血小板减少的房颤伴动脉粥样硬化患者的抗栓治疗管理策略及文献分析Δ

黄永佳[1,2*]，丁　玲[1]，曾　芳[2]，刘　洁[1]，李金豆[3]，刘易慧[2#]（1.重庆市江津区中心医院药学部，重庆　402260；2.华中科技大学同济医学院附属协和医院药剂科，武汉　430022；3.重庆市江津区中心医院胃肠外科，重庆　402260）

中图分类号　R969；R972　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）02-0223-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.02.18

摘　要　目的　为血小板减少的房颤伴动脉粥样硬化患者的抗栓治疗管理提供参考。**方法**　临床药师参与1例血小板减少的房颤伴动脉粥样硬化患者的治疗过程，根据患者病史、实验室检查结果等分析血小板减少原因，同时参考相关指南评估患者的血栓-出血风险，协助临床医师为患者制定个体化抗栓治疗方案及药学监护计划；检索中国知网收集血小板减少相关抗栓治疗的文献并进行分析。**结果**　该患者血小板减少考虑为原发性血小板减少症可能性大，其出血风险主要是年龄≥65岁、存在出血倾向以及合并使用抗栓药物。临床药师评估患者的血栓-出血风险后，建议临床医师予以全剂量贝米肝素钠注射液+盐酸决奈达隆片+琥珀酸美托洛尔缓释片；针对血小板减少，临床医师予以复方皂矾丸、咖啡酸片和升血小板胶囊，但用药后患者出现腹泻，临床药师建议停用升血小板胶囊，临床医师采纳建议。患者出院时，临床药师建议出院抗栓治疗方案为单用抗凝或择期抗凝，临床医师考虑该患者目前血小板减低、尿潜血（+）和大便隐血弱阳性，故选择择期抗凝治疗，并嘱出院带药为琥珀酸美托洛尔缓释片+阿托伐他汀钙片。文献分析结果显示，血栓栓塞患者血小板减少的原因主要包括肝素诱导性血小板减少症、免疫性血小板减少症等，经对症治疗后所有患者均好转。**结论**　临床药师通过参与血小板减少的房颤伴动脉粥样硬化患者的抗栓治疗管理，有效控制了患者的病情，确保了患者用药安全、有效。

关键词　心房颤动；动脉粥样硬化；血小板减少；抗栓治疗；药学监护

Management strategy of antithrombotic therapy in thrombocytopenia patients with atrial fibrillation and atherosclerosis and a literature review

HUANG Yongjia[1,2], DING Ling[1], ZENG Fang[2], LIU Jie[1], LI Jindou[3], LIU Yihui[2]（1. Dept. of Pharmacy, Central Hospital of Chongqing Jiangjin District, Chongqing 402260, China; 2. Dept. of Pharmacy, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 3. Dept. of Gastrointestinal Surgery, Central Hospital of Chongqing Jiangjin District, Chongqing 402260, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide reference for the management of antithrombotic therapy in thrombocytopenia patients with atrial fibrillation and atherosclerosis. **METHODS** The clinical pharmacist participated in the treatment of a thrombocytopenia patient with atrial fibrillation and atherosclerosis, and analyzed the causes of thrombocytopenia according to the patient's medical history and laboratory examination results. At the same time, the risk of thrombosis-bleeding was evaluated according to the relevant guidelines, and the clinicians were assisted in formulating individual antithrombotic therapy plan and pharmaceutical care plan for the patient. The literature on antithrombotic therapy related to thrombocytopenia was collected and analyzed by retrieving CNKI. **RESULTS** Thrombocytopenia was considered as primary thrombocytopenia in this patient, and the main risk of bleeding was age ≥65 years old, bleeding tendency, and combined use of antithrombotic drugs. After the clinical pharmacist assessed the risk of thrombosis and bleeding, the clinician was recommended to give full dose of Bemiheparin sodium injection + Dronedarone hydrochloride tablets + Metoprolol succinate sustained-release tablets. In view of thrombocytopenia, the clinician gave Compound zaofan pill, Caffeic acid tablet and Sheng xuexiaoban capsule, but the patient developed diarrhea after the medication. The clinical pharmacist suggested stopping Sheng xuexiaoban capsule, and the clinician adopted the clinical pharmacist's suggestion. When the patient was discharged from hospital, the clinical pharmacist suggested that the antithrombotic therapy plan for discharge was anticoagulation alone or selective anticoagulation. The clinician chose selective anticoagulation treatment considering that the patient's current thrombocytopenia, urinary occult

Δ**基金项目**　湖北省科技计划项目（No.2020BCA060）

＊**第一作者**　药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：023-47225178。E-mail：1074717950@qq.com

＃**通信作者**　主管药师，博士。研究方向：临床药学。电话：027-85726073。E-mail：kafkaliu@163.com

blood（+）and fecal occult blood were weakly positive，and ordered the patient to take Metoprolol succinate sustained-release tablets + Atorvastatin calcium tablets at discharge. Literature analysis showed that the causes of thrombocytopenia of patients with thromboembolism mainly included heparin induced-thrombocytopenia，immune thrombocytopenia，etc. All patients were improved after symptomatic treatment. **CONCLUSIONS** By participating in the management of antithrombotic therapy for the thrombocytopenia patient with atrial fibrillation and atherosclerosis，clinical pharmacists can help effectively control the patient's condition and ensure the safety and effectiveness of drug use.

KEYWORDS atrial fibrillation；atherosclerosis；thrombocytopenia；antithrombotic therapy；pharmaceutical care

抗栓治疗是房颤伴动脉粥样硬化患者药物治疗的基石，可以有效预防心房血栓形成和动脉管腔狭窄引起的不良心脑血管事件。抗栓治疗包括抗凝和抗血小板治疗。出血是抗栓治疗的常见不良反应。血小板与人体的凝血功能密切相关，血小板数量减少过多可引起严重的出血风险，但这并不会减少血栓栓塞性疾病中血栓形成的风险[1]，因此平衡血栓-出血风险成为了临床抗栓治疗的难题。国家卫生健康委等发布的《关于加强医疗机构药事管理　促进合理用药的意见》指出，临床药师要积极参与临床治疗，为住院患者提供用药医嘱审核、参与治疗方案制定、用药监护等服务，且在疑难复杂疾病的多学科诊疗过程中，必须要有临床药师参与，为医师提供精准化用药建议[2]。有研究显示，临床药师参与抗栓治疗可以降低患者的医疗成本、缩短住院时间、提高抗栓治疗的安全性和有效性[3—5]。本文报道了临床药师参与1例血小板减少的房颤伴动脉粥样硬化患者的抗栓治疗、评估患者的血栓-出血风险、协助临床医师为患者制定个体化抗栓治疗方案及药学监护计划的全过程，以期为血小板减少的房颤伴动脉粥样硬化患者的临床用药安全提供参考。

1　病例资料

患者，男性，68岁，身高176 cm，体质量86 kg，于2022年3月16日因“间断心慌、头晕10余年，加重半月”入华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科住院治疗。患者诉10余年前，出现间断心慌、头晕，发作无明显规律，未就医。2016年患者体检发现房颤，于外院就诊，口服胺碘酮等药物2个月，症状无明显改善，故自行停药。2022年3月1日患者因心慌加重，影响睡眠，遂入院治疗。

既往史：间断心慌、头晕10余年，血小板减低病史10余年，最低值55×10^9 L^{-1}，偶尔有鼻出血、痰中带血、双下肢瘀点现象，目前已服用复方皂矾丸（1.4 g/次，每日3次）和咖啡酸片（0.3 g/次，每日3次）3个月。患者有饮酒史10余年，平均每周100 mL，于2022年2月戒酒。10余年前颅脑手术病史。辅助检查结果如下：2022年3月14日华中科技大学同济医学院附属协和医院门诊心脏超声提示双房增大，主动脉瓣、二尖瓣、三尖瓣轻度关闭不全，升主动脉增宽，心律不齐；18导联心电图示快速型心房颤动，ST-T段改变；血常规示血小板计数66×10^9 L^{-1}，血小板压积0.05%，余正常。

入院诊断：（1）心房纤颤；（2）血小板减少；（3）ST-T段改变。

2　主要治疗过程

2022年3月16日，临床医师在临床药师的协助下充分评估患者的血栓-出血风险后，予以全剂量贝米肝素钠注射液（2 500 U/次，每12 h 1次）抗凝，盐酸决奈达隆片（400 mg/次，每日2次）控制心率和琥珀酸美托洛尔缓释片（47.5 mg/次，每日1次）降低心率。由于患者病情突发加重半月，夜间发作明显，心电图示有ST-T段改变，故临床医师根据经验判断不排除急性冠状动脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）可能，遂建议加用吲哚布芬片（100 mg/次，每日2次）和硫酸氢氯吡格雷片（75 mg/次，每日1次）抗栓，阿托伐他汀钙片（20 mg/次，每晚1次）调脂，并择期行冠状动脉造影术。针对血小板减少，临床医师予以复方皂矾丸（1.4 g/次，每日3次）、咖啡酸片（0.3 g/次，每日3次）和升血小板胶囊（1.8 g/次，每日3次）。3月17日，辅助检查结果如下：血小板计数70×10^9 L^{-1}，血小板压积0.07%，血小板平均分布宽度12.0%，尿潜血（+），大便隐血弱阳性，血小板特异性抗体阴性，*N*-末端脑钠肽前体716 pg/mL。检查结果提示，该患者出血风险较高，临床药师查房时对患者进行用药指导并告知患者密切监护出血征象；同时建议临床医师必要时停用吲哚布芬片，降低抗栓强度。但临床医师考虑该患者尚未排除ACS，血栓负荷较重，故暂未采纳临床药师建议。3月18日，患者诉用药后出现腹泻，临床药师根据该患者服用药品的结构、腹泻与用药时间的相关性等，综合考虑为升血小板胶囊引起的不良反应可能性大，建议停用，临床医师采纳建议。同日查血小板计数为66×10^9 L^{-1}，血小板压积0.07%，血小板平均分布宽度12.3%，下肢动静脉超声示双下肢散在细小粥样硬化斑块形成，经食道超声检查示左心房、左心耳未见明显血栓，颅脑CT示双侧大脑半球散在腔隙性脑梗死、轻度脑萎缩、右侧骨瓣修补术后。3月20日，患者行冠状动脉造影术，术中使用肝素钠注射液抗凝，造影结果显示冠

状动脉狭窄30%～40%，诊断为冠状动脉粥样硬化。3月21日，患者心慌、头晕症状好转，按其意愿保守治疗房颤。根据2018年美国胸科医师学会《心房颤动的抗栓治疗：胸科指南和专家小组报告》[6]，该患者卒中风险CHA_2DS_2-VASc评分为1分（年龄65～74岁），出血风险HAS-BLED评分为2分（年龄≥65岁、存在出血倾向），对于男性非瓣膜性房颤患者卒中风险CHA_2DS_2-VASc评分为1分的患者（中度卒中风险），可考虑预防性进行抗凝治疗或择期抗凝治疗。加之该患者冠状动脉造影结果显示狭窄程度为轻度，未达到冠心病诊断标准，无须长期抗栓治疗。临床药师建议出院抗栓治疗方案为单用抗凝或择期抗凝（一旦CHA_2DS_2-VASc评分≥2分）。临床医师考虑该患者目前血小板减低、尿潜血（+）和大便隐血弱阳性，故选择择期抗凝治疗，并嘱出院带药：琥珀酸美托洛尔缓释片47.5 mg/次，每日1次；阿托伐他汀钙片20 mg/次，每晚1次。

3 抗栓治疗分析

3.1 血小板减少的病因分析

正常血小板计数范围为（150～450）×10^9L^{-1}，对于血小板计数为（100～150）×10^9L^{-1}的患者是否被诊断为真正或临界血小板减少症存在争论[7]。有研究认为，血小板计数为（100～150）×10^9L^{-1}的患者大多数无症状，只有较小比例的患者出现了免疫性血小板减少症（immune thrombocytopenia，ITP）[8]。美国血液学会将原发性ITP（又称特发性或孤立性血小板减少症）定义为血小板计数＜100×10^9L^{-1}且不存在可能与血小板减少症相关的其他原因或疾病，从而为病理性低血小板计数设置了一个限值[9]。

血小板减少的潜在发生机制主要包括血小板分布异常（如脾脏肿大、血液稀释等）、骨髓生产不足（肝病、血液系统疾病等）和外周破坏增加（原发性/继发性ITP、肝素诱导的血小板减少等）[7]。原发性ITP是一种复杂的多种机制共同参与的获得性免疫性疾病，该病的发生是由于患者对自身血小板抗原免疫失耐受，产生体液免疫和细胞免疫介导的血小板过度破坏和血小板生成受抑，最终导致血小板减少[7]。本研究中，该患者血小板减低10余年，最低为55×10^9L^{-1}，偶有鼻出血、痰中带血、双下肢瘀点现象，无肝、脾、淋巴结肿大；服用复方皂矾丸和咖啡酸片3个月后，复查血小板计数为（66～70）×10^9L^{-1}，血小板特异性抗体阴性，既往无慢性感染和长期用药史，临床医师考虑为原发性ITP可能性大。

3.2 血小板减少与出血风险

血小板减少是出血的危险因素，但不是血小板减少症患者出血风险的唯一决定因素。当血小板计数为50×10^9L^{-1}时，患者的毛细血管脆性增高，微小的创伤或仅血压升高即可使之破裂而出现小的出血点[7]。血小板维持血管壁完整性的机制尚未完全阐明。有研究认为，血小板释放的具有稳定内皮屏障的物质（如1-磷酸鞘氨醇）和生长因子（如血管内皮生长因子、血小板源生长因子）有利于受损血管的修复[10－11]。血小板计数＜（20～30）×10^9L^{-1}时，皮肤黏膜出血风险明显增加；＜（10～20）×10^9L^{-1}时，可致严重出血，包括胃肠道大出血、颅内出血；＜10×10^9L^{-1}且就诊时已存在需要治疗的出血症状或常规治疗中发生新的需治疗的出血症状，为重症血小板减少[7]。对于遗传性血小板疾病、血液病等导致的血小板减少，其出血风险可能受血小板减少和功能受损双重影响，因此对于血小板减少患者的出血风险，应综合分析其病理生理状态、合并疾病、治疗用药等因素。此外，对于血小板减少合并抗栓治疗适应证的患者（如本文中的房颤伴动脉粥样硬化患者），血小板减少不会降低其血栓形成或复发风险；但当血小板计数＜50×10^9L^{-1}时，抗栓治疗的出血风险可能会增加[1]。因此，准确评估患者的血栓-出血风险以调整抗栓治疗方案是临床治疗的一大挑战。

3.3 血小板减少的房颤伴冠心病患者的抗栓治疗管理

根据2020年欧洲心脏病学会《非持续ST段抬高型急性冠状动脉综合征管理指南》[12]，对于房颤伴ST段抬高型ACS患者，推荐住院期间抗栓治疗方案为抗凝药物联合双联抗血小板药物，持续1周或1个月（高血栓风险），后改为抗凝药物联合1种抗血小板药物至6个月（高出血风险）或12个月，之后再单用抗凝药物维持治疗。但该指南未对血小板减少这一特殊人群的抗栓治疗管理提出建议。

2020年欧洲心脏病学会《心房颤动诊断和管理指南》指出，血小板计数＜100×10^9L^{-1}的患者使用口服抗凝剂（oral anticoagulants，OAC）需采用多学科决策，以平衡血栓-出血风险；同时该指南将血小板计数＜50×10^9L^{-1}列为OAC的绝对禁忌证[13]。2016年美国胸科医师学会《静脉血栓栓塞症的抗栓治疗：胸科指南和专家小组报告》指出，对于不具有其他出血危险因素（年龄＞75岁、近期严重出血、造血干细胞移植、肾或肝功能衰竭、伴随凝血功能障碍或血小板功能缺陷）且血小板计数为（25～50）×10^9L^{-1}、非高风险的静脉血栓栓塞症进展或复发患者，建议减半使用或使用预防剂量的低分子量肝素[14]，这对于血小板＜50×10^9L^{-1}房颤患者的抗凝治疗管理具有参考意义。2018年中国《急性冠状动脉综合征非血运重建患者抗血小板治疗中国专家共识》[15]指出，ACS患者合并血小板减少时，若血小板计数为（60～

100)×10^9 L^{-1}，可考虑氯吡格雷联合阿司匹林治疗；若血小板计数为(30～60)×10^9L^{-1}，建议慎用抗血小板药物，可考虑单药(氯吡格雷或阿司匹林)维持治疗，避免使用替格瑞洛；若血小板计数＜30×10^9L^{-1}，建议停用所有的抗血小板药物。

Janion-Sadowska等[16]采用前瞻性研究方法，分析了67例房颤合并轻中度血小板减少[(50～100)×10^9 L^{-1}]患者抗凝治疗后的出血风险，结果发现，采用低剂量的抗凝治疗(达比加群酯110 mg，每日2次或利伐沙班15 mg，每日1次)是安全的。Kiviniemi等[17]研究发现，房颤合并轻中度血小板减少患者服用华法林的出血风险与血小板正常患者无显著性差异。Livneh等[18]对61例房颤合并血小板减少的血液系统恶性肿瘤患者的研究结果显示，有69%的严重血小板减少(＜50×10^9L^{-1})患者接受或继续抗凝治疗，其在30 d内的出血风险可能超过了血栓栓塞风险。

综上，对于有抗凝治疗指征的血小板计数为(50～100)×10^9 L^{-1}的房颤伴冠心病患者，予以正常剂量或低剂量的抗凝药物联合双联抗血小板药物是较安全的；对于血小板计数为(30～50)×10^9L^{-1}的患者，OAC为绝对禁忌，可在充分评估出血风险和严密监测后，予以半剂量或预防剂量的低分子肝素或普通肝素抗凝治疗，抗血小板药物推荐单药维持治疗；对于血小板计数＜30×10^9L^{-1}的患者，建议停用所有的抗凝药物和抗血小板药物。本研究中，该患者的血小板计数为66×10^9L^{-1}，CHA_2DS_2-VASc评分1分，为中度卒中风险，住院期间临床药师建议予以全剂量低分子肝素联合双联抗血小板药物治疗是相对安全的。但是在排除冠心病和左心耳附壁血栓后，患者血栓负荷降低，出血风险持续存在且住院期间出现尿潜血(+)和大便隐血弱阳性(不排除抗栓药物引起的出血不良反应)，因此出院时临床医师更倾向于择期抗凝治疗。临床药师建议患者出院后定期随访、评估，一旦CHA_2DS_2-VASc评分≥2分(高度卒中风险)且不存在抗凝禁忌时，应及时启动抗凝治疗。

4 文献分析

血栓栓塞性疾病合并血小板减少症是临床抗栓治疗中的常见难题，查找血小板降低的原因同时制定合理的抗栓治疗方案是确保临床用药安全有效的关键。基于此，笔者以“血小板减少”“抗凝”“抗血小板”“血栓”“房颤”为关键词检索中国知网，收集血小板减少相关抗栓治疗的文献，检索时限为2022年1月1日至6月28日。从患者基本情况、抗栓指征、抗栓药物、血小板减少原因、处理方式、临床转归等方面进行分析。结果见表1。

由表1可知，9例血栓栓塞患者发生血小板减少的原因主要包括肝素诱导性血小板减少症、免疫性血小板减少症、再生障碍性贫血、弥散性血管内凝血等。经停用致血小板减少药物、治疗原发疾病、升血小板、预防出血并发症以及根据血小板水平调整抗栓药物剂量治疗后，所有患者均好转。

5 结语

血小板减少的房颤伴动脉粥样硬化患者的抗栓治疗管理需多学科联合制定个体化抗栓治疗方案。临床药师通过参与血小板减少患者的抗栓治疗管理，评估患者的血栓-出血风险，协助临床医师为患者提供个体化治疗方案和监护计划，有效控制了患者的病情，确保了患者用药安全、有效。本研究的局限性为：因暂无血小板减少的房颤患者系统性抗栓治疗方案的指南参考，临床药师仅综合国内外循证级别较高的文献及相关指南给出个体化治疗建议。今后临床药师需不断积累临床治疗经验，探索个体化抗栓治疗方案。

表1 纳入文献的基本信息

年龄/岁	文献	抗栓指征	抗栓药物	血小板减少原因	血小板最低值/症状	处理	转归
77	[19]	冠心病	阿司匹林、替格瑞洛、普通肝素、替罗非班	肝素或替罗非班引起的不良反应	5×10^9L^{-1}/皮肤出血点、口鼻腔黏膜出血	停用普通肝素、替罗非班，输注1单位血小板，替格瑞洛换为氯吡格雷	4 d内好转
75	[20]	深静脉血栓防治	低分子肝素钙	肝素诱导性血小板减少症	9×10^9L^{-1}/肝素注射部位瘀斑形成	停用低分子肝素钙，注射重组人血小板生成素，改用利伐沙班抗凝	3 d内好转
67	[21]	急性心塞伴下肢深静脉血栓形成	普通肝素、低分子肝素	肝素诱导性血小板减少症	未说明	改用比伐卢定	血小板计数恢复正常，下肢深静脉血栓好转
64	[22]	静脉血栓栓塞症防治	达肝素钠	肝素诱导性血小板减少症	22×10^9L^{-1}/伴左侧髂总动脉血栓形成	改用磺达肝癸钠	8 d内血小板恢复正常
23	[23]	妊娠合并肺栓塞	磺达肝癸钠	免疫性血小板减少症	16×10^9L^{-1}	使用甲泼尼龙、人免疫球蛋白升血小板	血小板波动于(50～60)×10^9L^{-1}
47	[24]	肺栓塞、下肢静脉血栓形成	低分子肝素	再生障碍性贫血	22×10^9L^{-1}/大便隐血(+)	继续低分子肝素抗凝治疗，同时使用重组人血小板生成素升血小板，酌情输注红细胞和质子泵抑制剂护胃，低分子肝素抗凝17 d后改为口服利伐沙班	4 d内好转
72	[25]	肝癌术后弥散性血管内凝血	依诺肝素钠	弥散性血管内凝血	22×10^9L^{-1}/伴弥散性血管内凝血相关症状	减量使用依诺肝素钠，同时输注血小板、血浆、纤维蛋白原及使用促血小板的药物	14 d内好转
62	[26]	急性心肌梗死	阿司匹林、氯吡格雷、普通肝素	未明/2011年发现血小板减少	34×10^9L^{-1}/无症状	血小板＜100×10^9L^{-1}，阿司匹林或氯吡格雷单药抗血小板；血小板＞100×10^9L^{-1}，阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板	随访1年，无出血事件
29	[27]	肺血栓栓塞	普通肝素、磺达肝癸钠、利伐沙班	未明/2014年发现血小板减少	53×10^9L^{-1}/无症状	普通肝素治疗9 d后，改为磺达肝癸钠；出院改为口服利伐沙班	血小板持续升高，无出血事件

参考文献

[1] LEADER A, GUREVICH-SHAPIRO A, SPECTRE G. Anticoagulant and antiplatelet treatment in cancer patients with thrombocytopenia[J]. Thromb Res, 2020, 191(Suppl 1): S68-S73.

[2] 国家卫生健康委,教育部,财政部,等. 关于加强医疗机构药事管理 促进合理用药的意见[EB/OL]. [2022-12-11]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202002/ea3b96d1ac094c47a1fc39cf00f3960e.shtml.

[3] CHAN F W H, WONG R S M, LAU W H, et al. Management of Chinese patients on warfarin therapy in two models of anticoagulation service: a prospective randomized trial [J]. Br J Clin Pharmacol, 2006, 62(5): 601-609.

[4] DAGER W E, BRANCH J M, KING J H, et al. Optimization of inpatient warfarin therapy: impact of daily consultation by a pharmacist-managed anticoagulation service [J]. Ann Pharmacother, 2000, 34(5): 567-572.

[5] DANIELS P R, MANNING D M, MORIARTY J P, et al. Improving inpatient warfarin therapy safety using a pharmacist-managed protocol[J]. BMJ Open Qual, 2018, 7(2): e000290.

[6] LIP G Y H, BANERJEE A, BORIANI G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: chest guideline and expert panel report[J]. Chest, 2018, 154(5): 1121-1201.

[7] LEE E J, LEE A I. Thrombocytopenia[J]. Prim Care, 2016, 43(4): 543-557.

[8] STASI R, AMADORI S, OSBORN J, et al. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia[J]. PLoS Med, 2006, 3(3): e24.

[9] NEUNERT C, LIM W, CROWTHER M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2011, 117(16): 4190-4207.

[10] LU S S, SHE M H, ZENG Q, et al. Sphingosine 1-phosphate and its receptors in ischemia[J]. Clin Chim Acta, 2021, 521: 25-33.

[11] CHEN P H, CHEN X Y, HE X L. Platelet-derived growth factors and their receptors: structural and functional perspectives[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1834(10): 2176-2186.

[12] COLLET J P, THIELE H, BARBATO E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2021, 42(14): 1289-1367.

[13] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery(EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology(ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association(EHRA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2021, 42(5): 373-498.

[14] KEARON C, AKL E A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: chest guideline and expert panel report[J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352.

[15] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华医学会心血管病学分会冠心病与动脉粥样硬化学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性冠状动脉综合征非血运重建患者抗血小板治疗中国专家共识:2018[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(6): 430-442.

[16] JANION-SADOWSKA A, PAPUGA-SZELA E, ŁUKASZUK R, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and thrombocytopenia[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2018, 72(3): 153-160.

[17] KIVINIEMI T, KARJALAINEN P, RUBBOLI A, et al. Thrombocytopenia in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2013, 112(4): 493-498.

[18] LIVNEH N, BRAEKEN D, DROZDINSKY G, et al. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation, thrombocytopenia and hematological malignancy[J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 52(2): 590-596.

[19] 陈智勇,闫小响. 替罗非班引起的血小板减少症相关分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(7): 633-639.

[20] 邹玉彬,谢建新,路磊,等. 多发伤预防性抗凝致肝素诱导血小板减少症1例[J]. 临床骨科杂志, 2022, 25(2): 241.

[21] 闫姝洁,李景文,杨静,等. 比伐卢定用于肝素诱导血小板减少症的体外循环心脏手术患者1例报告[J]. 中国体外循环杂志, 2022, 20(1): 35-37.

[22] 刘宏明,王建,丁政. 达肝素钠引起血小板减少合并动脉血栓形成[J]. 药物不良反应杂志, 2022, 24(1): 44-46.

[23] 高小东,李奭慧,商子傲,等. 妊娠合并肺栓塞及血小板减少1例[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(1): 68-71.

[24] 康世威,孙佳伟,宫小薇,等. 以肺血栓栓塞症为首发表现的再生障碍性贫血诊断及治疗策略一例报道[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2022, 30(1): 128-131.

[25] 蔡春花,林少娜,蔡秀梅,等. 肝癌术后弥散性血管内凝血患者的抗凝治疗1例[J]. 汕头大学医学院学报, 2022, 35(1): 50-51, 55.

[26] 谢雯丽,王莉莉,曲鹏,等. 血小板减少症伴发急性下壁心肌梗死并文献复习1例[J]. 中国临床研究, 2022, 35(4): 546-548, 551.

[27] 陈文浩,张妍,夏书月,等. 急性肺血栓栓塞症合并血小板减少1例[J]. 沈阳医学院学报, 2022, 24(2): 157-160.

(收稿日期:2022-06-28 修回日期:2022-12-20)

(编辑:陈 宏)