

肝硬化血小板减少症临床管理实用指南

中华医学会肝病学分会肝纤维化、肝硬化及门静脉高压学组

通信作者:徐小元,北京大学第一医院感染科,北京 100034, Email: xiaoyuanxu6@163.com

【摘要】 肝硬化血小板减少给临床工作造成困扰。为便于临床工作者迅速掌握、规范肝硬化血小板减少症的诊治,中华医学会肝病学分会肝纤维化、肝硬化及门静脉高压学组组织相关领域专家制定了《肝硬化血小板减少症临床管理实用指南》,旨在针对肝硬化血小板减少的临床诊断和治疗提供指导。

【关键词】 肝硬化; 血小板减少症; 诊断; 临床管理; 治疗; 指南

Concise guidelines for the clinical management of thrombocytopenia in cirrhosis

Liver Fibrosis, Cirrhosis and Portal Hypertension Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Xu Xiaoyuan, Department of Infectious Diseases, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China, Email: xiaoyuanxu6@163.com

【Abstract】 Thrombocytopenia in cirrhosis is causing puzzlement in clinical practice. Therefore, in order to help clinical practitioners grasp quickly and standardize the diagnosis and treatment of thrombocytopenia in cirrhosis, liver fibrosis, and portal hypertension, the Group of the Chinese Society of Hepatology of the Chinese Medical Association has organized relevant field experts to formulate the "Concise Guidelines for Clinical Management of Thrombocytopenia in Cirrhosis" with aim of providing guidance for the clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Cirrhosis; Thrombocytopenia; Diagnosis; Management; Therapeutic; Guideline

肝硬化时血小板生成减少、脾脏滞留与破坏增多,临床常发生血小板减少。国外研究显示其发生率约 64%~76%^[1-2],我国研究显示其发生率为 57%^[3]。血小板减少症所致的患者出血风险增加,限制了有创操作、抗肿瘤药物治疗(系统治疗)、介入及手术的进行,对肝硬化患者的诊疗产生负面影响,给临床工作造成困扰^[4-5]。为便于临床工作者迅速全面地掌握其管理要点,规范肝硬化血小板减少症的诊治,中华医学会肝病学分会组织肝病、消化、感染、中医、外科、介入、肿瘤和临床研究方法学等领域的专家,制定了《肝硬化血小板减少症临床管理实用指南》。在指南修定中尽可能地按照循证医学依据,梳理其定义、诊断及治疗相关文献,旨在针对肝硬化血小板减少症的临床诊断和治疗提供指导。

指南不是强制性标准,不可能包括或解决肝硬化血小板减少症诊治中的所有问题。因此,临床医生在面对某一患者时,应遵循本指南的原则,充分了解患者的病情,认真考虑患者的观点和意愿,并结合当地的医疗资源和实践经验,制订全面合理的个体化诊疗方案。

指南中提及的证据和推荐意见基本按照 GRADE 系统进行分级(表 1)。

问题 1: 肝硬化血小板减少症的诊断

推荐意见 1: 肝硬化血小板减少症是指肝硬化本身所导致的外周血血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ 。(A1)

推荐说明: 肝硬化血小板减少症与血小板生成减少、脾脏滞留与破坏增多三方面因素有关,即肝脏合成血小板生成素(thrombopoietin, TPO)减少、肝硬化基础肝病病因

DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240806-00361

收稿日期 2024-08-06 本文编辑 金生

引用本文: 中华医学会肝病学分会肝纤维化、肝硬化及门静脉高压学组. 肝硬化血小板减少症临床管理实用指南[J]. 中华肝病杂志, 2024, 32(10): 865-871. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240806-00361.



表 1 推荐意见的证据等级和推荐强度等级

分级	具体描述
证据质量	
高(A)	进一步研究不可能改变对该疗效评估结果的可信度
中(B)	进一步研究有可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果
低或非常低(C)	进一步研究很有可能影响该疗效评估结果的可信度,且很可能改变该评估结果
推荐强度等级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

(肝炎病毒、酒精等)导致的骨髓抑制等而造成血小板生成减少;肝硬化脾脏增大导致血小板在脾脏滞留增多;肝硬化本身纤溶亢进、抗血小板抗体生成等因素造成血小板破坏增多^[6]。肝硬化血小板减少症可有不同程度的血小板功能下降^[7-8]。血小板减少不仅与出血风险有关,还影响肝细胞再生,同时血小板减少症也是肝硬化患者发生失代偿事件等的重要预测因素^[9]。一般将外周血血小板 $<100 \times 10^9/L$ 定义为血小板减少^[10]。血小板减少症是肝硬化患者的典型表现之一,对于长期随访血小板水平相对稳定的患者一般不需要额外行骨髓穿刺等检查。但如出现血小板水平急剧下降等情况应注意和其他引起血小板减少的疾病相鉴别,尤其需注意排除弥漫性血管内凝血、感染、药物等因素造成的血小板减少^[11]。

问题2:肝硬化血小板减少症严重程度的评估

推荐意见 2: 建议采用不良事件通用术语评价标准(CTCAE)v5.0标准对血小板减少症严重程度进行分级,一般将血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 划分为严重血小板减少,作为需要临床干预的血小板减少标准。(B1)

推荐说明: 目前对于肝硬化血小板减少症,国内外尚缺乏统一的严重程度分级标准。血小板减少症严重程度分级应体现患者临床出血的不同风险等级。部分欧美国家建议将肝病患者血小板减少症分为轻、中、重度^[12]。肝硬化患者存在凝血再平衡,相关研究提示血小板 $\geq 55 \times 10^9/L$ 可维持血小板的促凝血功能。一般将肝硬化患者血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 作为严重或需要临床干预的血小板减少标准。本指南参照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)v5.0标准,建议将肝硬化血小板减少症分为4级^[13](表2)。

问题3:肝硬化血小板减少症患者接受有创操作的血小板阈值

推荐意见 3: 血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$,可在评估患者整

表2 不良事件通用术语评价标准v5.0中血小板减少标准

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

体出血风险后进行有创操作,一般无需额外升血小板治疗;但血小板计数在 $(50 \sim 100) \times 10^9/L$,尤其是合并消化道溃疡等特殊情况下,应使用升血小板药物;血小板计数 $(20 \sim 50) \times 10^9/L$,在进行高风险操作时,可根据患者具体情况以升血小板药物治疗为主;血小板计数 $<20 \times 10^9/L$,在进行有创操作时应当使用升血小板药物或输注血小板。(C1)

推荐说明: 肝硬化血小板减少症患者在各种有创操作时的出血风险是由有创操作类型、患者基础肝功能与门静脉高压程度、凝血与纤溶状态、血小板水平、合并使用药物以及是否合并感染等诸多因素综合决定^[14]。国际与国内不同指南、共识对于肝硬化患者有创操作的危险度分层不同,对各种操作的血小板阈值有不同建议^[15-18]。一般高出出血风险操作是指出血风险 $\geq 1.5\%$,或轻微出血也可造成永久损伤或死亡的操作。汇总既往不同操作出血风险的研究数据,肝硬化患者常用有创操作风险见表3。建议根据所需采取的操作类型、肝功能及整体凝血情况、个体化确定患者能否进行相关操作及术前是否采用升血小板治疗。除表3涉及的操作外,部分神经与血管外科等手术可能对于血小板计数有更高水平要求^[19],需综合专科手术风险及患者情况进行个体化判断。

问题4:肝硬化血小板减少症的药物治疗

推荐意见 4: 肝硬化血小板减少症患者接受侵入性操作、手术及抗肿瘤药物治疗时,根据需要的血小板阈值,可使用重组人血小板生成素(rhTPO)或血小板生成素受体激动剂(TPO-RA),减少出血风险。(C1)

推荐说明: TPO合成不足引起的血小板生成减少是肝硬化血小板减少症主要发病机制之一,重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)和血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA)是目前临床主要用于治疗血小板减少症的TPO类药物。

rhTPO与内源性TPO具有相似的药理作用,连续使用常规剂量(每日300 U/kg皮下注射)的rhTPO 5~7 d能有效升高肝硬化患者血小板计数,减少或避免血小板输注^[20-21]。国内已获批上市的TPO-RA包括阿伐曲泊帕、芦曲泊帕、罗普司亭、艾曲泊帕和海曲泊帕,其中阿伐曲泊帕和芦曲泊帕已获批治疗择期行侵入性手术的成人慢性肝病血小板减少症,对于择期行侵入性操作血小板 $<50 \times 10^9/L$

表3 肝硬化患者常用有创操作的出血风险分级

类别	低风险操作	高风险操作
经皮有创操作	腹腔穿刺 胸腔穿刺 更换引流导管	胆管操作(胆囊造口术或经皮胆管引流术) 肿瘤消融 肝脏及其他实体器官活体组织检查 胸腔内器官活体组织检查 放置肾造口管 中枢神经系统操作 眼内操作或眼内注射 关节内注射
经血管有创操作	经外周血管放置中心静脉导管 更换或放置中央静脉导管 放置下腔静脉滤网 单纯诊断性静脉造影 冠状动脉造影和右心导管检查	经颈静脉肝内门体静脉分流术 治疗性动静脉血管造影及相关操作 经颈静脉肝活检 经肝动脉化疗栓塞或放射性栓塞 治疗性冠状动脉造影
内镜操作	食管胃十二指肠镜、肠镜等检查(包括黏膜活检) 内镜逆行胰胆管造影术(无括约肌切开术) 胶囊内镜检查 无细针抽吸的内镜超声检查 经食道超声心动图 无活检的诊断性支气管镜检查	食管胃底静脉曲张内镜下治疗 内镜下消化道息肉切除术 内镜下消化道狭窄扩张或黏膜切除术 气囊辅助内镜检查 经皮内镜胃造瘘术 内镜逆行胰胆管造影并乳头切开术 内镜超声下细针抽吸活检 胰腺囊肿胃造口引流术 经支气管镜活检术或相关治疗
其他操作	皮肤活检 洗牙及其他无牙齿牵拉的操作	拔牙

的肝硬化患者,口服阿伐曲泊帕 40~60 mg/d,疗程 5 d,或芦曲泊帕 3 mg/d,疗程 7 d 可有效升高血小板计数,降低出血风险^[22-24];利可君、中药等亦有临床应用的报道。

问题 5: 升血小板药物治疗效果不佳时, 延长药物疗程或增加药物剂量的方案

推荐意见 5: 升血小板药物治疗效果不佳时可适当延长药物疗程, rhTPO 可延长 1~6 个月; 升血小板药物增加药物剂量的安全性有待进一步研究。(B2)

推荐说明: rhTPO 和 TPO-RA 类药物的药代动力学特征显示它们的效果与总剂量成正比, rhTPO 治疗肝硬化血小板减少 1 个月和 6 个月可提升血小板计数达基线 2 倍, 分别为 73.3% 和 54.8%^[20]。对于合并多个病因或经常规剂量/疗程治疗后血小板计数仍未满足临床需求的患者, 延长药物疗程可能会提升疗效。增加药物剂量亦可能会提升疗效, 但需考虑有可能增加血栓风险及部分口服 TPO-RA 类药物对肝功能的影响, 应进一步进行临床观察和研究^[25-26]。

问题 6: 肝硬化血小板减少症一般情况下不建议输注血小板, 哪些情况下可考虑输注血小板

推荐意见 6: 对肝硬化出血风险较低的患者一般不建议输注血小板; 出血风险较高的危重症患者或需实施高出血风险手术、有创操作, 而又不适合接受升血小板药物治疗的患者可接受血小板输注治疗。(B2)

推荐说明: 肝硬化血小板减少症往往伴随凝血功能异常, 是否输注血小板, 需根据血小板计数、血栓弹力图中血小板功能情况和风险操作的具体情况^[27-28]。

血小板输注有可能快速提升血小板计数, 可用于不同病因及病理生理机制所致血小板减少症^[29], 以往认为是肝硬化患者改善血小板计数的常规术前准备。但研究显示, 输注血小板次数越多, 抗血小板的抗体生成越多, 造成血小

板破坏增多, 血小板输注无效风险增加^[30]。因此, 仅建议在出血风险较高的危重症患者或需紧急接受高出血风险手术、有创操作, 而又不适合接受升血小板药物的患者输注血小板^[31], 输注前应充分告知患者输注风险。

肝硬化血小板减少症患者常发生出血现象, 特别是消化道出血, 应积极治疗原发疾病, 进行肝硬化消化道出血的一级、二级预防。病因治疗可减轻肝纤维化, 降低门静脉压力, 阻止或逆转肝纤维化、肝硬化的进展^[32-33]。

问题 7: 肝硬化血小板减少症患者进行脾动脉栓塞和/或脾切除术

推荐意见 7: 肝硬化血小板减少症与脾大/脾功能亢进相关, 反复出血, 需充分评估风险与获益, 采取 MDT 模式制定适合的方案, 可选择脾动脉栓塞或脾切除术。(C1)

推荐说明: 脾动脉栓塞和/或脾切除适用于脾大/脾功能亢进相关血小板减少症患者, 可提升并维持较长时间的血小板计数。何时进行脾动脉栓塞和/或脾切除术, 需综合评估患者的病情, 充分考虑患者的肝功能状况和手术风险, 结合多学科意见(MDT), 充分告知患者手术的获益与可能出现的并发症, 尽可能地提高治疗效果和生活质量。

部分脾栓塞术(partial splenic embolization, PSE)可用于治疗肝硬化脾功能亢进引起的血小板减少症^[34-35], 晚期肝癌的血小板减少症^[36-37]。脾功能亢进是肝硬化失代偿期的一种表现, 患者多存在不同程度的肝功能损害, Child-Pugh C 级和过度栓塞会增加严重并发症风险^[38-39], 可考虑分次 PSE 术。巨脾症、严重感染、严重黄疸、大量腹水者应慎重行 PSE。

单纯脾切除术主要用于脾脏严重肿大、脾功能严重亢进(白细胞计数 $< 2.0 \times 10^9/L$, 血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$), 多与分流术和断流术合用, 手术创伤性较大, 术后并发症发生率较高^[40]。接受脾栓塞或脾切除的患者应注意术后并发

症的防治,尤其是感染、栓塞和血栓等^[41-42]。对于计划肝移植的患者,脾切除易发生门静脉血栓等,增加移植手术的难度^[43]。

问题 8:肝硬化血小板减少症合并血栓时的抗凝治疗

推荐意见 8:肝硬化合并血栓性疾病患者在 1~2 级血小板减少时,可使用直接口服抗凝药物、维生素 K 拮抗剂或低分子肝素等进行抗凝治疗;3 级血小板减少时,平衡出血和血栓栓塞风险后,可使用减半剂量低分子肝素抗凝治疗;4 级血小板减少时,不推荐抗凝治疗。(C2)

推荐说明:血栓性疾病主要包括静脉血栓栓塞性疾病(肺血栓和深静脉血栓等)和动脉血栓栓塞性疾病(急性冠脉综合征、脑卒中等)。肝硬化 1~2 级血小板减少对于血栓性疾病的抗凝治疗无明显影响,根据血栓性疾病的具体种类和风险分层等特征进行抗凝治疗,可选用直接口服抗凝药物、维生素 K 拮抗剂(华法林)或低分子肝素等^[44]。3 级血小板减少时,抗凝治疗导致出血风险增加,在平衡出血和血栓栓塞风险后,可使用减半剂量低分子肝素抗凝治疗,不建议使用直接口服抗凝药物或维生素 K 拮抗剂。4 级血小板减少时,抗凝治疗导致出血风险明显增加,属于抗凝治疗的禁忌证^[45]。

问题 9:肝硬化血小板减少症合并血栓性疾病时抗血小板治疗

推荐意见 9:肝硬化合并血栓性疾病患者在 1~2 级血小板减少时,根据病情进行单一或双重抗血小板治疗;3 级血小板减少时,平衡出血和血栓栓塞风险后,可进行单一抗血小板治疗;4 级血小板减少时,一般不推荐抗血小板治疗。(C2)

推荐说明:肝硬化 1~2 级血小板减少对于血栓性疾病的抗血小板治疗无明显影响,根据血栓性疾病的具体种类和风险分层等特征进行单一或双重抗血小板治疗,可选用阿司匹林、氯吡格雷等药物^[44]。氯吡格雷主要由肝脏代谢,严重肝病时禁用。3 级血小板减少时,抗血小板治疗导致出血风险增加,在平衡出血和血栓栓塞风险后,可进行单一抗血小板治疗(阿司匹林等)。4 级血小板减少时,抗血小板治疗导致出血风险明显增加,属于抗血小板治疗的相对禁忌证,仅在极端情况下(急性冠脉综合征合并心源性休克等)应用单一抗血小板治疗(阿司匹林等)^[45]。

问题 10:肝硬化血小板减少症患者的随访

推荐意见 10:代偿期肝硬化患者每 6 个月 1 次监测血小板计数,失代偿期每 3 个月 1 次,病情危急者随时监测血小板计数。(A1)

推荐说明:肝硬化血小板减少症患者病情轻重不一,处于代偿期时血小板水平较高,出血风险较低,病情相对稳定,变化较慢,可每 6 个月 1 次复查血小板计数。失代偿期血小板水平逐渐下降,出血风险随之增高,监测频率每 3 个月 1 次。出现消化道出血、脓毒症、肝衰竭等危重情况时,血小板水平较低,变化快,出血风险较高,随时可能针对血小板减少进行相关干预,因此根据病情需每日或数日复查血小板计数。

问题 11:肝硬化合并肿瘤患者抗肿瘤治疗时血小板减少症的管理

推荐意见 11:积极处理原发病和/或诱因。出血、需紧急接受侵入性操作或手术等可输注血小板;非紧急情况下应使用 rhTPO 或 TPO-RA,将血小板计数提升至侵入性操作或手术要求的安全阈值;拟接受系统治疗时,严重脾功能亢进/脾肿大患者,可考虑 PSE、脾切除等有创治疗。(C1)

推荐说明:肝硬化、肿瘤及肿瘤相关治疗(放射治疗、化疗等)均可导致血小板减少,多种因素叠加出现时,血小板减少更常见而且更严重,肝硬化所致肝功能失代偿风险也明显增加,血小板减少导致出血风险和肿瘤治疗药物受限,这些因素都会增加肿瘤治疗的难度,手术、放射治疗和化疗均可能受影响,肝硬化血小板减少时应谨慎使用放射治疗或化疗^[46]。出血、需紧急接受创伤性操作或手术等情况下,通过输注血小板有可能快速升高血小板;非紧急的择期操作或手术前,可考虑给予 rhTPO 或 TPO-RA,将血小板提升至侵入性操作或手术要求的安全阈值(表 3);拟接受系统治疗时,严重脾功能亢进/脾肿大患者,可考虑通过 PSE 或脾切除升高血小板水平。

问题 12:肝硬化患者合并严重感染时血小板减少症的管理

推荐意见 12:积极处理感染,根据感染病因和部位应用抗感染药物,局部病灶引流,脓毒症休克时及时补液和加用血管活性药物。针对血小板减少症的治疗与其他肝硬化患者类似,紧急情况下可输注血小板;非紧急情况下可考虑给予 rhTPO 或 TPO-RA。(C1)

推荐说明:肝硬化合并严重感染时可因血小板生成受限、消耗增加等因素导致或加重血小板减少,感染相关治疗药物(抗菌药物、抗真菌药物、抗病毒药物)也可导致或加重血小板减少。反之,血小板减少也可导致严重感染的治疗药物选择受限、脓肿切开引流等治疗措施受阻。临床管理时,一方面要积极处理感染,根据感染病因和部位应用抗感染药物,对局部病灶及时引流,脓毒症休克时及时补液和应用血管活性药物;另一方面针对血小板减少症进行治疗,紧急情况下可输注血小板;非紧急情况下可考虑给予 rhTPO 或 TPO-RA 升高血小板。

指南执笔:关玉娟(广州医科大学附属市八医院肝病中心)、徐京杭(北京大学第一医院感染科)、杨松(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心)、韩一凡(北京大学第一医院消化科)、徐小元(北京大学第一医院感染科)、贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、南月敏(河北医科大学第三医院中西医结合肝病科)、魏来(清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心)、段钟平(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心)、庄辉(北京大学医学部病原生物学系)

指南专家组(以姓氏汉语拼音为序):安纪红(内蒙古自治区人民医院感染科)、陈红松(北京大学人民医院肝病研

究所)、陈煜(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心四科)、丁惠国(首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心)、窦晓光(中国医科大学附属盛京医院感染科)、邓国宏(陆军军医大学第一附属医院感染科)、戴芸(北京大学第一医院消化科)、范建高(上海交通大学医学院附属新华医院消化科)、高沿航(吉林大学第一医院肝胆胰内科)、韩涛(南开大学人民医院消化肝病科)、韩英(空军军医大学西京医院消化科)、韩莹(首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心)、胡鹏(重庆医科大学附属第一医院)、胡中杰(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心)、黄燕(中南大学湘雅医院感染科)、江应安(湖北省人民医院感染科)、孔媛媛(首都医科大学附属北京友谊医院临床流行病学与循证医学中心)、李杰(北京大学医学部病原生物学系)、李军(南京医科大学第一附属医院感染科)、李剑萍(广州医科大学附属市八医院肝病中心)、李树臣(哈尔滨医科大学附属第二医院感染科)、李荣宽(大连医科大学附属第二医院感染科)、李文刚(解放军总医院第五医学中心肝脏肿瘤诊疗与研究)、李玉芳(宁夏医科大学总医院感染科)、刘成海(上海中医药大学附属曙光医院)、刘建湘(北京大学第一医院消化科)、刘景丰(福建医科大学肿瘤临床医学院)、刘晓清(北京协和医院感染科)、陆伦根(上海交通大学附属第一人民医院消化科)、鲁晓攀(新疆医科大学第一附属医院感染病·肝病中心)、卢明芹(温州医科大学附属第一医院感染科)、罗新华(贵州省人民医院感染科)、马雄(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科)、茅益民(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科)、毛小荣(兰州大学第一医院感染科)、牛俊奇(吉林大学第一医院肝胆胰内科)、钱云松(宁波市第二医院肝硬化科)、饶慧瑛(北京大学人民医院肝病研究所)、任红(重庆医科大学附属第二医院感染科)、任万华(山东省立医院感染科)、尚佳(河南省人民医院感染科)、苏明华(广西医科大学第一附属医院感染科)、田雨(北京大学第一医院消化科)、王宪波(首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心)、王荣琦(河北医科大学第三医院中西医结合肝病科)、王蔚虹(北京大学第一医院消化科)、温志立(南昌大学第二附属医院消化科)、吴彪(海南省人民医院感染科)、吴超(南京大学医学院附属鼓楼医院感染科)、谢雯(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心)、谢尧(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心)、辛绍杰(解放军总医院第五医学中心肝病医学部肝病科)、辛永宁(青岛市市立医院感染科)、邢卉春(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心)、徐有青(首都医科大学天坛医院消化科)、杨长青(同济大学附属同济医院消化科)、杨东亮(华中科技大学同济医学院附属协和医院感染病科)、杨积明(天津市第二人民医院感染科)、杨丽(四川大学华西医院消化科)、杨晋辉(昆明医科大学第二附属医院消化科)、杨永峰(南京市第二医院肝病科)、杨志云(首都医科大学附属北京地坛医院)、尤红(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、于岩岩(北京大学第一医院感染科)、曾永毅(福建医科大学孟超肝胆医

院肝胆外科)、张春清(山东省立医院消化科)、张大志(重庆医科大学附属第二医院感染科)、张燎云(山西医科大学第一医院感染科)、张岭漪(兰州大学第二医院肝病科)、张立婷(兰州大学第一医院感染科)、张欣欣(上海交通大学附属瑞金医院感染科)、张跃新(新疆医科大学第一附属医院感染病·肝病中心)、郑昕(华中科技大学同济医学院协和医院感染科)、赵景民(解放军总医院第五医学中心病理科)、赵守松(蚌埠医学院附属医院感染科)、赵卫峰(苏州大学附属第一医院感染科)、周永健(广州市第一人民医院消化科)、祖红梅(青海省第四人民医院消化科)、左维泽(石河子大学医学院第一附属医院感染科)

秘书组:王亚萍(广州医科大学附属市八医院肝病中心)、孙航(广州医科大学附属市八医院肝病中心)、曾湛(北京大学第一医院感染科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(10): 2936-2939. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02325.x.
- [2] Giannini EG. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23(8):1055-1065. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02889.x.
- [3] 贺鸣, 樊亚楠, 巴证清, 等. 肝硬化合并血小板减少症的相关因素分析: 一项 2 517 例患者的横断面研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(6):508-516. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20240408-00183.
- [4] Nilles KM, Flamm SL. Thrombocytopenia in chronic liver disease: new management strategies[J]. *Clin Liver Dis*, 2020, 24(3):437-451. DOI: 10.1016/j.cld.2020.04.009.
- [5] 李鹏飞, 臧洲, 李华冰, 等. 肝硬化合并血小板减少症对围手术期的影响[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(S1):19-22. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20230906-00069.
- [6] 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.
- [7] Bissonnette J, Valla D, Rautou PE. Managing periprocedural thrombocytopenia in cirrhosis: aiming for a safety window[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(6):1199-201. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.051.
- [8] Witters P, Freson K, Verslype C, et al. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(11):1017-1029. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03674.x.
- [9] Sigal SH, Sherman Z, Jesudian A. Clinical implications of thrombocytopenia for the cirrhotic patient[J]. *Hepat Med*, 2020, 12:49-60. DOI: 10.2147/HMER.S244596.
- [10] Buckley MF, James JW, Brown DE, et al. A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count[J]. *Thromb Haemost*, 2000, 83(3):480-484.
- [11] Swain F, Bird R. How I approach new onset thrombocytopenia[J]. *Platelets*, 2020, 31(3):285-290. DOI: 10.1080/09537104.2019.1637835.

- [12] 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.
- [13] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112(1):90-92. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
- [14] Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, et al. Concepts and controversies in haemostasis and thrombosis associated with liver disease: proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(8):1491-1506. DOI: 10.1055/s-0038-1666861.
- [15] Fortea JJ, Puente Á, Crespo J, et al. Periprocedural management of hemostatic alterations in patients with cirrhosis and vascular liver disorders: a step forward of the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12(1):105-109. DOI: 10.21037/hbsn-22-556.
- [16] Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2021, 73(1):366-413. DOI: 10.1002/hep.31646.
- [17] 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.
- [18] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(5):1151-1184. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.003.
- [19] 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]. *中华肝病杂志*, 2023, 31(11):1137-1148. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20230925-00120.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Hermann E, Ferdjallah A. Eltrombopag-induced metabolic acidosis and hepatic encephalopathy in pediatric ITP[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2022, 44(2):e453-e455. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002300.
- [26] Yoshiji H, Suzuki J, Imasaki M, et al. Safety and effectiveness of lusutrombopag in patients who have chronic liver disease with thrombocytopenia and undergoing invasive procedures: real-world post-marketing surveillance in Japan [J]. *Hepatol Res*, 2023, 53(11):1105-1116. DOI: 10.1111/hepr.13945.
- [27] Napolitano G, Iacobellis A, Merla A, et al. Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia[J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 38:79-82. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.11.007.
- [28] von Meijenfeldt FA, van den Boom BP, Adelmeijer J, et al. Prophylactic fresh frozen plasma and platelet transfusion have a prothrombotic effect in patients with liver disease[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(3):664-676. DOI: 10.1111/jth.15185.
- [29] Yuan S, Otroek ZK. Platelet transfusion: an update on indications and guidelines[J]. *Clin Lab Med*, 2021, 41(4):621-634. DOI: 10.1016/j.clm.2021.07.005.
- [30] Slichter SJ, Davis K, Enright H, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients [J]. *Blood*, 2005, 105(10):4106-4114. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2724.
- [31] Lisman T, Caldwell SH, Intagliata NM. Haemostatic alterations and management of haemostasis in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(6):1291-1305. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.004.
- [32] Liu YQ, Zhang C, Li JW, et al. An-Luo-Hua-Xian pill improves the regression of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients treated with entecavir[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(2):304-313. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00091.
- [33] Drolz A, Horvatits T, Roedl K, et al. Coagulation parameters and major bleeding in critically ill patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2016, 64(2):556-568. DOI: 10.1002/hep.28628.
- [34] Ahuja C, Farsad K, Chadha M. An overview of splenic embolization[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 205(4):720-725. DOI: 10.2214/AJR.15.14637.
- [35] Talwar A, Gabr A, Riaz A, et al. Adverse events related to partial splenic embolization for the treatment of hypersplenism: a systematic review[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2020, 31(7):1118-1131.e6. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.08.015.
- [36] Ishikawa T, Kubota T, Horigome R, et al. Concurrent partial splenic embolization with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma can maintain hepatic functional reserve[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(11):1056-1061. DOI: 10.1111/hepr.12222.
- [37] Kim NH, Kim HJ, Cho YK, et al. Long-term efficacy and safety of partial splenic embolization in hepatocellular carcinoma patients with thrombocytopenia who underwent transarterial chemoembolization[J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(30):e208. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e208.
- [38] Cai M, Huang W, Lin C, et al. Partial splenic embolization for thrombocytopenia in liver cirrhosis: predictive factors for platelet increment and risk factors for major complications [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(2):370-380. DOI: 10.1007/s00330-015-3839-4.

- [39] Hayashi H, Beppu T, Okabe K, et al. Risk factors for complications after partial splenic embolization for liver cirrhosis[J]. Br J Surg, 2008, 95(6): 744-750. DOI: 10.1002/bjs.6081.
- [40] Jiao S, Chen H, Wang Y, et al. Splenectomy versus partial splenic embolization for massive splenomegaly secondary to hepatitis B-related liver cirrhosis: a case-control study[J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 2016:3471626. DOI: 10.1155/2016/3471626.
- [41] Lu H, Zheng C, Xiong B, et al. Efficacy and safety of heparin plus dexamethasone after partial splenic embolization for liver cirrhosis with massive splenomegaly [J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 470. DOI: 10.1186/s12876-022-02580-8.
- [42] 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.
- [43] 许世磊, 刘剑戎, 张英才, 等. 术前脾切除对肝移植术后预后的影响[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(10):1008-1012. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.10.008.
- [44] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(36):2861-2888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.36.002.
- [45] 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.
- [46] 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 2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.

·读者·作者·编者·

关于中华医学会系列杂志指南共识类文章 撰写与发表的推荐规范

制定和推广临床指南是当前规范医疗卫生服务的重要举措,为保证临床指南制定的科学、公正和权威,以及使临床指南适应于我国国情,从而更好地发挥指导作用,中华医学会杂志社对指南共识类文章的撰写与发表推荐规范如下。

一、指南共识类文章的撰写

指南共识类文章指具有学术权威性的指导类文章,包括指南、标准、共识、专家建议、草案等。

拟在中华医学会系列杂志发表的指南共识类文章,需具备以下条件:(1)有明确的应用范围和目的;(2)制定方为该学科学术代表群体,权益相关各方均有合理参与;(3)有科学的前期研究铺垫,有循证医学证据支持,制定过程严谨规范,文字表述明确,选题有代表性;(4)内容经过充分的专家论证与临床检验,应用性强;(5)制定者与出版者具有独立性,必要时明确告知读者利益冲突情况;(6)制定者提供内容和文字经过审核的终稿。

二、指南共识类文章的发表

1. 指南共识类文章宜在符合其报道范围和读者定位的相关学术期刊上发表。
2. 不同期刊可共同决定同时或联合发表某篇指南,版式可有所不同,但内容必须一致。
3. 指南类文章的二次发表应遵循《关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范》。

中华医学会杂志社
2015年3月