

肿瘤合并肝损伤患者血小板减少症管理 中国专家共识（2022版）

中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会

**Chinese Expert Consensus on Management of Thrombocytopenia in Cancer Patients
with Liver Injury (2022 Edition)**

Committee of Neoplastic Supportive-care (CONS), China Anti-Cancer Association

Corresponding Author: YUAN Xianglin, E-mail: yuanxianglin@hust.edu.cn

Abstract: Thrombocytopenia and liver injury are common and serious clinical problems in cancer patients. The etiology of thrombocytopenia in cancer patients with liver injury (TCLI) is complicated, which is common in liver injury and tumor treatment. The management of cancer therapy-induced thrombocytopenia has gradually become standardized, and the management of liver injury-associated thrombocytopenia is becoming clear with the approval and marketing of relevant drugs. However, the management of TCLI is still blank, and the superposition of thrombocytopenia and liver injury further increases the difficulty of cancer treatment. Therefore, the Committee of Neoplastic Supportive-care, China Anti-Cancer Association organizes experts to analyze and discuss relevant literatures to form a Chinese expert consensus on the management of thrombocytopenia in cancer patients with liver injury (2022 Edition) to guide clinical practice.

Key words: Cancer; Liver disease; Liver injury; Thrombocytopenia; Expert consensus

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 血小板减少症和肝损伤是肿瘤患者常见且严重的临床问题。肿瘤合并肝损伤患者血小板减少症（thrombocytopenia in cancer patients with liver injury, TCLI）的病因更加复杂，但常见于肝损伤和肿瘤治疗。肿瘤治疗所致血小板减少症的管理已逐渐形成规范，肝损伤相关血小板减少症随着相关药物的获批上市，管理日益明晰。但肿瘤合并肝损伤患者血小板减少症的管理仍是空白，血小板减少症和肝损伤的叠加进一步增加了肿瘤治疗的难度。为此，中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会组织专家对文献进行分析和讨论，形成肿瘤合并肝损伤患者血小板减少症管理中国专家共识（2022版），以指导临床实践。

关键词: 肿瘤；肝病；肝损伤；血小板减少症；专家共识

中图分类号：R730.6

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 概述

血小板减少症通常定义为外周血中血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ ^[1]，是肿瘤患者常见并发症。目前，肿瘤治疗所致血小板减少症已有相关指南发布。然而，临床实践中发现，当肿瘤患者合并肝损伤时，因其往往继发门静脉高压和脾亢等，进一步增加了血小板减少症的发生风险及严重程度，使得患者在血小板减少症的管理上面临着更为严峻的挑战。因此，为了填补该领域空白，让肿瘤合并肝损伤患者的血小板减少症得到更科学的管理，中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会组织多学科专家讨论制定

了首个针对肿瘤合并肝损伤患者血小板减少症管理中国专家共识。共识循证的医学证据等级、推荐等级及定义见表1~2^[2]。

1 肿瘤合并原发肝病相关血小板减少症

1.1 肿瘤合并原发肝病相关血小板减少症的流行病学

我国肝硬化患者多达700万，每年新增肝癌患者46万^[3]。慢性肝病相关血小板减少症患病率介于慢性肝病非肝硬化患者的6%至肝硬化患者85%之间^[4-5]。与其他病因所致慢性肝病（毒素/药物性肝炎、酒精性肝炎和非酒精性脂肪性肝炎）相比，乙肝和（或）丙型肝炎患者血小板减少症发生率更高^[6]。初始血小板减少是乙型肝炎病毒相关血小板减少症（hepatitis B virus-associated thrombocytopenia, HBV-TP）和丙型肝炎病毒相关血小板减少

收稿日期：2023-02-20；修回日期：2023-02-27

通信作者：袁响林（1964-），男，博士，主任医师，主要从事肿瘤的精准放射治疗，E-mail: yuanxianglin@hust.edu.cn

表1 循证医学证据等级及定义

Table 1 Levels of evidence-based medical proof and definitions

证据等级	定义
I级（高质量）	进一步研究几乎不可能改变对临床疗效评估结果的可信度，为高级别证据
II级（中等质量）	进一步研究可能改变对疗效评估结果的可信度有重要影响，为中级别证据
III级（低质量）	进一步研究很有可能改变对疗效评估结果的可信度有重要影响，且极有可能改变评估结果，为低级别证据
IV级（极低质量）	任何疗效评估结果都不确定，为极低级别证据

表2 推荐级别及定义

Table 2 Recommendation grades and definitions

推荐级别	定义
推荐	基于可获得证据，非常确定获益大于风险和负担，则作出推荐
弱推荐	基于可获得证据，认为获益、风险和负担相当平衡，或获益、风险的程度存在明显不确定性，则作出弱推荐

症（hepatitis C virus-associated thrombocytopenia, HCV-TP）最显著的危险因素。脾肿大和肝硬化是中度HCV-TP的显著危险因素。高胆红素血症是HBV-TP中、重度的重要危险因素。抗血小板抗体与HCV-TP严重程度相关，这种抗血小板自身抗体可能单独或与脾肿大共同导致血小板减少^[7]。目前，肿瘤合并原发肝病患者血小板减少症的流行尚缺乏报道，鉴于肿瘤本身多种因素也会导致血小板减少，肿瘤合并原发肝病患者血小板减少症发生风险会进一步增加。

1.2 肿瘤合并原发肝病相关血小板减少症的病理生理学

肝病患者血小板减少既往被认为主要由脾功能亢进引起。然而，肝病患者血小板减少症是一个复杂和多因素参与的过程，涉及多种不同机制。通常包括血小板生成减少、破坏增加和脾隔离^[8-9]。

1.2.1 血小板生成减少

血小板生成素（thrombopoietin, TPO）是促进血小板生成的重要因素，其主要在肝实质和窦状内皮细胞中合成，TPO通过与巨核细胞上的c-Mpl受体结合调节巨核细胞的增殖、分化和成熟，并介导血小板生成^[9]。随着肝病进展、严重程度加重，肝脏合成TPO能力下降^[10]。此外，肝炎病毒直接的骨髓抑制作用也是血小板生成减少的原因之一^[9-10]。酒精对骨髓巨核细胞的毒性作用也可能导致其产生的血小板数量减少^[10]。

1.2.2 血小板破坏增加

肝硬化患者血小板相关抗体检出率显著高于健康者^[11]，针对血小板表面抗原的自身抗体可增强脾和肝网状内皮系统对血小板的清除^[12]。此外，肝硬化患者ADAMTS13水平和活性的降低驱动血管性血友病因子（von willebrand factor, vWF）多聚物的积累，这介导了剪切应力诱导的血小板聚集的增强^[13-14]。

1.2.3 脾脏隔离

脾脏体积越大提示脾功能亢进越明显，肿大的脾脏内滞留的血细胞越多，脾内巨噬细胞吞噬血细胞作用越强，故脾脏大小与血小板计数成反比^[10,15]。除肿大的脾脏对血小板的储存增加外，脾亢导致血小板下降的机制还涉及脾脏释放的血管活性物质和细胞因子增加等^[9-10]。

1.3 肿瘤合并原发肝病相关血小板减少症的诊断及评估

1.3.1 诊断标准

原发肝病相关血小板减少症的临床诊断标准包含下述要点：（1）外周血血小板计数 $<100\times10^9/L$ ；（2）肝病符合原发病因引起的病毒性肝病、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病及自身免疫性肝病等相关诊断标准^[16-21]（附表1）；（3）排除其他基础疾病和（或）合并症导致的血小板减少症，如再生障碍性贫血、白血病、原发免疫性血小板减少症、骨髓肿瘤细胞浸润等；（4）排除抗肿瘤治疗和（或）其他药物所致血小板减少，包括放疗、化疗、靶向、免疫治疗、抗生素、抗体偶联药物、肝素等；（5）排除乙二胺四乙酸抗凝剂所致的假性血小板减少症。

1.3.2 鉴别诊断

肿瘤治疗所致血小板减少症，尤其是放化疗所致血小板减少，患者血小板计数波动往往与肿瘤治疗减停密切相关。基线血小板计数随时间缓慢下降且似乎与肿瘤治疗相关波动无关的患者应考虑肿瘤骨转移或慢性肝病。肿瘤患者由于免疫抑制、留置导管、手术等医源性原因，容易合并感染，感染可通过多种机制导致血小板减少。除肿瘤治疗外，肝素类药物和抗生素等药物也可能导致血小板减少，输血沉淀也可能导致输血后紫癜^[22]。因此，详细了解患者血小板减少的临床背景、完善实验室检查有助于明确血小板减少的复

杂病因。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室检查^[1]，如，抗血小板特异性抗体对鉴别免疫性与非免疫性血小板减少症具有重要临床意义^[23]。血小板减少症鉴别诊断见表3^[1,24-26]。

1.3.3 血小板减少症分级

血小板减少最常用的严重程度分级标准是来自美国国家癌症研究所的不良事件术语标准（CTCAE）。根据CTCAE（v.5.0）不良事件“血小板减少”分级，低于正常范围的下限至 $75\times10^9/L$ 是1级； $<75\times10^9/L\sim50\times10^9/L$ 为2级； $<50\times10^9/L\sim25\times10^9/L$ 为3级； $<25\times10^9/L$ 为4级^[27]。通常当患者血小板计数 $>50\times10^9/L$ 时，出血症状较少见；血小板计数 $(30\sim50)\times10^9/L$ 时，患者可表现为皮肤紫癜、瘀斑；血小板计数 $(10\sim30)\times10^9/L$ 时，患者会因外伤出血难止；血小板计数 $<10\times10^9/L$ 时，患者可能出现危及生命的出血风险^[28]。

1.3.4 出血严重程度分级

轻中度：无出血症状或仅有皮肤出血点/瘀斑^[29]。
重度：有出血症状，包括皮肤黏膜出血，消化系统、呼吸系统、泌尿生殖系统及颅内出血等^[29]。

1.4 肿瘤合并原发肝病相关血小板减少症治疗

1.4.1 治疗目标

（1）提高血小板计数，降低其所导致的自发性出血风险；（2）减少因血小板减少导致的肿瘤系统治疗减量或延迟；（3）将血小板计数维持在侵入性操作或手术的参考阈值以上，降低围手术期操作或手术相关创伤性出血风险。

1.4.2 治疗原则

肿瘤合并原发肝病相关血小板减少症的治疗首先为病因治疗，并根据是否出血及治疗目标进行分级管理。为避免因为血小板过低引起致命性出血，

需考虑及时采取血小板输注、药物（如促血小板生成药物、免疫抑制剂等）或手术（如脾切除、部分脾动脉栓塞等）进行综合治疗。治疗措施的选择需根据患者血小板减少的病因、病理生理机制，兼顾肝损伤的处理，并优选适应证获批及无肝毒性的药物。治疗期间应密切监测血小板计数，避免血小板计数过度提升增加血栓风险。

1.4.3 治疗措施

1.4.3.1 血小板输注

体外研究提示血小板计数高于 $56\times10^9/L$ 可改善肝硬化患者凝血酶生成^[30]，但研究显示血小板输注并未能显著改善肝硬化患者凝血酶生成和出血风险相关粘弹性标志物^[31]。美国胃肠病学会（American Gastroenterological Association Institute, AGA）建议基于手术类型及手术部位进行风险分层，肝硬化患者无术前出凝血相关常规实验室检查的安全界值。处理出凝血时可通过血栓弹力图指导个体化治疗，同时避免非必要的输血和容量过负荷，不建议常规使用血制品（如FFP或PLTs）预防出血^[32-33]。美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）认为血小板输注的阈值需根据患者的诊断、临床状况和治疗方式进行调整。实体肿瘤患者发生化疗所致血小板减少期间的出血风险与血小板最低值及其持续时间有关。专家组建议预防性血小板输注阈值为 $10\times10^9/L$ ，发生活动性出血患者血小板输注阈值可高于 $10\times10^9/L$ 。无相关凝血异常情况下进行高风险侵入性操作时血小板输注阈值为 $40\times10^9/L\sim50\times10^9/L$ ，若在术前输注血小板，血小板计数达到侵入性操作或手术要求的安全阈值至关重要^[34]。

1.4.3.2 血小板生成素受体激动剂

TPO受体激动剂（TPO receptor agonist, TPO-

表3 血小板减少症鉴别诊断

Table 3 Differential diagnosis of thrombocytopenia

疾病		检查项目
感染	严重感染 病毒感染	血常规：C反应蛋白；降钙素原 EB病毒、巨细胞病毒、HIV
血液系统疾病	溶血性贫血；阵发性睡眠血红蛋白尿 再生障碍性贫血、肿瘤骨髓转移 免疫性血小板减少症	乳酸脱氢酶 骨髓涂片、骨髓活检 血小板糖蛋白特异性自身抗体
自身免疫性疾病	系统性红斑狼疮、干燥综合征、类风湿关节炎等	抗核抗体、类风湿因子
血栓性疾病	弥漫性血管内凝血	凝血酶原时间、部分活化凝血酶原时间、凝血酶时间、纤维蛋白原、D二聚体、纤维蛋白降解产物
肾功能损伤	肾功能损害相关的血小板减少	肌酐
营养不良	营养不良相关血小板减少	维生素B12、叶酸
抗肿瘤治疗和（或）其他药物治疗相关血小板减少症	化疗（如铂类、吉西他滨、卡培他滨、替莫唑胺等）、放疗、免疫检查点抑制剂、靶向治疗（如仑伐替尼、伊马替尼、泽布替尼、尼拉帕利等）、抗体偶联药物（如ADC-恩美曲妥珠单抗等）、抗生素、肝素等	血常规，血小板减少发生前有确切的应用某种引起血小板减少症的药物，且停药后血小板计数恢复正常

RA)，相较于第一代TPO类似物免疫原性方面得到了改善。目前，国内获批上市的TPO-RAs包括罗普司亭、艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、海曲泊帕，见表4^[35-36]，主要用于治疗免疫性血小板减少症（immune thrombocytopenia, ITP）、重度再生障碍性贫血（sever aplastic anemia, SAA）及慢性肝病（chronic liver disease, CLD）相关血小板减少症^[22]，其中仅阿伐曲泊帕获批用于肝病相关血小板减少症。

阿伐曲泊帕两项Ⅲ期研究显示：阿伐曲泊帕组无需血小板输注或任何因出血抢救患者比例显著高于安慰剂组，侵入性操作当天血小板计数 $\geq 50\times 10^9/L$ 患者比例相比安慰剂组更高^[37]。艾曲泊帕相比安慰剂显著降低操作前至之后7天血小板输注患者比例，但6例接受艾曲泊帕治疗的患者发生门静脉血栓事件，导致研究提前终止^[38]。罗普司亭小样本研究提示术前用于HCV感染相关血小板减少症（血小板计数 $< 50\times 10^9/L$ ），可使大部分患者血小板计数 $\geq 70\times 10^9/L$ 并接受了手术^[39]。一项荟萃分析结果显示TPO-RA显著增加术前血小板计数 $> 50\times 10^9/L$ 患者比例，降低血小板输注率，未增加血栓形成风险^[40]。

1.4.3.3 重组人血小板生成素

重组人血小板生成素（rhTPO）最早在国外进行开发，但由于担心生成中和抗体，开发终止^[41]。2005年，rhTPO在中国获批上市，主要用于实体瘤化疗后所致的血小板减少症和原发免疫性血小板减少症的辅助治疗。一项回顾性分析显示肝病相关血小板减少症患者，术前接受 rhTPO治疗，第8天时，血小板计数较基线明显升高；第12天时，血小板计数达到高峰^[42]。此外，分析发现无脾肿大肝硬化患者应用rhTPO效果更好^[43]。

1.4.3.4 重组人白介素-11

1997年，重组人白介素-11（rhIL-11）正式被美国食品和药品监督管理局（FDA）批准上市，

成为首个应用于肿瘤化疗、放疗后特异性升血小板药物^[44]。2003年，首个rhIL-11在中国获批上市，主要用于实体瘤、非髓性白血病化疗后3或4级血小板减少症的治疗^[45]。rhIL-11用于肝硬化脾功能亢进所致血小板减少症（血小板计数 $\leq 75\times 10^9/L$ ）患者，治疗结束后血小板计数平均升高幅度仅为 $(5.95\pm 12.31)\times 10^9/L$ ^[46]。

1.4.3.5 手术治疗

脾切除、部分脾动脉栓塞（partial splenic embolization, PSE）、射频消融（radiofrequency ablation, RFA）等是脾肿大/脾亢相关血小板减少症主要有创治疗措施^[47]。有创治疗措施可使脾肿大/脾亢相关血小板减少症患者血小板计数获得相对长期的持续改善^[48-50]，但PSE和RFA治疗后血小板持续改善时间往往与脾栓或消融的脾脏体积密切相关^[50]。此外，接受有创治疗患者短期预后更差，如静脉血栓等术后并发症发生率显著增加，长期预后未发现显著改善^[51-54]。

1.4.4 肿瘤合并原发肝病相关血小板减少症管理

尽管对于脾肿大/脾亢所致的血小板减少，PSAE、脾切除是有效的治疗选择，但脾切除、PSAE等有创治疗往往面临较高的并发症，甚至死亡风险。目前，已有TPO-RA获批用于慢性肝病相关血小板减少症的治疗，其能够以较低的不良事件发生率提升血小板计数。但具体治疗措施的选择需基于患者血小板减少的病理生理机制，如脾亢/脾肿大严重程度等，治疗目的以及身体状态等综合考虑。有创治疗甚至可能需要通过多学科讨论后在特定人群中有条件应用。肿瘤合并原发肝病相关血小板减少症管理流程，见图1。

推荐意见1：肿瘤合并原发肝病相关血小板减少症患者，若发生出血，在积极处理原发病和（或）诱因情况下，可考虑给予血小板输注，rhTPO或TPO-RA（证据等级：Ⅲ级，推荐级别：弱推荐）。

推荐意见2：肿瘤合并原发肝病相关血小板减少症患者拟接受侵入性操作或手术患者，紧急情况下给予血小板输注；非紧急情况下可考虑给予肝功能影响较小的TPO-RA（如阿伐曲泊帕）或rhTPO，将血小板计数提升至侵入性操作或手术要求的安全阈值。（证据等级：Ⅱ级，

表4 中国获批上市TPO受体激动剂
Table 4 TPO-RAs approved for marketing in China

	罗普司亭	艾曲泊帕	阿伐曲泊帕	海曲泊帕
TPO受体结合形式	胞外	跨膜	跨膜	跨膜
给药途径	皮下注射	口服	口服	口服
饮食影响	无	是	无	是
与阳离子相互作用	无	++	无	++
东亚人群需减少剂量	否	是	否	是
肝功能不全者需减少剂量	否	是	否	是
需增加肝功能检查	否	+	否	?
可否用于肾衰竭	是	可能可以	可能可以	无数据
可否孕期使用	否	否	否	否
国内获批适应证	ITP	ITP	肝病相关血小板减少症	ITP、SAA

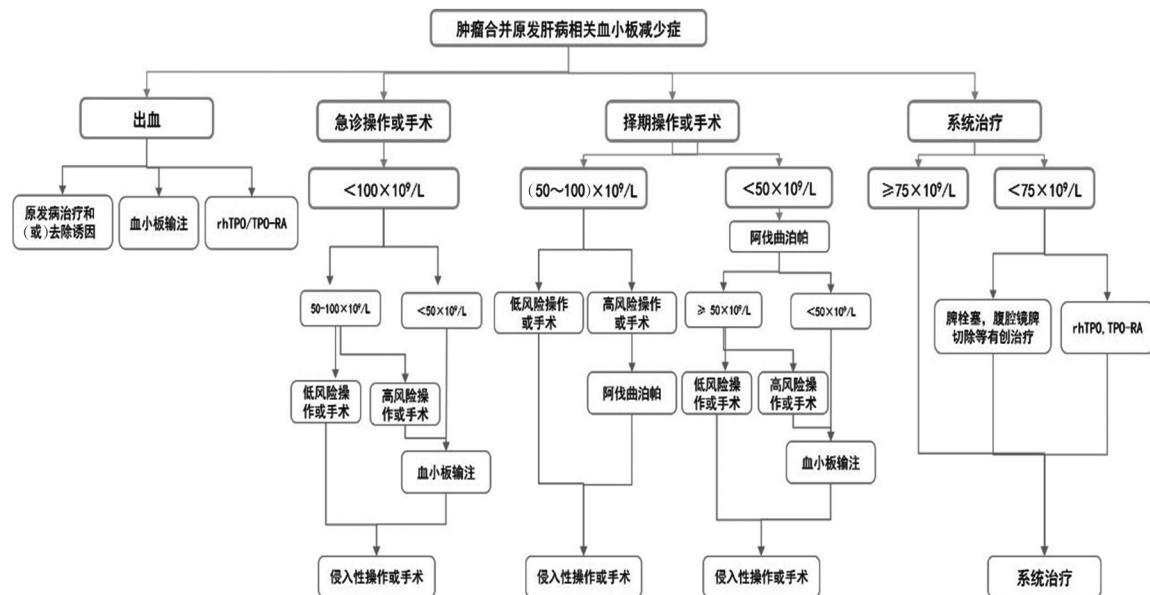


图1 肿瘤合并原发肝病相关血小板减少症管理流程

Figure 1 Management of thrombocytopenia in cancer patients with primary liver disease

推荐级别: 推荐)。

推荐意见3: 肿瘤合并原发肝病相关血小板减少症患者拟接受系统治疗时, 因系统治疗的长期性, 对于严重脾亢/脾肿大患者, 可考虑脾栓塞、脾切除等有创治疗, 存在有创治疗禁忌的患者, 可考虑给予rhTPO或TPO-RA治疗 (证据等级: III级, 推荐级别: 弱推荐)。

1.5 肿瘤治疗所致血小板减少合并原发肝病患者血小板减少症管理

肿瘤治疗所致血小板减少症合并原发肝病患者血小板减少的管理, 可参考《肿瘤治疗所致血小板减少症诊疗指南 (2022版)》^[29]。《指南》推荐上一个化疗周期血小板计数最低值 $<50 \times 10^9/L$, 或上一个化疗周期血小板计数最低值 $\geq 50 \times 10^9/L$, 但 $<75 \times 10^9/L$, 同时合并至少1个出血高风险因素患者, 可预防性应用促血小板生长因子, 以保证化疗的顺利进行^[29]。虽然缺乏肿瘤治疗所致血小板减少症合并原发肝病患者二级预防的循证证据, 但考虑到肝病本身会影响血小板的生成、破坏及分布, 无疑会增加肿瘤治疗所致血小板减少症的发生风险及恢复难度。因此, 可采取相对更为积极的二级预防策略。

推荐意见4: 针对肿瘤治疗所致血小板减少合并原发肝病患者, 制定血小板减少症管理方案时, 需选择对肝功能影响较小的药物 (如阿伐曲泊帕)。此外, 在治疗时机选择等方面也应区别对待, 如积极进行二级预防等 (证据等级: III级, 推荐级别: 弱推荐)。

1.6 不良反应管理

1.6.1 药物不良反应概述

TPO-RA所致ADR多出现在6个月以内, 以循环系统、血液系统为主, 临床表现为动、静脉血栓、骨髓纤维化、肝毒性等。该类药物使用剂量和时长与发生血栓的时间、严重程度无明显相关性^[55]。但若患者合并血栓性疾病, 如: 冠状动脉粥样硬化性疾病、心肌梗死、脑卒中时, 在使用TPO-RA过程中应严密监测原发病控制情况, 并定期复查。Ghanima等总结TPO-RA上市十年的临床应用进展, 仅少数患者观察到中等程度的骨髓蛋白纤维化, 但该不良事件与治疗药物的种类、剂量或持续时间的相关性尚未明确^[56]。文献报道, 2例儿童患者接受艾曲泊帕治疗后发生急性肝衰^[55,57], FDA和NMPA给予艾曲泊帕肝毒性黑框警告, 提示其可能增加出现严重及潜在威胁生命的肝毒性风险, 使用过程中应监测患者肝功能并适时调整用药^[58]。

rhTPO不良反应主要包括发热、寒战、全身不适、乏力等, 总体不良反应程度较轻^[59-61]。一项非随机、平行对照研究显示, 采用rhTPO后的不良反应发生率为11.4%, 而rhIL-11的不良反应发生率为78.4%^[62]。

rhIL-11属于炎症反应因子, 因此容易引起全身性不良反应, 包括乏力、低热、呕吐、关节酸痛和血栓等; 同时, rhIL-11对心脏及肾脏也有一定损伤, 可造成心动过速、血管扩张、房颤、房扑、体液潴留等; 还可累及消化系统、神经系统和呼吸系统, 造成严重的过敏反应^[63]。

推荐意见5: TPO-RA, rhTPO, rhIL-11不良反应大多数为轻至中度,停药后可迅速消退。一旦出现疑似不良反应,建议鉴别诊断后给予相应对症处理(证据等级:Ⅲ级,推荐级别:推荐)。

1.6.2 血栓形成/血栓栓塞管理

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是肝硬化患者的常见并发症,患病率为10%~25%^[64-65]。恶性肿瘤本身是引发静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)最重要的危险因素,首次发生VTE的病例中20%~30%与肿瘤相关^[66]。肝病相关血小板减少症的药物及有创治疗均有静脉血栓的报道^[38,52-53]。《肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020年)》推荐肝硬化PVT患者抗凝治疗前,应进行内镜和血液学检查,充分评估出血风险。抗凝治疗主要适应症为急性症状性PVT、等待肝移植、合并肠系膜静脉血栓形成;伴有近期出血史、重度食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GEV)、严重血小板减少症的肝硬化PVT患者应暂缓抗凝治疗^[67]。《2022 EHA指南:肿瘤合并血小板减少症患者抗栓治疗管理》推荐1/2级血小板减少症患者,若血小板计数稳定,继续口服或注射抗凝治疗,若血小板计数不稳定,采用低分子肝素抗凝;3级血小板减少症患者,若血栓风险高且血小板减少预计数周至数月保持稳定,可考虑给予剂量减半低分子肝素抗凝治疗,并且密切监测血小板计数;4级血小板减少症患者应停止抗凝治疗^[68]。《肿瘤患者静脉血栓防治指南(2020版)》推荐对于肿瘤合并VTE或具有VTE高风险的肿瘤患者,在治疗过程中需密切监测血小板计数,并根据静脉血栓栓塞症的评估风险进行预防或治疗^[69]。

推荐意见6: 肿瘤合并原发肝病相关血小板减少症患者治疗期间需密切监测血小板计数,防止血小板计数过度升高,增加血栓形成风险。若发生1/2级血小板减少伴血栓形成,应考虑进行抗凝治疗;3/4级血小板减少伴血栓形成时,抗凝治疗需谨慎(证据等级:Ⅱ级,推荐级别:推荐)。

2 肿瘤治疗继发肝损伤合并血小板减少症

2.1 概述

药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)患者中抗肿瘤药或免疫调节剂占8.34%^[70]。接受奥沙利铂治疗结肠腺癌的患者肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS)发生率达50%^[71];5-氟尿嘧啶、伊立替康、硫唑嘌呤、卡莫司汀、环磷酰胺、达卡巴嗪等抗肿瘤药物也会增加HSOS发生风险^[72-73]。免疫检查点抑制剂相关肝炎在PD-1/PD-L1抑制剂治疗中的发生率为9%~20%^[74]。52%接受仑伐替尼治疗患者血清转氨酶升高^[75]。抗体偶联药物(ADCs)治疗后DILI发生率为7.9%^[76]。此外,放射治疗亦可导致一种临床亚急性、慢性肝脏损伤,特别是胸腹部肿瘤放疗^[77]。

血小板减少症是抗肿瘤治疗常见血液学毒性反应。研究报道化疗所致血小板减少症发生率9.7%^[78],不同靶向治疗血小板减少发生率2%~78%^[79-80],免疫检查点抑制剂相关血小板减少症≥3级发生率1.73%^[81]。

因此,在肿瘤治疗过程中,继发肝损伤、血小板减少症常常相伴存在。临床常见引起肝损伤的抗肿瘤药物见表5^[71-77]。

2.2 诊断

DILI的临床诊断依赖排除法,通过收集完整的病史、全面的血液检测、肝胆影像和肝活检等资料,排除其他病因,以推断DILI的诊断。为了降低临床诊断的主观倾向性,目前有一些相对客观的因果评分系统,包括RUCAM(Roussel-Uclaf causality assessment method)量表(附表4)等^[82]。血小板减少症的病因诊断往往更加复杂,一方面肿瘤治疗可直接导致血液学毒性发生,同时亦可能与肿瘤治疗继发的肝损伤有关。因此,掌握准确的药物暴露史、肝功能异常和血小板减少的病程非常重要。

2.3 治疗原则及方案

肿瘤治疗继发肝损伤合并血小板减少症的治疗原则^[83]:(1)及时停用可疑肝损伤药物,尽量避免再次使用可疑或同类药物;(2)应充分权衡停药引

表5 临床常见引起肝损伤的抗肿瘤药物

Table 5 Common anti-cancer drugs causing liver injury in clinical practice

肿瘤药物分类	典型药物
铂类药物	奥沙利铂、卡铂等
抗代谢药物	甲氨蝶呤、阿糖胞苷、吉西他滨等
烷化剂类药物	环磷酰胺、异环磷酰胺、白消安等
分子靶向类药物	伊马替尼、达沙替尼、拉帕替尼、厄洛替尼、仑伐替尼、索拉非尼、贝伐珠单抗、吉妥珠单抗、曲妥珠单抗等
免疫检查点抑制剂	纳武单抗、帕博利珠单抗、伊匹单抗等
其他	伊立替康、抗体偶联药物(ADCs)等

起原发病进展和继续用药导致肝损伤加重的风险；
(3) 根据DILI的临床类型选用适当的药物治疗；
(4) 血小板减少症的治疗可参考原发肝病相关血小板减少症和肿瘤治疗所致血小板减少症进行处理。

奥沙利铂免疫诱导综合征 (Oxaliplatin immune-induced syndrome, OIIS) 临床处理措施包括永久停用奥沙利铂，皮质类固醇和IVIG的应用尚未得到证实，但是可以考虑^[84]。Jácome等回顾性分析PSE用于化疗所致脾亢，PSE后80%患者血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ ，81%患者恢复系统治疗，脾脏梗死比例与血小板计数增加呈线性相关^[85]。Overman等开展的一项队列研究显示，在转移性CRC中，以奥沙利铂为基础的化疗中加用贝伐珠单抗可降低脾脏肿大和血小板减少的发生风险^[86]。

推荐意见7: 肿瘤治疗继发肝损伤合并血小板减少症患者，血小板减少症治疗方案的选择可参考原发肝病相关血小板减少症和肿瘤治疗所致血小板减少症，升血小板药物推荐对肝功能影响较小的药物（如阿伐曲泊帕）（证据等级：Ⅲ级，推荐级别：弱推荐）。

3 肿瘤合并肝损伤患者血小板减少症多学科管理及健康教育

3.1 肿瘤合并肝损伤患者血小板减少症多学科管理

肿瘤合并肝损伤患者血小板减少症病因及发生机制复杂，其诊断和治疗涉及肿瘤科、肝病科、血液科、介入、外科等多个学科。通过多学科的协同诊疗，可最大限度地发挥各个学科的专业优势，使患者获益最大化。血小板减少症病因诊断不明的患者；重度血小板减少且病情危重的患者；经常规治疗血小板计数恢复不佳，影响肿瘤进一步诊疗的患者等，建议上报院内或院际多学科团队协作模式（multi-disciplinary team, MDT），邀请MDT相关专家会诊，制定诊疗方案，并做好追踪随访。MDT执行流程见图2。

推荐意见8: 血小板减少症病因诊断不明，重度血小板减少且病情危重，经常规治疗血小板计数恢复不佳的肿瘤合并肝损伤患者，建议通过多学科协同诊疗（证据级别：Ⅳ级，推荐级别：推荐）。

3.2 肿瘤合并肝损伤患者血小板减少症健康教育

肿瘤合并肝损伤患者重度血小板减少引起的出血是导致患者死亡的主要原因之一。同时合并食管胃底静脉曲张破裂、胃和十二指肠消化性溃疡或食道/胃/十二指肠黏膜糜烂病等患者发生急性上消化道出血风险较高，是最常见的消化系统急症。Qdaisat等分析急诊科肿瘤患者颅内出血的特征和结局，发现低血小板计数与住院死亡率和30天死亡率显著相关^[87]。因此，加强肿瘤合并肝损伤患者血小板减少症的风险管理和健康教育尤为重要。

3.2.1 风险管理与健康教育

(1) 仔细询问病史、月经史、用药史，尤其是肝病相关的既往病史、既往出血史，抗凝、抗血小板等伴随用药情况。

(2) 肿瘤治疗期间定期监测血生化、血常规。并根据血小板减少程度进行分级管理。

(3) 遵循说明书、临床指南、专家共识合理用药，严格遵循用药指征，避免使用不规范、不适宜和超常处方，避免滥用药物。

(4) 加强远程健康管理，实现治疗间歇期的远程照护和管理可以提高患者对医疗支持的及可性。

(5) 由于肿瘤患者自身病理生理学特点和抗肿瘤治疗的复杂性，建议对肿瘤合并肝损伤患者行多学科和动态管理。

(6) 加强患者风险意识管理，告知患者血小板减少的风险及可能出现的症状；血小板减少时避免过度用力、外伤等；监测血小板，关注皮肤瘀斑、皮肤黏膜出血、牙龈出血、消化道、泌尿道出血等症状；促使患者对血小板减少症保持警觉。

共识编委名单:

顾问:

于世英 华中科技大学同济医学院附属同济医院

主编:

袁响林 华中科技大学同济医学院附属同济医院

巴 一 天津医科大学肿瘤医院

副主编:

张 俊 上海交通大学医学院附属瑞金医院

章 真 复旦大学肿瘤医院

熊建萍 南昌大学第一附属医院

张小田 北京大学肿瘤医院

王风华 中山大学肿瘤防治中心

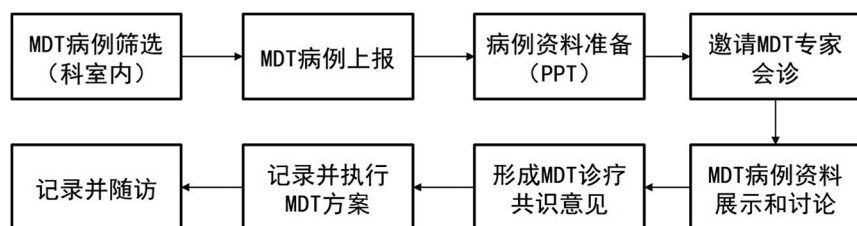


图2 MDT执行流程

Figure 2 MDT execution process

编委（以姓氏汉语拼音为序）：

安汉祥 厦门大学附属翔安医院
陈公琰 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
陈永兵 首都医科大学附属北京世纪坛医院
戴宇翔 华中科技大学同济医学院附属同济医院）、
邓 婷 天津医科大学肿瘤医院
邓艳红 中山大学附属第六医院
巩 平 新疆石河子大学医学院第一附属医院
黄 河 山西医大一附院
黄 梅 华中科技大学同济医学院附属同济医院
黄元成 华中科技大学同济医学院附属同济医院
刘 巍 北京大学肿瘤医院
刘 波 山东省肿瘤医院
刘 勇 哈尔滨医科大学附属第四医院
李 秋 四川大学华西医院
李苏宜 安徽省肿瘤医院
李 龙 华中科技大学同济医学院附属同济医院
罗素霞 河南省肿瘤医院
赖 浩 广西医科大学肿瘤医院
马 虎 遵义医学院附属肿瘤医院
牛作兴 山东省肿瘤医院

邱 红 华中科技大学同济医学院附属同济医院
邱 萌 四川大学华西医院
邱文生 青岛大学附属医院
石汉平 首都医科大学附属北京世纪坛医院
孙凌宇 哈尔滨医科大学附属第四医院
宋春花 郑州大学公共卫生学院
施咏梅 上海交通大学医学院附属瑞金医院
佟仲生 天津医科大学肿瘤医院
王 畅 吉林大学第一医院肿瘤中心
夏 曙 华中科技大学同济医学院附属同济医院
肖 莉 厦门大学附属中山医院
袁 瑛 浙江大学医学院附属第二医院
姚庆华 浙江省肿瘤医院
曾 珊 中南大学湘雅医院
赵 岩 辽宁省肿瘤医院
赵君慧 青海大学附属医院
朱 骥 浙江省肿瘤医院
朱 江 四川大学华西医院

利益冲突
所有作者声明无利益冲突

附表1 原发性肝病诊断标准^[16-21]
Appendix table 1 Diagnostic criteria for primary liver disease^[16-21]

原发性肝病类型	临床诊断标准
病毒性肝病	病毒性肝病需根据血清学及病原学方法检测结果作出病原学诊断，感染肝炎病毒包括甲型、乙型、丙型、戊型等。临床根据感染者的血清学、病毒学、生物化学、影像学、病理学和其他辅助检查结果，往往进一步细分诊断
酒精性肝病	酒精性肝病无特异性临床诊断方法，长期饮酒史的仔细询问非常重要，符合第1项者，排除其他原因的肝病，同时具有第3、4项者，可诊断为酒精性肝病；符合第1、3、4项，同时有病毒性肝炎现症感染证据者，可诊断为酒精性肝病伴病毒性肝炎： 1. 有长期饮酒史，一般超过5年，折合乙醇量男性≥40g/d，女性≥20g/d；或2周内有大量饮酒史，折合乙醇量>80g/d。但应注意性别、遗传易感性等因素的影响。乙醇量（g）换算公式= 饮酒量（ml）×乙醇含量（%）×0.8。乙醇（酒精）使用障碍筛查量表（AUDIT）、密西根乙醇（酒精）依赖筛查量表（MAST）、CAGE问卷等量表可以用来筛选乙醇（酒精）滥用和乙醇（酒精）依赖 2. 临床症状为非特异性，可无症状，或有右上腹胀痛、食欲不振、乏力、体质量减轻、黄疸等；随着病情加重，可有神经精神症状、蜘蛛痣、肝掌等表现 3. 血清天冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、γ-谷氨酰转氨酶（GGT）、总胆红素（TBil）、凝血酶原时间（PT）、平均红细胞容积（MCV）和缺糖转铁蛋白（CDT）等指标升高。其中AST/ALT>2、GGT升高、MCV升高为酒精性肝病的特点，而CDT测定虽然较特异但临床未常规开展。禁酒后这些指标可明显下降，通常4周内基本恢复正常（但GGT恢复较慢），有助于诊断 4. 肝脏B型超声、X线计算机断层摄影（CT）、磁共振成像（MRI）或瞬时弹性成像检查有典型表现 5. 排除嗜肝病毒现症感染、药物和中毒性肝损伤、自身免疫性肝病等
非酒精性脂肪性肝病	非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD）的诊断需要有弥漫性肝细胞脂肪变的影像学或组织学证据，并且要排除乙醇（酒精）滥用等可以导致肝脂肪变的其他病因。因无特异性症状和体征，大部分患者因偶然发现血清ALT和GGT增高或者影像学检查发现弥漫性脂肪肝而疑诊为NAFLD。NAFLD的评估包括定量肝脂肪变和纤维化程度，判断有无代谢和心血管危险因素及并发症、有无肝脏炎症反应损伤及是否合并其他原因的肝病
自身免疫性肝病	国际自身免疫性肝炎小组（International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG）于1993制定了自身免疫性肝病（AIH）描述性诊断标准和诊断积分系统，并于1999年进行了修订（附表2）。2008年IAIHG提出了AIH简化诊断积分系统（附表3）。简化积分系统容易漏诊部分不典型患者，如自身抗体滴度低或阴性和（或）血清IgG水平较低甚至正常的患者。因此，对于疑似AIH且采用简化诊断积分不能确诊的患者，建议再以综合诊断积分系统进行综合评估以免漏诊

附表2 AIH综合诊断积分系统(1999年)^[17]

Appendix table 2 Integrated diagnostic scoring system for AIH (1999)^[17]

参数/临床特征	计分	参数/临床特征	计分
女性	+2	药物史	
ALP (正常上线倍数) 与AST (或ALT) (正常上限倍数) 的比值		阳性	-4
<1.5	+2	阴性	+1
1.5 ~ 3.0	0	平均乙醇摄入量 (g/d)	
>3.0	-2	<25	+2
血清γ-球蛋白或IgG与正常值的比值		>60	-2
>2.0	+3	肝组织学检查	
1.5~2.0	+2	界面性肝炎	+3
1.0~1.5	+1	主要为淋巴-浆细胞浸润	+1
<1.0	0	肝细胞呈玫瑰花环样改变	+1
ANA, ASMA或LKM-1滴度		无上述表现	-5
>1:80	+3	胆管改变	-3
1:80	+2	其他改变	-3
1:40	+1	其他免疫性疾病	+2
<1:40	0	其他可用的参数	
AMA阳性	-4	其他特异性自身抗体 (SLA/LP、LC-1、ASGPR、pANCA) 阳性	+2
肝炎病毒标志物		HLA-DR3或DR4	+1
阳性	-3	对治疗的反应	
阴性	+3	完全	+2
		复发	+3
总积分解释			
治疗前		治疗后	
明确的AIH	≥16	明确的AIH	≥18
可能的AIH	10~15	可能的AIH	12~17

附表3 IAIHG的AIH简化诊断标准^[17]

Appendix table 3 Simplified diagnosis criteria for AIH in IAIHG^[17]

变量	标准	分值	备注
ANA或SMA	1:40	1	相当于我国常用的ANA 1:100的最低滴度
ANA或SMA	1:80	2	多项同时出现时最多2分
LKM-1	1:40	2	
SLA	阳性	2	
IgG	>正常值上限	1	
	>1.1倍正常值上限	2	
肝组织学	符合AIH	1	界面性肝炎、汇管区和小叶内淋巴-浆细胞浸润、肝细胞玫瑰样花环以及穿
	典型AIH表现	2	入现象被认为是特征性肝组织学改变, 4项中具备3项为典型表现
排除病毒性肝炎	是	2	

注: 分值=6分: AIH可能; 分值≥7分: 确诊AIH

参考文献:

[1] 全军重症医学专业委员会, 中华医学会检验医学分会. 中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(5): 457-474. [People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine, CMA Chinese Society of Laboratory Medicine. Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Thrombocytopenia in Adult Critical Care Patients in China[J]. Jiefangjun Yi Xue Za Zhi, 2020, 45(5): 457-474.].

[2] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926.

[3] Xiao J, Wang F, Wong NK, *et al.* Global liver disease burdens and research trends: Analysis from a Chinese perspective[J]. J Hepatol, 2019, 71(1): 212-221.

[4] 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.

[5] Maan R, de Knecht RJ, Veldt BJ. Management of thrombocytopenia in chronic liver disease: focus on pharmacotherapeutic strategies[J]. Drugs, 2015, 75(17): 1981-1992.

[6] Yoshida M, Tateishi R, Hiroi S, *et al.* Changes in Platelet Counts and Thrombocytopenia Risk in Patients with Chronic Liver Disease with Different Etiologies Using Real-World Japanese Data[J]. Adv Ther, 2022, 39(2): 992-1003.

[7] 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, 2021, 45(5): 788-797.

[8] Scharf RE. Thrombocytopenia and Hemostatic Changes in Acute and Chronic Liver Disease: Pathophysiology, Clinical and Laboratory Features, and Management[J]. J Clin Med, 2021,10(7): 1530.

[9] 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.

[10] 李尚书, 刘群, 黄丽雯. 慢性肝病血小板减少的原因[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2021, 13(2): 24-28. [Li SS, Liu Q, Huang LW. Causes of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease[J]. *Zhongguo Gan Zang Bing Za Zhi (Dian Zi Ban)*, 2021, 13(2): 24-28.]

[11] Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, *et al.* Platelet production and destruction in liver cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(5): 894-900.

[12] Kajihara M, Kato S, Okazaki Y, *et al.* A role of autoantibody-mediated platelet destruction in thrombocytopenia in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2003, 37(6): 1267-1276.

[13] Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, *et al.* Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99(6): 1019-1029.

[14] Shahidi M. Thrombosis and von Willebrand factor[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 906: 285-306.

[15] Brown RS Jr. Current management of thrombocytopenia in chronic liver disease[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2019, 15(3): 155-157.

[16] 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. *中华临床感染病杂*

附表4 RUCAM表^[82]

Appendix table 4 RUCAM table^[82]

肝细胞型			胆汁淤积或混合型		评价
1: 发病时间 (d)	初次治疗	再次治疗	初次治疗	再次治疗	
1a: 开始服药到发病时间					
提示	5~90	1~15	5~90	1~90	+2
可疑	<5或>90	>15	<5或>90	>90	+1
1b: 停药到发病时间					
相关	≤15	≤15	≤30	≤30	+1
2: 病程	ALT峰值与ALT正常上限的差值		ALP或TBIL峰值与正常上限的差值		
2a: 停药后变化					
高度提示	8d内降低>50%		不适用		+3
提示相关	30d内降低≥50%		180d内下降≥50%		+2
可疑	在30d后不适用		180d内下降<50%		+1
无结论	没有相关资料或在30d后下降≥50%		不变、上升或没有资料		0
与药物作用相反	30d后下降<50%或再升高		不适用		-2
2b: 如果药物仍在服用					
无结论	以上所有情况		以上所有情况		0
3: 危险因素	酒精		酒精或怀孕		
有					+1
无					0
年龄≥55岁					+1
年龄<55岁					0
4: 伴随用药					
无或没有相关信息或伴随用药与发病时间不符					0
伴随用药至发病时间合适或提示					-1
已知伴随用药有肝毒性且与发病时间一致或提示					-2
有伴随药物肝损伤证据 (再用药反应或有价值的检测)					-3
5: 除外其他原因					
(1) 近期有HAV感染 (抗HAV-IgM)、HBV感染 (抗HBc-IgM) 或HCV感染 (抗HCV和HCV RNA); 胆道梗阻 (B超); 酗酒 (AST/ALT≥2); 近期有急性低血压史 (特别是有潜在的心脏疾病)			排除 (1) 和 (2) 的所有原因		+2
(2) 重要疾病并发症; 临床和 (或) 生物学指标提示CMV、EBV或疱疹病毒感染			排除 (1) 中所有原因		+1
			排除 (1) 中4~5个原因		0
			排除 (1) 中原因少于4个		-2
			高度怀疑有非药物原因存在		-3
6: 药物既往肝损伤的报告					
药物肝损伤在说明书中已标明					+2
曾有报道但未在说明书中标明					+1
未报道过					0
7: 再用药反应					
阳性	再次单用该药ALT升高≥2 ULN		其他状况, 再次单用该药至ALP或TBIL升高≥2 ULN		+3
可疑	再用同样药物ALT升高≥2 ULN		再用同样药物ALP或TBIL升高≥2 ULN		+1
阴性	再用同样药物ALT升高		再用同样药物ALP或TBIL仍在正常范围		-2
未做或不可判断	仍在正常范围		其他状况		0

注: 最后判断: >8高度可能; 6~8很可能; 3~5可能; 1~2不可能; ≤0无关

- 志, 2014, 7(1): 4-12. [Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Expert Committee for Prevention and Management of Liver Inflammation. Consensus statement by the expert committee for prevention and management of liver inflammation in China[J]. Zhonghua Lin Chuang Gan Ran Bing Za Zhi, 2014, 7(1): 4-12.]
- [17] 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]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 42-49. [Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2021)[J]. Lin Chuang Gan Dan Bing Za Zhi, 2022, 38(1): 42-49.]
- [18] 王贵强, 段钟平, 王福生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 实用肝病杂志, 2020, 23(1): 9-32. [Wang GQ, Duan ZP, Wang FS, *et al.* Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (2019 Edition)[J]. Shi Yong Gan Zang Bing Za Zhi, 2020, 23(1): 9-32.]
- [19] 魏来, 段钟平, 王贵强. 丙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 实用肝病杂志, 2020, 23(1): 33-52. [Wei L, Duan ZP, Wang GQ. Guidelines for the Prevention and Treatment of Hepatitis C (2019 Edition)[J]. Shi Yong Gan Zang Bing Za Zhi, 2020, 23 (1): 33-52.]
- [20] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)[J]. 中华肝病杂志, 2018, 26(3): 195-203. [National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease of CMA Chinese Society of Hepatology, CMDA Fatty Liver Expert Committee. Guidelines for the Prevention and Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (2018 Update)[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2018, 26(3): 195-203.]
- [21] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 实用肝病杂志, 2018, 21(2): 170-176. [National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of Prevention and Treatment for Alcoholic Liver Disease (2018 Update)[J]. Shi Yong Gan Zang Bing Za Zhi, 2018, 21(2): 170-176.]
- [22] Al-Samkari H, Soff GA. Clinical challenges and promising therapies for chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. Expert Rev Hematol, 2021, 14(5): 437-448.
- [23] 孙亚红, 黎莉, 侯明, 等. 恶性肿瘤非免疫性血小板减少患者血小板特异性抗体的研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2005, 17(3): 167-169. [Sun YH, Li L, Hou M, *et al.* Study on the Specific autoantibody in Nonimmune Thrombocytopenia in Malignant Tumor[J]. Zhong Liu Yan Jiu Yu Lin Chuang, 2005, 17(3): 167-169.]
- [24] 王汉萍. 肝癌免疫检查点抑制剂治疗相关不良反应及处理[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 985-991. [Wang HP. Adverse reactions associated with immune checkpoint inhibitors in treatment of liver cancer and related treatment measures[J]. Lin Chuang Gan Dan Bing Za Zhi, 2022, 38(5): 985-991.]
- [25] 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. [Thrombosis and Hemostasis Group of CMA Chinese Society of Hematology. Chinese Guidelines on the Diagnosis and Treatment of adult Primary Immune Thrombocytopenia(version 2020)[J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2020, 41(8): 617-623.]
- [26] 中华医学会肿瘤学分会肿瘤支持康复治疗学组. 肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识[J]. 肿瘤, 2021, 41(12): 812-827. [Tumor Support and Rehabilitation Therapy Group of CMA Chinese Society of Oncology. Consensus on Clinical Management of Cancer Therapy-related Thrombocytopenia[J]. Zhong Liu, 2021, 41(12): 812-827.]
- [27] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0[M]. Rockville: HHS U S A Department of Health and Human Services, 2017.
- [28] 李清, 陈雷, 余晓红. 慢性肝病血小板减少症与原发免疫性血小板减少症的骨髓细胞形态的鉴别[J]. 中国实用医刊, 2022, 49(8): 10-12. [Li Q, Chen L, Yu XH. Differentiation of Bone Marrow Cell Morphology of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease and Primary Immune Thrombocytopenia[J]. Zhongguo Shi Yong Yi Kan, 2022, 49(8): 10-12.]
- [29] 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. [Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cancer Therapy-Induced Thrombocytopenia[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2022.]
- [30] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, *et al.* Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets[J]. Hepatology, 2006, 44(2): 440-445.
- [31] Tripodi 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.
- [32] Northup PG, Friedman LS, Kamath PS. AGA Clinical Practice Update on Surgical Risk Assessment and Perioperative Management in Cirrhosis: Expert Review[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(4): 595-606.
- [33] O'Shea RS, Davitkov P, Ko CW, *et al.* AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2021, 161(5): 1615-1627. e1.
- [34] Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, *et al.* Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(3): 283-299.
- [35] Kuter DJ. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies[J]. Haematologica, 2022, 107(6): 1243-1263.
- [36] Yang G, Huang R, Yang S, *et al.* Effect of postdose fasting duration on hetrombopag olamine pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers[J]. Br J Clin Pharmacol, 2020, 86(8): 1528-1536.
- [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.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Lindquist I, Olson SR, Li A, *et al.* The efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with chronic liver disease undergoing elective procedures: a systematic review and meta-analysis[J]. *Platelets*, 2022, 33(1): 66-72.
- [41] Kuter DJ. Milestones in understanding platelet production: a historical overview[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(2): 248-258.
- [42] 张静, 周新民. 应用重组人血小板生成素减少肝硬化患者术前血小板输注疗效初步研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23(4): 552-555. [Zhang J, Zhou XM. Administration of recombinant human thrombopoietin before operation in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma and thrombocytopenia[J]. *Shi Yong Gan Zang Bing Za Zhi*, 2020, 23(4): 552-555.]
- [43] 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.
- [44] Inc P. NEUMEGA Instrument[EB/OL]. <https://www.pfizer.com/products/product-de-tail/neumega>.
- [45] 齐鲁制药有限公司. 注射用重组人白介素11说明书[EB/OL]. https://www.qilu-pharma.com/products_details/975814351594020864.html. [Qilu Pharmaceutical Co., Ltd. Package Insert for Recombinant Human Interleukin 11 for Injection[EB/OL]. https://www.qilu-pharma.com/products_details/975814351594020864.html.]
- [46] 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. [Liu BW, Xiang HL, Liang J, *et al.* Comparison of the Efficacy of Recombinant Human Interleukin-11 and recombinant Human Thrombopoietin in the Treating Thrombocytopenia with Hypersplenism in cirrhotic patients[J]. *Shi Jie Hua Ren Xiao Hua Za Zhi*, 2016, 24(34): 4608-4614.]
- [47] 钱建丹, 姚甜甜, 王艳, 等. 慢性肝病相关血小板减少症管理策略[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(9): 896-899. [Qian JD, Yao TT, Wang Y, *et al.* Management Strategies for Chronic Liver Disease-related Thrombocytopenia[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2021, 29(9): 896-899.]
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] Wang Q, Dang T, Meng X, *et al.* Is concomitant splenectomy necessary in radical gastric cancer surgery? A systematic review and meta-analysis[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2019, 15(2): e28-e35.
- [54] 王建雄, 魏丰贤, 谢文强, 等. 脾切除对肝硬化门静脉高压脾功能亢进患者影响的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(1): 123-131. [Wang JX, Wei FX, Xie WQ, *et al.* Recent understandings of Splenectomy for Hypersplenism in Patients with cirrhotic Portal Hypertension[J]. *Zhongguo Pu Tong Wai Ke Za Zhi*, 2022, 31 (1): 123-131.]
- [55] 曹珊珊, 关月, 张筱芳, 等. 血小板生成素受体激动剂致不良反应的文献分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2022, 19(1): 34-38. [Cao SS, Guan Y, Zhang XF, *et al.* Literature Analysis of Adverse Drug Reaction induced by Thrombopoietin Receptor Agonists[J]. *Zhongguo Yao Wu Ying Yong Yu Jian Ce*, 2022, 19(1): 34-38.]
- [56] Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, *et al.* Thrombopoietin receptor agonists: ten years later[J]. *Haematologica*, 2019, 104(6): 1112-1123.
- [57] Hermann E, Ferdjallah A. Eltrombopag-induced Metabolic Acidosis and Hepatic Encephalopathy in Pediatric ITP[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2022, 44(2): e453-e455.
- [58] Novartis Pharma Schwei AG. Instructions for Eltrombopag Olamine Tablets[EB/OL]. [2017-12-28]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20200619/2020060202.pdf>.
- [59] 徐薇薇, 杨磊, 葛建娟, 等. rhIL-11及rhTPO用于化疗所致血小板减少症的疗效及安全性对比[J]. *系统医学*, 2016, 1(12): 121-123. [Xu WW, Yang L, Ge JJ, *et al.* Comparison of Efficacy and Safety of rhIL-11 and rhTPO in the treatment of Thrombocytopenia caused by chemotherapy[J]. *Xi Tong Yi Xue*, 2016, 1(12): 121-123.]
- [60] 喻杰, 戴晓芳, 刘莉, 等. rhTPO和IL-11治疗NSCLC化疗后血小板减少症的临床观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2009, 16(5): 374-376. [Yu J, Dai XF, Liu L, *et al.* Clinical studies of recombinant human thrombopoietin in treatment of gemzar and cisplatin-induced thrombocytopenia in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi*, 2009, 16(5): 374-376.]
- [61] 侯明, 李曼, 靳征. 重组人血小板生成素注射液上市后不良反应监测研究[J]. *中国新药与临床杂志*, 2015, 34(8): 642-646. [Hou M, Li M, Jin Z, *et al.* Post-marketing study of recombinant human thrombopoietin injection for adverse drug reaction monitoring[J]. *Zhongguo Xin Yao Yu Lin Chuang Za Zhi*, 2015, 34(8): 642-646.]
- [62] 戴晓芳, 喻杰, 刘莉, 等. 重组人血小板生成素治疗化疗相关血小板减少的临床价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2008, 30(8): 623-625. [Dai XF, Yu J, Liu L, *et al.* Value of recombinant human thrombopoietin in the treatmeat of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumor[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2008, 30(8): 623-625.]

- [63] 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟, 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 中华医学会血液学分会. 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. [CSCO Anti-Lymphoma Alliance, CACA Committee of Cancer Rehabilitation and Palliative Care, Haematology Branch of Chinese Medical Association. Chinese Expert Consensus on Clinical Application of Recombinant Human Interleukin-11 in the Treatment of Thrombocytopenia (2018 Edition)[J]. Lin Chuang Zhong Liu Xue Za Zhi, 2018, 23(3): 260-266.]
- [64] Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, *et al.* Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(3): 366-374.
- [65] Chen H, Trilok G, Wang F, *et al.* A single hospital study on portal vein thrombosis in cirrhotic patients-clinical characteristics & risk factors[J]. Indian J Med Res, 2014, 139(2): 260-266.
- [66] Font C, Farrús B, Vidal L, *et al.* Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients[J]. Ann Oncol, 2011, 22(9): 2101-2106.
- [67] 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]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(12): 2667-2674. [Hepatobiliary Disease Study Group of CMA Chinese Society of Gastroenterology. Consensus for management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis (2020, Shanghai)[J]. Lin Chuang Gan Dan Bing Za Zhi, 2020, 36(12): 2667-2674.]
- [68] 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.
- [69] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤患者静脉血栓防治指南2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020. [Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guidelines for the Prevention and Treatment of Venous Thrombosis in Cancer Patients[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020.]
- [70] Shen T, Liu Y, Shang J, *et al.* Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China[J]. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2230-2241.e11.
- [71] Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, *et al.* Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2004, 15(3): 460-466.
- [72] 何福亮, 马琳, 李悦榕, 等. 非肝硬化性门脉高压的临床诊断[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(1): 1-4. [He FL, Ma L, Li YR, *et al.* Non-cirrhotic portal hypertension: the highlight of its diagnosis[J]. Shi Yong Gan Zang Bing Za Zhi, 2022, 25(1): 1-4.]
- [73] de Lédinghen V, Villate A, Robin M, *et al.* Sinusoidal obstruction syndrome[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2020, 44(4): 480-485.
- [74] 赵爽, 赖荣陶, 谢青. 肝细胞癌免疫检查点抑制剂治疗相关毒性的诊断和临床管理[J]. 肝脏, 2020, 25(5): 451-455. [Zhao S, Lai RT, Xie Q. Diagnosis and Clinical Management of Treatment-Related Toxicity with Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma[J]. Gan Zang, 2020, 25(5): 451-455.]
- [75] Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiveTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury[EB/OL]. [2017-6-1]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547897/>.
- [76] McDonald GB, Freston JW, Boyer JL, *et al.* Liver Complications Following Treatment of Hematologic Malignancy With Anti-CD22-Calicheamicin (Inotuzumab Ozogamicin)[J]. Hepatology, 2019, 69(2): 831-844.
- [77] 江林宫, 孟鸿宇, 张火俊. 放射性肝损伤的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(20): 1811-1818. [Jiang LG, Meng HY, Zhang HJ. Advances in research of radiation-induced liver damage[J]. Shi Jie Hua Ren Xiao Hua Za Zhi, 2017, 25(20): 1811-1818.]
- [78] Weycker D, Hatfield M, Grossman A, *et al.* Risk and consequences of chemotherapy-induced thrombocytopenia in US clinical practice[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 151.
- [79] Crist M, Hansen E, Chablani L, *et al.* Examining the bleeding incidences associated with targeted therapies used in metastatic renal cell carcinoma[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 120: 151-162.
- [80] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. PARP抑制剂不良反应管理的中国专家共识(2021年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(11): 1119-1130. [CACA Professional Committee of Gynecological Oncology. Chinese Expert Consensus on ADR Management of PARP Inhibitors (2021 Edition)[J]. Zhongguo Shi Yong Fu Ke Yu Chan Ke Za Zhi, 2021, 37(11): 1119-1130.]
- [81] Haddad TC, Zhao S, Li M, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related thrombocytopenia: incidence, risk factors and effect on survival[J]. Cancer Immunol Immunother, 2022, 71(5): 1157-1165.
- [82] 傅青春. 药物性肝损伤诊断的因果评分系统[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(6): 569-571. [Fu QC. Scoring system for diagnosis of drug-induced liver injuries[J]. Shi Yong Gan Zang Bing Za Zhi, 2014, 17(6): 569-571.]
- [83] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 药物性肝损伤基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(10): 868-875. [Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Publishing House, Chinese Society Of Gastroenterology, *et al.* Guideline for primary care of drug-induced liver injury (2019)[J]. Zhonghua Quan Ke Yi Shi Za Zhi, 2020, 19(10): 868-875.]
- [84] Bencardino K, Mauri G, Amatu A, *et al.* Oxaliplatin Immune-Induced Syndrome Occurs With Cumulative Administration and Rechallenge: Single Institution Series and Systematic Review Study[J]. Clin Colorectal Cancer, 2016, 15(3): 213-221.
- [85] Jácome AA, Ohinata A, Mahvash A, *et al.* Bevacizumab Does Not Influence the Efficacy of Partial Splenic Embolization in the Management of Chemotherapy-Induced Hypersplenism[J]. Clin Colorectal Cancer, 2020, 19(4): e189-e199.
- [86] Overman MJ, Ferrarotto R, Raghav K, *et al.* The Addition of Bevacizumab to Oxaliplatin-Based Chemotherapy: Impact Upon Hepatic Sinusoidal Injury and Thrombocytopenia[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(8): 888-894.
- [87] Qdaisat A, Yeung SJ, Rojas Hernandez CH, *et al.* Characteristics and Outcomes of Intracranial Hemorrhage in Cancer Patients Visiting the Emergency Department[J]. J Clin Med, 2022, 11(3): 643.

[编辑校对: 刘红武]