Presently, treatment strategies targeting different mechanisms include platelet-stimulating drugs, surgery, immunosuppressive drugs, and platelet transfusion, but the clinical application needs to be standardized further. The National Clinical Research Center for Infectious Diseases organized experts to discuss and formulate consensus with reference to the latest evidence-based medical evidence in the field so as to improve the clinical management level of liver disease-associated thrombocytopenia syndrome in China in terms of diagnosis, typing, and reasonable selection of treatment schemes.

DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230925-00120

收稿日期 2023-09-25 本文编辑 朱红梅

引用本文: 国家感染性疾病临床医学研究中心, 北京医学会肝病学会, 中国老年学和老年医学学会转化医学分会. 肝病相关血小板减少症临床管理中国专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(11):1137-1148. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230925-00120.



[Key words] Liver disease; Thrombocytopenia; Consensus

肝病患者中血小板减少症 (thrombocytopenia, TP) 的患病率非常高,其中慢性肝炎患者 TP 患病率为 6%~16%,肝硬化患者 TP 患病率高达 78%^[1]。最常见的肝炎病毒相关 TP 是由于肝脏病变、脾脏病变、免疫破坏和骨髓抑制等因素导致血小板生成减少和破坏增加,最终导致 TP^[2]。而对于肝脏肿瘤患者,除肝病本身外,肿瘤治疗会进一步加剧血小板减少,如接受经动脉插管化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗患者 TP 发生率为 21.3%,≥3 级者为 2%^[3],接受索拉非尼或索拉非尼联合肝动脉化疗灌注术 (hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC) 治疗的患者≥3 级 TP 发生率分别为 12.0% 或 34.0%^[4]。TP 与肝病患者诸多不良结局密切相关,如肝切除术后肝衰竭、有创操作相关出血、肝纤维化 (hepatic fibrosis, HF) 进展等^[5]。尽管现有多项指南/共识对 TP 管理提出推荐意见,但尚缺乏针对肝病相关 TP 的系统性诊疗推荐。本共识聚焦肝病相关 TP,全面梳理相关病理生理机制、诊断、分型及治疗文献,结合专家经验,总结归纳出临床诊疗细则,旨在为肝病相关 TP 的规范化诊疗提供参考。

一、方法学

通过对 PubMed、中国知网、万方数据等数据库进行检索,获得肝病相关血小板减少的关键文献,检索关键词包括: liver disease、thrombocytopenia、肝病、TP 等。在共识制定会议期间,共识专家组成员筛选和评估了用于审阅的重要数据,基于证据级别和专家意见,通过专家投票最终形成 13 条推荐意见。本共识推荐级别及其代表意义见表 1。

表 1 推荐级别及其定义

推荐级别	代表意义
1 类	基于高级别临床证据,专家意见高度一致
2A 类	基于低级别临床证据,专家意见高度一致;或基于高级别证据,专家意见基本一致
2B 类	基于低级别临床证据,专家意见基本一致
3 类	不论基于何种级别临床证据,专家意见明显分歧

二、定义

肝病相关血小板减少症 (hepatopathy-related thrombopenia, HRT) 是指各种急慢性肝病 (包括急慢性病毒性肝炎、药物性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病、代谢性肝病、隐源性肝病及肝脏肿瘤等) 患者在疾病发展过程中,因肝病本身或肝病相关治疗所致的小血小板减少,国际上定义为血小板计数低于 $150 \times 10^9/L$,国内通常定义为血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ ^[6-7]。

推荐意见 1: HRT 定义: 因肝病或肝病相关治疗所致的小血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ (推荐级别: 2A)。

三、病理生理机制

HRT 是一个多因素参与的复杂病理生理过程,涉及多种机制: 包括血小板生成减少、破坏增加、分布异常和消耗增

加等。

血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 主要由肝实质细胞和肝窦内皮细胞产生,是调节巨核细胞增殖分化、成熟和介导血小板生成的主要细胞因子。肝病患者由于肝细胞破坏导致 TPO 分泌减少、TPO 水平降低、成熟巨核细胞数量减少,使得血小板生成减少。病毒 (甲、乙和丙型肝炎病毒等)、药物 (硫唑嘌呤、β-内酰胺类抗生素、氟喹诺酮类抗生素、干扰素、奥沙利铂、卡铂、吉西他滨等) 可引起骨髓巨核细胞成熟障碍或生成减少导致血小板生成不足。

约 64% 慢性肝病患者可产生抗血小板抗体,引起免疫性血小板破坏^[8];肝硬化患者脾大,脾内巨噬细胞数量增加、吞噬能力增强,导致血小板破坏增加^[9];肝硬化引起脉管系统内剪切力增加,高剪切力状态下血管性血友病因子 (von willebrand factor, vWF) 从球状构象转变为对血小板更具黏附性的长链构象,引起血小板过度聚集,也会使血小板破坏增加^[10]。

血小板减少还与血小板分布异常有关。肝硬化门静脉高压患者脾脏血液回流受阻,脾脏瘀血肿大^[11],滞留在脾脏血管池内的小血小板数量明显增加。在脾脏极度肿大的情况下,脾脏内的外周血血小板滞留百分比可由生理状态下的 30% 增加至 90%,导致外周血血小板计数明显下降^[9]。

此外,肝硬化时纤维蛋白溶解增加,促凝和抗凝因子产生减少,血管内凝血加速,血小板过度消耗。肝病患者接受手术操作,如经肝动脉介入、局部消融、肝切除等手术,会增加出血风险,引起血小板消耗增加 (图 1)。

推荐意见 2: HRT 的发生与肝病病因、病程、严重程度等多种因素相关,机制涉及 TPO 生成减少、血小板破坏增加和血小板分布异常、骨髓抑制等;了解这些病理生理机制,是 HRT 临床诊治的基础 (推荐级别: 2A)。

四、诊断及鉴别诊断

(一) 血小板功能检测

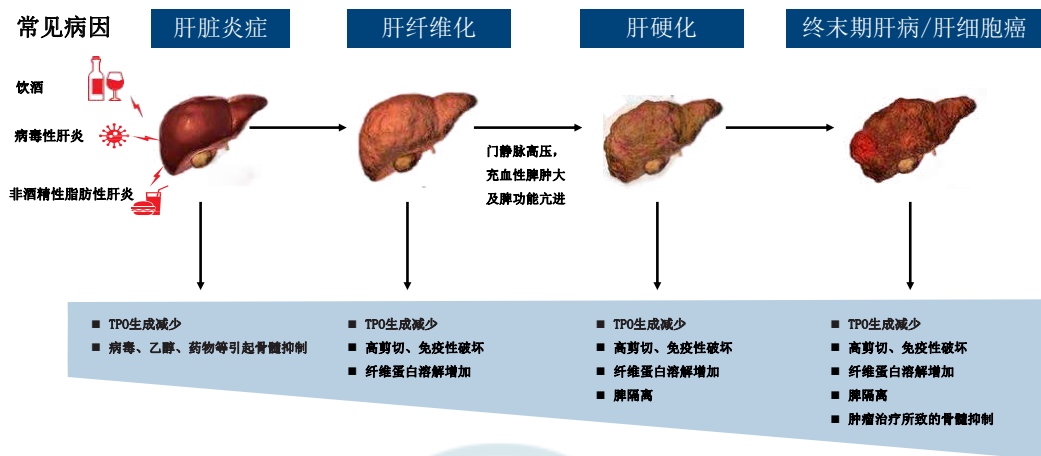
血小板功能检测用于辅助诊断血小板相关疾病及抗血小板聚集治疗疗效监测,常用检测指标包括: TPO 水平、血栓弹力图、血小板抗体等^[12] (表 2)。

推荐意见 3: TPO 水平、血栓弹力图、血小板抗体等 3 种血小板功能性检测项目可作为鉴别诊断 TP 的主要参考依据 (推荐级别: 2B)。

(二) 诊断及鉴别诊断

HRT 的临床诊断标准包含下述要点: (1) 外周血血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$; (2) 合并有病毒性肝病、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病、药物性肝病、代谢性肝病、隐源性肝病、原发性肝癌等基础肝脏疾病^[13-14]; (3) 排除其他基础疾病和/或导致 TP 的合并症,如再生障碍性贫血、白血病、放射病、原发免疫性 TP、骨髓肿瘤细胞浸润等; (4) 排除乙二胺四乙酸抗凝剂所致的假性 TP。

其他情况如血液系统疾病、免疫性疾病、感染性疾病、



注：TPO：血小板生成素

图 1 肝病进展中的血小板减少

肿瘤治疗、药物使用、妊娠期特殊状态、输血等亦可引起 TP^[15]。因此，临床诊疗中需详细了解患者血小板减少的背景，通过完善实验室检查进一步明确血小板减少的病因，进行诊断和鉴别诊断（表 3）。

推荐意见 4：根据病史、实验室检查、影像学检查结合血小板功能检测对肝病相关的 TP 和（或）其他相关性疾病进行鉴别诊断（推荐级别：2B）。

（三）TP 分级

TP 最常用的严重程度分级标准参考美国国家癌症研

究所的不良事件通用术语评价标准（common terminology criteria for adverse events, CTCAE）。CTCAE（V5.0）不良事件“TP”分级标准^[24]见表 4。

通常当患者血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时，出血症状较少见；血小板计数 $(25 \sim 50) \times 10^9/L$ 时，患者可表现为皮肤紫癜、瘀斑；血小板计数 $(10 \sim 25) \times 10^9/L$ 时，患者会因外伤出血难止；血小板计数 $< 10 \times 10^9/L$ 时，患者可能出现危及生命的出血风险。

推荐意见 5：根据患者血小板计数判定临床 TP 的严重等

表 2 血小板功能相关检测

检测项目	检测设备	标本	正常值	临床意义
TPO 水平	离心机、37℃ 恒温水浴箱、酶标仪、移液器、洗板机等	血清样本或血浆（EDTA 或柠檬酸钠抗凝）样本均可	最广泛使用的 ELISA 法测定的正常值为 (64 ± 41) （范围： $7 \sim 188$ ）pg/ml	根据《成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南（2020 年版）》，血清 TPO 水平测定的意义：（1）鉴别不典型再生障碍性贫血、低增生骨髓增生异常综合征；（2）用于常规治疗无效患者及脾切除前疾病重新评估
血栓弹力图	血栓弹力图仪（检测方法按仪器说明书进行操作）	动脉血或静脉血均可	参考医院提供的实验室检查正常值范围标准	凝血因子定性分析、纤维蛋白原的定性分析、血小板数量与质量的定性分析、检测血液中是否有肝素的影响、测定纤溶活性、诊断高凝状态、判断血栓风险、鉴别术后渗血和出血、准确判断原因、诊断弥散性血管内凝血、监测体外循环和心脏介入治疗等的抗凝情况、监测肝移植手术的出血及凝血状态，以及监测抗血小板药物治疗效果和并发症等
血小板抗体	离心机、恒温水浴箱、酶标仪、移液器、振荡器等	血清样本或血浆（EDTA 或枸橼酸钠抗凝）样本均可	结果判定：阴性	用途：（1）人类血小板抗原抗体检测；（2）血小板抗原原型根据《成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南（2020 年版）》，血小板糖蛋白特异性自身抗体检查的意义：（1）鉴别非免疫性血小板减少；（2）常规治疗无效患者及脾切除前疾病重新评估；（3）指导静脉注射人免疫球蛋白治疗

注：TPO：血小板生成素；EDTA：乙二胺四乙酸

表 3 肝病相关血小板减少症鉴别诊断

病因	疾病	临床特征	实验室 / 影像学检查
血小板生成减少	再生障碍性贫血 ^[16]	全血细胞减少, 网织红细胞计数减少, 淋巴细胞比例增高; 多部位骨髓增生减低或重度减低; 小粒空虚, 非造血细胞比例增高; 巨核细胞明显减少或缺如; 红细胞系、白细胞系细胞均明显减少; 骨髓活检全切片增生减低, 造血组织减少, 非造血细胞增多, 网硬蛋白不增加, 无异常细胞	血常规、骨髓穿刺、骨髓活检、TPO 水平、血小板抗体、血栓弹力图检测
	肿瘤骨髓转移 ^[17]	临床症状: 骨痛、脊髓压迫、病理性骨折、出血; 血液系统改变多见于血细胞减少, 包括红细胞系、白细胞系、血小板系中的其中一系或者二系血细胞减少, 最常见的是贫血, 其次是血小板减少症	骨髓涂片、骨髓活检、TPO 水平检测、PET-CT、分子测定、荧光原位杂交和免疫细胞化学、流式细胞仪检测
	营养不良	由于摄入的造血物质不足, 长期营养不良很有可能会引起巨幼细胞性贫血等症	维生素 B12、叶酸、TPO 水平检测
	药物诱导的非免疫性血小板减少症	发病前应有确切的应用引起血小板减少的药物 (化疗、肿瘤靶向、免疫治疗等药物) 且停药后血小板减少所致症状与体征逐渐减轻或血小板计数恢复正常; 再次使用同样药物后, 血小板减少症再次出现	血常规、TPO 水平检测
血小板破坏增加	感染 ^[18]	因感染性疾病就诊, 出血症状较轻或不明显; 实验室检查: 外周血白细胞水平升高, 血红蛋白轻度降低, 血小板轻度或中度减少, 严重时可降至 $10 \times 10^9/L \sim 20 \times 10^9/L$, 纤维蛋白原偏高	血常规、骨髓穿刺、血小板抗体、C 反应蛋白、降钙素原、病原学、TPO 水平检测
	免疫性血小板减少症 ^[12]	至少连续 2 次血常规检查示血小板计数降低, 外周血涂片镜检血细胞形态无明显异常; 脾脏一般不增大; 巨核细胞增多或正常, 伴成熟障碍, 幼稚或颗粒型巨核细胞比例明显增多, 产血小板型巨核细胞减少或缺如	血常规、血涂片、骨髓活检、血小板抗体、TPO 水平、血栓弹力图检测及影像学检查
	风湿免疫系统疾病 ^[19] : 系统性红斑狼疮、干燥综合征、类风湿关节炎、成人斯蒂尔病等	部分患者并发血小板减少, 且疾病不同可伴有不同程度出血现象, 包括皮肤、黏膜、消化道出血等; 骨髓绝大多数无异常, 巨核细胞成熟无障碍, 产血小板无减少	血常规、抗核抗体、类风湿因子、TPO 水平、血小板抗体检测
	妊娠期血小板减少 ^[20]	妊娠前及既往无血小板减少病史, 多见于妊娠中晚期, 期间无其他相关临床表现及出血史; 患者虽有血小板计数下降, 但 MPV、PDW 并无变化	血清铁蛋白、叶酸、维生素 B12 水平、血栓弹力图检测
血小板分布异常	脾功能亢进	存在脾肿大和全血细胞减少, 骨髓巨核细胞功能未受损, 形态无异常改变	血常规、B 超、MRI 等辅助检查、TPO 水平检测
血小板消耗增加	药源性血小板减少症	用药 (抗生素、肝素等) 后出现血小板计数减少, 停药后血小板计数恢复; 重新用药后血小板计数再次减少	血常规、抗核抗体、HIT 抗体、血栓弹力图、TPO 水平检测
	溶血性贫血 ^[21] 、阵发性睡眠性血红蛋白尿	慢性溶血多表现为贫血、黄疸和脾大三大特征, 可并发胆石症和肝功能损害。急性溶血发病急骤, 短期大量溶血引起寒战、发热、头痛、呕吐、四肢腰背疼痛及腹痛, 继之出现血红蛋白尿, 严重者可发生急性肾衰竭、周围循环衰竭或休克, 其后出现黄疸、面色苍白和其他严重贫血的症状和体征	血常规、骨髓涂片、抗人球蛋白试验、蔗糖溶血试验、流式细胞仪检测、酸化血清溶血试验等进行溶血筛查
	弥漫性血管内凝血 ^[22]	有多部位的出血倾向, 皮肤瘀斑、紫癜、咯血、消化道出血等症状	凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间、凝血酶时间、纤维蛋白原、D-二聚体、纤维蛋白降解产物、TPO 水平、血小板抗体检测
其他	EDTA 相关假性血小板减少症 ^[23]	患者并无血小板减少, 减少的表象是因为血小板与抗凝剂在体外反应而聚集于抗凝管中; 通过新鲜样本或检查外周血涂片重复血小板计数检查	血常规、荧光染色法复检

注: TPO: 血小板生成素; PET-CT: 正电子发射断层显像; MPV: 平均血小板体积; PDW: 血小板分布宽度; HIT: 肝素诱导的血小板减少症; EDTA: 乙二胺四乙酸

表 4 血小板减少症分级标准

级别	血小板计数 ($\times 10^9/L$)
1 级	$\geq 75 \sim < 100$
2 级	$\geq 50 \sim < 75$
3 级	$\geq 25 \sim < 50$
4 级	< 25

级, 评估出血风险, 给予相应治疗, 预防出血的发生 (推荐级别: 2B)。

五、治疗

(一) 治疗目标及时机

TP 管理的主要目的是预防和治疗出血, 避免延迟或影响相关治疗。血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 是临床及文献报道中常

表 5 肝病相关血小板减少症患者诊疗相关操作血小板计数参考阈值推荐

诊疗类型	血小板计数参考阈值 ($\times 10^9/L$)
操作或手术	
胸腔穿刺、腹腔穿刺；内镜检查；中心静脉置管 ^[25]	≥ 20
拔牙 ^[26]	≥ 40
腰椎穿刺 ^[25] ；内镜下活检、食管胃底静脉曲张镜下治疗、大息肉切除，内镜下治疗出血，内镜下逆行胆管造影括约肌切开术，或内镜下超声细针穿刺 ^[25] ；经皮肝穿刺 ^[27] ；TACE ^[28] ；消融 ^[29] ；HAIC ^[30] ；TIPS ^[31] ；PTCD；非神经手术 ^[25] ；人工肝血液净化治疗 ^[32]	≥ 50
神经或血管手术 ^[26]	≥ 100
系统治疗	
免疫治疗 (PD-1/PD-L1) ^[33]	≥ 50
靶向治疗 (酪氨酸激酶抑制剂) ^[34]	≥ 60
化疗 ^[35]	≥ 75
其他	
钇-90 (^{90}Y) 微球选择性内放射治疗 ^[36]	≥ 80

注：TACE：经动脉插管化疗栓塞术；HAIC：肝动脉灌注化疗术；TIPS：经颈静脉肝内门体分流术；PTCD：经皮肝内胆道引流术；PD-1：程序性细胞死亡受体 1；PD-L1：程序性细胞死亡受体-配体 1

见的干预目标值，但血小板计数的安全阈值常因实施手术或操作者的技术水平、手术或操作本身的出血风险和患者自身的其他出血、凝血情况而异^[25]。肝病患者血小板减少时常伴随凝血功能异常，如凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间、凝血酶时间显著延长，凝血酶原活动度、纤维蛋白原水平下降，D-二聚体值增加等，其中凝血酶原活动度 $< 30\%$ 的重症肝病患者经外周静脉穿刺中心静脉置管(peripherally inserted central venous catheter, PICC)局部渗血率高达 100%。肝病患者处于出血再平衡状态，促凝和抗凝因子水平同时下降，以下推荐的血小板计数参考阈值仅为相对禁忌(表 5)。

推荐意见 6：对于接受侵入性操作、手术及抗肿瘤药物治疗的 HRT 患者，建议参考上述血小板阈值，必要时给予升血小板治疗方案，以确保治疗的相对安全(推荐级别：2B)。对于肝病合并 TP 患者，消化内镜诊治前，需充分告知潜在的出血风险。有条件者，建议通过输注血小板等方法，将血小板提升至 $50 \times 10^9/L$ 以上，以降低出血风险(推荐级别：2B)。

推荐意见 7：HRT 的病理生理机制复杂，往往非单一病因所致，且同一病因常可通过不同病理生理机制引发血小板减少。因此，具体治疗方案的选择需在病因治疗基础上，根据 TP 的病因、病理生理机制和患者的风险获益综合决策，避免非必要的升血小板治疗(推荐级别：2B)。

(二) 促血小板生成类药物

1. 血小板生成素受体激动剂：目前，国内已获批准上市的血小板生成素受体激动剂(TPO receptor agonist, TPO-RA)包括罗普司亭、阿伐曲泊帕、芦曲泊帕、艾曲泊帕和海曲泊帕，其中阿伐曲泊帕和芦曲泊帕获批用于 HRT。

阿伐曲泊帕 2 项 III 期研究结果显示：择期行侵入性操作的肝病合并 TP(血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$)患者，治疗组无需血小板输注或发生出血需抢救的患者比例高于安慰剂组，且侵入性操作当天血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的患者比例更高、血小板计数增幅更大^[37]。一项肝癌回顾性研究结果显示：合并重度 TP(血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$)患者，给予阿伐曲泊帕连续治疗 5d，81.7% 患者血小板计数峰值 $\geq 50 \times 10^9/L$ 且

相较基线增幅 $\geq 20 \times 10^9/L$ ，对阿伐曲泊帕应答患者肿瘤的疾病控制率较高^[38]。此外，有报道阿伐曲泊帕用于重型肝炎相关性再生障碍性贫血和仑伐替尼相关重型再生障碍性贫血患者的造血功能改善明显^[39-40]。

芦曲泊帕通过日本(L-PLUS1)、全球多中心(包括美国、英国、泰国等 22 个国家和地区，L-PLUS2)和中国的 III 期临床研究^[41-42]证实其疗效和安全性确切，可有效降低血小板输注和急救性输血风险。此外，芦曲泊帕是在目前中国食品药品监督管理局批准的同类药物使用说明书里，无饮食限制的口服药物^[43]，主要经细胞色素 P4A11 酶进行代谢，与常规药物互不影响。

与安慰剂对照组相比，艾曲泊帕能够显著降低患者操作前至操作后 7d 血小板输注的比例(72%与 19%， $P < 0.001$)^[44]，但有发生急性肝衰竭的风险^[45]，美国食品药品监督管理局、国家药品监督管理局均给予艾曲泊帕肝毒性的黑框警告。

罗普司亭小样本研究结果提示术前用于丙型肝炎病毒感染相关 TP 患者(血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$)，可使大部分患者血小板计数 $\geq 70 \times 10^9/L$ ^[46]。海曲泊帕至今鲜见 HRT 的临床研究报道。

2. 重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)：rhTPO 与内源性血小板生成素具有相似的升高血小板的药理作用，可针对肝病患者 TPO 生成减少发挥外源性补充作用，目前正在开展治疗拟择期行侵入性手术的慢性 HRT 患者的 III 期注册临床研究。已有研究结果显示 rhTPO 用于治疗 HRT 可显著提升血小板计数，减少出血风险及降低血小板输注率^[47-48]。病毒性肝炎肝硬化合并血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ 的患者，rhTPO 治疗后 1 个月、6 个月时血小板计数提升到基线 2 倍的比例最高能达到 73.3% 和 54.8%^[47]；慢性肝病血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 的患者 rhTPO 治疗后血小板计数增加 $(58.65 \pm 79.24) \times 10^9/L$ ，90% 患者无需输注血小板^[48]。

3. 重组人白细胞介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)：rhIL-11 在中国获批用于实体瘤、非髓性白血病化疗后 3~4 级 TP 的治疗。肝硬化脾功能亢

表 6 在中国获批上市的促血小板生成类药物^[50-51]

项目	rhIL-11	rhTPO	罗普司亭	艾曲泊帕	阿伐曲泊帕	芦曲泊帕	海曲泊帕
TPO 受体结合	NA	胞外	胞外	跨膜、胞外	跨膜	跨膜	跨膜
给药途径	注射	注射	注射	口服	口服	口服	口服
半衰期	(6.9±1.7) ^a h	(40.2±9.4) ^a h	3.5 (1~34) ^b d	21~32 h	约为 19 h	约为 27 h	11.9~40.1 h
与阳离子相互作用	无	无	无	++	无	无	++
肝功能不全者需降低剂量	否	否	否	是	否	否	是
需增加肝功能监测	否	否	否	是	否	否	是
可用于肾衰竭	需减量	是	是	可能可以	可能可以	可能可以	无数据
国内获批适应证	CIT	CIT、ITP 二线	ITP 二线	ITP 二线	择期行诊断性操作或者手术的慢性肝病相关血小板减少症的成年患者	计划接受手术(含诊断性操作)的慢性肝病伴血小板减少症的成年患者	ITP 二线、SAA 二线

注: rhIL-11: 重组人白细胞介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素; TPO: 血小板生成素; NA: 不适用; CIT: 肿瘤化疗相关性血小板减少症; ITP: 原发性免疫性血小板减少症; SAA: 重型再生障碍性贫血; ^a: 数据表现形式为均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$); ^b: 数据表现形式为中位数 (数据范围)

表 7 促血小板生成类药物用于肝病相关血小板减少症的用法用量推荐

促血小板生成药物	研究类型	临床研究数据	备注	本共识推荐用法
		患者人群及病例数	用法用量	
阿伐曲泊帕 ^[37]	Ⅲ期	择期行侵入性操作的慢性肝病相关血小板减少症 (PLT < 50×10 ⁹ /L) 患者 (n=277)	PLT < 40×10 ⁹ /L 患者: 口服, 60 mg/d, 连续 5 d; PLT 于 40×10 ⁹ /L ~ < 50×10 ⁹ /L 患者: 口服, 40 mg/d, 连续 5 d	PLT < 40×10 ⁹ /L 患者: 口服, 60 mg/d, 连续 5 d; PLT 于 40×10 ⁹ /L ~ < 50×10 ⁹ /L 患者: 口服, 40 mg/d, 连续 5 d
芦曲泊帕 ^[41]	Ⅲ期	计划接受手术(含诊断性操作)的慢性肝病伴血小板减少症 (PLT < 50×10 ⁹ /L) 的成年患者 (n=96)	口服, 3 mg/d, 连续 7 d	口服, 3 mg/d, 连续 7 d
艾曲泊帕 ^[44]	Ⅲ期	择期行侵入性操作的慢性肝病相关血小板减少症 (PLT < 50×10 ⁹ /L) 患者 (n=143)	口服, 75 mg/d, 连续 14 d	Ⅲ期研究因发生 6 例门静脉血栓导致研究提前终止 因国外研究的血栓风险而暂停Ⅲ期研究, 所以待积累国内临床用药经验后再补充
罗普司亭 ^[46]	单中心、单臂、开放标签	择期手术的 HCV 感染继发血小板减少 (PLT < 50×10 ⁹ /L) 患者 (n=35)	皮下注射, 2 μg/kg, 1 次/周, 最长给药 1 个月, 目标 PLT 为 70×10 ⁹ /L	2 μg/kg 皮下注射, 1 次/周, 1~2 周 停药标准: 连续 2 次 PLT ≥ 70×10 ⁹ /L
rhTPO ^[47-48]	多中心、真实世界研究	乙型肝炎肝硬化合并血小板减少症 (PLT < 30×10 ⁹ /L) 患者 (单药组, n=29)	15 000 U 皮下注射, 1 次/d, 治疗中位时间 4 周	15 000 U 皮下注射, 1 次/d, 7 d 停药标准: 当 PLT 升高至 ≥ 50×10 ⁹ /L 且较基线升高 ≥ 10×10 ⁹ /L
	单中心、单臂、回顾性分析	择期行侵入性操作的肝病合并血小板减少症 (PLT < 50×10 ⁹ /L) 患者 (n=100)	15 000 U 皮下注射, 1 次/d, 平均用药 12 d	
rhIL-11 ^[49]	单中心、非随机对照研究	肝硬化脾功能亢进所致血小板减少症 (PLT < 75×10 ⁹ /L) 患者 (n=42)	皮下注射, 3 mg/次, 1 次/d, 说明书提到有水钠潴留的不良反	皮下注射, 3 mg/次, 1 次/d, 连续 7~14 d

注: rhTPO: 重组人血小板生成素; rhIL-11: 重组人白细胞介素-11; PLT: 血小板计数; HCV: 丙型肝炎病毒; -: 无相关数据

进所致 TP (血小板计数 ≤ 75×10⁹/L) 患者接受皮下注射 rhIL-11 3 mg/次, 1 次/d, 治疗时间 (6.82±3.51) d, 治疗结束后血小板计数升高幅度仅为 (5.95±12.31) ×10⁹/L^[49]。此外, rhIL-11 所致球结膜充血、心动过速、水钠潴留等不良反应发生率较高, 用药时需观察是否会加重患者腹水症状。

目前, 已获批的促血小板生成类药物信息见表 6~7。

推荐意见 8: 拟接受择期侵入性操作、手术或特殊治疗的 HRT 患者, 术后可给予促血小板生成类药物以达到要求的血小板计数阈值, 但需监测血小板计数, 以免增加血栓形成风险 (推荐级别: 2A)。

(三) 免疫抑制剂

有报道慢性肝病合并原发性免疫性 TP 患者进行糖皮质激素治疗可达到完全缓解或部分缓解^[52]; 糖皮质激素用法

用量见表 8。乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染可能是诱发原发性免疫性 TP 的病毒之一, 但是糖皮质激素等免疫抑制剂治疗可能导致 HBV 再激活, 严重者可发生肝衰竭。因此, HBV 感染患者合并继发性免疫性 TP 应用糖皮质激素等免疫抑制剂治疗时, 应同时应用恩替卡韦、富马酸替诺福韦二吡呋酯或富马酸丙酚替诺福韦进行抗病毒治疗。

表 8 糖皮质激素用法用量参考

激素用量 (mg/d)	减量方法
60	血小板 $\geq 30 \times 10^9/L$ 后减量
30 ~ 40	持续 1 周
20	持续 1 周
10	持续 1 周
5	维持

注: 依据病情酌情调整

推荐意见 9: 糖皮质激素等免疫抑制剂治疗 HBV 感染患者合并继发性免疫性 TP 时, 应同时应用恩替卡韦、富马酸替诺福韦二吡呋酯或富马酸丙酚替诺福韦进行抗病毒治疗, 以防 HBV 再激活 (推荐级别: 2A)。

(四) 有创治疗

肝病患者继发脾肿大 / 脾功能亢进相关 TP 的有创治疗措施包括脾脏切除术、部分脾动脉栓塞术 (partial splenic embolization, PSE)、热消融术等。有创治疗可使脾肿大 / 脾功能亢进相关 TP 患者获得相对长期的持续改善, 但 PSE 和热消融术治疗后血小板持续改善时间常与脾栓塞或消融的体积密切相关, 且常面临较高的术后并发症发生风险, 远期获益仍待进一步评估。

1. PSE: PSE 可提升并维持较长时间的血小板计数, 但栓塞面积较难掌握, 术后易出现间歇性发热、腹痛、恶心、呕吐、腹胀、食欲不振和栓塞术后综合征, 且肝硬化患者 PSE 有较高的内脏静脉血栓形成风险, 术后内脏静脉血栓的发生率达 11.7%^[53]。肝硬化并发门静脉高压症患者接受经颈静脉肝内门体分流术 (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) 联合 PSE 治疗后血小板计数获显著提升, 术后 7 d 较术前血小板计数提升约 $200 \times 10^9/L$; 早期给予低分子肝素联合华法林抗凝处理能有效预防 TIPS 联合 PSE 术后门静脉系统血栓形成, 门静脉血栓 (portal vein thrombosis, PVT) 形成发生率为 2.3%^[54]。

2. 脾脏热消融术治疗: 热消融术用于治疗门静脉高压性脾功能亢进具有微创、安全、疗效显著等优点, 其理想的消融量为 50% ~ 70% 脾脏体积。但热消融术因目前没有统一应用标准、对操作者的技术要求较高、射频仪器及耗材费用高等原因, 实际应用较少。研究报道肝硬化脾功能亢进患者分别接受热消融术和脾切除术治疗, 随访 36 个月时热消融术组外周血小板计数显著降低, 48 个月时恢复至基线水平, 其中脾消融率低于 50% 患者的脾功能亢进在 6 个月后复发^[55]。

3. 脾脏切除术: 有报道肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 合并肝硬化患者脾脏切除术后血小板计数获得 3 年持续改善^[56]。术后门静脉或脾静脉血栓、胰腺损伤发生率更高, 但围手术期病死率相比未行脾脏切除术患者

无明显增加; 静脉曲张再出血、肿瘤进展或复发率明显降低, 但长期病死率无明显差异^[57]。此外, 研究提示肝硬化合并门静脉高压和脾功能亢进患者接受脾脏次全切除术可长期改善食管胃底静脉曲张破裂出血^[58], 但肝硬化患者在脾脏切除术后门静脉或脾静脉血栓形成事件发生率可达 22.2%^[59]。

推荐意见 10: 脾脏切除术、PSE、脾脏热消融术等有创治疗用于 HRT 患者需充分评估患者的风险与获益, 建议术前采取多学科会诊模式, 综合各学科意见, 制定最佳治疗方案, 并注意术后血栓等并发症的防治 (推荐级别: 2B)。

(五) 血小板输注

一个单位 (unit, U) 的浓缩血小板 (标准成人血小板剂量) 含 $(300 \pm 33) \times 10^9$ 个血小板, 血小板浓缩物储存温度为 20 ~ 24 °C, 持续轻柔振荡不超过 5 d^[60]。研究发现肝硬化合并血小板减少患者输注 1 个标准成人剂量血小板后血小板计数中位数可从 $39 \times 10^9/L$ ($16 \times 10^9/L \sim 64 \times 10^9/L$) 提升至 $52 \times 10^9/L$ ($19 \times 10^9/L \sim 91 \times 10^9/L$)^[61]; 肝病术前输注 2 U 血小板术后 24 h 血小板变化值 $(15.17 \pm 18.23) \times 10^9/L$, 输注 1 U 血小板变化值为 $(9.02 \pm 11.25) \times 10^9/L$ ^[61]; 慢性肝病患者通过血小板输注将血小板计数提升至 $50 \times 10^9/L$ 以上仅能维持 2 d^[62]。

部分血小板减少患者在连续 2 次及以上接受足够剂量血小板输注后, 会出现临床出血症状未见改善、血小板计数未见明显增高或血小板输注无效 (platelet transfusion refractoriness, PTR) 情况, 而输注经配型选择的相容性血小板是解决免疫性因素所致 PTR 的有效方法。反复血小板输注的相关风险有: (1) 产生同种免疫, 使以后的血小板输注疗效降低, 是多次输注患者常见问题; (2) 不良反应: 以非溶血性发热和过敏反应多见, 有报道发生率为 3%^[63]。

推荐意见 11: 血小板输注仍是最快提升血小板计数的治疗措施, 可用于各种病因及病理生理机制所致血小板减少; 鉴于其保存期短、临床供应紧缺及潜在输注风险等, 建议仅用于有危及生命出血风险和需接受紧急手术患者 (推荐级别: 2B)。

推荐意见 12: 导致 PTR 的原因通常有非免疫性因素和免疫性因素; 针对非免疫性因素 PTR 患者进行对症治疗或者排除病因, 对明确诊断免疫性 PTR 患者, 应申请血小板配型 (推荐级别: 2A)。

(六) 其他治疗

利可君、咖啡酸片等在临床实践中常被用于各种原因所致 TP, 小样本研究结果提示利可君、咖啡酸片亦可在一定程度上改善 HRT 患者血小板计数。此外, 中医学基于整体观念进行辨证论治, TP 多从虚证辨治, 如阴虚血热则滋阴清热、气血亏虚则益气养血, 再佐以止血类中药预防出血, 在改善患者全身症状的同时, 对 HRT 具有一定临床疗效。研究结果也提示在 HCC 的治疗方案中联合中药辨证论治可降低治疗相关的 TP 发生率^[64]。

推荐意见 13: HRT 患者根据血小板减少的严重程度及紧急性, 在血小板输注、应用升血小板药物等治疗基础上, 经中医辨证后可联合中医中药治疗 (推荐级别: 2B)。

六、HRT 患者的抗凝治疗

肝硬化患者PVT患病率为5%~20%，年发病率为3%~17%^[65]。有2项Meta分析研究结果提示，抗凝治疗后肝硬化PVT的门静脉再通率为66%~71%，门静脉完全再通率为41.5%~53%^[66-67]。一项随机对照研究结果显示，低分子肝素注射治疗1个月后口服华法林5个月的抗凝治疗方案对肝硬化PVT患者安全、有效^[68]。显然抗凝治疗对肝硬化患者PVT具有很好的治疗效果，但临床上仍然担心抗凝治疗可能带来的出血风险，尤其是肝硬化失代偿期患者；《肝硬化门静脉血栓管理专家共识》^[69]将近期出血史、严重的胃底食管静脉曲张、严重的TP作为肝硬化患者抗凝治疗的主要禁忌证。国际静脉血栓栓塞医学预防登记处（PROVEE）的数据评估住院患者出血发生率，发现血小板计数 $<50\times10^9/L$ 、肝衰竭、既往有出血史和胃十二指肠溃疡是住院患者发生出血的危险因素，且可能会影响抗凝治疗效果^[70]；另有研究结果表明，当血小板计数 $<50\times10^9/L$ 时，癌症患者接受静脉血栓栓塞症的抗凝治疗出血风险显著增加^[71]。针对慢性肝病TP患者应该选择何种的抗凝方案才能降低出血风险？相关支持性研究较少。有指南^[72]推荐3级TP伴静脉血栓栓塞或房颤患者不使用口服抗凝剂和维生素K拮抗剂；平衡出血和血栓形成风险后，急性静脉血栓栓塞患者应使用低分子肝素，预防性或治疗性剂量均应减少50%；4级TP患者不推荐进行抗凝治疗。

推荐意见 14：肝病合并血小板计数 $<50\times10^9/L$ 的患者，抗凝治疗需充分评估出血和血栓风险后谨慎进行，低分子肝素剂量需减半或暂缓治疗（推荐级别：2B）。

七、总结和展望

本共识汇总了HRT领域的最新文献、临床研究报告、相关指南或共识，综合了共识编撰专家的临床经验及意见，推荐意见考虑了目前HRT治疗措施提升血小板计数的有效性及其潜在不良反应，方案实施时需结合患者的具体情况，充分评估患者的出血及血栓风险，平衡风险获益，为广大临床医师提供了HRT诊断、鉴别诊断及临床治疗管理的全方位指导（图2）。但本共识所引用的文献多数仍为回顾性或前瞻性观察性研究，患者接受侵入性操作或手术的血小板安全阈值、脾脏切除术等有创治疗的获益人群、血栓合并重度TP的抗凝治疗措施等临床问题仍缺乏高水平的循证医学证据。后续随着该领域循证医学证据的不断积累，本共识将依据新的临床证据进行相应调整和修订。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

共识编撰委员会

主任委员：

王福生（解放军总医院第五医学中心）

副主任委员：

陆荫英（解放军总医院第五医学中心）

刘连新（中国科学技术大学附属第一医院）

胡亮钉（解放军总医院第五医学中心）

高春记（解放军总医院第五医学中心）

虞朝辉（浙江大学医学院附属第一医院）

张晶（首都医科大学附属北京佑安医院）

执笔：

于航（解放军总医院第五医学中心）

闫涛（解放军总医院第五医学中心）

孙耀（解放军总医院第五医学中心）

委员会专家（按姓氏拼音排序）：

安勇（山东第一医科大学第一附属医院）

陈荣新（复旦大学附属中山医院）

陈韬（华中科技大学同济医学院附属同济医院）

程家敏（解放军总医院第五医学中心）

党双锁（西安交通大学第二附属医院）

董政（解放军总医院第五医学中心）

高春记（解放军总医院第五医学中心）

高杰（北京大学人民医院）

高沿航（吉林大学白求恩第一医院）

郜玉峰（安徽医科大学第一附属医院）

苟苗苗（解放军总医院第五医学中心）

郭亚兵（南方医科大学南方医院）

郭亚荣（山西医科大学第一医院）

胡亮钉（解放军总医院第五医学中心）

黄建荣（浙江大学医学院附属第一医院）

金龙（首都医科大学附属北京友谊医院）

黎军和（南昌大学第一附属医院）

李海洋（贵州医科大学附属医院）

李建军（首都医科大学附属北京佑安医院）

李克（厦门大学附属翔安医院）

李卫（阜阳市第二人民医院）

李文华（太原市第三人民医院）

李志伟（深圳市第三人民医院）

刘传苗（蚌埠医学院第一附属医院）

刘连新（中国科学技术大学附属第一医院）

刘振洋（湖南省肿瘤医院）

卢实春（解放军总医院第一医学中心）

陆伟（上海市公共卫生临床中心）

陆荫英（解放军总医院第五医学中心）

路笋（解放军总医院第五医学中心）

孟繁平（解放军总医院第五医学中心）

南月敏（河北医科大学第三医院）

宁红梅（解放军总医院第五医学中心）

宁琴（华中科技大学同济医学院附属同济医院）

牛作兴（山东省肿瘤医院）

彭仕芳（中南大学湘雅医院）

彭涛（广西医科大学第一附属医院）

曲秀娟（中国医科大学附属第一医院）

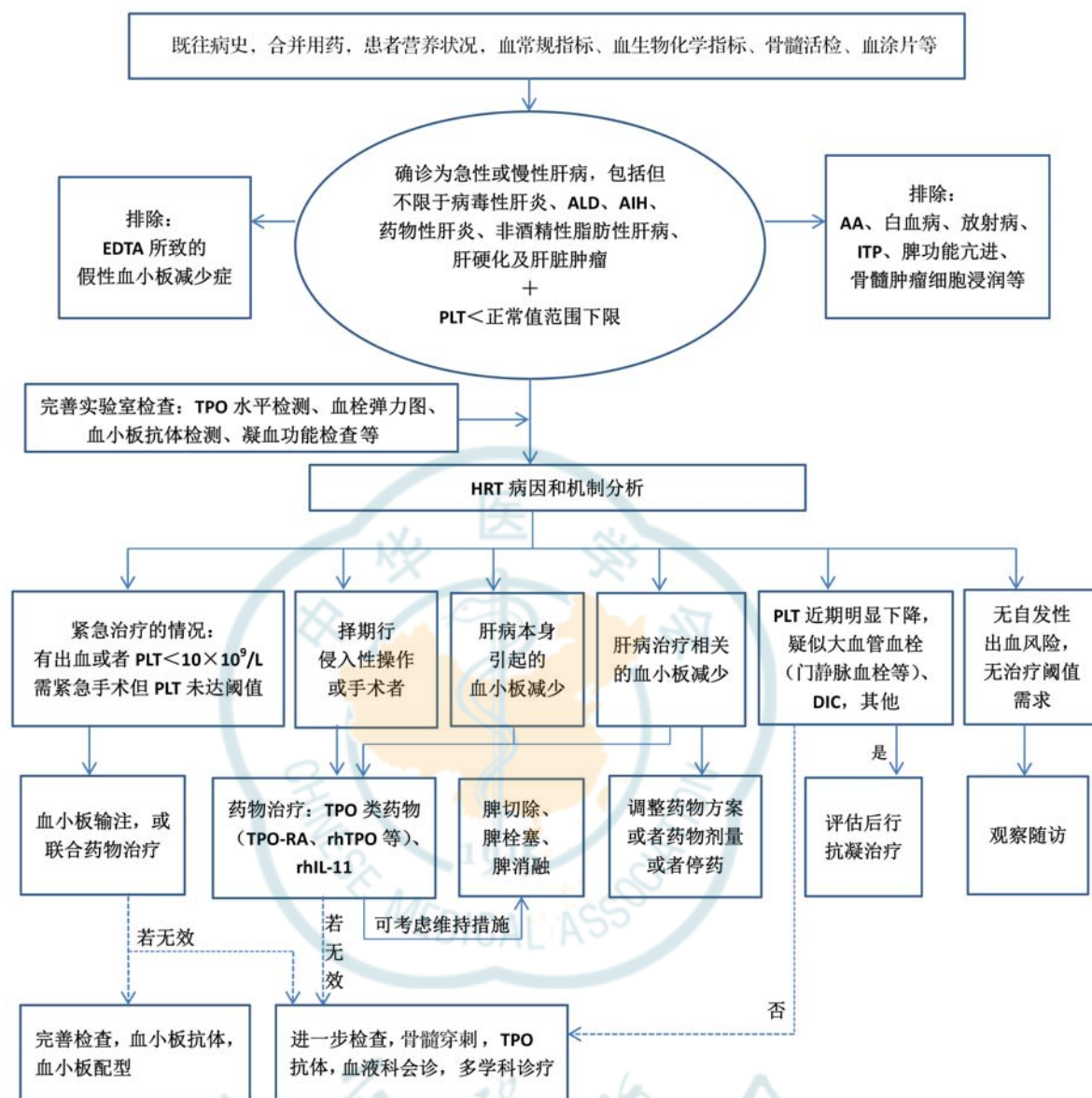
沈洁（南京大学医学院附属鼓楼医院）

宋天强（天津市肿瘤医院）

孙剑（南方医科大学南方医院）

孙耀（解放军总医院第五医学中心）

唐红（四川大学华西医院）



注: EDTA: 乙二胺四乙酸; ALD: 酒精性肝病; AIH: 自身免疫性肝炎; PLT: 血小板计数; AA: 再生障碍性贫血; ITP: 原发性免疫性血小板减少症; TPO: 血小板生成素; HRT: 肝病相关血小板减少症; DIC: 弥散性血管内凝血; TPO-RA: 血小板生成素受体激动剂; rhTPO: 重组人血小板生成素; rhIL-11: 重组人白细胞介素-11

图2 HRT 诊疗流程

汪海涛 (解放军总医院第四医学中心)
王晗 (解放军总医院第五医学中心)
王继洲 (中国科学技术大学附属第一医院)
王军 (解放军总医院第五医学中心)
王帅 (解放军总医院第五医学中心)
王维虎 (北京大学肿瘤医院)
王文涛 (四川大学华西医院)
王祥耀 (解放军总医院第一医学中心)
王辛 (四川大学华西医院)
吴建兵 (南昌大学第二附属医院)
夏锋 (陆军军医大学西南医院)
夏勇 (海军军医大学东方肝胆外科医院)
夏志波 (空军特色医学中心)

谢青 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)
徐磊 (解放军总医院第五医学中心)
闫涛 (解放军总医院第五医学中心)
杨永峰 (南京市第二医院)
应杰儿 (浙江省肿瘤医院)
于航 (解放军总医院第五医学中心)
余灵祥 (解放军总医院第五医学中心)
余祖江 (郑州大学第一附属医院)
虞朝辉 (浙江大学医学院附属第一医院)
袁振刚 (海军军医大学东方肝胆外科医院)
曾珊 (中南大学湘雅医院)
曾扬 (解放军总医院第五医学中心)
张晶 (首都医科大学附属北京佑安医院)



张岚 (复旦大学附属中山医院)
赵海涛 (北京协和医院)
赵明 (中山大学附属肿瘤医院)
赵新颜 (首都医科大学附属北京友谊医院)
赵雪珂 (贵州医科大学附属医院)
左石 (贵州医科大学附属医院)

参 考 文 献

- [1] Gangireddy VG, Kanneganti PC, Sridhar S, et al. Management of thrombocytopenia in advanced liver disease[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 28(10): 558-564. DOI: 10.1155/2014/532191.
- [2] Huang CE, Chang JJ, Wu YY, et al. Different impacts of common risk factors associated with thrombocytopenia in patients with hepatitis B virus and hepatitis C virus infection[J]. *Biomed J*, 2022, 45(5):788-797. DOI: 10.1016/j.bj.2021.09.001.
- [3] Li QJ, He MK, Chen HW, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(2): 150-160. DOI: 10.1200/JCO.21.00608.
- [4] Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(6): 424-432. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30078-5.
- [5] Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease[J]. *Liver Int*, 2017, 37(6): 778-793. DOI: 10.1111/liv.13317.
- [6] Gallo P, Terracciani F, Di Pasquale G, et al. Thrombocytopenia in chronic liver disease: physiopathology and new therapeutic strategies before invasive procedures[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(30): 4061-4074. DOI: 10.3748/wjg.v28.i30.4061.
- [7] Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis[J]. *Brit J Haematol*, 2015, 113(3): 590-595. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02824.x.
- [8] Pereira J, Accatino L, Alfaro J, et al. Platelet autoantibodies in patients with chronic liver disease[J]. *Am J Hematol*, 1995, 50(3): 173-178. DOI:10.1002/ajh.2830500305.
- [9] 肖函, 王利. 肝硬化血小板减少的病理生理发生机制 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(4): 462-465. DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2019.04.003.
- [10] Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, et al. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease[J]. *Hepat Med*, 2016, 8: 39-50. DOI: 10.2147/HMER.S74612.
- [11] Kaneko J, Sugawara Y, Matsui Y, et al. Normal splenic volume in adults by computed tomography[J]. *Hepatogastroenterology*, 2002, 49(48): 1726-1727.
- [12] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.001.
- [13] 中华医学会肝病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南 (2021) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(5): 482-492. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00796-1.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(4): 367-388. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20220413-00193.
- [15] Al-Samkari H, Soff GA. Clinical challenges and promising therapies for chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. *Expert Rev Hematol*, 2021, 14(5): 437-448. DOI:10.1080/17474086.2021.1924053.
- [16] 中华医学会血液学分会红细胞疾病 (贫血) 学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南 (2022 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(11): 881-888. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.11.001
- [17] Pockett Rd, Castellano D, McEwan P, et al. The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, lung cancer, or prostate cancer in Spain[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2010, 19(6): 755-760. DOI:10.1111/j.1365-2354.2009.01135.x.
- [18] Franchini M, Veneri D, Lippi G. Thrombocytopenia and infections[J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(1): 99-106. DOI:10.1080/17474086.2017.1271319.
- [19] Klein A, Molad Y. Hematological manifestations among patients with rheumatic diseases[J]. *Acta Haematol*, 2021, 144(4): 403-412. DOI:10.1159/000511759.
- [20] 李莉平, 应豪. 妊娠期血小板减少的原因与鉴别诊断 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(12):1166-1170. DOI:10.19538/j.fk2022120105.
- [21] 何永艳. 溶血病因系统分析在遗传性溶血性贫血诊断和鉴别中的应用价值 [J]. *中国现代医药杂志*, 2018, 20(4): 55-57. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2018.04.015.
- [22] IKEZOE T. Advances in the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in haematological malignancies[J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(1): 34-44. DOI:10.1007/s12185-020-02992-w.
- [23] salama A. Autoimmune thrombocytopenia complicated by EDTA- and/or citrate-dependent pseudothrombocytopenia[J]. *Transfus Med Hemother*, 2015, 42(5): 345-348. DOI:10.1159/000437220.
- [24] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0[M]. Rockville: HHS USA Department of Health and Human Services, 2017.
- [25] Biolato M, Vitale F, Galasso T, et al. Minimum platelet count threshold before invasive procedures in cirrhosis: Evolution of the guidelines[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2023, 15(2): 127-141. DOI:10.4240/wjgs.v15.i2.127.
- [26] Alvaro D, Caporaso N, Giannini EG, et al. Procedure-related bleeding risk in patients with cirrhosis and severe thrombocytopenia[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(6): e13508. DOI:10.1111/eci.13508.
- [27] 肝脏穿刺活检湘雅专家共识编写组. 肝脏穿刺活检湘雅专家共识 [J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(1): 1-8. DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.001.
- [28] 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. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20210425-00991.
- [29] Wang GZ, He XH, Wang Y, et al. Clinical practice guideline for image-guided multimode tumour ablation therapy in hepatic malignant tumours[J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(5): e658-664. DOI:10.3747/co.26.5423.

- [30] 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. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20210618-00288.
- [31] Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in the management of portal hypertension[J]. Gut, 2020, 69(7): 1173-1192. DOI:10.1136/gutjnl-2019-320221.
- [32] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南 (2018 年版) [J]. 中华肝病杂志, 2019, 27(1): 18-26. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.006.
- [33] 国际肝胆胰协会中国分会, 中华医学会外科学分会肝脏外科学组, 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肝癌专家委员会. 基于免疫节点抑制剂的肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识 (2021 版) [J]. 中华肝病杂志, 2021, 29(7): 636-647. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20210604-00261.
- [34] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌分子靶向药物临床应用中国专家共识 (2020 版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(28): 2185-2194. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20210329-00760.
- [35] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤治疗所致血小板减少症诊疗指南 2022[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [36] 中国临床肿瘤学会核医学专家委员会, 北京市核医学质量控制和改进中心. 钇-90 (90Y) 微球选择性内放射治疗原发性和转移性肝癌的中国专家共识 [J]. 中华肝病杂志, 2021, 29(7): 648-658. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20210302-00103.
- [37] Terrault N, Chen YC, 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. DOI:10.1053/j.gastro.2018.05.025.
- [38] Huang A, Chen JF, Wu JZ, et al. Effectiveness and safety of avatrombopag in liver cancer patients with severe thrombocytopenia: real-world data and challenges[J]. J Oncol, 2022, 2022: 9138195. DOI:10.1155/2022/9138195.
- [39] 李瑞鑫, 杨慧, 宋玉华, 等. 阿伐曲泊帕联合强化免疫抑制治疗重型肝炎相关性再生障碍性贫血 2 例报告 [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(12): 1086-1088. DOI:10.19538/j.nk2021120120.
- [40] 李瑞鑫, 刘正媛, 周炯涛, 等. 阿伐曲泊帕治疗仑伐替尼相关重型再生障碍性贫血一例并文献复习 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2021, 30(10): 618-620. DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20210409-00078.
- [41] Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H, et al. Lusutrombopag reduces need for platelet transfusion in patients with thrombocytopenia undergoing invasive procedures[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(6): 1192-1200. DOI:10.1016/j.cgh.2018.11.047.
- [42] Ding Z, Wu H, Zeng Y, et al. Lusutrombopag for thrombocytopenia in Chinese patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures[J]. Hepatol Int, 2023, 17(1): 180-189. DOI:10.1007/s12072-022-10421-9.
- [43] Katsube T, Wajima T, Fukuhara T, et al. Effects of food and calcium carbonate on the pharmacokinetics of lusutrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist[J]. Clin Ther, 2019, 41(9): 1747-1754, e2. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.06.004.
- [44] Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia[J]. N Engl J Med, 2012, 367(8): 716-724. DOI:10.1056/NEJMoa1110709.
- [45] Hermann E, Ferdjallah A. Eltrombopag-induced metabolic acidosis and hepatic encephalopathy in pediatric ITP[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2022, 44(2): e453-455. DOI:10.1097/MPH.0000000000002300.
- [46] Moussa MM, Mowafy N. Preoperative use of romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic hepatitis C and liver cirrhosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(2): 335-341. DOI:10.1111/j.1440-1746.2012.07246.x.
- [47] Feng R, Liu Y, Zhu XL, et al. Recombinant human thrombopoietin increases platelet count in severe thrombocytopenic patients with hepatitis B-related cirrhosis: multicentre real-world observational study[J]. J Viral Hepat, 2022, 29(5): 306-316. DOI:10.1111/jvh.13655.
- [48] Ding JN, Feng TT, 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. DOI: 10.4240/wjgs.v14.i11.1260.
- [49] 刘保文, 向慧玲, 梁静, 等. 重组人白介素-11 及重组人血小板生成素在治疗肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的疗效对比 [J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(34): 4608-4614. DOI:10.11569/wcjdv24.i34.4608.
- [50] Kuter DJ. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies[J]. Haematologica, 2022, 107(6): 1243-1263. DOI:10.3324/haematol.2021.279512.
- [51] 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, 等. 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. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2020.12.014.
- [52] 刘龙, 刘遥, 高方媛, 等. 慢性肝病合并自身免疫性血液系统疾病的临床特征及应用糖皮质激素治疗效果分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(8): 1878-1882. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2021.08.025.
- [53] Wu Y, Li H, Zhang T, et al. Splanchnic vein thrombosis in liver cirrhosis after splenectomy or splenic artery embolization: a systematic review and meta-analysis[J]. Adv Ther, 2021, 38(4): 1904-1930. DOI:10.1007/s12325-021-01652-7.
- [54] 赵平, 黎涛, 谢吉良, 等. 早期抗凝干预用于经颈静脉肝内门体静脉支架分流术联合 PSE 治疗肝硬化患者价值探讨 [J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 82-85. DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2020.01.023.
- [55] Feng K, Ma K, Liu Q, et al. Randomized clinical trial of splenic radiofrequency ablation versus splenectomy for severe hypersplenism[J]. Br J Surg, 2011, 98(3): 354-361. DOI:10.1002/bjs.7367.
- [56] Ogata T, Okuda K, Sato T, et al. Long-term outcome of splenectomy in advanced cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma and thrombocytopenia[J]. Kurume Med J, 2013, 60(2): 37-45. DOI:10.2739/kurumemedj.ms62010.
- [57] Shi XB, Feng JK, Wang JH, et al. Does splenectomy significantly improve the prognosis of hepatocellular carcinoma patients with hypersplenism? A systematic review and meta-analysis[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(8): 641. DOI:10.21037/atm-20-6748.
- [58] Chu H, Han W, Wang L, et al. Long-term efficacy of subtotal splenectomy due to portal hypertension in cirrhotic patients[J]. BMC Surg, 2015, 15: 89. DOI:10.1186/s12893-015-0077-2.



- [59] Liu X, Qi X, Li H, et al. Prevalence of portal or splenic vein thrombosis in cirrhotic patients after splenectomy: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Intern J Clin Exp Med, 2016, 9(4):7534-7547.
- [60] TTriodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion[J]. Liver Int, 2013, 33(3): 362-367. DOI:10.1111/liv.12038.
- [61] 王淑英, 周文辉, 李新颖, 等. 肝病患者血小板输注情况调查分析[J]. 临床输血与检验, 2017, 19(4): 328-331. DOI:10.3969/j.issn.1671-2587.2017.04.005.
- [62] Furuichi Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, et al. Thrombopoietin receptor agonist is more effective than platelet transfusion for chronic liver disease with thrombocytopenia, shown by propensity score matching[J]. Hepatol Res, 2020, 50(9): 1062-1070. DOI:10.1111/hepr.13530.
- [63] 温丽玲, 余卓丽, 梁惠兰, 等. 英国血小板输注应用指南主要推荐及其启示[J]. 中国输血杂志, 2018, 31(4): 440-444. DOI:10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2018.04.032.
- [64] Zhu H, Wang SY, Zhu JH, et al. Efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization combined with ginsenosides in hepatocellular carcinoma treatment [J]. Phytomedicine, 2021, 91: 153700. DOI:10.1016/j.phymed.2021.153700.
- [65] Noronha Ferreira C, Marinho RT, Cortez-Pinto H, et al. Incidence, predictive factors and clinical significance of development of portal vein thrombosis in cirrhosis: a prospective study[J]. Liver Int, 2019, 39(8): 1459-1467. DOI:10.1111/liv.14121.
- [66] Qi X, De Stefano V, Li H, et al. Anticoagulation for the treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Eur J Intern Med, 2015, 26(1): 23-29. DOI:10.1016/j.ejim.2014.12.002.
- [67] Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, et al. Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2017, 153(2): 480-487, e1. DOI:10.1053/j.gastro.2017.04.042.
- [68] Zhou T, Sun X, Zhou T, et al. Efficacy and safety of nadroparin calcium-warfarin sequential anticoagulation in portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a randomized controlled trial[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2020, 11(9): e00228. DOI:10.14309/ctg.0000000000000228.
- [69] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组. 肝硬化门静脉血栓管理专家共识 (2020 年, 上海) [J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(12): 999-1007. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20201112-00612.
- [70] Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators[J]. Chest, 2011, 139(1): 69-79. DOI:10.1378/chest.09-3081.
- [71] Khanal N, Bociek RG, Chen B, et al. Venous thromboembolism in patients with hematologic malignancy and thrombocytopenia[J]. Am J Hematol, 2016, 91(11): E468-472. DOI:10.1002/ajh.24526.
- [72] Falanga A, Leader A, Ambaglio C, et al. EHA guidelines on management of antithrombotic treatments in thrombocytopenic patients with cancer[J]. Hemasphere, 2022, 6(8): e750. DOI:10.1097/HS9.0000000000000750

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华肝脏病杂志》专家审稿说明

1. 浏览器中输入 <https://medpress.yiigle.com/>
 2. 点击“登录”，进入到中华医学会信息管理平台；
 3. 输入“登录名”“密码”点击“登录”，进入系统；专家的登录名和密码获得有两种途径：(1) 杂志编辑部提供给专家可以直接登陆，(2) 专家通过点击收到邮件中的链接激活登录名和密码；
 4. 点击左菜单栏中的【稿件远程管理系统】，相应的功能就显示在下方；
 5. 如果您是多个杂志的专家，请在系统上方杂志角色切换栏中选择您要处理的杂志名称和相应的角色，点击“确定”；
 6. 看到当前角色处您是要处理杂志稿件的专家后，点击“未审稿件”，可以查看当前杂志所有的未审稿件；
 7. 点击“稿件编号”一栏的链接，进入到提交审稿意见的页面；
 8. 填写相应内容后点击“提交审稿意见”，审稿完成；
 9. 专家还可以通过系统进行定稿会审稿、查看审稿费以及申请成为作者进行投稿等操作。
- 编辑部建议作者首选网络在线投稿，如有任何问题请与编辑部联系，联系电话：023-63727251，Email：hepnet@163.com。