

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.15.033

临床药师参与1例妊娠期系统性红斑狼疮伴抗磷脂综合征并血小板减少患者抗栓治疗方案实践*

何梦婕, 贾萍, 高岩[△], 谌介秀

(四川省妇幼保健院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨临床药师在1例妊娠期系统性红斑狼疮伴磷脂综合征并血小板减少患者抗栓治疗过程中的作用。方法 临床药师分析患者血小板减少的原因,制订抗栓治疗方案,根据患者的实际病情提出个体化用药建议,同时进行全程药学监护及随访。结果 临床医师采纳临床药师建议,换用磺达肝癸钠抗凝治疗,增大糖皮质激素剂量,同时联用人免疫球蛋白升血小板;治疗后,患者血小板计数升高,凝血功能未进一步恶化,胎儿发育正常,妊娠结局良好。结论 临床药师参与患者的药学监护,并协助临床医师制订治疗方案,可有效控制患者的病情,确保用药安全、有效。

关键词:临床药师;妊娠期;抗磷脂综合征;系统性红斑狼疮;血小板减少;抗栓治疗;药学监护

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)15-0118-04

Clinical Pharmacist's Participation in Antithrombotic Therapy for a Patient with Systemic Lupus Erythematosus Complicated with Antiphospholipid Syndrome and Thrombocytopenia During Pregnancy

HE Mengjie, JIA Ping, GAO Yan, CHEN Jiexiu

(Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: **Objective** To investigate the role of clinical pharmacists in the antithrombotic therapy of a patient with systemic lupus erythematosus (SLE) complicated with phospholipid syndrome and thrombocytopenia during pregnancy. **Methods** Clinical pharmacists analyzed the causes of thrombocytopenia, formulated antithrombotic therapy plan, put forward individualized medication suggestions according to the actual condition of patients, and carried out pharmaceutical care and follow-up throughout the whole process. **Results** The clinician adopted the clinical pharmacist's suggestion, changed to the anticoagulant therapy plan of fondaparinux sodium therapy, increased the dose of glucocorticoid, and combined with intravenous injection of human immunoglobulin to increase platelets. After treatment, the patient's platelet counts increased, the coagulation function did not deteriorate further, the fetal development was normal, and the pregnancy outcome was good. **Conclusion** Clinical pharmacists can effectively control the patient's condition and ensure the safety and effectiveness of medication by participating in the pharmaceutical care of patients and assisting clinicians to formulate therapy plans.

Key words: clinical pharmacists; gestational period; antiphospholipid syndrome; systemic lupus erythematosus; thrombocytopenia; antithrombotic therapy; pharmaceutical care

系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫介导、以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织疾病,主要发病人群为育龄妇女。抗磷脂综合征(APS)以血栓形成或病理妊娠为主要临床特征,胎盘血管的血栓导致胎盘功能不全,与复发性流产、胎儿生长受限、早产、死胎、子痫前期的发生密切相关^[1]。据报道,20%~35%的SLE患者会继发APS^[2]。与单纯的SLE相比,SLE伴APS动脉/静脉血栓形成、流产和死产发生率均明显更高^[3]。妊娠期血小板减少发生率为7%~12%^[4],常见原因有妊娠期(特异性)血小板减少和免疫相关性血小板减少,后者包括原发性免疫相关性血小板减少和由潜在疾病(如APS)或药物暴露导致的继发性免疫性血小板减少等。欧洲抗风湿病联盟(EULAR)指南建议,需使用小剂量阿司匹

林联合低分子肝素治疗SLE伴APS^[5]。血小板减少患者使用小剂量阿司匹林和低分子肝素存在出血风险和治疗矛盾。临床不仅要鉴别血小板减少的原因,还需找到合适的治疗方案,以减少不良妊娠结局发生风险。在此,分析探讨了临床药师参与1例SLE伴APS合并妊娠期血小板减少患者的药学监护,以及抗凝与抗血小板治疗方案的制订。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,30岁,身高159 cm,体质量61 kg。因“停经30⁺周,发现血小板减少2⁺周”于2020年11月25日入院。

现病史:育龄期女性,孕2产0,G₂P₀,平素月经周期规律,约27 d,末次月经日期为2020年4月24日。因

*基金项目:四川省科技计划项目[2018SZ0267]。

第一作者:何梦婕,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为妇产科临床药学,(电子信箱)mengjie161003@163.com。

[△]通信作者:高岩,女,硕士研究生,主任医师,研究方向为围产医学,(电话)028-65978579。

SLE 伴 APS, 孕前及孕期规律服用“硫酸羟氯喹片(每次 0.2 g, 每日 2 次), 环孢素软胶囊(每次 75 mg, 每日 2 次), 醋酸泼尼松片(每次 10 mg, 每日 1 次), 阿司匹林肠溶片(每次 75 mg, 每日 1 次)”, 孕 5⁺周开始皮下注射依诺肝素钠注射液(每次 4 000 IU, 每日 1 次)进行治疗。定期产检, 唐氏筛查、胎儿四维彩超、胎儿心脏彩超、糖耐量试验结果均未见明显异常。孕早、中期测血小板计数(PLT)正常, 于 $122 \times 10^9 \sim 208 \times 10^9/\text{L}$ 范围内波动, 每 2 个月规律复查血常规。入院前 2 周复查血常规, PLT 降至 $71 \times 10^9/\text{L}$ 。因常规服用醋酸泼尼松片, 临床医师未作其他特殊处理。随后每 3 d 监测血小板, 辅助检查示 PLT $37 \times 10^9/\text{L}$, 遂入院治疗。

既往史: 2016 年诊断为 SLE, 2018 年孕 7⁺周自然流产 1 次, 本次风湿免疫专科医师评估病情稳定后备孕。孕前查抗磷脂抗体示, 抗心磷脂抗体免疫球蛋白 G (ACL-IgG) 21.56 U/mL, 抗 β_2 糖蛋白 1 (抗 $\beta_2\text{GP1}$) 抗体 38.78 RU/mL, 均高于正常值。

红细胞沉降率(ESR) 21 mm/h, 抗双链 DNA 抗体 (anti-dsDNA) 3.08 IU/mL, 补体 C_3 1.29 g/L, 尿蛋白阴性, 结果均无明显异常。无药物、食物过敏史。

体格检查: 入院时生命体征平稳, 体温 36.6°C , 心率 89 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 119/70 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 全身皮肤黏膜无红斑、瘀斑、出血点。

辅助检查: PLT $37 \times 10^9/\text{L}$, D-二聚体 1.53 mg/L。

入院诊断: G_2P_0+1 30⁺ 周宫内孕单活胎; SLE; APS; 血小板减少。

2 药物治疗经过

患者系 SLE 伴 APS 合并妊娠期血小板减少, 入院后即组织风湿免疫科、血液科、临床药学相关人员会诊。临床药师对所用药物进行药品不良反应(ADR)评价并运用 4T's 评分对依诺肝素钠进行评价, 排除血小板减少由依诺肝素钠注射液等引起, 结合血液科会诊意见, 考虑为继发性免疫性血小板减少的可能性较大。因其 PLT 过低, 临床药师建议将依诺肝素钠注射液更换为磺达肝癸钠注射液, 且剂量减半, 每次 1.5 mg、每日 1 次, 停用阿司匹林肠溶片, 调整醋酸泼尼松片每次 30 mg、每日 1 次, 继续口服硫酸羟氯喹片、环孢素软胶囊。11 月 28 日(入院第 4 日), 复查血常规示 PLT $31 \times 10^9/\text{L}$, 加用静脉注射用人免疫球蛋白 2.4 g (每日 1 次, 连用 5 d), 行升血小板治疗。12 月 3 日(入院第 9 日), 复查血常规示 PLT $62 \times 10^9/\text{L}$ 。12 月 6 日(入院第 12 日), 查 PLT 为 $81 \times 10^9/\text{L}$, D-二聚体为 1.36 mg/L, 患者经磺达肝癸钠注射液抗凝治疗后, 凝血指标基本稳定, 胎儿各项指标正常, 主管医师嘱其出院。出院后, 患者继续使用磺达肝癸钠注射液每次 1.5 mg、每日 1 次, 至分娩前 5 d^[6], 硫酸羟氯喹片每次 0.2 g、每日 2 次, 环孢素

软胶囊每次 75 mg、每日 2 次至分娩, 醋酸泼尼松片每次 30 mg、每日 1 次, 33⁺ 周时血小板稍有下降, 增加泼尼松片剂量至每次 40 mg、每日 1 次至分娩。

3 治疗用药分析

3.1 药物导致血小板减少相关性分析

该患者孕前、孕早期、孕中期 PLT 均正常, 现孕 30⁺ 周 PLT 进行性降至 $37 \times 10^9/\text{L}$, 使用的药物有依诺肝素钠注射液、环孢素软胶囊、硫酸羟氯喹片、醋酸泼尼松片、阿司匹林肠溶片。临床药师使用 Naranjo 评分系统^[7]对每个药物进行 ADR 综合评分。由表 1 可见, 泼尼松得分为 -1 分, 阿司匹林、环孢素、羟氯喹得分均为 0 分, 因果关系均为“不可能”; 依诺肝素钠得分为 1 分, 因果关系为“可能”。依诺肝素钠注射液得分项为: 1) 肝素诱导的血小板减少症(HIT)是在应用肝素类药物过程中出现的、由抗体介导的肝素 ADR, 临床以 PLT 降低为主要表现, 可引发静脉、动脉血栓形成, 严重时甚至导致死亡^[8]; 2) 临床药师在临床实践过程中积累了低分子肝素引起血小板减少的经验。扣分项为此 ADR 可以免疫基础疾病导致来解释。

表 1 药品不良反应相关性分析

Tab. 1 Correlation analysis between drugs and adverse drug reactions

序号	评价内容	评分结果(分)				
		泼尼松	羟氯喹	环孢素	依诺肝素	阿司匹林
1	之前是否有发生此类药品不良反应的报道	0	1	1	1	1
2	药品不良反应的发生是否与可疑药物有时间相关性	0	0	0	0	0
3	停药或使用特异性拮抗剂后病情是否改善	0	0	0	0	0
4	再次用药后是否再次发生阳性反应	0	0	0	0	0
5	此药品不良反应是否可用其他原因解释	-1	-1	-1	-1	-1
6	使用安慰剂是否同样发生药品不良反应	0	0	0	0	0
7	药物浓度监测是否已达中毒浓度	0	0	0	0	0
8	药品不良反应是否有剂量相关性	0	0	0	0	0
9	之前使用此药物是否出现同样反应	0	0	0	0	0
10	药品不良反应是否有其他客观证据	0	0	0	1	0
总分		-1	0	0	1	0

注: 评分结果 ≥ 9 分, 则因果关系为“肯定”; 评分结果介于 5~8 分, 因果关系为“很可能”; 评分结果介于 1~4 分, 因果关系为“可能”; 评分结果 ≤ 0 分, 因果关系为“不可能”。

Note: If the score is more than or equal to 9 points, the causality is "positive"; If the score ranged from 5 to 8 points, the causality was "very likely"; If the score ranged from 1 to 4 points, the causality was "possible"; If the score was less than or equal to 0 point, the causality was "impossible".

临床药师进一步评估该患者是否为 HIT。HIT 分为 I 型和 II 型, I 型为良性过程, 通常发生在使用肝素后的 1~2 d, PLT 可轻度降低, 一般不低于 $100 \times 10^9/\text{L}$, 不停用肝素类药物的情况下可自行恢复, 不需停药, 不需作特殊处理。II 型与免疫相关, 主要特征为 PLT 显著降低, 伴或不伴有严重血栓栓塞风险。HIT 以普通肝素诱发为

主,少数为低分子肝素诱发。病理机制为血小板释放的血小板第四因子(PF4)与肝素分子1:1结合形成PF4-肝素复合物(PF4-H)后发生构象改变,刺激免疫细胞产生应答,释放抗PF4-H抗体。PF4-H结合到血小板膜受体上,并被体内抗PF4-H抗体结合,激活、聚集血小板,导致血栓形成。目前,国际上对于HIT的主流诊断思路,是在4T's评分^[9]和血小板数量动态监测基础上联合HIT抗体检测或血小板功能试验进行排除诊断和确诊。循证医学证据表明,4T's评分诊断HIT的敏感性较高,具有较高的阴性预测值,低度临床可能性患者可排除HIT,无需进一步行HIT抗体检测和连续监测PLT。该患者4T's评分为3分,为“低度可能”,得分项分别为PLT减少>50%和最低值 $\geq 20 \times 10^9/L$,得2分;使用肝素>10d,得1分。综上,可基本排除HIT。该患者血小板减少的原因主要考虑为基础疾病导致的免疫性血小板减少。单用糖皮质激素或联合静脉注射人免疫球蛋白是孕妇免疫性血小板减少的一线治疗方法^[4]。

3.2 抗凝及抗血小板方案调整建议和分析

抗磷脂抗体通过多个途径促进凝血及血栓形成^[1],可使母体流入胎盘的血流减少、中断,导致胎盘缺氧、缺血、损伤,影响胎儿营养输送,临床主要表现为子痫前期、胎儿生长受限、死胎等^[10]。我国的专家共识^[11]及EULAR指南^[5]均建议,SLE伴APS患者妊娠期应用小剂量阿司匹林,在风湿免疫治疗基础上,根据患者病情的风险维持使用低分子肝素,以减少不良妊娠结局发生风险。该患者SLE伴APS病史明确,备孕及孕期药品选择、用药剂量、用药时机均规范。患者使用依诺肝素钠注射液抗凝情况下测得D-二聚体为1.53 mg/L,仍轻度升高。考虑到D-二聚体为纤维蛋白形成和溶解的敏感标志物,其水平升高直接反映凝血和纤溶系统的激活^[12],若停用低分子肝素,该指标有进一步升高导致静脉血栓形成的可能。患者因血小板减少入院,PLT仅为 $37 \times 10^9/L$,下降明显^[13]。一方面,采用依诺肝素钠预防血栓形成及发挥抗炎和免疫调节特性^[11],阿司匹林减少血栓素A₂合成发挥抑制血小板聚集作用;另一方面,分别作为抗凝药物和抗血小板药物引起出血,存在治疗矛盾。因血小板减少病因复杂,并不是血栓形成的保护性因素^[14]。因此,应根据PLT水平,权衡利弊后适当给予抗凝治疗方案。临床药师查询相关资料,小剂量阿司匹林通过抑制血小板聚集避免形成血栓^[15]。APS抗血小板治疗药物除阿司匹林外,还可使用双嘧达莫、氯吡格雷、噻氯匹定,可从不同环节起到抗血小板作用,而双嘧达莫和氯吡格雷在妊娠期使用的安全性较高^[16],尚无因妊娠期服用双嘧达莫和氯吡格雷而引起先天出生缺陷的报道。当低剂量阿司匹林不耐受时,妊娠期可使用双嘧达莫和氯吡格雷。血小板减少患者给予任何抗血小

板治疗必然伴随出血风险增加。与未用药比较,阿司匹林导致总体出血的相对风险增加30%~50%;与安慰剂比较,小剂量阿司匹林致严重胃肠道出血危险增加1倍,与其他抗血小板药物如双嘧达莫、噻氯匹定等相比,出血风险相似^[17]。因此,PLT低于 $50 \times 10^9/L$ 时禁用抗血小板药物^[18]。临床药师考虑该患者PLT低于 $50 \times 10^9/L$,若使用阿司匹林,出血风险明显增加,为保障孕妇与胎儿的健康,建议暂时停用阿司匹林,待PLT升至 $50 \times 10^9/L$ 以上时再酌情使用。

依诺肝素钠抗凝的作用机制为抑制凝血因子IIa和凝血因子Xa(1:3.9),不影响血小板聚集和纤维蛋白原与血小板结合,且不透过胎盘屏障,妊娠期使用对胎儿是安全的^[18]。对于需抗凝的血小板减少患者使用安全性,必须平衡血栓形成和进展风险与血小板减少症及其他出血风险因素导致的出血风险;对于不具有1种或多种其他出血危险因素,包括年龄超过75岁、近期严重出血、造血干细胞移植、肾或肝功能衰竭,以及伴随凝血功能障碍或血小板功能缺陷的,且PLT介于 $25 \times 10^9 \sim 50 \times 10^9/L$ 之间,非过去30d内出现新的静脉血栓栓塞症(VTE)、近端下肢深静脉血栓形成(DVT)、伴节段性或较大肺栓塞(PE)等高风险的VTE进展或复发患者,减半使用抗凝药物^[19]。美国密歇根大学于2019年^[20]参考2011年纪念斯隆凯特琳癌症中心(MSKCC),对有VTE病史的血小板减少癌症患者实施以下决策:PLT> $50 \times 10^9/L$ 时,使用全剂量低分子肝素;PLT介于 $25 \times 10^9 \sim 50 \times 10^9/L$ 时,使用半剂量低分子肝素;PLT< $25 \times 10^9/L$ 时,停止抗凝治疗方案治疗APS合并血小板减少。2年的随访中,无复发血栓事件或大出血发作^[21]。与APS患者相比,难以量化有VTE病史的血小板减少癌症患者血栓形成危险程度;无其他证据的情况下,认为该方案对血小板减少症APS住院患者是合理的。

临床药师考虑其无其他出血风险因素,加大泼尼松剂量为0.5 mg/kg,每日1次,加用静脉注射用人免疫球蛋白升血小板的同时,密切监护下可减半剂量使用依诺肝素钠,即每次2 000 IU、每日1次。进一步考虑,低分子肝素存在诱导血小板降低风险,故临床药师建议换用磺达肝癸钠半剂量抗凝治疗。磺达肝癸钠注射液是一种人工合成的单纯戊糖结构化合物,可选择性间接抑制凝血因子Xa,其结构无与血小板结合的位点,对血小板释放的PF4不敏感,不会形成PF4复合物,不会激活血小板聚集,诱发免疫性血小板减少的可能性较小。2018年,ECS指南^[22]推荐,低分子肝素过敏或发生ADR的患者可考虑使用磺达肝癸钠进行替代治疗。另外,微量磺达肝癸钠通过胎盘屏障,对胎儿无明显危害,妊娠期使用较安全^[18],孕妇妊娠结局较好,无出血和婴儿畸形发生^[23]。故临床药师暂时采取单一抗血小板或抗凝治疗,

停用阿司匹林,换用磺达肝癸钠注射液每次 1.5 mg、每日 1 次,继续抗凝治疗。临床医师采纳上述意见。

4 药学监护及患者转归

该患者首次使用磺达肝癸钠注射液抗凝治疗,临床药师应告知患者皮下注射方法,并避免同一部位多次注射,使药物易于弥漫吸收,减少皮肤出血、瘀斑、紫癜的发生;另定期复查 PLT、凝血功能和肝肾功指标^[24];密切关注患者皮肤有无瘀斑、紫癜等出现,定期随访胎儿生长发育情况。且住院期间加大糖皮质激素剂量,并加用静脉注射用人免疫球蛋白治疗 5 d 后,PLT 升至 $81 \times 10^9/L$,随访期间降至 $53 \times 10^9/L$,临床医师再次加大泼尼松剂量每日 40 mg、每日 1 次,PLT 一直趋于稳定,患者皮肤未出现出血点、瘀斑等。因患者规律服用免疫抑制剂,孕期末出现面部红斑、关节疼痛等 SLE 等活动期症状,复查 ESR、尿常规、补体 C₃、抗双链 DNA 抗体等指标均未见明显异常,凝血功能指标未进一步恶化,D-二聚体波动于 0.75~1.83 mg/L,胎儿生长发育正常。至 37⁺2 周时足月成功分娩一健康女婴,哺乳期在风湿免疫科继续随访。

临床药师参与患者的药学监护,并充分权衡患者风险/获益比,协助临床医师为患者提供个体化治疗方案,可有效控制患者的病情,确保用药安全、有效。但本研究也存在一定局限性,因暂无血小板减少的 APS 患者系统性抗栓治疗方案的指南可供参考,临床药师仅综合国内外循证级别较高的文献及相关指南给出个体化治疗方案。今后,临床药师需积累临床治疗经验,探索个体化治疗方案。

参考文献

- [1] 刘平,樊尚荣. 产科抗磷脂综合征的诊断和治疗[J]. 中华产科急救电子杂志,2019,8(2):87-92.
- [2] 李青,狄文. 自身抗体与系统性红斑狼疮孕妇的妊娠结局[J]. 实用妇产科杂志,2012,28(9):725-728.
- [3] BUNDHUN PK, SANI SOOGUND MZ, HUANG F. Arterial/venous thrombosis, fetal loss and stillbirth in pregnant women with systemic lupus erythematosus versus primary and secondary antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pregnancy Childbirth,2018,18(1):212.
- [4] ACOG Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy[J]. Obstet Gynecol,2019,133(3):e181-e193.
- [5] ANDREOLI L, BERTSIAS GK, AGMON-LEVIN N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome[J]. Ann Rheum Dis,2017,76(3):476-485.
- [6] QUEENSLAND HEALTH. Queensland Clinical Guidelines (NO. MN 20.9-V7-R25): Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in pregnancy and the puerperium[EB/OL]. (2020-03-01)[2021-02-02]. <https://www.health.qld.gov.all>.
- [7] 郑飞跃,吴燕,饶跃峰,等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药理学杂志,2012,47(8):650-652.
- [8] 许俊堂,李为民,门剑龙,等. 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.
- [9] CUKER A, GIMOTTY PA, CROWTHER MA, et al. Predictive value of the 4T's scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. Blood,2012,120(20):4160-4167.
- [10] SACCONI G, BERGHELLA V, MARUOTTI GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome, the PREGNANTS study[J]. Am J Obstet Gynecol,2017,216(5):525.e1-525.e12.
- [11] 中华医学会妇产科学分会. 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J]. 中华妇产科杂志,2020,23(8):517-522.
- [12] 刘爽,王玉,徐胜前,等. D-二聚体水平测定在系统性红斑狼疮及继发抗磷脂综合征中的意义[J]. 医学研究杂志,2010,39(4):56-59.
- [13] 王建祥,张奉春,刘晓清,等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识[J]. 中华内科杂志,2020,59(7):498-510.
- [14] HISADA R, KATO M, SUGAWARA E, et al. Thrombotic risk stratification by platelet count in patients with antiphospholipid antibodies: a longitudinal study[J]. J Thromb Haemost,2017,15(9):1782-1787.
- [15] 中华医学会风湿病学分会. 抗磷脂综合征诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志,2011,15(6):407-410.
- [16] 赫里什托夫·舍费尔,保罗·彼得斯,理查德·K·米勒. 孕期与哺乳期用药指南(原书第二版)[M]. 山丹,译. 北京:科学出版社,2009:112.
- [17] 孙艺红,郝容,陈玲霞,等. 阿司匹林抗栓治疗临床手册[J]. 中华全科医师杂志,2015,14(12):908-917.
- [18] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组. 低分子肝素防治自然流产中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志,2018,38(9):701-708.
- [19] KEARON C, AKLEA, ORNELAS J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report[J]. Chest,2016,149(2):315-352.
- [20] VREEDE AP, BOCKENSTEDT PL, MCCUNE WJ, et al. Cryptic conspirators: a conversation about thrombocytopenia and antiphospholipid syndrome[J]. Curr Opin Rheumatol,2019,31(3):231-240.
- [21] MANTHA S, MIAO YM, WILLS J, et al. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study[J]. J Thromb Thrombolysis,2017,43(4):514-518.
- [22] REGITZ-ZAGROSEK V, ROOS-HESSELINK JW, BAUER-SACHS J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy[J]. Eur Heart J,2018,39(34):3165-3241.
- [23] KNOL HM, SCHULTINGE L, ERWICH JJHM, et al. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy[J]. J Thromb Haemost,2010,8(8):1876-1879.
- [24] 张喆,王璇,邹朗,等. 临床药师参与 1 例阵发性睡眠性血红蛋白尿伴血栓患者抗凝治疗药学实践[J]. 中国药业,2020,29(20):43-46.

(收稿日期:2021-02-09)