

临床药师参与血液透析患者抗体阴性Ⅱ型肝素相关性血小板减少症的药学监护实践

江洗芮, 吕佳颐

Clinical pharmacist involved pharmaceutical care for antibody negative heparin induced thrombocytopenia type II in hemodialysis patients

JIANG Xianrui, LYU Jiayi

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202603024>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

临床药师参与注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致极重度血小板增多的病例分析

Participation of clinical pharmacists in patient with extreme thrombocytosis induced by piperacillin sodium and tazobactam sodium injection

药学实践与服务. 2026, 44(5): 268-271 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202601008

1例炎症性肠病合并心房颤动患者的用药分析与监护

Pharmaceutical care of a patient with inflammatory bowel disease and atrial fibrillation

药学实践与服务. 2025, 43(10): 525-528 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202403004

综合用药管理在糖尿病患者管理中的实践

The practice of comprehensive medication management in the management of diabetic patients

药学实践与服务. 2025, 43(10): 514-518, 524 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202402037

临床药师参与人粒细胞刺激因子致弥漫性肺泡出血的病例分析

Participation of clinical pharmacists in patient of diffuse alveolar hemorrhage induced by human granulocyte colony-stimulating factor

药学实践与服务. 2025, 43(11): 567-571 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202506021

1例SCN2A基因突变致大田原综合征患儿的药学监护

Participation of clinical pharmacists in patient of diffuse alveolar hemorrhage induced by human granulocyte colony-stimulating factor

药学实践与服务. 2026, 44(5): 272-274 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202405033



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药物与临床 ·

临床药师参与血液透析患者抗体阴性Ⅱ型肝素相关性血小板减少症的药学监护实践

江洗芮^a, 吕佳颐^b (海军军医大学: a. 药学系, b. 第二附属医院, 上海 200433)

【摘要】 目的 探讨血液透析患者发生Ⅱ型肝素相关性血小板减少症(HIT)的临床识别、抗凝转换策略及药学监护要点,为类似病例的规范化管理提供参考。**方法** 结合 1 例 78 岁女性慢性肾脏病(CKD) 5D 期患者使用低分子肝素抗凝后出现Ⅱ型 HIT 的诊治经过,临床药师参与治疗决策,依据 HIT 4T's 评分进行临床可能性评估,制定肝素替代抗凝方案并实施全程药学监护。检索相关文献,分析 HIT 的发病机制、诊断标准及替代抗凝治疗选择。**结果** 患者因终末期肾病行血液透析治疗,使用低分子肝素抗凝后第 11 天出现血小板进行性下降,伴有多发深静脉血栓形成及肢端干性坏疽。尽管肝素-血小板第Ⅳ因子(PF4)抗体检测阴性,但 4T's 评分 7 分(高度临床可能),临床药师建议立即停用肝素,换用阿加曲班联合利伐沙班抗凝。治疗后血小板水平进行性回升,深静脉血栓消失,肢体末端灌注改善。治疗过程中出现大便隐血阳性及全身瘀斑,调整利伐沙班剂量后出血征象缓解。**结论** 血液透析患者是Ⅱ型 HIT 的高危人群,对于 4T's 评分 ≥ 6 分的患者,即使抗体检测阴性,也应立即按 HIT 处理,停用所有肝素类药物并启动非肝素抗凝。临床药师通过参与治疗决策、抗凝方案优化及不良反应监测,可有效保障血液透析合并 HIT 患者的用药安全。

【关键词】 血液透析; 肝素相关性血小板减少症; 抗体阴性; 药学监护; 抗凝转换

【文章编号】 2097-2024(2026)09-0486-05

【DOI】 10.12206/j.issn.2097-2024.202603024

Clinical pharmacist involved pharmaceutical care for antibody negative heparin induced thrombocytopenia type II in hemodialysis patients

JIANG Xianrui^a, LYU Jiayi^b (a. School of Pharmacy, b. The Second Affiliated Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical recognition, anticoagulation transition strategies, and key points of pharmaceutical care for heparin-induced thrombocytopenia type II (HIT) in hemodialysis patients and provide reference for standardized management of similar cases. **Methods** Through a case report of a 78-year-old female patient with stage 5D chronic kidney disease (CKD) who developed type II HIT following low molecular weight heparin (LMWH) anticoagulation, clinical pharmacists participated in therapeutic decision-making. Clinical probability was assessed using the 4T's score, a heparin-free alternative anticoagulation regimen was formulated, and comprehensive pharmaceutical care was implemented throughout the treatment course. Relevant literature was reviewed to analyze pathogenesis, diagnostic criteria, and alternative anticoagulant options for HIT. **Results** The patient with end-stage renal disease (ESRD) underwent hemodialysis and developed progressive thrombocytopenia on day 11 of LMWH anticoagulation, accompanied by multiple deep veins thromboses (DVT) and dry gangrene of the extremities. Despite negative heparin-platelet factor IV (PF4) antibody testing, the 4T's score was 7 points (high clinical probability). Clinical pharmacists recommended immediate discontinuation of all heparin and transition to Argatroban combined with Rivaroxaban. Following treatment, platelet counts progressively were recovered, DVT was resolved, and peripheral perfusion was improved. Occult blood in stool and generalized ecchymosis occurred during therapy; bleeding manifestations resolved after rivaroxaban dose adjustment. **Conclusion** Hemodialysis patients are a high-risk population for type II HIT. For patients with 4T's score ≥ 6 , immediate HIT management should be initiated regardless of antibody test results, including discontinuation of all heparin agents and initiation of non-heparin anticoagulation. Through participation in therapeutic decision-making, optimization of anticoagulation regimens, and adverse reaction monitoring, clinical pharmacists could effectively ensure medication safety in hemodialysis patients complicated with HIT.

【Key words】 hemodialysis; heparin-induced thrombocytopenia; antibody-negative; pharmaceutical care; anticoagulation transition

【作者简介】 江洗芮, 硕士, 助教, Email: jiangxianrui@163.com

【通信作者】 吕佳颐, 博士, 副主任医师, 研究方向: 急慢性肾脏病诊治, Tel: 18817302359, Email: lvjiayihyde@163.com

血液透析是终末期肾病患者维持生命的重要肾脏替代治疗手段。在透析过程中,体外循环管路(透析管路及透析器)与血液接触可激活凝血系统,导致凝血级联反应及血栓形成风险显著增加。因此,充分的抗凝治疗是保证透析顺利进行的必要前提。普通肝素因起效迅速、半衰期短、易于监测及可被鱼精蛋白拮抗等,目前仍是血液透析领域应用最广泛的抗凝药物^[1]。然而,肝素类药物的应用伴随着出血及血栓栓塞双重风险,其中,肝素相关性血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)是肝素治疗中最常见的非出血性并发症^[2]。根据发病机制及临床表现, HIT 可分为两型: I 型 HIT 为肝素直接激活血小板所致的非免疫性反应,多发生于用药后 1~4 d,血小板计数轻度下降(通常 $>100\times 10^9/L$),呈自限性,不停药亦可自行恢复,临床预后较好; II 型 HIT 则由肝素依赖性 IgG 抗体介导,抗体与肝素-血小板第 IV 因子(platelet factor 4, PF4)形成免疫复合物,通过 Fc γ 受体激活血小板并促进凝血酶生成,多发生于肝素暴露后 5~10 d,血小板计数显著降低(下降 $>50\%$),且伴随高凝状态及动静脉血栓风险,严重者可导致肢体缺血、肺栓塞、脑卒中甚至死亡^[3]。据文献报道,内科患者肝素暴露 4~6 d 后 HIT 发生率为 0.1%~1.0%,而尿毒症患者首次血液透析时 II 型 HIT 发生率可达 8%,提示血液透析人群可能具有更高的 HIT 易感性^[4]。目前,针对 HIT 的主流诊断策略是:采用 4T's 评分评估临床可能性,同时动态监测血小板计数变化,在此基础上联合 HIT 抗体检测,以完成排除性诊断或确诊^[5]。对于血液透析患者,需重点关注肝素暴露后 5~10 d 时间窗血小板计数变化趋势。一旦确诊或临床高度怀疑 II 型 HIT,及时终止肝素暴露并选择替代抗凝方案是治疗的核心环节^[3]。目前,临床推荐的替代抗凝药物包括直接凝血酶抑制剂(阿加曲班、比伐芦定)、间接 Xa 因子抑制剂(磺达肝癸钠)及口服抗凝药(利伐沙班、阿哌沙班)等,但各类药物在血液透析患者中采集的数据仍较为有限,包括用药时机、剂量调整及安全性等^[6]。此外,透析管路预冲、封管液选择、导管维护等细节处理亦直接影响治疗效果^[7]。因此,临床药师的主动介入具有重要价值。通过系统追溯肝素暴露史,排除其他药物导致的血小板减少,向临床医生建议诊断性停药,制定血液透析合并 HIT 患者的个体化替代抗凝方案及药学监护要点,临床药师可有效优化治疗结局并保障患者用药安全。本文报道 1 例血液透析患者使用低分子肝素后发生 II 型 HIT 的诊治经过,结合临床药师参与的治疗决策过程,探讨

肝素替代抗凝方案的选择依据、实施要点及药学监护策略,以期为类似病例的规范化管理提供参考。

1 临床资料

患者,女,78岁,因“泡沫尿伴血肌酐升高 12 年,胸闷气促 1 月”于 2021 年 12 月 24 日收入海军军医大学第二附属医院肾内科。患者 2009 年发现尿中泡沫增多,查尿蛋白++,血肌酐升高(具体不详),后患者定期复查,肌酐逐渐升高。2021 年 11 月 4 日复查肌酐:567 $\mu\text{mol/L}$ 。病程中患者反复出现水肿、乏力、胸闷、气促等不适。2021 年 11 月底,患者无明显诱因再次出现胸闷气促,夜间不能平卧,有眼睑及双下肢浮肿,尿量约 1 000 ml/d,近期体重增加 6 kg。既往有高血压病史 40 余年、2 型糖尿病病史 30 年、心房颤动病史 7 年(不规律抗凝,入院前已停用利伐沙班片)。主诉青霉素过敏,否认其他药物过敏史。体格检查:体温 36.5℃,脉搏 80 次/min,呼吸 20 次/min,血压 150/80 mmHg,心律绝对不齐,双下肢中度水肿。患者入院时部分检验检查结果如下:血红蛋白:79 g/L、血小板:175 $\times 10^9/L$ 、尿蛋白:++、隐血:阴性、血沉检测:18 mm/h、白蛋白:39.2 g/L、肌酐:481 $\mu\text{mol/L}$ 、钾:5.31 mmol/L、二氧化碳:14 mmol/L、磷:2.38 mmol/L、凝血酶原时间:12.9 s、活化部分凝血活酶时间:33.4 s、纤维蛋白原:2.83 g/L、D-二聚体:2.25 $\mu\text{g/ml}$ 、FDP:7.2 mg/L、B 型钠尿肽前体:8 030 pg/ml、24 h 尿蛋白定量:2 909 mg/24 h、M 蛋白(血):未见异常、甲状旁腺素:834.40 pg/ml。腹部 B 超示双肾萎缩;心电图图示心房颤动。入院诊断:①慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)G5 期,糖尿病肾病,肾性贫血,继发性甲状旁腺功能亢进;②2 型糖尿病;③高血压 3 级(很高危);④冠状动脉粥样硬化性心脏病,经皮冠状动脉介入治疗术后,心功能 IV 级(纽约心脏病学会分级);⑤心房颤动。

2 主要治疗经过及药学监护

患者入院后予控糖、降压、改善心脏灌注等治疗,同时予降磷、降钾、纠酸、利尿、纠正继发性甲状旁腺功能亢进症和肾性贫血等对症治疗。但患者水肿、胸闷缓解仍不理想,且酸中毒难以纠正。遂于入院第 5 天行右颈内静脉临时导管置入并开始血液透析治疗,予依诺肝素 40 IU/kg 抗凝,普通肝素稀释后封管,患者水肿、胸闷逐渐缓解。患者于入院第 16 天(第 5 次透析)在透析过程中突发血压下降、意识丧失,继而出现呼吸、心跳骤停,当日转入 ICU 进一步治疗。在 ICU 期间临床诊断为呼

吸心跳骤停,给予连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT),查血小板为 $57 \times 10^9/L$ 。入院第 18 天转回肾内科后出现肢体末端皮温降低伴瘀斑形成,并于指趾末端逐渐出现干性坏疽,复查血小板降至 $30 \times 10^9/L$,输注血小板 1 U。入院第 22 天继续输注血小板 1 U,血小板短暂上升后继续下降。入院第 26 天左股静脉临时置管再次出现血栓,予拔除,并于右股静脉再次置管,同时加强使用依诺肝素至 50 IU/kg 抗凝。入院第 27 天查深静脉彩超示多处深静脉血栓形成,同时左锁骨下深静脉置管亦出现血栓形成(图 1),遂予拔除并予左上肢经外周中心静脉置管。考虑患者 HIT 不能排除,遂予完善肝素-PF4 抗体定性检测,虽回报阴性,然患者 4T's 评分 7 分(表 1),结合多发血栓等

临床表现,仍高度怀疑 II 型 HIT,临床药师建议立即停用依诺肝素并转换抗凝方案,调整抗凝方案为利伐沙班 10 mg 口服 2 次/d(非透析日),1 次/d(透析日),并于 CRRT 时使用阿加曲班抗凝(首剂 2 mg,3 mg/h 维持)。此后血小板水平进行性上升,复查超声示深静脉血栓消失,肢体末端灌注改善。入院第 47 天出现大便隐血阳性,伴全身多处瘀斑,非透析日及 CRRT 上机 4 h,密切监测活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)及国际标准化比值(international normalized ratio,INR),非透析日 APTT 延长明显时暂停或减量利伐沙班。入院第 60 天口服利伐沙班 5 mg 1 次/2 d,CRRT 治疗前一晚服用,患者大便隐血转阴,瘀斑情况好转(图 2)。

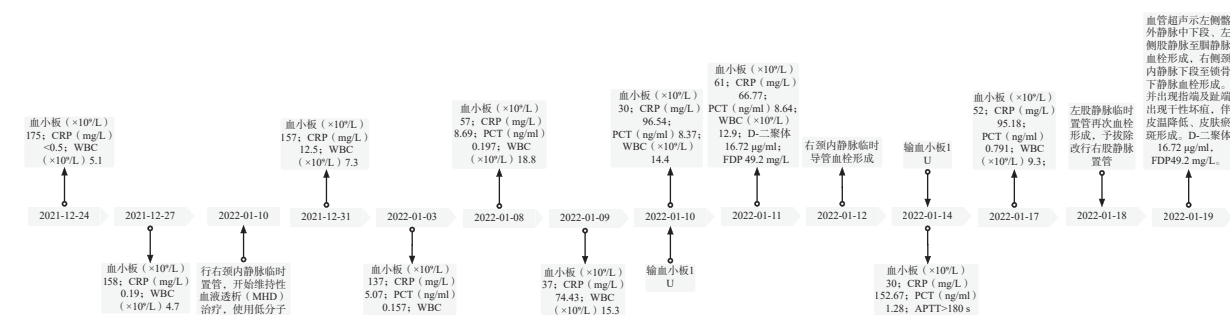


图 1 抗凝方案调整前患者指标动态变化及临床表现

表 1 患者 4T's 评分详细评估

评估项目	具体内容	评分	依据
血小板减少	血小板计数最低 $30 \times 10^9/L$, 较基线下降 82.9%(>50%)	2 分	$<100 \times 10^9/L$ 且下降 >50%
时间	肝素使用后第 11 天开始下降,第 13 天达最低值	2 分	典型时间窗(5 ~ 10 d)
血栓	新发多处静脉血栓(导管、髂外静脉、股静脉、腘静脉)+肢端坏疽	2 分	新发血栓+皮肤坏死
其他原因	尽管合并肺部感染(CRP 升高, PCT 最高 43.57 ng/ml),但无法解释血小板骤降及多发血栓	1 分	仅存在脓毒症可能,但骨髓抑制通常不伴高凝
总分	高度临床可能	7 分	≥ 6 分需立即按 HIT 处理

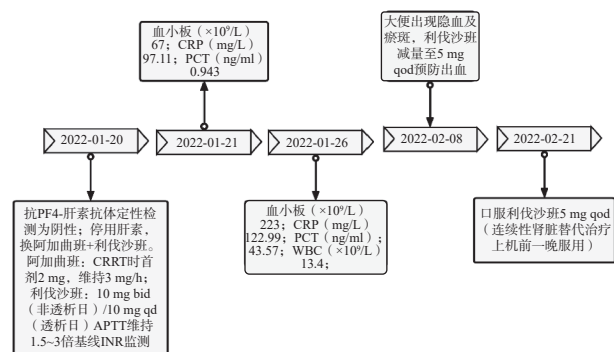


图 2 抗凝方案调整后患者指标动态变化及临床表现

3 分析和讨论

3.1 抗体阴性 HIT 的诊断难点

本例诊断的核心矛盾在于 2022-01-20 检测抗 PF4-肝素抗体为阴性,但临床高度怀疑 HIT(4T's

评分 7 分)。可能原因如下:①抗体检测时血小板已开始回升,可能处于抗体清除期,抗体滴度低;②ELISA 法检测 IgG 型抗体敏感性高但特异性有限,可能存在假阴性结果[8]。因此 4T's 评分比抗体检测更具时效性,对于 4T's 评分 ≥ 6 分患者,应在抗体结果回报前即按 HIT 处理,立即停用肝素并启动非肝素抗凝,对于临床高度怀疑但抗体阴性的患者,建议重复检测,抗体水平可能随时间延长转为阳性。根据 JAMA Network Open 的多中心前瞻性研究显示,化学发光免疫分析法的假阴性率为 4.5%,推荐诊断流程(4T's 评分+抗体检测)的假阴性率为 13.5%[9]。且本例患者在初次接触肝素后约 2 周血液透析时,出现呼吸心跳骤停,符合 II 型 HIT 的急性全身反应表现,结合患者 4T's 评分结

果,及时对患者进行抗凝方案调整,避免了更严重的动静脉血栓(如脑卒中、心梗、肺栓塞)及相关并发症的发生。

3.2 尿毒症患者 HIT 的特殊性

本例患者具备多项 HIT 高危因素:老年女性、CKD 5D 期、近期手术(内瘘术)、房颤史,符合 HIT 的典型高危特征。CKD 患者因血管内皮功能障碍、氧化应激、钙磷代谢紊乱,血管钙化严重,HIT 发生时更易出现肢端干性坏疽。在 HIT 发生后,部分进行血液透析的尿毒症患者因需要临时导管或长期导管作为透析通路,而深静脉内导管及封管用肝素会加剧血栓形成,出现导管相关血栓的恶性循环,该患者连续出现 3 处中心静脉导管血栓(右颈内、左股、右股),便与 HIT 的高凝状态直接相关。且尿毒症患者需要长期肾脏替代治疗,由于肾脏供体获得较为困难,对于部分存在腹膜透析禁忌证的患者来说,血液透析是仅存的治疗手段,该部分 HIT 患者的抗凝方案制定已迫在眉睫。

3.3 HIT 的替代抗凝治疗及药学监护

临床一旦确诊或高度怀疑 HIT,须即刻停用含肝素冲管在内的全部肝素类药物,同时启动替代抗凝方案^[10]。《肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)》推荐初始抗凝首选阿加曲班、比伐卢定或磺达肝癸钠^[5]。本病例 HIT 确诊后即刻停用依诺肝素,然 CKD 5D 期患者因需要进行血液透析治疗,且患者病程中多次出现血栓事件,故仍需持续抗凝,临床药师查阅 2024 年欧洲肾脏协会指南,与肾内科医师共同评估获益风险,结合患者入院前服药情况后,在取得患者家属知情同意的前提下,选择阿加曲班联合利伐沙班替代抗凝^[11]。CRRT 时采用阿加曲班,根据 APTT 目标值调整输注速率,避免过度抗凝;利伐沙班 10 mg 2 次/d(非透析日),1 次/d(透析日),根据 APTT 及出血征象调整剂量。患者出现大便隐血阳性及全身瘀斑,评估为利伐沙班蓄积相关出血,立即建议减量至 5 mg qod,并加强监测,后出血征象缓解。患者血小板最低降至 $30 \times 10^9/L$,自发出血风险显著,使用利伐沙班期间须严密监测出血征象,一旦出现严重出血,应立即停药,予活性炭减少胃肠道吸收,局部压迫止血,必要时输注凝血酶原复合物或新鲜冰冻血浆,并评估外科干预指征^[12]。临床药师建立凝血监测日志,记录血小板计数、APTT、大便隐血、皮肤黏膜出血、导管通畅性等指标,每日参与查房并反馈调整建议。治疗期间患者症状显著改善。阿加曲班为直接凝血酶抑制剂,与凝血酶活性位点可逆性结

合,抑制纤维蛋白原裂解及血栓形成;其经肝脏 CYP3A4 代谢,经胆汁-粪便途径排泄,不依赖肾脏清除,肾功能不全者无需调整剂量,半衰期相对较短(39~45 min),可改善 INR 并延长 APTT,适用于需频繁监测的危重症患者^[13-15]。利伐沙班为高选择性 Xa 因子直接抑制剂,通过阻断内外源性凝血途径共同通路,抑制凝血酶生成及血栓形成^[16]。对于长期血液透析合并房颤患者,相较华法林,其用药便捷,受食物-药物相互作用影响小,无需常规监测凝血指标,患者依从性更佳^[17-18]。

临床药师对患者家属进行用药教育,利伐沙班需固定时间服用,与食物同服可提高生物利用度;避免联用阿司匹林、NSAIDs 等增加出血风险的药物;观察大便颜色、皮肤瘀斑、牙龈出血等出血征象,及时告知医生;出院后定期复查血常规、肝肾功能、APTT;终身禁用所有肝素类药物;未来任何医疗操作前应主动告知 HIT 病史。

4 小结

本病例为老年 CKD 5D 期患者发生的 II 型 HIT 伴多发血栓(HITT),尽管肝素-PF4 抗体检测阴性,但肾内科医师和临床药师依据 4T's 评分高度怀疑 HIT,及时停用依诺肝素并转换为阿加曲班联合利伐沙班抗凝后,血小板恢复正常且血栓消失。提醒临床医生及药师抗体阴性不能排除 HIT,对于 4T's 评分 ≥ 6 分患者,临床高度怀疑即为启动非肝素抗凝的指征;透析患者使用肝素期间,第 4~14 天(尤其 5~10 d)必须每 2~3 d 监测血小板数量;血小板减少伴新发血栓时,应首先怀疑 HIT 并立即停用肝素,而非增加肝素剂量;建议在病历首页显著标注警示标识,确诊 HIT 患者需终身禁用所有类型肝素。

【参考文献】

- [1] NATALE P, PALMER S C, RUOSPO M, et al. Anticoagulation for people receiving long-term haemodialysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 1(1): CD011858.
- [2] AREPALLY G M. Heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2017, 129(21): 2864-2872.
- [3] LINKINS L A, DANS A L, MOORES L K, 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(2): e495S-e530S.
- [4] 黄馥蓓,施向东. 100 例尿毒症血液透析患者肝素诱导的血小板减少症发病率及临床特点 [J]. *浙江实用医学*, 2011, 16(4): 259-261.
- [5] 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.
- [6] TULEJA A, SALVADOR D Jr, MUKA T, et al. Cost-effectiveness analysis of alternative anticoagulation in suspected heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(10): 3114-3125.
- [7] LAI B B, HUANG W X, YU H, et al. Citrate as a safe and effective alternative to heparin for catheter locking: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Med*, 2025, 12: 1530619.
- [8] LEE G M, AREPALLY G M. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2013, 27(3): 541-563.
- [9] LARSEN E L, NILIUS H, STUDDT J D, et al. Accuracy of diagnosing heparin-induced thrombocytopenia[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(3): e243786.
- [10] 赵明, 李向东, 李毅, 等. 维持性血液透析患者肝素诱导的血小板减少症的临床观察 [J]. 临床肾脏病杂志, 2014, 14(12): 730-733.
- [11] Genovesi S, Camm A J, Covic A, 等. Treatment strategies of the thromboembolic risk in kidney failure patients with atrial fibrillation[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2024, 39(8): 1248-1257.
- [12] 葛海沂, 丁楠. 1 例 II 型血小板减少症的药学监护并文献复习 [J]. *药学实践杂志*, 2019, 37(3): 279-282.
- [13] 管文婕, 陈慧慧, 汪涛, 等. 冠状动脉介入术后发生肝素诱导的血小板减少症抗栓治疗的药学监护 [J]. *药学实践杂志*, 2019, 37(4): 370-374.
- [14] WALENGA J M. An overview of the direct thrombin inhibitor argatroban[J]. *Pathophysiol Haemos Thromb*, 2003, 32(Suppl.3): 9-14.
- [15] 魏盼, 张世强, 权冬梅, 等. 定期阿加曲班抗凝对血液透析患者长期留置导管预防血栓形成的疗效观察 [J]. 透析与人工器官, 2020, 31(4): 14-16.
- [16] 黄丹, 章志俊. 利伐沙班在非瓣膜性房颤患者中的应用效果 [J]. 中国医学创新, 2026, 23(3): 78-81.
- [17] LI W H, ZHOU Y X, CHEN S Q, et al. Use of non-vitamin K antagonists oral anticoagulants in atrial fibrillation patients on dialysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1005742.
- [18] 李莹, 钱皎, 朱全刚. 临床药师参与心脏瓣膜置换术后患者的药学服务实践与体会 [J]. 药学实践与服务, 2023, 41(4): 255-258.
- [收稿日期] 2026-03-17 [修回日期] 2026-05-19
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 485 页)

- [6] TROTTI L M, SAINI P, KOOLA C, et al. Flumazenil for the treatment of refractory hypersomnolence: clinical experience with 153 patients[J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(10): 1389-1394.
- [7] RONCARI G, TIMM U, ZELL M, et al. Flumazenil kinetics in the elderly[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1993, 45(6): 585-587.
- [8] SCHEEPERS L D, MONTGOMERY C J, KINAHAN A M, et al. Plasma concentration of flumazenil following intranasal administration in children[J]. *Can J Anaesth*, 2000, 47(2): 120-124.
- [9] KELTY E, MARTYN V, O'NEIL G, et al. Use of subcutaneous flumazenil preparations for the treatment of idiopathic hypersomnia: a case report[J]. *J Psychopharmacol*, 2014, 28(7): 703-706.
- [10] 张鹰楠, 许子艺, 卢光照, 等. 喷雾剂临床应用及质量控制研究进展 [J]. 药学实践与服务, 2024, 42(01): 1-5.
- [11] 张鹰楠, 侯成, 许子艺, 等. 氟马西尼舌下片的制备及药动学研究 [J]. *药学实践与服务*, 2024, 42(3): 108-113.
- [12] 姜逸文. 氟马西尼用于全凭静脉麻醉术后催醒的临床研究 [J]. 中国实用医药, 2017, 12(30): 161-162.
- [13] 李冬梅, 李龙云, 焦宏伟, 等. 不同剂量咪达唑仑联合芬太尼在无痛支气管镜检查中的应用 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(10): 1797-1799.
- [14] JANSSEN U, WALKER S, MAIER K, et al. Flumazenil disposition and elimination in cirrhosis. [J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1989 46.(3): 317-23.
- [收稿日期] 2025-03-19 [修回日期] 2025-07-25
[本文编辑] 崔俐俊