

# 造血干细胞移植后出血并发症 管理中国专家共识(2021年版)

中华医学会血液学分会

通信作者:吴德沛,苏州大学附属第一医院,苏州 215006,Email:wudepei@suda.edu.cn;黄晓军,北京大学人民医院,北京 100044,Email:xjhrm@medmail.com.cn;胡豫,华中科技大学同济医学院附属协和医院,武汉 430022,Email:dr\_huyu@126.com;张晓辉,北京大学人民医院,北京 100044,Email:zhangxh100@sina.com;韩悦,苏州大学附属第一医院,苏州 215006,Email:hanyue@suda.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.002

## Chinese expert consensus on the management of hemorrhagic complications after hematopoietic stem cell transplantation(2021)

Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Wu Depei, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China. Email: wudepei@suda.edu.cn; Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China. Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn; Hu Yu, Institute of Haematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China. Email: dr\_huyu@126.com; Zhang Xiaohui, Peking University People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China. Email: zhangxh100@sina.com; Han Yue, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China. Email: hanyue@suda.edu.cn

出血是造血干细胞移植后常见的并发症,约三分之一的患者至少发生过1次出血事件<sup>[1-2]</sup>,以皮肤黏膜、泌尿道及消化道出血最为常见,其中致命性出血主要发生部位为肺脏、肠道及中枢神经系统<sup>[3-4]</sup>。移植后出血常与感染、移植物抗宿主病(GVHD)、疾病复发等密切相关,是造血干细胞移植患者的主要不良预后因素之一。

造血干细胞移植后出血涉及多器官、多系统,移植后特殊的机体免疫及造血微环境使得出血的诊断和治疗更为复杂和棘手。目前国内外对于造血干细胞移植后出血的管理尚无指南/共识。结合近年来国内外研究成果及移植现状,中华医学会血液学分会组织国内相关血液学专家制订本共识,为造血干细胞移植后出血并发症的诊疗提供临床指导。

### 一、发病机制

造血干细胞移植过程中,血小板、凝血因子及血管内皮任意一项或多项异常均可导致出血。血小板减少是移植后出血的最

主要原因之一,主要与骨髓产血小板巨核细胞减少以及血小板破坏增多有关。感染、GVHD、复发、植入不良、药物、血栓性微血管病等因素均可引起不同程度的血小板减少<sup>[5-7]</sup>,CD34<sup>+</sup>细胞输注量不足可导致巨核系重建延迟,移植类型与供者特异性抗体也是影响血小板重建的重要因素<sup>[8]</sup>。近年来认为免疫及骨髓微环境异常参与移植后血小板减少的发生<sup>[9]</sup>。

炎症会诱发出血,主要原因包括单核细胞组织因子释放增加,凝血系统异常活化,蛋白C及蛋白S等抗凝系统受抑制,纤溶酶原激活物抑制剂产生增加。血管内皮在出血稳态中发挥重要作用,放化疗预处理、免疫抑制剂、感染、GVHD等因素均可损伤内皮细胞,引起纤维断裂、胶原暴露而直接导致出血,同时释放可溶性血栓调节蛋白及组织因子,启动并放大凝血瀑布,从而消耗性减少凝血相关因子,诱发出血。

### 二、诊断要点

#### (一)出血严重程度分级

造血干细胞移植后不同脏器的出血临床表现各异,根据出血的严重程度及持续时间进行总体分级(表1)<sup>[2]</sup>。

## (二)移植后血小板减少

通常移植后1个月内巨核系重建(血小板计数大于 $20 \times 10^9/L$ 且连续7 d脱离血小板输注)。移植后60 d血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ 而粒系及红系重建良好,定义为血小板重建不良;因感染、GVHD、血栓性微血管病等因素,血小板重建后血小板计数再次降至 $50 \times 10^9/L$ 以下且持续7 d及以上,称为继发性血小板减少。少数患者为难治性血小板减少,表现为移植后60 d血小板计数低于 $30 \times 10^9/L$ ,重组人血小板生成素(rhTPO)、TPO受体激动剂及其他常规措施(糖皮质激素、丙种球蛋白等)治疗1个月无效<sup>[10]</sup>。

## (三)重要出血部位的诊断要点

1. 消化道出血:常与肠道GVHD、感染、重度血小板减少等并发症密切相关<sup>[11]</sup>。GVHD及感染可引起肠上皮细胞损伤、肠道黏膜水肿、血管脆性增加,血小板减少则进一步加重出血风险。临床表现根据出血部位、速度及出血量而不同,出现呕血和黑便提示上消化道出血,血便通常是由下消化道出血所致,常伴有腹痛。出血量大时可出现血压下降、脉搏增快等周围循环衰竭的表现。实验室检查包括血红蛋白水平、红细胞压积、血小板计数、凝血指标、血尿素氮、粪便隐血等异常。内镜检查有助于发现消化道病变,确定其部位和性质。对于合并血流动力学不稳的患者,应先积极液体复苏,再考虑行内镜检查<sup>[12]</sup>。

2. 颅内出血:移植后颅内出血的危险因素包括系统性感染、血小板减少及低纤维蛋白血症等<sup>[13]</sup>。其症状与出血部位、出血量、出血速度、血肿大小以及患者的一般情况等相关,可有不同程度的突发头痛、恶心呕吐、言语不清、肢体活动障碍和意识障碍,部分患者表现为癫痫发作。影像学检查包括颅脑CT及磁共振;脑电图有助于癫痫的判断。可借

助格拉斯哥昏迷量表及美国国立卫生研究院卒中量表等评估脑出血部位、病情严重程度,判断预后及指导治疗<sup>[14]</sup>。此外,还需与颅内感染、肿瘤颅内浸润、脑梗死、药物毒性反应、脱髓鞘病变及血栓性微血管病等情况相鉴别。

3. 弥漫性肺泡出血:大多为突然起病、进展迅速。临床表现为急进性的呼吸困难、咳嗽、咯血及低氧血症,甚至呼吸衰竭。病理学表现为弥漫的肺泡损伤及肺泡出血。实验室检查包括血常规、凝血指标、肝肾功能电解质,还需监测血气、胸部CT。诊断依据:①低氧血症,影像学显示多叶肺浸润,肺泡-动脉氧分压差增高,限制性通气障碍;②排除其他原因引发的肺部通气功能障碍;③支气管肺泡灌洗提示血性灌洗液或20%及以上的含铁血黄素的巨噬细胞<sup>[15]</sup>。另外,需要根据临床表现及实验室检查与心力衰竭、局部病灶引发的咯血等进行鉴别诊断。

4. 出血性膀胱炎:早期出血性膀胱炎常发生于预处理后3 d内,多与预处理大剂量化疗相关,环磷酰胺、异环磷酰胺及其代谢产物等可损伤尿路黏膜上皮细胞,放疗可引起弥漫性黏膜水肿与炎症、毛细血管扩张、黏膜下出血、间质纤维化。造血干细胞移植后多见迟发性出血性膀胱炎,常与病毒感染及GVHD相关,病毒的特异性免疫应答可导致膀胱黏膜损伤,多见尿多瘤病毒、巨细胞病毒或腺病毒感染等。膀胱也是GVHD的重要靶器官之一,特别是表达病毒抗原的膀胱黏膜上皮细胞更易受到供者淋巴细胞的攻击。另外有学者认为移植后机体免疫功能紊乱可参与迟发性出血性膀胱炎的发病<sup>[16]</sup>。

血尿和尿频、尿急、尿痛是其典型临床表现。实验室检查:①尿液检查:可见镜下血尿或肉眼血尿,尿液细菌学检测可排除细菌感染;②病毒学检查,包括血、尿巨细胞病毒、尿多瘤病毒、腺病毒等;③膀胱镜检及膀胱黏膜活检是最为可靠的诊断方法,但属有创性检查,需慎重选择;④膀胱超声及MRI可见膀胱壁增厚以及出血等征象。出血性膀胱炎的诊断需结合临床表现、起病时间、合并症、实

表1 造血干细胞移植后出血严重程度分级<sup>[2]</sup>

评分	临床表现
1	隐血阳性、皮肤瘀点或微量阴道出血
2	轻度出血(瘀斑、鼻出血、黑便、轻度血尿等)
3	引起红细胞压积急剧下降且每天需要1单位及以上红细胞输注的出血,或输血后血红蛋白水平无上升的活动性出血
4	致命性出血(大面积出血引发严重血流动力学异常或颅内出血、心包内出血、弥漫性肺泡出血等重要脏器出血)

注:轻度出血:持续不超过7 d的2分出血;中度出血:超过7 d的2分出血、持续1~2 d的3分出血;重度出血:持续3 d及以上的3分出血或4分出血

实验室检查等因素综合考虑,同时需要排除尿路结石、泌尿系肿瘤、泌尿系细菌和真菌感染、单纯血小板减少及凝血异常等引起的血尿。出血性膀胱炎可根据出血程度进一步分级(Droller标准)<sup>[17]</sup>:一度:镜下血尿;二度:肉眼血尿;三度:肉眼血尿伴小血凝块;四度:明显肉眼血尿伴血凝块阻塞尿道,梗阻性肾病引起肾功能衰竭。

### 三、治疗原则及方案

#### (一)病因学干预

1. 回输足量CD34<sup>+</sup>细胞(CD34<sup>+</sup>细胞计数>4×10<sup>6</sup>有助于降低血小板减少风险),移植前供者特异性抗体阳性者建议清除抗体。

2. 积极抗感染、控制GVHD等相关并发症,参照《中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅲ)——急性移植物抗宿主病(2020年版)》<sup>[18]</sup>,慎用或停用相关抗凝、骨髓抑制及影响血小板生成与功能的药物。

3. 移植后血小板减少患者,需积极控制诱发因素。输注单采血小板,保证血小板计数在20×10<sup>9</sup>/L以上,活动性出血患者需维持血小板计数>50×10<sup>9</sup>/L。重组人血小板生成素(rhTPO,300 U·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>皮下注射)可促进巨核细胞生成、分化及血小板释放,也可尝试TPO受体激动剂(艾曲波帕:成人50 mg/d空腹顿服,治疗1周无效者加量至75 mg/d;阿伐曲泊帕:成人起始20 mg/d,治疗1周无效者加量至40 mg/d)<sup>[19-21]</sup>,维持血小板计数>50×10<sup>9</sup>/L。上述治疗方案效果不佳者,可予小剂量地西他滨(15 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×3 d)静脉滴注<sup>[10]</sup>。

部分血小板减少患者合并血小板无效输注,应根据引起无效输注的不同原因分别处理<sup>[22]</sup>。移植后常见的无效输注与免疫因素相关,包括人类白细胞抗原(HLA)及血小板特异性抗原(HPA)、药物相关免疫性血小板减少等。移植后患者建议输注辐照血小板,可在输注前行HLA、HPA抗体筛查,选择HLA、HPA匹配的血小板输注,或血小板交叉配型,增加血小板的相容性。此外,也可尝试应用静脉丙种球蛋白(400 mg/kg)封闭抗体,利妥昔单抗、血浆置换对部分患者也有一定疗效。

对已知方案均无效的顽固性血小板减少或无效输注的患者,可考虑参加合适的临床试验。

#### (二)出血的治疗

1. 轻度出血:病因学干预及局部对症处理为主。

2. 中度出血:监测血小板、血红蛋白及凝血指标,必要时监测血压、心率、尿量等,警惕隐匿性出

血。积极予血小板输注维持血小板计数>50×10<sup>9</sup>/L。对于血红蛋白短期内下降超过20 g/L或有明显贫血症状的患者,及时予以红细胞输注。有显著凝血异常伴活动性出血的患者应注意筛查DIC,予以血浆输注(首选新鲜冰冻血浆,其凝血因子V、Ⅷ含量高于冷冻血浆<sup>[23]</sup>)。可根据患者凝血因子和纤维蛋白原水平选择性输注冷沉淀、纤维蛋白原或凝血酶原复合物。若出血症状未缓解,予重组人凝血因子Ⅶa(rhFⅦa)(60~120 μg/kg,推荐间隔6~12 h,根据止血效果及血栓风险评估调整剂量)<sup>[24]</sup>。rhFⅦa可促进凝血酶生成,介导血小板快速活化,在血小板减少条件下也能发挥止血作用<sup>[25-26]</sup>,可成功治疗多种移植后出血(肠道、中枢神经系统、肺、泌尿道等)<sup>[27]</sup>。既往有血栓病史的患者补充血小板及凝血因子时应注意评估血栓风险。

3. 重度出血:建议转至重症监护室,除了中度出血所采取的措施外,还需注意维持水电解质平衡和循环稳定。①监测意识、心率、血压、呼吸、肢体温度、皮肤/甲床颜色、周围静脉特别是颈静脉充盈情况、尿量等,必要时进行中心静脉压、血清乳酸测定。②液体复苏:应立即建立快速静脉通道,建议留置中心静脉导管。根据失血量快速补充足量液体,以纠正循环血量的不足。中心静脉压监测可指导液体输入。③血管活性药物:在积极补液的前提下,可适当选用血管活性药物(如多巴胺或去甲肾上腺素)以改善重要脏器的血液灌注。④内科保守治疗疗效不佳或出血危及重要脏器时,应考虑早期应用rhFⅦa、内镜止血、介入栓塞或外科干预。

#### (三)具体部位出血管理

移植后出血涉及多系统多器官,应请相关科室协助诊治。

1. 消化道出血:抑制胃酸、消化酶及胰腺肽类激素等分泌。抑酸药能提高胃内pH值,促进血小板聚集和纤维蛋白凝块的形成,有助于止血和预防再出血。生长抑素、奥曲肽能减少肠道动脉血流,抑制胃酸及胃蛋白酶分泌,减少胰液及胆汁分泌,抑制胃肠蠕动。多数消化道出血继发于GVHD,需在治疗出血同时积极控制GVHD。活动性出血时需禁食,予静脉营养支持。大出血或内科保守治疗无效时考虑内镜下止血、选择性血管栓塞治疗(参考国内相关指南)<sup>[12,28]</sup>。

2. 颅内出血:移植后颅内出血一旦发生,死亡率高,应积极控制危险因素,抗感染、纠正凝血异常,提升血小板水平。治疗重点是止血、减轻脑水

肿及控制颅内高压。积极降压可预防或阻止血肿扩大,降低再出血的危险性,但须与颅内压增高患者脑灌注降低的风险相权衡。必要时可考虑行外科干预。出血后警惕癫痫发生,长期卧床患者需预防深静脉血栓及肺栓塞的发生(参考国内相关指南<sup>[14]</sup>)。

3. 弥漫性肺泡出血:病情进展迅速,死亡率极高,及早诊治对于改善预后意义重大。需第一时间评估缺氧严重程度,缺氧情况下尽早予机械通气,同时需维持水电解质平衡,保护肾功能,维持有效心脏搏出量。早期静脉大剂量甲泼尼龙冲击治疗能减轻炎症反应。移植后患者肺出血常同时合并GVHD及感染,需积极抗GVHD治疗,根据病原学或影像学检查尽早选择合适抗生素<sup>[29]</sup>。

4. 出血性膀胱炎:出血性膀胱炎重在预防。预处理方案包含环磷酰胺或异环磷酰胺等药物时,应给予美司钠联合大剂量水化、碱化、利尿预防。给药剂量及应用时机可参考2008年美国肿瘤学会相关指南<sup>[30]</sup>。应用大剂量环磷酰胺时,美司钠需同步静脉滴注。

出血性膀胱炎治疗依赖多种方法联合处理。常规支持治疗包括水化、碱化、利尿、止血、解痉,必要时可予阿片类药物镇痛。对于病毒感染相关出血性膀胱炎,抗病毒治疗可缩短病程。血象能耐受情况下可选择更昔洛韦(5 mg/kg, 每12 h 1次),肾功能不全患者应根据肌酐清除率调整剂量。西多福韦可抑制多瘤病毒、巨细胞病毒及腺病毒等复制。可适量应用静脉丙种球蛋白,以增强患者免疫力。

轻症出血性膀胱炎可通过大剂量水化(每日3000 ml/m<sup>2</sup>以上)、碱化尿液等治疗获得好转;出血症状未见好转可考虑留置三腔导尿管行持续膀胱冲洗,降低尿激酶水平,减轻出血症状。在血凝块量多或造成尿道梗阻时,膀胱冲洗有助于清除血凝块。必要时行膀胱内药物灌注,重组人表皮生长因子可刺激细胞生成、促进黏膜修复;氨基己酸是一种纤溶酶原激活物抑制剂,通过溶解尿激酶减少出血。出血症状难以控制时,建议及时应用rhFVIIa。内科保守治疗效果不佳时,酌情采用介入栓塞、高压氧、外科干预等治疗<sup>[31-32]</sup>。

5. 其他部位出血:局部口腔及鼻腔出血可采取压迫止血,必要时予缩血管药物(去甲肾上腺素等)含漱;月经期的出血,可采用大剂量孕激素(如炔诺酮)子宫内膜萎缩治疗(参考国内相关指南<sup>[33]</sup>)。

(执笔:韩悦、陈佳)

参与共识讨论的专家(按姓氏拼音排列):陈佳(苏州大学附属第一医院);韩悦(苏州大学附属第一医院);侯明(山东大学齐鲁医院);胡建达(福建医科大学附属协和医院);胡炯(上海交通大学医学院附属瑞金医院);胡豫(华中科技大学同济医学院附属协和医院);黄晓军(北京大学人民医院);赖永榕(广西医科大学附属第一医院);刘启发(南方医科大学南方医院);梅恒(华中科技大学同济医学院附属协和医院);彭军(山东大学齐鲁医院);阮长耿(苏州大学附属第一医院);孙竞(南方医科大学南方医院);王欣(山东省立医院);王昭(首都医科大学北京友谊医院);吴德沛(苏州大学附属第一医院);杨林花(山西医科大学附属第二医院);杨明珍(安徽医科大学附属医院);杨仁池(中国医学科学院血液病医院);杨同华(云南省第一人民医院);张磊(中国医学科学院血液病医院);张曦(第三军医大学新桥医院);张晓辉(北京大学人民医院);赵维莅(上海交通大学医学院附属瑞金医院);赵永强(北京协和医院)

## 参考文献

- Labrador J, Lopez-Anglada L, Perez-Lopez E, et al. Analysis of incidence, risk factors and clinical outcome of thromboembolic and bleeding events in 431 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients[J]. *Haematologica*, 2013, 98(3): 437-443. DOI: 10.3324/haematol.2012.069559.
- Nevo S, Swan V, Enger C, et al. Acute bleeding after bone marrow transplantation (BMT) - incidence and effect on survival. A quantitative analysis in 1,402 patients [J]. *Blood*, 1998, 91(4):1469-1477.
- Labrador J, López-Corral L, Vazquez L, et al. Incidence and risk factors for life-threatening bleeding after allogeneic stem cell transplant [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(5): 719-725. DOI: 10.1111/bjh.13344.
- Gerber DE, Segal JB, Levy MY, et al. The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention [J]. *Blood*, 2008, 112(3): 504-510. DOI: 10.1182/blood-2007-10-117051.
- First LR, Smith BR, Lipton J, et al. Isolated thrombocytopenia after allogeneic bone marrow transplantation: existence of transient and chronic thrombocytopenic syndromes [J]. *Blood*, 1985, 65(2): 368-374.
- Bruno B, Gooley T, Sullivan KM, et al. Secondary failure of platelet recovery after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2001, 7(3): 154-162. DOI: 10.1053/bbmt.2001.v7.pm11302549.
- Dominietto A, Raiola AM, van Lint MT, et al. Factors influencing haematological recovery after allogeneic haemopoietic stem cell transplants: graft-versus-host disease, donor type, cytomegalovirus infections and cell dose [J]. *Br J Haematol*, 2001, 112(1): 219-227. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02468.x.
- Zhao X, Zhao X, Huo M, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies predict prolonged isolated thrombocytopenia and inferior outcomes of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 1043836. DOI: 10.1155/2017/1043836.
- Kong Y, Hu Y, Zhang XH, et al. Association between an impaired bone marrow vascular microenvironment and

- prolonged isolated thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (8): 1190-1197. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.04.015.
- [10] Han Y, Tang Y, Chen J, et al. Low-dose decitabine for patients with thrombocytopenia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a pilot therapeutic study [J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(2): 249-251. DOI: 10.1001/jamaoncol.2014.316.
- [11] Schwartz JM, Wolford JL, Thornquist MD, et al. Severe gastrointestinal bleeding after hematopoietic cell transplantation, 1987-1997: incidence, causes, and outcome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(2): 385-393. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03549.x.
- [12] 《中华消化外科杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 急性非静脉曲张性上消化道出血多学科防治专家共识(2019版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(12): 1094-1100. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.12.002.
- [13] Zhang XH, Wang QM, Chen H, et al. Clinical characteristics and risk factors of Intracranial hemorrhage in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(10): 1637-1643. DOI: 10.1007/s00277-016-2767-y.
- [14] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52 (12): 994-1005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003.
- [15] Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(5): 641-645. DOI: 10.1164/rccm.200112-141cc.
- [16] Fu HX, Xu LP, Liu DH, et al. Higher proportions of peripheral CD19 + CD5 + B cells predict the effect of corticosteroid in patients with late-onset hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(10):1517-1523.
- [17] Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis [J]. *Urology*, 1982, 20 (3): 256-258. DOI: 10.1016/0090-4295(82)90633-1.
- [18] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅲ)——急性移植抗宿主病(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(7): 529-536. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.001.
- [19] Wang H, Huang M, Zhao Y, et al. Recombinant human thrombopoietin promotes platelet engraftment and improves prognosis of patients with myelodysplastic syndromes and aplastic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23 (10): 1678-1684. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.06.010.
- [20] Yuan C, Boyd AM, Nelson J, et al. Eltrombopag for treating thrombocytopenia after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(7): 1320-1324. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.01.027.
- [21] Cheloff AZ, Al-Samkari H. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia and thrombocytopenia of chronic liver disease [J]. *J Blood Med*, 2019, 10: 313-321. DOI: 10.2147/JBM.S191790.
- [22] Chu T, Tang Y, Wang H, et al. Efficacy of recombinant factor VIIa for severe bleeding complicated by platelet transfusion refractoriness in patients with hematologic malignancies [J]. *Thromb Res*, 2017, 160: 14-18. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.10.015.
- [23] Sharma S, Sharma P, Tyler LN. Transfusion of blood and blood products: indications and complications [J]. *Am Fam Physician*, 2011, 83(6): 719-724.
- [24] Roberts HR, Monroe DM, White GC. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders [J]. *Blood*, 2004, 104(13): 3858-3864. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2223.
- [25] Kjalke M, Ezban M, Monroe DM, et al. High-dose factor VIIa increases initial thrombin generation and mediates faster platelet activation in thrombocytopenia-like conditions in a cell-based model system [J]. *Br J Haematol*, 2001, 114(1): 114-120. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02870.x.
- [26] 唐雅琼, 韩悦, 仇惠英, 等. 重组人凝血因子VIIa治疗急性早幼粒细胞白血病合并重度出血八例报告并文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36 (2): 158-160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.02.016.
- [27] Tang YQ, Wu Q, Wu XJ, et al. Use of recombinant factor VIIa in uncontrolled gastrointestinal bleeding after hematopoietic stem cell transplantation among patients with thrombocytopenia [J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31 (6): 1389-1393. DOI: 10.12669/pjms.316.8357.
- [28] 中华医学会消化内镜学分会结直肠学组, 中国医师协会消化医师分会结直肠学组, 国家消化系统疾病临床医学研究中心. 下消化道出血诊治指南(2020)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2020, 37 (10): 685-695. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200618-00544.
- [29] Lara AR, Frankel SK, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage [M]. In: *Interstitial Lung Disease*, 5th ed, Schwarz MI, King TE Jr (Eds), People's Medical Publishing House, Shelton, CT, USA 2011. p.805.
- [30] Hensley ML, Haggerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (1): 127-145. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.2627.
- [31] Cesaro S. Haemorrhagic Cystitis and Renal Dysfunction [M]. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th edition. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 51.
- [32] Harkensee C, Vasdev N, Gennery AR, et al. Prevention and management of BK-virus associated haemorrhagic cystitis in children following haematopoietic stem cell transplantation--a systematic review and evidence-based guidance for clinical management [J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(5): 717-731. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07254.x.
- [33] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 异常子宫出血诊断与治疗指南 [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(11):801-806. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.11.001.

(收稿日期:2021-02-27)

(本文编辑:徐茂强)