1 例原发性血小板增多症致颅内静脉窦血栓形成患者的抗血栓治疗分析及药学监护

吴巧利¹, 李昌茂^{2a}, 张晓娟^{2b*} (1.广州市增城区人民医院药剂科, 广州 511300; 2.广东省人民医院/广东省医学科学院, a.神经内科, b.药学部, 广州 510080)

摘要: 目的 探讨临床药师在原发性血小板增多症致颅内静脉窦血栓形成患者的抗血栓治疗方案选择以及药学监护中的作用。方法 临床药师参与 1 例原发性血小板增多症致颅内静脉窦血栓形成患者的药物治疗。治疗期间, 临床药师协助医师制定抗血栓治疗方案, 为患者制定药学监护计划并实施药学监护, 评估药物疗效, 监测药物不良反应, 开展用药教育。结果 经过抗凝、脱水降颅压、控制癫痫等治疗后, 患者无头痛、恶心、呕吐, 无肢体抽搐, 左侧肢体乏力改善, 好转出院。治疗过程中未出现皮肤瘀斑、鼻出血、牙龈出血以及黑便等药物不良反应。结论 临床药师对静脉窦血栓形成患者进行全程的药学监护, 可提高药物治疗的有效性、安全性以及患者的依从性。

关键词: 颅内静脉窦血栓形成; 原发性血小板增多症; 抗血栓治疗; 药学监护

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)06-0739-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.06.019

引用本文: 吴巧利, 李昌茂, 张晓娟. 1 例原发性血小板增多症致颅内静脉窦血栓形成患者的抗血栓治疗分析及药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(6): 739-743.

One Case of Antithrombotic Therapy Selection and Pharmaceutical Care on Patient with Cerebral Venous Sinus Thrombosis Caused by Essential Thrombocythemia

WU Qiaoli¹, LI Changmao^{2a}, ZHANG Xiaojuan^{2b*} (1. Department of Pharmacy, Zengcheng District People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 511300, China; 2. Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences, a. Department of Neurology, b. Department of Pharmacy, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the role of the clinical pharmacist in pharmaceutical care and antithrombotic therapy selection on a patient with cerebral venous sinus thrombosis caused by essential thrombocythemia. **METHODS** Clinical pharmacist participated in the whole process of drug treatment for a case of cerebral venous sinus thrombosis related to essential thrombocythemia. During the treatment, the clinical pharmacist gave suggestion on antithrombotic therapy regimen and provided entire pharmaceutical care, evaluated the drug efficacy, monitored drug adverse reaction and carried out medication education. **RESULTS** The limb weakness of the patient had been improved, without headache, nausea, vomiting and twitch after treated with anticoagulation, dehydration and anti-epileptic. And the patient was discharged. There was no adverse drug reactions during treatment, such as skin and mucous plaque, gingival bleeding, hemorrhinia and melena. **CONCLUSION** Clinical pharmacists provide pharmaceutical care for patients with cerebral venous sinus thrombosis can promote the efficacy and safety of medication and improve the compliance.

KEYWORDS: cerebral venous sinus thrombosis; essential thrombocythemia; antithrombotic therapy; pharmaceutical care

原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET), 是以外周血中血小板计数明显增多为主要特点的一种骨髓增殖性疾病。ET 主要临床表现为反复血栓形成和出血, ET 所致血栓形成以动脉血栓形成常见, 并发脑静脉系统血栓形式

(cerebral venous thrombosis, CVT)比较少见。在小样本 CVT 的临床分析中, ET 和红细胞增多症引起 CVT 约占 2.8%^[1]。本研究就临床药师对 1 例 ET 致 CVT 患者的抗血栓药物治疗方案的制定和药学监护, 浅谈临床药师参与临床用药决策及开

基金项目: 广东省医院药学研究基金(2017A08); 广州市增城区科技计划项目(ZCKJ2019-004); 广东省医学科研基金(A2015466)

作者简介: 吴巧利, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (020)62287563 E-mail: wuql2014@163.com *通信作者: 张晓娟, 女, 硕士, 主任药师 Tel: (020)83827812-36066 E-mail: zhangxjtj@163.com

展药学监护的心得和体会。

1 病例资料

患者,女,82岁,身高154 cm,体质量48 kg。患者主因“反复头痛1月余,突发左侧肢体无力12 h”于2019年9月3日就诊于广东省人民医院神经内科。患者1月前无明显诱因出现头痛,以双侧枕部为主,伴有恶心,无呕吐,曾就诊当地医院,予补液治疗后2~3 h后症状明显缓解,此后症状反复,分别于8月28日及9月2日再发2次,症状同前。9月2日22点睡觉后于次日凌晨2点出现左侧肢体乏力,站立不稳,无法上抬,伴左侧肢体抽搐,伴恶心呕吐,呕吐物为胃内容物,就诊于外院,急诊完善头颅CT+CT增强+CTA+CTV提示:上矢状窦、右侧横窦、乙状窦及额顶叶皮层静脉血栓,合并右侧额顶叶新近静脉性脑梗死,考虑脑梗死,予抗血小板聚集、调脂、护胃等治疗,症状未见明显好转。遂于9月3日下午14点转诊至广东省人民医院,拟“脑梗死,静脉窦血栓形成”收入神经内科。

既往史:发现血压升高6 d,未予治疗。4年前诊断为ET,长期服用“羟基脲片500 mg qd”降细胞治疗,血小板近期波动在 $(500\sim 700)\times 10^9\cdot L^{-1}$,5月前DNA测序显示,JAK2-V617F点突变阴性,CALR缺失突变阳性,予加用“阿司匹林100 mg qd”预防血栓形成。7年前因“左侧乳腺癌”行手术治疗,术后放化疗治疗后,定期复查肿瘤无再发。

入院查体:体温36.9℃,心率每分钟87次,呼吸每分钟16次,血压142/80 mmHg,心肺腹听诊未见异常。专科查体:神清,高级神经活动无异常。左侧鼻唇沟变浅,口角稍右歪。左侧上肢主动肌力0级,刺激后可达3级,左侧下肢近端1级,远端0级,刺激后可达3级,右侧肢体肌力5级。四肢、躯干痛触觉正常。四肢腱反射正常,左侧巴氏征阳性。颈无抵抗,脑膜刺激征(-)。

入院诊断:①脑梗死;②CVT;③ET;④乳腺肿瘤(术后)。

2 治疗过程

9月3日(d1)急诊查血常规,红细胞计数(RBC) $3.25\times 10^9\cdot L^{-1}$,血红蛋白浓度(Hb) $98\text{ g}\cdot L^{-1}$ 。国际标准化比值(INR)1.06,D-二聚体 $2\ 940\text{ ng}\cdot mL^{-1}$,大便潜血弱阳性(±)。予告病重,吸氧并监测生命体征,同时给予依诺肝素钠0.5 mL ih q12 h抗凝、羟基脲片500 mg po qd降细胞、左乙拉西坦250 mg po bid控制痫性发作、丁苯酞改善循环。患者约

19:00再发左侧肢体抽搐2次。9月4日(d2),行腰椎穿刺检查压力256 mmH₂O,微量总蛋白 $1\ 360\text{ mg}\cdot L^{-1}$ 。予加用甘露醇125 mL ivgtt q8 h联合甘油果糖250 mL ivgtt qd降低颅内压。经治疗后,患者仍诉左侧肢体乏力,无头痛,无再发恶心、呕吐及肢体抽搐。9月5日(d3)复查血常规,RBC $3.52\times 10^9\cdot L^{-1}$,Hb $108\text{ g}\cdot L^{-1}$ 。予停病重,加用华法林3 mg qn口服抗凝,与依诺肝素钠桥接。9月9日(d7)患者大便潜血阴性(-),RBC $3.5\times 10^9\cdot L^{-1}$,Hb $106\text{ g}\cdot L^{-1}$,INR 2.22。INR已达标,予停用依诺肝素钠。9月11日(d9),复查腰椎穿刺压力158 mmH₂O,微量总蛋白 $494\text{ mg}\cdot L^{-1}$ 。患者肢体乏力较前好转,左侧肢体乏力恢复至1级,结合患者前次腰椎穿刺结果,考虑目前静脉窦血栓部分再通,抗凝药物治疗有效。9月13日(d11)复查血常规RBC $3.73\times 10^9\cdot L^{-1}$,Hb $114\text{ g}\cdot L^{-1}$,INR 3.11。INR超出目标值,予调整华法林剂量为2.25 mg po qn。9月16日(d14),患者病情平稳,拟转当地医疗机构康复锻炼,予办理带药出院。患者住院期间药物治疗方案以及出院带药情况,见表1。患者血小板计数情况,见表2。

表1 患者的药物治疗方案

Tab. 1 Drug therapy of the patient

药品名称	用法用量	给药时间
丁苯酞氯化钠注射液	100 mL ivgtt bid	d1—d10
依诺肝素钠注射液	0.5 mL ih q12h	d1—d7
羟基脲片	500 mg po qd	d1—d14
左乙拉西坦片	250 mg po bid	d1—d14
甘露醇注射液	125 mL ivgtt q8h 125 mL ivgtt q12h	d2—d4 d4—d7
甘油果糖氯化钠注射液	250 mL ivgtt qd	d2—d10
华法林钠片	3 mg po qn→ 2.25 mg po qn	d3—d11 d11—d14
丁苯酞软胶囊	200 mg po tid	d10—d14
羟基脲片	500 mg po qd	出院带药
左乙拉西坦片	250 mg po bid	出院带药
丁苯酞软胶囊	200 mg po tid	出院带药
华法林钠片	2.25 mg po qn	出院带药

表2 患者的血小板计数

Tab. 2 Platelet count of the patient

时间	血小板计数/ $\times 10^9\cdot L^{-1}$
3月26日	604
7月2日	530
9月3日	359
9月5日	463
9月9日	526
9月13日	218

3 分析与讨论

CVT 是由于多种病因导致的以静脉回流受阻、脑脊液吸收障碍为特征的特殊类型脑血管病, 约占所有卒中的 0.5%~1%^[2]。其临床症状因病因、病变部位不同而表现各异。CVT 的易感因素较多, 血液系统疾病如血小板增多症、红细胞增多症等为 CVT 的病因之一。患者有 ET 的基础病因。据资料显示, 40% 的 ET 患者伴有并发症, 其中并发血栓是导致 ET 患者死亡率增高的最常见原因。

3.1 抗血栓治疗方案分析

ET 的治疗目标主要是预防和治疗血栓并发症, 治疗方案的选择取决于患者血栓形成并发症的风险。评估血栓并发症风险的重要因素包括静脉或动脉血栓形成既往史、年龄>60 岁、存在 JAK2-V617F 突变和心血管危险因素。本例患者为 82 岁女性, 有 ET 病史, 无心血管危险因素, JAK2-V617F 点突变阴性, 此次入院前, 患者既往无血栓病史。根据《原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)》^[3]推荐, 对于无血栓病史、年龄≥60 岁、无心血管危险因素或 JAK2-V617F 突变者, 给予降细胞治疗+阿司匹林 100 mg qd。羟基脲片可有效减少 ET 患者血小板计数和血栓形成风险, 是大多数 ET 患者首选的降细胞药物, 推荐用于有静脉或者动脉血栓形成既往史的任何年龄段 ET 患者, 建议用于>60 岁的所有患者, 尤其是 JAK2-V617F 突变阳性者。因此, 患者在发生血栓事件之前, 建议使用羟基脲片+阿司匹林肠溶片 100 mg qd 长期治疗。

9 月 3 日, 患者因“反复头痛 1 月余, 突发左侧肢体无力 12 h”入院, 诊断为 CVT。所有具有血栓形成史的患者都有再发血栓事件的高风险, 推荐此类高风险患者使用降细胞治疗+系统性抗凝和/或小剂量阿司匹林长期治疗。对于 CVT 患者, 系统性抗凝是主要的抗血栓治疗方法。而对于有 ET 基础病因的 CVT 患者, 抗血栓治疗方案还需考虑是否需要使用抗血小板治疗。《中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南(2015)》^[4]指出, 部分 CVT 患者尤其是伴有血液成分异常的患者如血小板增多症, 可能从抗血小板治疗中获益。

美国国立综合癌症网络肿瘤学临床实践指南《骨髓增殖性肿瘤(2019.V3)》^[5]指出, 对于活动性血栓的 ET 患者推荐使用抗凝治疗, 目前暂无数据用于指导抗凝药物的选择、使用疗程以及是否需

要联合抗血小板药物。ET 患者采用抗凝联合抗血小板治疗方案, 增加严重出血发生风险。Stefano 等^[6]报道费城染色体阴性的骨髓增殖性肿瘤(Ph-negative-MPN 中以真性红细胞增多症和 ET 最常见)患者在华法林和阿司匹林用药期间严重出血的发生率分别为每年 0.9%及 0.8%。然而, 如果患者同时服用抗血小板药物和华法林, 这一比例显著增加至每年 2.8%。此外, ET 除了有血栓形成的并发症, 还易引起出血。骨髓纤维化研究和治疗国际工作组的 1 项研究^[7]表明, 高龄、既往有出血病史或者正在接受阿司匹林治疗的 ET 患者更易发生出血并发症。这些均为抗凝联合抗血小板治疗带来挑战。《骨髓增殖性肿瘤患者静脉血栓栓塞的预防和处理: 共识声明》^[8]推荐, 因增加出血风险, 骨髓增殖性肿瘤相关的静脉血栓栓塞事件的治疗以及二级预防应避免阿司匹林与抗凝药尤其是华法林联用。《原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)》^[3]推荐, 既往有静脉血栓病史 ET 患者, 任何年龄、无心血管危险因素和 JAK2-V617F 突变者, 给予降细胞治疗+系统抗凝治疗。基于国内外指南、专家共识以及文献分析, 结合患者的情况, 临床药师建议该患者发生 CVT 后, 给予羟基脲片降细胞联合系统抗凝治疗, 不予加用阿司匹林, 降低出血风险。

羟基脲片初始剂量为 15~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 随后根据血液学响应调整剂量。患者体质量 48 kg, 推荐的初始剂量为 720~960 mg·d⁻¹, 高于患者既往所服羟基脲片日剂量。ET 诊治专家共识^[3]推荐, ET 患者血小板计数应控制在<600×10⁹·L⁻¹, 理想目标值为 400×10⁹·L⁻¹。患者服用羟基脲片 500 mg qd, 其 3 月 26 日、7 月 2 日以及 9 月 3 日血小板计数分别为 604×10⁹, 530×10⁹, 359×10⁹·L⁻¹(见表 2), 血小板计数在推荐的控制范围内。大量研究表明^[9], ET 患者血栓形成的精算概率受白细胞增多影响, 而不受血小板计数的影响。在前瞻性 PT-1 实验中, 血小板计数超出正常参考范围不会导致血栓形成, 反而会增加出血风险^[10]。故患者入院后, 建议降细胞治疗维持原治疗方案, 给予羟基脲片 500 mg qd 治疗, 并监测血常规, 根据血液学响应调整剂量。

无抗凝禁忌的 CVT 患者应及早进行抗凝治疗, 急性期可使用低分子肝素或者普通肝素。与普通肝素相比, 低分子肝素有效性略优, 出血发

生率较低,引起肝素诱导血小板减少症的发生率较低。有研究报道,ET患者II型肝素诱导血小板减少症发生率高于普通人群^[11]。因此,ET相关的静脉血栓栓塞事件急性期更适合使用低分子肝素抗凝治疗。患者肾功能正常,无须快速逆转抗凝作用的情况,临床药师建议该患者急性期抗凝选择低分子肝素。依诺肝素治疗静脉血栓性疾病的用法用量为100 AxaIU·kg⁻¹ ih q12h,患者体质量为48 kg,因此该患者使用依诺肝素的剂量为4 800 AxaIU q12h,即为0.48 mL q12h,临床药师建议给予依诺肝素钠注射液0.5 mL ih q12h用于患者急性期抗凝,医师采纳建议。

使用依诺肝素的第3天,患者仍诉左侧肢体乏力,无再发肢体抽搐,一般情况可,医师拟予患者利伐沙班15 mg qd口服抗凝治疗。药师认为利伐沙班在CVT治疗中临床经验有限,尚缺乏与华法林比较的随机对照试验。2017年欧洲卒中组织《脑静脉血栓形成诊断和治疗指》^[12]不推荐对CVT的患者直接应用新型口服抗凝药物(Xa因子或凝血酶抑制剂),尤其是在急性期。CVT急性期后抗凝药物的选择,《中国脑血管病临床管理指南(节选版)——脑静脉系统血栓形成临床管理(2019)》^[13]推荐,常选用华法林,目标INR值保持在2~3,建议持续时间在3~6个月以预防复发和其他静脉血栓栓塞事件的发生。Hernández-Boluda等^[14]报道,有动脉或者静脉血栓形成史的真性红细胞增多症及ET患者使用华法林,血栓栓塞再发风险降低2.8倍。服用华法林,需要定期监测INR值,患者的依从性对于患者服药的有效性及其安全性至关重要。患者4年前确诊ET后,每3个月规律监测血常规,服药依从性以及监测指标依从性较好。故临床药师建议选择华法林作为口服抗凝药物,医师采纳建议。

在华法林的剂量使用方面,由于华法林肝脏代谢酶的差异,中国人的推荐华法林起始剂量以及达到INR时的剂量均低于美国和其他西方国家,建议中国华法林初始剂量为1~3 mg。医师予患者华法林初始剂量为3 mg,考虑患者高龄,临床药师建议可适当降低剂量,给予华法林1.5 mg po qn,并根据INR值进行剂量的调整,医师未采纳建议。

3.2 INR值升高的处理

患者9月13日复查INR值为3.11,超过了目

标INR值范围,但无出血并发症。INR值异常升高的处理,需要根据INR值大小结合是否合并出血并发症、出血的严重程度综合考虑。一次INR值的轻度升高可不急于改变华法林剂量,但需寻找INR值升高的原因。华法林INR值升高可能与机体因素、药物相互作用、遗传因素、饮食习惯等有关^[15-16]。患者住院期间饮食结构相对固定、无其他药物治疗的变化、按医嘱服药未擅自增加剂量、肝肾功能正常,考虑此次INR值超过目标值可能的原因为华法林初始剂量偏大。患者INR仅稍高目标值上限,且无出血并发症,药师建议医师可暂不改变剂量,1d后复查INR值,若INR仍然超出目标值范围,可减少原剂量的1/4~1/8,并加强监测。或者适当降低华法林剂量(1/4~1/8),1~2d后复查INR值。医师采纳建议,予华法林减量1/4,调整至2.25 mg。9月16日,患者拟转当地医疗机构康复锻炼,临床药师嘱咐患者出院后定期监测INR值调整华法林剂量。

3.3 药学监护

药学监护主要从3个方面进行,药物疗效监护、药物安全性监护以及患者依从性。在药物疗效方面:临床药师每日床边问诊,跟进患者头痛、恶心、呕吐等颅内压升高症状的变化情况,并结合腰椎穿刺结果,评估甘露醇以及甘油果糖的降颅压疗效。观察患者左侧肢体抽搐发作频率、每次发作持续时间、2次发作之间的间隔时间等,评估左乙拉西坦对癫痫发作的控制情况。跟进影像学结果,评估抗凝药物疗效以及血管再通情况。在药物安全性监护方面:患者入院时有轻度贫血,大便潜血弱阳性,因发生静脉窦血栓,需要使用抗凝药物依诺肝素以及华法林,临床药师在治疗期间严密观察患者是否有胃肠道慢性出血的现象,注意提醒医师复查血常规以及大便常规,并跟踪患者检查结果。静脉窦血栓患者,在使用抗凝药物期间,血管再通可能引起出血不良事件,注意观察患者是否出现新发的神经功能缺损症状和体征,关注患者生命体征变化情况。患者使用华法林,提醒医师每天或者隔天复查INR值,了解INR达标情况,观察患者是否出现皮肤瘀斑、牙龈出血、结膜出血等出血迹象。提醒医师在使用甘露醇和甘油果糖的过程中每3天复查电解质和肾功能,避免电解质紊乱和肾功能损伤。患者依从性评估:患者入院时,仔细询问患者既往病

史、既往用药史、药物食物过敏史以及既往指标控制情况。患者需要长期服用抗凝药物华法林，患者的依从性对华法林治疗的有效性和安全性均非常重要，采用 Morisky 问卷，评估患者服药依从性，并对服药依从性的重要性以及正确的服药方法和注意事项进行宣教。

临床药师积极参与患者抗血栓治疗方案的制定，并根据治疗方案拟定用药监护计划，每日进行床边问诊，密切观察患者病情变化，积极跟进检查结果。经过治疗，患者无头痛、恶心、呕吐及肢体抽搐，左侧肢体乏力好转。血小板计数控制在推荐的控制范围内。在使用抗凝药物期间，红细胞以及血红蛋白未出现进行性下降，粪便常规潜血阴性，未出现胃肠道不适症状。未出现意识改变、视物模糊或者眼底瘀斑，无皮肤瘀斑、牙龈出血、鼻出血、血尿等出血现象。

ET 致 CVT 的患者比较少见，在患者的住院治疗期间，临床药师积极参与抗血栓治疗方案的制定，检索查阅国内外相关疾病治疗的文献及指南、专家共识，与医师商讨患者是否需要抗凝联合抗血小板治疗，结合患者个体化情况，建议予依诺肝素随后桥接华法林系统抗凝治疗。经过治疗后，患者头痛症状消失，无恶心、呕吐，肢体乏力好转。使用华法林期间，临床药师监控患者 INR 值，探究 INR 值超过目标值范围的原因，并对华法林剂量调整给出建议。临床药师利用药学专业知识，对患者进行全程的药学监护，参与治疗方案制定，观察药物治疗效果，监测药物不良反应，做好用药教育，发挥了临床药师的作用。

REFERENCES

[1] SAPOSNIK G, BARINAGARREMENTERIA F, BROWN R D, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2011, 42(4): 1158-1192.

[2] BOUSSER M G, FERRO J M. Cerebral venous thrombosis: An update[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(2): 162-170.

[3] Leukemia and Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of essential thrombocythaemia (2016)[J]. *Chin J Hematol(中华血液学杂志)*, 2016, 37(10): 833-836.

[4] 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. 中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南 2015[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(10): 819-829.

[5] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology - myeloproliferative neoplasms (Version 3.2019)[DB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf

[6] DE STEFANO V, ZA T, ROSSI E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: Incidence, risk factors, and effect of treatments[J]. *Haematologica*, 2008, 93(3): 372-380.

[7] FINAZZI G, CAROBBIO A, THIELE J, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria[J]. *Leukemia*, 2012, 26(4): 716-719.

[8] KREHER S, OCHSENREITHER S, TRAPPE R U, et al. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: Consensus statement of the haemostasis working party of the German society of hematology and oncology(DGHO), the Austrian society of hematology and oncology(ÖGHO) and society of thrombosis and haemostasis research(GTH e.V.)[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(12): 1953-1963.

[9] RUMI E, CAZZOLA M. How I treat essential thrombocythemia[J]. *Blood*, 2016, 128(20): 2403-2414.

[10] CAMPBELL P J, MACLEAN C, BEER P A, et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: Analysis of the prospective PT1 cohort[J]. *Blood*, 2012, 120(7): 1409-1411.

[11] RANDI M L, TEZZA F, SCAPIN M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative disorders and unusual splanchic or cerebral vein thrombosis[J]. *Acta Haematol*, 2010, 123(3): 140-145.

[12] FERRO J M, BOUSSER M G, CANHÃO P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis-endorsed by the European Academy of Neurology[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(10): 1203-1213.

[13] 范玉华, 陈红兵, 余剑, 等. 中国脑血管病临床管理指南(节选版)——脑静脉系统血栓形成临床管理[J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14(8): 819-822.

[14] HERNÁNDEZ-BOLUDA J C, ARELLANO-RODRIGO E, CERVANTES F, et al. Oral anticoagulation to prevent thrombosis recurrence in polycythemia vera and essential thrombocythemia[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(6): 911-918.

[15] WANG M M, HU Y Z. Analysis of a case of cerebral infarction with atrial fibrillation whose INR fluctuated abnormally during taking warfarin[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2019, 36(9): 1130-1133.

[16] FANG S J, LIN W W, LIN R F, et al. Relationship of *VKORC1-3673G>A*, *CYP2C9*3*, *CYP4F2 rs2108622* and *CYP2C19*2* genetic polymorphisms and maintenance warfarin dose requirement in Han-Chinese patients with atrial fibrillation[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2018, 35(9): 1379-1383.

收稿日期: 2020-02-15
(本文责编: 沈倩)