

肝素诱导性血小板减少症的研究进展

石茂静¹ 高伟波¹ 朱继红^{1△}

[关键词] 肝素诱导性血小板减少症;发病机制;治疗

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.004

[中图分类号] R554.6 [文献标识码] A

The research progress of heparin induced thrombocytopenia

Summary Heparin is often used in the prevention and treatment of thrombotic diseases, heparin induced thrombocytopenia is a serious side effect of heparin, this paper mainly introduces the pathogenesis, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment methods. The nature of the disease is an immune response to heparin, characterized by a relative or absolute reduction of platelets associated with thrombosis. Treatment is mainly to discontinue heparin and take some alternative anticoagulant therapy.

Key words heparin induced thrombocytopenia; pathogenesis; treatment

肝素是一种带负电荷的粘多糖,分子量为3 000~30 000 Da,在正常的凝血过程中由肥大细胞和嗜碱性粒细胞产生的一种抗凝物质^[1]。临床上常常用肝素治疗和预防血栓性疾病,肝素诱导性血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia, HIT)是肝素一个严重的不良反应。

1 发病机制

临床上将 HIT 分为两型:I 型无免疫机制参与,临床症状轻微,血小板很少低于 $100 \times 10^9/L$ ^[2]。病程呈自限性,10%~30%的患者应用肝素4 d 内出现,常见于脓毒症、烧伤及血管疾病的患者中,可能与血小板敏感性增高有关^[3],可继续肝素治疗,不需要特殊治疗。本文不做详述。II 型是应用肝素后产生的一种免疫反应,特点是血小板相对或绝对减少伴随血栓形成^[4]。血小板 α 颗粒释放血小板因子4(PF4,又称为肝素结合阳离子蛋白,由巨核细胞合成并储存在血小板 α 颗粒中)在细胞表面与肝素结合后构象发生改变,形成PF4/肝素复合物,诱导机体产生免疫应答,形成IgG抗体/肝素/PF4,即HIT抗体,该多聚体与血小板表面Fc受体(Fc γ RIIa, Fc γ RIIIa)结合,使血小板活化,导致动脉血栓的形成,即组织学上的白色血栓。活化的血小板释放促凝血微粒,形成静脉血栓^[5]。另外,HIT抗体也可以结合到单核细胞的Fc受体上,刺激产生大量的组织因子,促进血栓的形成^[6-7]。HIT抗体促进血栓形成可能是通过血小板黏附在血管壁形成血小板-白细胞聚集体^[8]。Davidson等^[9]发现,在II型HIT患者中,von Willebrand因子和可溶性血栓调节蛋白的水平升高,说明内皮细胞损伤后其抗凝作用减弱,促凝风险增

加。几乎所有的HIT患者体内都有抗PF4/肝素抗体,但大部分抗PF4/肝素抗体阳性的患者并不一定会发生HIT^[10-15],可能与抗体的滴度或PF4/肝素复合物的大小有关。例如冠脉搭桥术后的患者与整形外科手术后的患者相比,抗PF4/肝素抗体发生率均高,但整形外科手术后的患者HIT的发生率明显高于冠脉搭桥术后的患者(分别是52.6%和5.0%)^[15]。

2 流行病学

HIT的风险与患者特点、肝素类型及临床症状有关(表1)^[16]。来源上,牛肝素发生率最高,其次是猪肝素。普通肝素(UFH)HIT的发生率是低分子肝素(LMWH)的10倍^[17]。磺达肝癸钠可诱导产生PF4/肝素抗体,但HIT的风险几乎可以忽略^[16]。

3 临床分类及表现

HIT通常发生于应用肝素后5~10 d,对于首次或再次接受肝素治疗的患者均如此,然而也存在例外情况^[5]。①对于最近90 d(尤其是30 d)内接受过肝素治疗的患者,其体内存在抗PF4/肝素抗体,当再次暴露于肝素后会快速出现HIT(速发型HIT),这类患者在接受肝素静推后30 min内会出现过敏样反应。另外,抗体(中位存在50~85 d)一旦消失,抗体再生至少需要5 d。②某些患者停用肝素后会发生HIT或出现HIT加重(迟发型HIT),这类患者接受肝素治疗达3周时会出现血栓形成。另外,对于某些患者,单一剂量肝素足以诱发HIT。③有些患者可能存在自发性或自身免疫性HIT,这类患者在不接受肝素治疗的情况下也会发生HIT,主要发生于大型手术(尤其是膝关节置换术)或感染后。对于典型HIT,给予抗凝药治疗2~5 d后,血小板计数会升高,而自身免疫性HIT血小板恢复较慢,血小板减少可能持续数周。

¹北京大学人民医院急诊科(北京,100044)

[△]审校者

通信作者:高伟波, E-mail:13699185078@163.com

表 1 HIT 发生率的影响因素^[16]

治疗	风险	高危患者	PF4/肝素抗体 发生率/%	HIT 发生 率/%	血小板数监测
肝素(初始或 >100 d 接触史)	高	整形外科手术	14	3~5	基础值和肝素用药 4~14 d 时每隔 1 d 或直到肝素停药
	中	成人心脏手术 儿童心脏手术 普通内科患者 患神经系统疾病患者	25~50	1~2	
	中	经皮冠脉介入或急性冠脉综合 征患者 急性血液透析患者 普通儿科患者	8~20	0.8~3.0	
低分子肝素(初始或 >100 d 接触史)	低或罕见	妊娠妇女 慢性血液透析患者	0~2.3	0~0.1	不需要/非必须
	中	内科患者 神经系统疾病患者 外科或整形外科手术患者	2~8	0~0.9	基础值,低分子肝 素用药 4~14 d 每 2~4 天或直到低分 子肝素停药
	罕见	妊娠妇女 普通儿科患者	不详	0~0.1	不推荐常规监测
肝素或低分子肝素 (100 d 内接触史)	不详	所有患者	不详	不详	基础值,24 h 内,从 用药 4~14 d 每隔 1 d 直到肝素停药

注:再次接触肝素或低分子肝素时,如体内抗 PF4/肝素抗体消失(中位时间 50~85 d),HIT 的发生率低,相反则出现快速型 HIT^[18]。

临床表现主要有:①血小板减少:血小板减少是指血小板减少超过 50%但不低于 $20 \times 10^9/L$;少数患者血小板降低 30%~50%,合并血栓的 HIT 患者血小板降低大多超过 30%。血小板在 $(40 \sim 80) \times 10^9/L$,只有 5%~10%的患者血小板低于 $20 \times 10^9/L$ ^[19],这时需要考虑其他引起血小板减少的原因。②血栓形成:30%~70% HIT 患者并发血栓形成,这些患者中大约 15%无明显的血小板减少^[20]。在应用肝素后出现症状性深静脉血栓(DVT)的患者,尽管无血小板减少,也不能除外 HIT。有 40%的 HIT 患者在血小板减少之前就发生了血栓事件,血栓的风险与血小板减少的程度成比例,血小板数减少越严重,血栓风险越高^[21]。下肢大血管静脉血栓形成和肺栓塞为最常见的并发症,其次为外周动脉血栓形成和卒中,心肌梗死少见。血栓形成亦可累及其他血管,如大脑窦和内脏静脉。静脉血栓发生率是动脉血栓的 4 倍^[22]。血小板数正常后血栓的风险依然存在,因此需要长期应用口服抗凝剂。③HIT 的其他并发症:HIT 患者出血较少见,甚至是在血小板数 $< 20 \times 10^9/L$ 时^[23]。但是,在血小板功能不全时,例如尿毒症患

者,可有出血。Wester 等^[24]比较了 ICU 中 20 个 HIT 患者和 20 个无 HIT 的患者,HIT 患者的出血发生率比对照组高(85% vs. 35%)但是与血小板减少程度无直接关系。10%~20%的 HIT 患者应用肝素 8 d 时出现皮肤损害,主要有红斑结节、皮下瘀斑或坏死斑^[25]。UFH 与 LMWH 产生的皮损无差别^[24]。

4 实验室检查

检测 HIT 抗体的方法有两种:功能性检测和血清学检测。

4.1 功能性检测

包括肝素诱导的血小板聚集实验(HIPA)和血清素释放实验(SRA)。将洗涤过的健康志愿者的血小板与患者血清混合,分别加入低浓度和高浓度的肝素中孵育。HIT 患者的血清中,低浓度肝素诱导的抗体可激活血小板并释放血清素,而这种释放可被高浓度肝素所抑制。功能性试验的特异性高,但技术要求高,耗时长,目前只有少数实验室在进行^[27]。

4.2 血清学检测

酶联免疫吸附法(ELISA)是检测 HIT 抗体最常用的实验,测定 PF4/肝素非特异性 IgG、IgA 和

IgM 抗体,应用光度计及光密度分析结果,敏感性高,但特异性低^[26]。粒胶凝集免疫测定(PaGIA)是凝胶上覆盖有 PF4/肝素聚合物,患者血清中的 HIT 抗体就会聚集在凝胶上形成条带,其敏感性和特异性介于功能测定和 ELISA 之间^[27]。

实验室检查可以帮助诊断 HIT,但并非所有的 PF4/肝素抗体都是病理的。只有一部分抗原检测阳性的患者存在血小板活化抗体,这些人中只有少部分发展成血小板减少和血栓形成^[28]。

5 诊断

HIT 的诊断^[4-5]主要基于下列情况:应用肝素

治疗 5~10 d 出现血小板计数下降超过 50%或血栓形成,实验室检查提示存在血小板活化 HIT 抗体。见图 1。

应用广泛的评分系统是 4T 积分法^[29],包括 4 个指标:相对血小板下降,血小板下降时间,血栓形成,其他原因。总分 <4 分阴性预测值高(97%~99%),而阳性预测值较低(4~5 分,10%~20%;6~8 分,40%~80%),见表 2。需要结合实验室检查诊断 HIT。阴性时可除外 HIT,可用肝素类抗凝剂,同时寻找血小板减少的原因^[11-12],而临床上常常出现假阳性,导致 HIT 过度诊断。

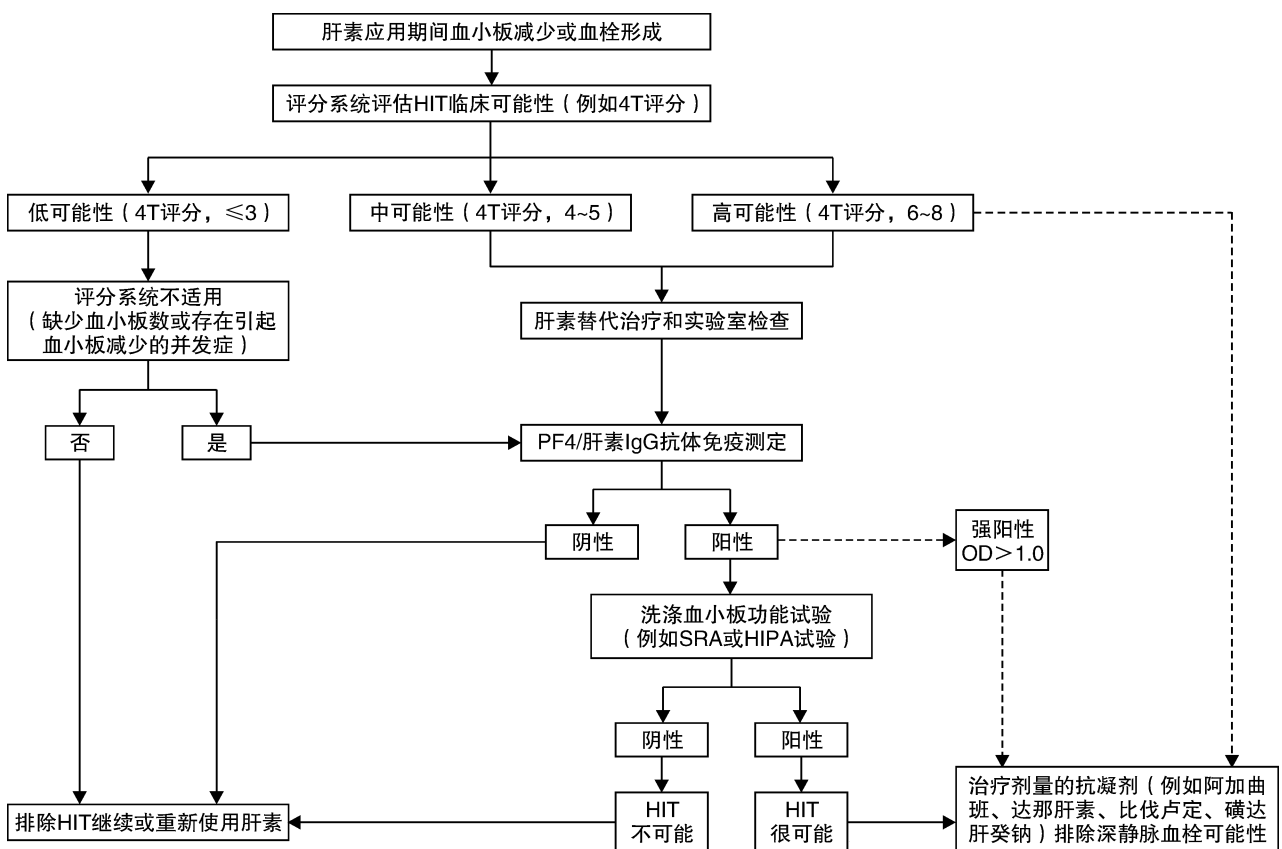


图 1 HIT 的诊断

表 2 4T 积分法

变量	分数		
	2	1	0
急性血小板减少	血小板降低 > 50%, 和最低值 ≥ 20 × 10 ⁹ /L	血小板降低 30% ~ 50%, 或最低值 (10~19) × 10 ⁹ /L	血小板降低 < 30%, 或最低值 ≤ 20 × 10 ⁹ /L
发生时间	使用肝素的第 5~10 天或再次应用肝素第 1 d	使用肝素 > 10 d 或应用时间不确定	使用肝素 ≤ 4 d 且最近未应用肝素接触史
血栓形成	新血栓形成、皮肤坏死, 或静脉注射负剂量普通肝素后出现急性全身反应	进展性或再发血栓	无
其他引起血小板减少的原因	无	可能	明确
总分	6~8(高危)	4~5(中危)	0~3(低危)

虽然可能造成 HIT 的过度诊断,但在未开展功能测定或无法及时获得功能测定的中心,可选用其他抗原测试的高反应性(例如,光密度[OD]>1.0)或将 4T 评分 6~8 分视为 HIT 的高可能性(虚线)。

6 治疗

6.1 一般治疗

一旦怀疑 HIT,应立即停止使用肝素及肝素相关物质^[13]。高度怀疑或确诊 HIT 的患者,无活动性出血时,不建议输注血小板,因为这会导致血小

板活化、增加血栓风险,却不提高血小板数^[13]。

6.2 替代的抗凝治疗

停用肝素后的最初几天,新发、进展及反复血栓形成的风险增加。临床高度怀疑 HIT 时,不要等待实验室确诊结果及担心血小板少,应立即给予替代的抗凝治疗^[30]。当等待实验室结果延误治疗时,血栓的发生率比应用直接凝血酶抑制剂替代治疗高 10 倍^[31]。治疗选择包括:直接 Xa 因子抑制剂、直接凝血酶抑制剂。见表 3。

表 3 HIT 的治疗用药

药物	清除	半衰期	拮抗剂/ 解毒药	用法用量	监测
阿加曲班	肝脏	40~50 min	无	2.0 μg/(kg·min)静脉注射(无负荷量);肝病或重病或心脏术后患者,起始量减至 0.5~1.2 μg/(kg·min)	APTT 达到基线值 1.5~3.0 倍[最大 10 μg/(kg·min)]
比伐卢定	蛋白酶和肾脏	25 min	无	不固定;推荐 0.15~2.0 mg/(kg·h)(无负荷量)	APTT 达到基线值的 1.5~2.5 倍
达那肝素	肾脏	24 h	无	静推(体重<60 kg,1500 U;60~75 kg,2250 U;75~90 kg,3000 U;>90 kg,3750 U),随后 400 U/h 静脉注射 4 h,然后 300 U/h 注射 4 h,最后 150~200 U/h	抗 Xa 因子活性 0.5~0.8 U/ml(应用达那肝素标准曲线)
磺达肝癸钠	肾脏	17~20 h	无	体重<50 kg,5 mg qd 皮下注射;50~100 kg,7.5 mg;>100 kg,10 mg	不需要

6.2.1 直接 Xa 因子抑制剂 ①达那肝素;由硫酸乙酰肝素、硫酸皮肤素和硫酸软骨素 3 种葡萄糖胺聚糖组成的混合物^[20]。主要通过抑制 Xa 因子发挥抗凝作用,其半衰期为 24 h。静脉或皮下注射后其生物利用度可达到接近 100%。抗 Xa 因子水平(目标 0.5~0.8 抗 Xa U/ml)能指导达那肝素的治疗。达那肝素经过肾脏排泄,对于肾功能不全的患者需要监测 Xa 因子活性^[23]。在体重过低和超重、有威胁生命的血栓、出血及严重器官功能不全或有伴随疾病的重症患者,也需要监测 Xa 因子活性^[23]。加拿大、日本、欧洲和澳大利亚批准用于 HIT 的预防和治疗。达那肝素不透过胎盘屏障^[10]。达那肝素与 HIT IgG 抗体存在交叉反应,发生率不到 10%^[32],在应用达那肝素治疗期间出现了血栓或血小板减少持续存在 4 d 以上,需要考虑交叉反应。达那肝素的不良反应是药代动力学比较长,且没有特效拮抗剂。药物过量后,抗 Xa 因子活性增加(>2 U/ml),会导致严重的出血,增加病死率^[33]。②磺达肝癸钠:是一种合成的肝素类似物,通过与抗凝血酶 III 结合抑制 Xa 因子,磺达肝癸钠皮下注射后迅速吸收(<30 min),半衰期是 18 h,故可每天给药一次^[34]。量效曲线呈直线,用

药时可监测抗 Xa 因子活性,治疗剂量(5~10 mg 皮下注射)很少延长 APTT,所以不需要常规监测^[35]。磺达肝癸钠主要经肾脏排泄,因此肾衰竭患者禁用^[36]。磺达肝癸钠比依诺肝素的抗凝效果更强,与 LMWH 相比出血风险未增加^[37]。磺达肝癸钠发生抗 PF4/肝素抗体的频率同 LMWH 相似,但磺达肝癸钠诱导的 HIT 比较少见。可能是由于多糖链短,仅 10~12 个糖分子,血小板活化轻微^[37]。磺达肝癸钠与达那肝素相比,新发血栓及出血风险类似^[38]。一项系统回顾分析发现,磺达肝癸钠治疗 HIT 时新发血栓与出血比例分别是 5%和 7%^[39]。美国已经批准磺达肝癸钠用于 HIT 患者的预防和治疗血栓栓塞疾病。

6.2.2 直接凝血酶抑制剂 直接凝血酶抑制剂与活化的部分凝血酶原时间(APTT)存在量效关系;但在消耗性凝血疾病、华法林或合并肝病时,APTT 都会受影响。①阿加曲班:是一种合成的 L-精氨酸衍生物,与凝血酶活化位点可逆性结合,抑制凝血酶的催化活性,静脉注射给药,应用后立即起效,在 1~3 h 内达到稳态抗凝效果,其半衰期 50 min。阿加曲班通过肝脏排泄,在肝功能不全时,半衰期可延长至 6 h^[23]。标准治疗是静脉输注

2 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 治疗目标是 APTT 达到基线值的 1.5~3.0 倍。新发血栓、死亡及截肢发生率均明显降低, 但严重出血, 与对照组差异无统计学意义^[40-41]。目前尚无关于阿加曲班抗体的报道。心衰、多器官功能衰竭、全身严重水肿及心脏术后早期, 阿加曲班需要减量。肝功能衰竭时, 禁用^[42]。半衰期短, 停药后抗凝血效果很快消失, 当促凝状态持续存在时, 停药后高凝状态可反复^[43]。与 LMWH 和达那肝素相比, 阿加曲班与肝素分子结构不同, 因此不会出现交叉反应。阿加曲班延长 APTT, 也延长凝血酶原时间(PT)及国际标准化比值(INR), 因此在过渡到口服抗凝药的过程中, 需要监测 INR^[44]。另外, 对于合并其他凝血疾病(如消耗性凝血疾病和肝功能受损)的患者和接受华法林预治疗的患者, 应用阿加曲班可致 APTT 延长。上述情况可导致阿加曲班用量不足, 增加进行性微血管血栓形成和缺血性下肢缺损发生风险。对于上述局限性, 可通过进行蛇静脉酶凝结时间(ECT)和血浆稀释凝血酶时间(dTT)分析加以克服。阿加曲班被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于 HIT 的治疗。②比伐卢定: 是一种水蛭素的合成衍生物, 可以结合到循环中和血栓中的凝血酶的活化和纤维素结合位点上。静脉注射给药, 半衰期 25 min, 在肾衰透析患者中可延长至 4 h。仅 25% 的药物经过肾脏排泄, 80% 在体内被蛋白酶水解^[45]。比伐卢定在美国批准用于经皮冠脉介入的患者, 预防和治疗 HIT。另外, 比伐卢定已成功用于血液透析患者的抗凝治疗^[46]。推荐 0.15~0.20 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 持续静脉输入, 但剂量不固定, 需根据 aPTT 时间调整^[47-48]。比伐卢定的抗凝效果与其他替代的抗凝剂相同, 而出血的风险低^[45]。肾功能不全和肝功能不全的患者, 更适合应用比伐卢定, 因其除了经过肾脏代谢外, 还可以通过蛋白酶水解。还未有比伐卢定跟 HIT 抗体交叉反应的报道。该药无特效解毒药/拮抗剂, 血液滤过、血液透析、血浆净化可能是有效的治疗方法^[47]。

6.3 直接口服抗凝剂

达比加群、利伐沙班^[48-52]或阿哌沙班^[53]。一项系统回顾比较了这 3 种药治疗 HIT 的疗效, 三者均没有发生出血或血栓。一项关于利伐沙班的前瞻性队列研究发现, 22 例 HIT 患者仅 1 例出现了进展性血栓^[54]。但直接口服抗凝剂未被批准用于 HIT 患者^[20]。

6.4 维生素 K 拮抗剂

HIT 时, 华法林不能单独应用, 因为有报道称会发生华法林诱导的皮肤坏死和肢体静脉性坏疽^[55]。常常在维生素 K 拮抗剂治疗后数天出现^[56]。维生素 K 拮抗剂能快速降低蛋白 C 浓度,

蛋白 C 半衰期短至 6 h, 而血清凝血因子水平(II、V II、IX、X 因子)半衰期较蛋白 C 长, 促凝和抗凝之间的不平衡导致了血栓的形成, 因此应该避免早期单独加用维生素 K 拮抗剂(例如华法林)^[55]。维生素 K 拮抗剂(华法林和苯丙香豆素)仅可在 HIT 得以缓解(如连续 2 d 测得血小板计数增加至 $>150 \times 10^9/\text{L}$)后应用并从小剂量开始^[13]。血小板减少期间应用替代的抗凝剂, 继续应用到血小板数达到稳定平台且国际标准化比值(INR)达到目标范围, 与华法林至少重叠 5 d^[57]。

6.5 抗凝时间

治疗 2~4 周后血栓危险仍然较高^[58-59], 伴血栓形成的 HIT 患者需要抗凝治疗至少 3 个月, 但无血栓的 HIT 患者的抗凝时间不确定^[5]。

6.6 其他

大剂量输注免疫球蛋白 G(IVIG, 例如 2 g/kg 治疗至少 2 d)通过阻断血小板 Fc γ 受体治疗 HIT, 但数据/治疗经验较少^[4, 60]。一例需要急诊手术的 HIT 患者, 术前 9 h 输注 90 g IVIG, 术中再次输注 90 g, 手术过程中予肝素治疗, 但血小板维持 2 h 未下降, 且无血栓形成。大剂量 IVIG 阻断 HIT 抗体作用呈剂量相关性, IVIG 不能阻断已经与抗原结合的抗体, 可能通过结合血小板 Fc γ 受体阻断血小板活化^[60]。既往有 HIT 的患者需要进行心脏手术时, 如血液中抗 PF4/肝素抗体仍阳性, 再次接触肝素仍有速发型 HIT 的风险^[14]; 有报道称, 当血清中抗 PF4/肝素抗体消失后或测不到时, 术中应用肝素是安全的^[61-62]。另一种方法是在紧急情况下进行血浆置换, 血浆置换可减少术前抗体水平^[63-64]。

参考文献

- [1] Thong C L, Kam P C A. Heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Curr Anaesth Crit Care*, 2005, 16(2): 143-150.
- [2] Greinacher A, Warkentin T E. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update[J]. *Thromb Res*, 2006, 118(2): 165-176.
- [3] Battistelli S, Genovese A, Gori T. Heparin-induced thrombocytopenia in surgical patients[J]. *Am J Surg*, 2010, 199(1): 43-51.
- [4] Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1883-1884.
- [5] Aster R H. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis[J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(15): 1374-1376.
- [6] Shoenfeld Y, Praprotnik S, Levy Y, et al. Pathogenic anti-endothelial cell antibodies: classification to anti-microvascular EC and anti-macrovascular EC antibodies[J]. *Isr Med Assoc J*, 2000, 2(1): 24-25.

- [7] Rollin J, Pouplard C, Gruel Y. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia; Focus on Fcγ receptors [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(5): 799—805.
- [8] Khairy M, Lasne D, Amelot A, et al. Polymorphonuclear leukocyte and monocyte activation induced by plasma from patients with heparin-induced thrombocytopenia in whole blood [J]. *Thromb Haemost*, 2004, 92(6): 1411—1419.
- [9] Davidson S J, Wadham P, Rogers L, et al. Endothelial cell damage in heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007, 18(4): 317—320.
- [10] Kelton J G, Warkentin T E. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective [J]. *Blood*, 2008, 112(7): 2607—2616.
- [11] Linkins L A, Dans A L, Moores L K, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2): e495S—e530S.
- [12] Warkentin T E, Greinacher A, Koster A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) [J]. *Chest*, 2008, 133(2): 340S—380S.
- [13] Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in 2011: an epidemic of overdiagnosis [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(8): 993—994.
- [14] Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia: present and future [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 31(4): 353—366.
- [15] Warkentin T E, Sheppard J A, Horsewood P, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2000, 96(6): 1703—1708.
- [16] Arepally G M, Ortel T L. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(8): 809—817.
- [17] Martel N, Lee J, Wells P S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis [J]. *Blood*, 2005, 106(7): 2710—2715.
- [18] Warkentin T E, Kelton J G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(12): 1286—1292.
- [19] Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range [J]. *Blood*, 2000, 96(3): 846—851.
- [20] Warkentin T E. Heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2007, 21(5): 589—607.
- [21] Greinacher A, Farner B, Kroll H, et al. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 94(1): 132—135.
- [22] 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.
- [23] Selleng K, Warkentin T E, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(4): 1165—1176.
- [24] Wester J P, Haas F J, Biesma D H, et al. Thrombosis and hemorrhage in heparin-induced thrombocytopenia in seriously ill patients [J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(10): 1927—1934.
- [25] Warkentin T E. Heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Dis Mon*, 2005, 51(2): 141—149.
- [26] Shantsila E, Lip G Y, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management [J]. *Chest*, 2009, 135(8): 1651—1664.
- [27] Joglekar M, Khandelwal S, Cines D B, et al. Heparin enhances uptake of platelet factor 4/heparin complexes by monocytes and macrophages [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(8): 1416—1427.
- [28] Warkentin T E. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management [J]. *Br J Haematol*, 2003, 121(3): 535—555.
- [29] Lo G K, Juhl D, Warkentin T E, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(4): 759—765.
- [30] Warkentin T E, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [J]. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl): 311S—337S.
- [31] Lubenow N, Eichler P, Lietz T, et al. Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia—results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3 [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(3): 2428—2436.
- [32] Tardy-Poncet B, Wolf M, Lasne D, et al. Danaparoid cross-reactivity with heparin-induced thrombocytopenia antibodies: report of 12 cases [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(8): 1449—1453.
- [33] Szokol J W. Heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010, 14(1): 73—74.
- [34] Lobo B, Finch C, Howard A, et al. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced

- thrombocytopenia[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99(2):208-214.
- [35] Garcia D A, Baglin T P, Weitz J I, et al. Parenteral anticoagulants; Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(1):e24S-e43S.
- [36] Warkentin T E. Fondaparinux versus direct thrombin inhibitor therapy for the management of heparin-induced thrombocytopenia (HIT)-bridging the River Coumarin[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99(1):2-3.
- [37] Warkentin T E, Cook R J, Marder V J, et al. Antiplatelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin[J]. *Blood*, 2005, 106(12):3791-3796.
- [38] Kang M, Alahmadi M, Sawh S, et al. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study [J]. *Blood*, 2015, 125(5):924-929.
- [39] Bhatt V R, Dahal S, Verma V, et al. Fondaparinux for management of heparin-induced thrombocytopenia after cardiovascular intervention: a systematic review [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2015, 13(1):82-86.
- [40] Lewis B E, Wallis D E, Berkowitz S D, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Circulation*, 2001, 103(4):1838-1843.
- [41] Lewis B E, Wallis D E, Leya F, et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(4):1849-1856.
- [42] Keegan S P, Gallagher E M, Ernst N E, et al. Effects of critical illness and organ failure on therapeutic argatroban dosage requirements in patients with suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(1):19-27.
- [43] Warkentin T E. Agents for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2010, 24(3):755-775.
- [44] Rice L. Heparin-induced thrombocytopenia: myths and misconceptions (that will cause trouble for you and your patient) [J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(18):1961-1964.
- [45] Warkentin T E, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99(5):830-839.
- [46] Al-Ali F S, Elsayed M, Khalifa S, et al. Successful use of a bivalirudin treatment protocol to prevent extracorporeal thrombosis in ambulatory hemodialysis patients with heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Hemodial Int*, 2015, 20(1):204-207.
- [47] Koster A, Dyke C M, Aldea G, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(2):572-577.
- [48] Ng H J, Than H, Teo E C. First experiences with the use of rivaroxaban in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(1):205-207.
- [49] Linkins L A, Warkentin T E. Rivaroxaban for treatment of HIT: a riveting first experience[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(1):1-2.
- [50] Hantson P, Lambert C, Hermans C. Rivaroxaban for arterial thrombosis is related to heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, 26(1):205-206.
- [51] Abouchakra L, Khabbaz Z, Abousassi S, et al. Rivaroxaban for treatment of heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery: a case report[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 150(1):e19-e20.
- [52] Sartori M, Favaretto E, Cini M, et al. Rivaroxaban in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 40(2):392-394.
- [53] Larsen P B, Jørgensen M, Friis-Hansen L, et al. Apixaban used for the management of heparin-induced thrombocytopenia in a 72-year-old woman with lung cancer[J]. *Clin Case Rep*, 2015, 3(3):987-989.
- [54] Linkins L A, Warkentin T E, Pai M, et al. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(6):1206-1210.
- [55] Warkentin T E, Elavathil L J, Hayward C P, et al. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Ann Intern Med*, 1997, 127(7):804-812.
- [56] Warkentin T E. Should vitamin K be administered when HIT is diagnosed after administration of coumarin? [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(4):894-896.
- [57] Lubenow N, Kempf R, Eichner A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin[J]. *Chest*, 2002, 122(1):37-42.
- [58] Warkentin T E, Kelton J G. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 135(7):502-506.
- [59] Rice L M, Attisha W K, Drexler A M, et al. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 136(1):210-215.
- [60] Theodore E W, Troy H C, Pierre A M. Intravenous Immune Globulin to Prevent Heparin-Induced Thrombocytopenia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(18):1845-1848.
- [61] Warkentin T E, Sheppard J A. Serological investigation of patients with a previous history of heparin-

- duced thrombocytopenia who are reexposed to heparin [J]. Blood, 2014, 123(16): 2485-2493.
- [62] Linkins L A, Dans A L, Moores L K, et al. Treatment and prevention of heparin induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012, 141(3): e495S-e530S.
- [63] Warkentin T E, Sheppard J A, Chu F V, et al. Plasma exchange to remove HIT antibodies: dissociation between enzyme-immunoassay and platelet activation test reactivities [J]. Blood, 2015, 125(2): 195-198.
- [64] John G K, Donald M A, Shannon M B. Nonheparin Anticoagulants for Heparin-Induced Thrombocytopenia [J]. N Engl J Med, 2013, 368(7): 737-744.

(收稿日期: 2018-07-25)

科技论文中插图的规范化

科技期刊中插图可大致分为两大类,即线条图和照片图,照片图又有黑白照片图和彩色照片图之分。

1 图片要求

图序,图注,图题说明不要标注在图上,如需标注,请附 2 张图,一张为有标注的图,一张为原图,原图需按比例缩放,以免失真。

2 插图的位置

与表格一样,插图的编排应随文列出,出现在与图相呼应的词语,如:“见图×”或“(见图×)”或“如图×所示”后的自然段落之下,即要先见文字后见插图。

3 插图的精选

图的内容不可与文字、表格重复。在通读全文,掌握文章主题的基础上,帮助作者精选插图,删除一切可不要的插图。

4 图序与图题

按照国家标准,插图必须有图序和图题,缺一不可。图序即插图的序号。图序应按插图在文中出现的先后用从“1”开始的阿拉伯数字连续编号,如“图 1”、“图 2”等。如果一篇论文中只有 1 幅插图,则图序编为“图 1”。

图题指插图的名称。图题应准确得体,能准确反映主题的特定内容,具有专指性,让读者一目了然,快速了解插图信息。

图应具有“自明性”,即只看图、图题和图例,不阅读正文,就可理解图意。

图题连同图序居中排小 5 号黑体(图序与图题之间空一字距)置于图下。