

肝素诱导血小板减少症 成人体外循环管理临时专家共识

Interim expert consensus on management of cardiopulmonary bypass in adults with heparin-induced thrombocytopenia

国家心血管系统疾病医疗质量控制中心体外循环与体外生命支持质控工作组

[关键词]: 肝素诱导血小板减少症; 心肺转流; 体外循环; 成人; 专家共识

[Key words]: Heparin-induced thrombocytopenia; Cardiopulmonary bypass; Extracorporeal circulation; Adult; Expert consensus

1 前言

肝素诱导血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 是肝素类药物应用过程中出现的严重并发症之一。HIT 分为 I 型和 II 型: I 型是非免疫性疾病, 由肝素直接活化血小板引起, 一般在肝素暴露后 2 天内出现血小板计数轻度降低, 但血小板计数可自行恢复正常, 无需停用肝素。II 型是由肝素诱导、自身免疫性 HIT 抗体介导的血小板减少症, 伴或不伴有血栓栓塞^[1]。在目前医疗术语以及本专家共识中, “HIT” 特指 II 型 HIT。

有关 HIT 患者的体外循环抗凝策略的临床研究有限。虽然 HIT 患者在心血管外科患者群体中占比很低, 但是 HIT 患者的体外循环抗凝管理存在特殊性, 不恰当的抗凝策略选择可能引发严重并发症。专家组基于国内外相关临床研究证据、参考国际相关指南推荐并结合国内 HIT 患者诊断流程和体外循环管理的经验, 撰写本临时专家共识。本共识重点在于 HIT 成人患者的体外循环抗凝管理, 而 HIT 流行病学、临床表现、诊断和治疗篇幅较少, 其更多内容可参阅《肝素诱导的血小板减少症中国专家共识》^[2]。期望本共识可促使 HIT 成人患者在心血管手术围术期和体外循环抗凝管理中得到更加及时的识别、科学规范的治疗管理。

2 HIT 概述

2.1 HIT 病理生理机制与临床表现 血小板释放的第 4 因子 (platelet factor 4, PF4) 与肝素形成复合物, 刺激免疫细胞应答产生抗 PF4-肝素复合物 (PF4-heparin complex, PF4-H) 抗体 (HIT 抗体)。HIT 抗体包括 IgA、IgM 和 IgG 型抗体, 仅 IgG 型抗体具有临床意义。IgG 型 HIT 抗体与 PF4-H 形成大分子复合物, 与血小板上表面特异性 IgG 抗体的受体 (FcγRIIIa) 结合, 诱导血小板活化和聚集、促进血栓形成和凝血途径激活^[3]。IgG 型 HIT 抗体通常在肝素应用数天内产生, 在循环血液中存留时间为 50 ~ 90 天, 一般不超过 100 天^[2]。

HIT 患者临床表现为血小板计数降低, 伴或不伴血栓形成。血小板计数降低原因主要包括: 与抗体结合的血小板在网状内皮系统 (包括肝脏、脾脏和骨髓) 清除、血栓形成和凝血激活过程中血小板的消耗。HIT 患者依据肝素暴露时间和临床表现分为三大类: ①经典型 HIT 患者 (约 60%): 表现为在肝素给药后的 5 ~ 10 天出现血小板计数下降, 下降幅度大于患者基础值的 50%。②速发型 HIT 患者 (约 30%): 在应用肝素后很快甚至 24 h 内出现血小板急剧下降, 此类患者多于过去 1 ~ 3 个月内接受过肝素治疗, 体内存在 HIT 抗体, 再次接触肝素类药物时迅速引发免疫反应^[4]。③迟发型 HIT 患者 (约 10%): 血小板数量明显减低发生于停用肝素后 3 周之内^[5]。

约 17% ~ 55% 的患者会出现血栓栓塞症状, 血栓栓塞症状可见于动脉和 / 或静脉, 且栓塞症状出现时间可早于血小板计数降低^[2]。血栓形成

作者单位: 国家心血管系统疾病医疗质量控制中心体外循环与体外生命支持质控工作组

通信作者: 吉冰洋, Email: Jibingyang@fuwai.com

的原因是多因素的，包括血小板激活和内皮细胞激活损伤。

2.2 HIT 评估与诊断

2.2.1 HIT 风险评分系统

2.2.1.1 4T's 评分 (4T's HIT score) 对于临床怀疑 HIT 的患者应用 4T's 评分进行临床评估。4T's 评分包括四个要素：血小板计数减少的数量特征、血小板计数减少的时间特征、血栓形成的类型和是否有其它导致血小板减少的原因 (表 1)。4T's 评分分值越高，HIT 可能性越大。但是 4T's 评分对于术前机械循环辅助支持的患者的预测价值有限。若临床存疑，即使 4T's 评分低也不能够完全除外 HIT。对于中高危患者及早诊断 HIT 的益处远远超过过度诊断和不当治疗的危害^[6]。

2.2.1.2 HIT 专家概率 (HIT expert probability, HEP) 评分 HEP 评分主要基于广泛的专家意见，主要包括以下 8 个临床参数：血小板计数下降的幅度、血小板下降相距的时间、最低血小板计数、血栓形成、皮肤坏死、急性全身性反应、出血和血小板减少的其它原因。每个临床参数赋值范围为 -3 ~ +3，相加后记总分。虽 HEP 评分比 4T's 评分具有更详细的特征要素，但其局限性在于目前验证的人群相对局限，且临床可能没有足够的临床参数数据可供在评分体系中评分^[7]。

2.2.1.3 体外循环后患者的 HIT 评分 体外循环过程中血小板的消耗，本身就会导致术后血小板一定程度的下降，且 4T's 评分中的 3 个要素均可能被体外循环过程影响。因此 Louet 及同事提出了针对心脏手术体外循环后患者的 HIT 评分，包括：血小板下降的模式、体外循环到疑似 HIT 的时间、体外循环时间。此评分阴性预测值高，但阳性预测值低^[8]。

2.2.2 HIT 抗体实验室诊断 HIT 实验室诊断包括 HIT 抗体免疫分析法和功能检测法：① HIT 抗体免疫分析法包括 HIT 混合抗体 (IgG、IgA、IgM) 检测和 IgG 特异性抗体检测。混合抗体诊断特异性较低、敏感性较高，仅可用于排除诊断。IgG 特异性抗体诊断 HIT 的特异性较混合抗体高^[2]。② HIT 抗体功能检测通过采用疑似患者的血浆诱导正常血小板发生功能改变以识别 HIT，包括 5-羟色胺释放试验和肝素诱导的血小板活化试验。功能检测的高敏感性 (90% ~ 98%) 和特异性 (80% ~ 97%) 使其成为 HIT 诊断的金标准^[9]。

但因 HIT 抗体功能检测具有放射性，且需用健康人新鲜血小板等现实因素而难以推广，故目前 HIT 诊断仍依赖于 4T's 评分和 HIT 抗体检测。《肝素诱导的血小板减少症中国专家共识 (2017)》将 IgG 特异性 HIT 抗体作为 HIT 的诊断标准，而混合抗体检测仅能用于 HIT 的排除诊断^[2]。

2.3 HIT 治疗基本原则 HIT 患者一经诊断或高度怀疑应立即停用肝素类药物，如有必须使用抗凝药物的临床需求，特别是存在血栓栓塞风险的患者，需改用非肝素类抗凝药物治疗^[6]。常采用的非肝素类抗凝药物包括比伐卢定和阿加曲班。

3 HIT 患者的体外循环管理

HIT 患者的体外循环管理是极具挑战性的。HIT 治疗原则是避免应用肝素类抗凝药物，但普通肝素因起效快、易监测、可中和等优势一直是体外循环中抗凝的首选。新型抗凝药物比伐卢定和阿加曲班有用于体外循环的研究，但由于这两种药物缺乏拮抗剂，一定程度上会延长手术时长，增加失血和输血几率。因此 HIT 患者在心血管疾

表 1 4T's 评分

评估要素	2 分	1 分	0 分
血小板减少的数量特征	同时具备下列两者： ①血小板减少 > 50% ②最低值 $\geq 20 \times 10^9/L$	具备下列两者之一： ①血小板减少 30% ~ 50% ②最低值处于 (10 ~ 19) $\times 10^9/L$ 间	具备下列两者之一： ①血小板减少不超过 30% ②最低值 $< 10 \times 10^9/L$
血小板计数减少的时间特征	具备下列两者之一： ①使用肝素 5 ~ 10 d ②再次接触肝素 $\leq 1 d$ (在过去 30 d 内曾接触肝素)	具备下列两者之一： ①使用肝素 > 10 d ②使用肝素 $\leq 1 d$ (在过去 30 ~ 100 d 曾接触肝素)	使用肝素 < 5 d (近期未接触肝素)
血栓形成的类型	新形成的静、动脉血栓；皮肤坏死；肝素负荷剂量后的急性全身反应	进展性或再发生的血栓形成，皮肤红斑；尚未证明的疑似血栓形成	无
其他导致血小板减少的原因	没有	可能有	确定有

注：肝素接触的首日为 0 d

病手术中抗凝治疗方案的选择,需要全面衡量手术紧急性及患者所处的不同 HIT 临床阶段^[10]。另外,应避免应用肝素涂层的氧合器、插管或管路。

3.1 HIT 临床阶段划分 HIT 根据临床特点和抗体水平可分为四个不同的阶段^[1]。①急性 HIT:其特征是血小板减少和/或血栓形成、存在 HIT 抗体并具有血小板活化能力。②亚急性 HIT A:停用肝素后血小板数量恢复正常,存在 HIT 抗体并具有血小板活化能力。③亚急性 HIT B:存在 HIT 抗体,但其已不具有血小板活化能力。④远期 HIT:急性 HIT 后,患者体内未检测到 HIT 抗体(通常需要至急性 HIT 后 3 个月)。

由于国内目前具备 HIT 抗体功能检测条件的中心数量有限,临床工作中难以区分亚急性 HIT A 和 B,故下文统称为亚急性 HIT。

3.2 心血管手术抗凝方案选择

3.2.1 急性 HIT 和亚急性 HIT ①如心血管手术可推迟,建议推迟 1 ~ 3 月,直至远期 HIT,即血小板计数恢复,且 HIT 抗体阴性后再实施手术。术中可考虑使用肝素抗凝,术前和术后如需抗凝建议采用非肝素类抗凝剂(见 3.2.2)^[2,6,10-11]。②如心血管手术无法推迟或推迟 3 个月后 HIT 抗体仍为阳性,则术中(包括体外循环中)建议采用比伐卢定或阿加曲班抗凝^[2,6,10-11]。对于可选择体外循环或非体外循环下进行的术种(如冠状动脉旁路移植术),建议尽量采用非体外循环手术,以减轻体外循环中大剂量抗凝药物(比伐卢定、阿加曲班)影响术后凝血功能。对于血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 但需急诊心血管手术的患者,建议术前输注异体血小板。

3.2.2 远期 HIT 术中可使用肝素抗凝,术前和术后如需抗凝建议采用非肝素类抗凝剂^[2,6,10-11],术后应监测血小板计数。HIT 抗体已转阴的患者,手术当日短暂的肝素暴露可能会在应用后 5 ~ 10 日再次产生 HIT 抗体,但待形成抗体时体内已无肝素,故发生临床 HIT 几率极低。然而也有部分患者虽无新生抗体出现,但仍发生迟发型 HIT^[12]。故建议临床每日监测血小板计数,提高临床警觉和敏感性,进行血液学监测随访。

3.3 心血管手术中应用的非肝素类抗凝剂

3.3.1 比伐卢定 比伐卢定是目前体外循环中抗凝效果最肯定、相关研究最多的非肝素类抗凝剂,且有成熟的临床给药经验,推荐体外循环心脏手术中应用非肝素抗凝剂时首选比伐卢定^[2,6,10-11,13-14]。国内亦有中心已在体外循环中成功应用^[15]。

比伐卢定是直接凝血酶抑制剂,起效时间 2 ~ 4 分钟,半衰期约 25 ~ 36 分钟。比伐卢定清除主要依靠蛋白水解酶作用,剩余 20% 原型药物由肾脏清除。对于肾功能不全患者,比伐卢定半衰期延长。比伐卢定无拮抗剂,待药物自然代谢消除后凝血功能即可恢复^[16]。

比伐卢定用法和注意事项:体外循环管路中预充 50 mg 比伐卢定,全身抗凝初始剂量是 1 mg/kg,随后 2.5 mg/(kg·h)持续泵入,肾功能或肝功能不全患者需酌情减少剂量。体外循环期间通过监测全血活化凝血时间(activated clotting time, ACT)调整剂量,维持 ACT 目标值 ≥ 2.5 倍基线值或传统的 410/480 s 以上^[11,17]。如体外循环期间 ACT $<$ 目标值,单次给予 0.25 mg/kg,同时调整比伐卢定泵速,20 分钟内重复监测 ACT。当手术操作基本完成后停药,可考虑通过平衡超滤加快比伐卢定清除,以减轻体外循环后体内比伐卢定对凝血功能的影响。超滤量取决于停药时的 ACT 值,一般需超滤 2 000 ~ 5 000 ml。并密切监测 ACT 值,当 ACT 值回落至接近基线值 2.5 倍或 410/480 s 时可停止超滤,并停止体外循环。

体外循环期间应避免血液瘀滞,以免加快血液瘀滞区域的比伐卢定水解速度、降低抗凝效果、引起血栓形成。常见潜在的血液瘀滞区域包括:①体外循环管路的侧路:给药侧路持续开放,其它侧路每 10 分钟开放或管道钳夹于侧路起始处;②桥血管:静脉桥远端吻合后,避免使用血液灌注,缩短乳内动脉离断时间,建议在吻合前离断;③术野积血:术野积血积极右心吸引,如存积时间长,吸入血液回收系统;④停搏液:不建议使用含血停搏液,采用晶体停搏液灌注,HTK 液或 St.Thomas 停搏液;⑤剩余机血:尽可能减少剩余机血量,管路回收后,剩余机血采用血液回收处理。停止体外循环后,体外循环回路内加入 50 mg 比伐卢定进行血液自循环,经血液回收洗涤后,再回输到患者体内。⑥深低温停循环手术:停循环期间夹闭动脉管路通过微栓后侧路系统自循环。

另外,比伐卢定可经 65 kd 以上孔径半透膜的超滤器清除,在体外循环期间须注意超滤对药物浓度的影响。此外,低温时水解酶活性降低、体外循环低温会导致比伐卢定蓄积,故常规心脏手术体外循环期间温度不宜过低。

由于比伐卢定可增加出血的风险,体外循环中可通过平衡超滤、改良超滤加快比伐卢定清除。

体外循环结束后,可采用新鲜冰冻血浆、冷沉淀、血小板、重组因子VII a等促进止血,直到比伐卢定的抗凝效果逆转^[8]。

3.3.2 阿加曲班 阿加曲班也可用于体外循环抗凝,不经肾脏代谢清除。对于严重肾功能不全的患者,建议使用阿加曲班抗凝^[8]。

阿加曲班也是直接凝血酶抑制剂,无拮抗剂。它能可逆地与凝血酶结合并抑制凝血酶介导的血小板聚集、纤维蛋白原裂解及因子V、VIII、XIII和蛋白C的激活。阿加曲班起效时间为30分钟,半衰期为40~50分钟,经肝脏代谢清除^[16]。

阿加曲班用法和注意事项:体外循环应用阿加曲班并没有统一的用量^[18]。依据国外临床病例研究,建议初始剂量100~300 μg/kg,后持续20~50 μg/(kg·min)泵注,维持ACT>410/480 s。但即使维持ACT>410 s,也有可能管路内形成血栓^[16],故应更加密切监测体外循环管路血栓情况,建议监测氧合器跨膜压。国内尚无阿加曲班体外循环应用的经验,但根据在非体外循环心脏手术中的应用经验,阿加曲班抗凝患者术后胸腔引流量和异体输血量高于比伐卢定抗凝的患者^[19]。

阿加曲班因其价格相对比伐卢定低,体外循环心脏手术中的自体血回收抗凝剂、患者动静脉压力传感器冲洗抗凝剂盐水可选择阿加曲班,建议自体血抗凝剂阿加曲班20 mg/L,传感器冲洗盐水抗凝剂阿加曲班4 mg/L。

3.4 其它药物或治疗方法 对于急性期和亚急性期的患者,有报道体外循环中应用肝素联合抗血小板药物(如伊洛前列素^[20]或替罗非班^[21])或围术期应用血浆置换清除HIT抗体的方法^[22-23]。虽根据临床研究,上述方法均安全有效,但缺乏足够的临床证据支持在体外循环中推荐^[8]。

总之,对HIT患者进行体外循环是极具挑战性的。由于目前国内具备检测HIT抗体功能条件的单位有限,且HIT IgG型抗体检测的普及率亦较低,部分HIT疑似患者的诊断依然存在困难。HIT诊断明确或高度疑似患者,应根据患者手术的紧急性和患者所处的HIT临床阶段选择合适的体外循环抗凝策略。择期患者推荐推迟手术1~3个月至HIT抗体转阴。如手术不能推迟至抗体转阴,体外循环中应使用非肝素类抗凝剂。体外循环中的非肝素类抗凝剂首选比伐卢定;对于存在严重肾功能不全患者,首选阿加曲班。

专家组成员:

负责人:吉冰洋(中国医学科学院阜外医院)

第一执笔人:闫姝洁(中国医学科学院阜外医院)

共同执笔人:卞璐瑜、滕媛、张洋(中国医学科学院阜外医院)

讨论专家(按照姓氏笔画排序):

王伟(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)、王钊(昆明市延安医院)、王京玉(西安交通大学第一附属医院)、王试福(天津泰达国际心血管病医院)、叶建熙(厦门大学附属心血管病医院)、叶家欣(南京鼓楼医院)、田仁斌(遵义医科大学附属医院)、刘宇(北部战区总医院)、刘凯(山东大学齐鲁医院)、刘燕(武汉亚洲心脏病医院)、刘建华(河南省胸科医院)、刘晋萍(中国医学科学院阜外医院)、许崇恩(山东省立医院)、宋怡(云南省阜外心血管病医院)、李平(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、李军(郑州大学第一附属医院)、李欣(复旦大学附属中山医院)、杜磊(四川大学华西医院)、杨雷一(阜外华中心血管病医院)、汪源(华中医科大学同济医学院附属同济医院)、肖娟(陆军军医大学第二附属医院)、肖立琼(南京市第一医院)、林茹(浙江大学医学院附属儿童医院)、武婷(天津市胸科医院)、金振晓(空军军医大学第一附属医院)、姜福清(中国医学科学院阜外医院深圳医院)、施丽萍(浙江大学附属第一医院)、荣健(中山大学附属第一医院)、赵明霞(中国医学科学院阜外医院)、啜俊波(哈尔滨医科大学附属第二医院)、梁永年(江苏省人民医院)、郭震(上海交通大学附属胸科医院)、程光存(中国科学技术大学附属第一医院)、蒋璇(中国医科大学附属第一医院)、熊瑶瑶(中南大学湘雅第二医院)

定稿专家:周成斌(广东省人民医院)、黑飞龙(首都医科大学附属北京安贞医院)

参考文献:

- [1] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, 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: e495S-530S. DOI: 10.1378/chest.11-2303.
- [2] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.06.003.

- [3] Greinacher A. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 252-261. DOI: 10.1056/NEJMcp1411910.
- [4] May J, Westbrook B, Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia: an illustrated review[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2023, 7(5): 100283. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100283.
- [5] Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 135(7): 502-506. DOI: 10.7326/0003-4819-135-7-200110020-00009.
- [6] Cuker A, Arepally GM, Chong BH, *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(22): 3360-3392. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024489.
- [7] Cuker A, Arepally G, Crowther MA, *et al.* The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin induced thrombocytopenia based on broad expert opinion[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(12): 2642-2650. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04059.x.
- [8] Lillo-Le Louët A, Boutouyrie P, Alhenc-Gelas M, *et al.* Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass[J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(11): 1882-1888. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00949.x.
- [9] Warkentin TE, 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. DOI: 0.1378/chest.126.3_suppl.311S.
- [10] Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris V, *et al.* STS/SCA/AmSECT clinical practice guidelines: anticoagulation during cardiopulmonary bypass[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2018, 50(1): 5-18.
- [11] Ranta L, Scala E. GTH 2021 state of the art-cardiac surgery: the perioperative management of heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery[J]. *Hamostaseologie*, 2021, 41(1): 59-62. DOI: 10.1055/a-1336-6116.
- [12] Warkentin TE, Sheppard JA. Serological investigation of patients with a previous history of heparin-induced thrombocytopenia who are reexposed to heparin[J]. *Blood*, 2014, 123(16): 2485-2493. DOI: 10.1182/blood-2013-10-533083.
- [13] Koster A, Dyke CM, Aldea G, *et al.* Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSEON trial[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83: 572-577. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.09.038.
- [14] Dyke CM, Smedira NG, Koster A, *et al.* A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: The EVOLUTION-ON study[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131: 533-539. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.057.
- [15] 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. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.01.09.
- [16] Koster A, Faraoni D, Levy JH. Argatroban and Bivalirudin for Perioperative Anticoagulation in Cardiac Surgery[J]. *Anesthesiology*, 2018, 128(2): 390-400. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001976.
- [17] Meshulami N, Murthy R, Meyer M, *et al.* Bivalirudin anticoagulation for cardiopulmonary bypass during cardiac surgery[J]. *Perfusion*, 2023, 12: 2676591231221708. DOI: 10.1177/02676591231221708.
- [18] Follis F, Filippone G, Montalbano G, *et al.* Argatroban as a substitute of heparin during cardiopulmonary bypass: a safe alternative?[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 10(4): 592-596. DOI: 10.1510/icvts.2009.215848.
- [19] 于坤, 梁碧霞, 刘明政, 等. 肝素诱导的血小板减少症患者心脏外科手术期间抗凝治疗 [J]. *中国体外循环杂志*, 2018, 16(5): 297-301. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2018.05.10.
- [20] Koster A, Meyer O, Fischer T, *et al.* One-year experience with the platelet glycoprotein II b/ III a antagonist tirofiban and heparin during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 122(6): 1254-1255. DOI: 10.1067/mtc.2001.118271.
- [21] Palatianos G, Michalis A, Alivizatos P, *et al.* Perioperative use of iloprost in cardiac surgery patients diagnosed with heparin-induced thrombocytopenia-reactive antibodies or with true HIT (HIT-reactive antibodies plus thrombocytopenia): an 11-year experience[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(7): 608-617. DOI: 10.1002/ajh.24017.
- [22] Welsby IJ, Um J, Milano CA, *et al.* Plasmapheresis and heparin reexposure as a management strategy for cardiac surgical patients with heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(1): 30-35. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c3c1cd.
- [23] Warkentin TE, Sheppard JA, Chu FV, *et al.* Plasma exchange to remove HIT antibodies: dissociation between enzyme-immunoassay and platelet activation test reactivities[J]. *Blood*, 2015, 125(1): 195-198. DOI: 10.1182/blood-2014-07-590844.

(收稿日期: 2024-01-24)

(修订日期: 2024-03-04)