

# 二种检测肝素/PF4复合物抗体免疫学方法在肝素诱导的血小板减少症中的诊断价值

李森<sup>1</sup> 范连凯<sup>2</sup> 吴为<sup>2</sup> 赵永强<sup>1</sup> 王书杰<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液科 100730; <sup>2</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院检验科 100730

通信作者:王书杰, Email: wsj0630@sina.com

**【摘要】** 目的 比较颗粒免疫过滤法(PIFA)和乳胶免疫比浊法(LIA)检测肝素/血小板因子4(PF4)复合物抗体在诊断肝素诱导的血小板减少症(HIT)中的效力。方法 前瞻性分析2016年5月至2018年7月连续送检至我院行肝素/PF4复合物抗体(HIT抗体)检测的94例疑诊HIT患者的临床资料、检测结果,并随访治疗方案及疗效。根据患者临床资料评估4Ts评分,结合患者临床结局诊断或排除HIT,并据此分析单独或联合应用PIFA法及LIA法的灵敏度、特异度、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV),并以4Ts评分为先验概率分析其诊断HIT的后验概率(PTP)。结果 在94例患者中,15例(16.0%)患者临床诊断为HIT,中危组37例中有6例(16.2%),高危组15例中有9例(60.0%)。PIFA法的诊断效力:灵敏度100%(15/15),特异度51.9%(41/80),PPV 28.3%(15/53),NPV 100%(41/41),4Ts评分中危、高危的阳性PTP分别为28.7%、75.7%,阴性PTP均为0%。LIA的诊断效力:灵敏度66.7%(10/15),特异度94.9%(75/79),PPV 71.4%(10/14),NPV 93.8%(75/80),4Ts评分中危、高危的阳性PTP分别为71.8%、95.2%,阴性PTP分别为6.3%、34.4%。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,LIA法诊断价值大于PIFA法,两种检测方法联合应用优于单一检测方法。结论 4Ts评分系统是临床诊断HIT的重要依据,联合肝素/PF4抗体检测可提高确诊和除外HIT的准确性。尽管LIA法的诊断价值优于PIFA法,PIFA法以其100%的NPV和临床操作方便性也具备一定优势。联合应用两种方法检测可获得更高的诊断效力。

**【关键词】** 肝素诱导的血小板减少症; 肝素/PF4复合物抗体; 4Ts评分; 颗粒免疫过滤法; 乳胶免疫比浊法

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.012

## Diagnostic value of two immunoassays for detecting heparin/PF4 complex antibodies in heparin-induced thrombocytopenia

Li Sen<sup>1</sup>, Fan Liankai<sup>2</sup>, Wu Wei<sup>2</sup>, Zhao Yongqiang<sup>1</sup>, Wang Shujie<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medicine Sciences, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medicine Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wang Shujie, Email: wsj0630@sina.com

**【Abstract】 Objectives** To assess the diagnostic values of latex immunoturbidimetric assay (LIA) and particle immunofiltration assay (PIFA) for heparin-induced thrombocytopenia (HIT). **Methods** Samples from 94 patients with suspected HIT from May 2016 to July 2018 in our hospital were prospectively analyzed by the two immunoassays. Their medical records and further follow-up data were also collected and analyzed by our hematologists to make the 4Ts scores and confirm the diagnosis of HIT, respectively. Performance characteristics of the two immunoassays were assessed, including sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV). Their post-test probabilities (PTP) were also calculated based on the 4Ts score. **Results** Among 94 cases, 15 (16.0%) had a positive HIT, including 6 of 37 (16.2%) with an intermediate, and 9 of 15 (60.0%) with a high 4Ts score. PIFA operating characteristics were: sensitivity 100.0% (15/15), specificity 51.9% (41/80), PPV 28.3% (15/53), NPV 100.0% (41/41). The positive PTP in intermediate and high 4Ts score group were 28.7% and 75.7%, respectively, while negative PTP were all 0. At manufacturers' cutoffs, LIA operating

characteristics were: sensitivity 66.7% (10/15), specificity 94.9% (75/79), PPV 71.4% (10/14) and NPV 93.8% (75/80). The positive and negative PTP in intermediate 4Ts score group were 71.8% and 6.3%, while 95.2% and 34.4% in high 4Ts score group, respectively. Receiver operating characteristic (ROC) analysis manifested that LIA was preferable than PIFA, and combining the 2 assays together was significantly better than single test. **Conclusions** 4Ts score is still an important tool for the diagnosis of HIT. Combining clinical score with heparin/PF4 antibody assay can increase the accuracy of confirming or excluding HIT. Although PIFA is inferior to LIA in the diagnostic value, its user friendliness and 100% NPV have major advantages. Combining the 2 assays together can achieve a higher diagnostic value.

**【Key words】** Heparin- induced thrombocytopenia; Anti- heparin/platelet factor 4 complex antibodies; 4Ts score; particle immunofiltration assay; Latex immunoturbidimetric assay

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.012

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、由抗体介导的肝素不良反应,临床上以血小板降低为主要表现,可引发静、动脉血栓形成,严重者甚至导致死亡<sup>[1-2]</sup>。在住院患者中,由于各种原因所致的血小板减少和肝素应用普遍存在,使疑似HIT患者显著多于确诊患者。HIT的诊断常因临床复杂性和检测手段缺乏而面临挑战。HIT最准确的诊断方法为血清素释放试验(SRA)、肝素诱导血小板聚集试验(HIPA)等功能学检测,我国目前尚无成熟的实验室检测方法,仅有少数国家的实验室可进行功能学检测,且至少需耗时2 d<sup>[3-4]</sup>。但是否需要停用肝素、换用替代抗凝治疗等决策必须在数小时内做出<sup>[1,5-6]</sup>。决策的延迟对于HIT患者有可能危及生命<sup>[7]</sup>,而对非HIT患者进行不必要的替代抗凝治疗又可能会造成严重出血等风险及资源浪费<sup>[8]</sup>。对国内医生而言,目前最实际可用的诊断方法是对疑似HIT患者进行相关临床评分(4Ts评分)和免疫学检测。本研究首次评估了颗粒免疫过滤法(PIFA)肝素/PF4复合物抗体快速检测试剂盒对我国疑诊HIT患者的诊断效力,并分析了在临床4Ts评分基础上PIFA与乳胶免疫过滤法(LIA)对HIT的诊断价值。

## 病例与方法

1. 研究对象:2016年5月至2018年7月连续送检至我院进行肝素/PF4复合物抗体(HIT抗体)检测的患者共110例,按照以下纳入、排除标准,本研究最终纳入94例患者。纳入标准:①有100 d以上肝素类药物接触史;②血小板减少。排除标准:①长期进行血液透析的慢性肾脏病患者;②资料缺失;③重复测量;④拒绝参加该研究患者。

2. 临床评估:由1名血液科专科医师和1名血液科主任医师根据纳入患者的临床资料分别独立

完成4Ts评分<sup>[9]</sup>,分为高危(6~8分)、中危(4~5分)、低危(0~3分)三组,并根据患者替代抗凝治疗方案、血小板计数恢复和(或)血栓转归等资料,判断是否符合HIT临床诊断。2名评估医师在评估过程中均不知晓肝素/PF4抗体检测结果。若4Ts评分和(或)诊断存在分歧,由2名评估医师商讨后得出统一结论。

3. PIFA法:用玻璃促凝管采集静脉血4 ml,于室温放置1 h后以1 800×g离心15 min,取上层血清,于采集后2 h内用肝素/PF4抗体快速检测试剂盒(美国Akers Biosciences公司产品)检测混合型肝素/PF4复合物抗体(IgG、IgA和IgM)。检测者对临床4Ts评分、LIA法检测结果均不知晓。结果判读:对照窗口出现红色时表明检测结果有效,检测窗口出现蓝色为阴性、白色为阳性。

4. LIA法:用枸橼酸抗凝管采集静脉血4 ml,以1 800×g离心15 min,取上层血浆,于采集后2 h内用测定试剂(HemosIL HIT- Ab PF4/H)在ACL-TOP 700型血液凝固仪上进行血浆混合型肝素/PF4复合物抗体测定。检验者对临床4Ts评分、PIFA法检测结果均不知晓。结果判读:<1.0 U/ml为阴性,≥1.0 U/ml为阳性。

5. 统计学处理:采用SPSS 23.0软件进行统计分析。分类变量以频率表示,连续变量以中位数(最小值~最大值)表示,计量组间比较行独立样本 $t$ 检验,分类组间比较行卡方检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。诊断效力包括灵敏度、特异度、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)(95%可信区间用exact Clopper-Pearson 95% CI表示)及似然比(LR)。采用MedCalc软件绘制ROC曲线;ROC曲线下面积(AUC)比较采用Delong检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。先验概率以各4Ts评分组别中临床诊断HIT的频率表示;后验概率参照Bayes

理论计算。

### 结 果

1. 临床诊断HIT患者的特点:在纳入分析的94例患者中,15例(16.0%)临床诊断为HIT,男9例,女6例,中位年龄72(59~80)岁。HIT相关性血栓形成(HITT)占临床诊断HIT患者的60%(9/15)。除了年龄外,临床诊断HIT患者和非HIT患者的一般资料差异无统计学意义(表1)。

2. 4Ts评分:低危组患者共42例,最终均未诊断HIT;中危组患者37例,有6例(16.2%)临床诊断HIT;高危组患者15例,有9例(60.0%)诊断HIT。因此低危组、中危组、高危组实验室免疫学检测的验前概率分别为0.0%、16.2%、60.0%。

3. PIFA法及LIA法的诊断效力:94例患者血清中,PIFA法检测肝素/PF4复合物抗体阳性53例(56.4%),LIA法检测肝素/PF4复合物抗体阳性14

例(14.9%),其4Ts评分分布见表2。在PIFA法阳性患者中,15例(28.3%)临床诊断HIT的患者均为阳性;LIA法阳性患者中,10例(71.4%)临床诊断HIT。两种检测方法的诊断效力见表3、图1。以临床4Ts评分结果为先验概率,两种检测方法的后验概率见表4。LIA法、PIFA法的曲线下面积(AUC)分别为0.899(95%CI 0.820~0.952)、0.759(95%CI 0.660~0.842)( $P < 0.01$ )(图1),提示LIA法准确度优于PIFA法。

表4 PIFA法及LIA法后验概率(%)

4Ts评分	先验概率	PIFA 阴性 (LR = 0)	PIFA 阳性 (LR = 2.08)	LIA 阴性 (LR = 0.35)	LIA 阳性 (LR = 13.17)
中危	16.2	0.0	28.7	6.3	71.8
高危	60.0	0.0	75.7	34.4	95.2

注:PIFA:颗粒免疫过滤法;LIA:乳胶免疫过滤法,≥1.0 U/ml为阳性,<1.0 U/ml为阴性;LR:似然比

表1 94例疑诊肝素诱导的血小板减少症(HIT)患者的一般资料

临床指标	临床诊断HIT(15例)	临床诊断非HIT(79例)	统计量	P值
年龄[岁, M(范围)]	72(59~80)	53(13~101)	$t = 5.907$	<0.001
性别(例,男/女)	9/6	37/42	$\chi^2 = 0.874$	0.350
科室分布[例(%)]				
内科	5(33.3)	45(60.0)	$\chi^2 = 2.827$	0.093
外科	3(20.0)	6(7.6)	$\chi^2 = 1.037$	0.309
重症监护室	6(40.0)	19(24.0)	$\chi^2 = 0.927$	0.336
妇产科	1(6.7)	0(0.0)	$\chi^2 = 3.728$	0.054
其他	0(0)	9(11.4)	$\chi^2 = 0.803$	0.370
PLT最低值[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	53(15~89)	36(3~182)	$t = 1.159$	0.081
PLT降幅[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	71(19~197)	94(7~358)	$t = -1.208$	0.353
使用肝素种类[例(%)]				
普通肝素	9(60.0)	41(51.9)	$\chi^2 = 0.332$	0.564
低分子肝素	3(20.0)	26(32.9)	$\chi^2 = 0.985$	0.321
联合应用	3(20.0)	12(15.2)	$\chi^2 = 0.217$	0.641

表2 PIFA法及LIA法阳性患者的4Ts评分分布

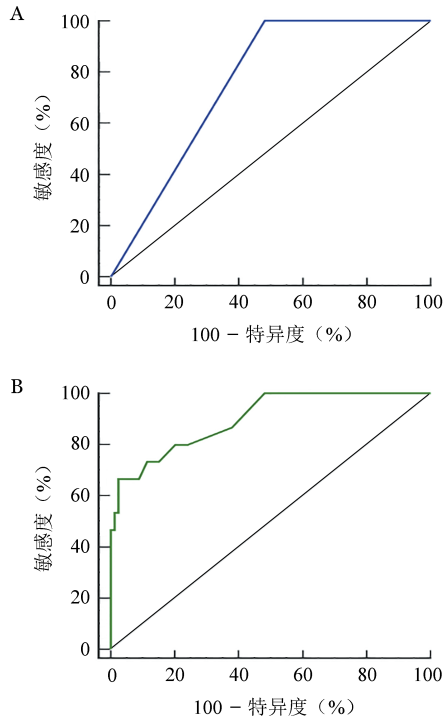
组别	例数	4Ts评分低危组(42例)	4Ts评分中危组(37例)	4Ts评分高危组(15例)
PIFA法阳性	53	19	22	12
LIA法阳性	14	2	6	6

注:PIFA:颗粒免疫过滤法;LIA:乳胶免疫过滤法

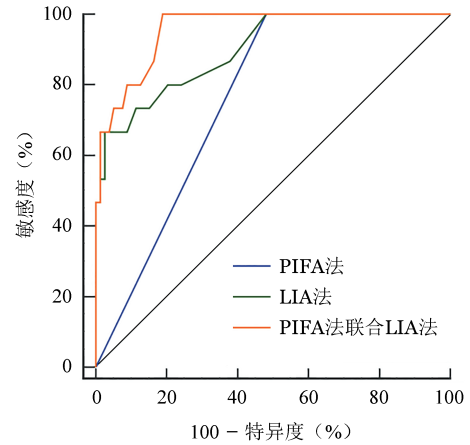
表3 PIFA法及LIA法的诊断效力[% (95% CI)]

检测方法	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
PIFA法	100.0(74.7~100.0)	51.9(40.4~63.2)	28.8(17.2~42.6)	100.0(89.3~100.0)
LIA法	66.7(38.7~87.0)	94.9(86.9~98.4)	71.4(42.0~90.4)	93.8(85.4~97.7)

注:PIFA:颗粒免疫过滤法;LIA:乳胶免疫过滤法



PIFA:颗粒免疫过滤法;LIA:乳胶免疫过滤法  
图1 PIFA法(A)及LIA法(B)的ROC曲线



PIFA:颗粒免疫过滤法;LIA:乳胶免疫过滤法  
图2 PIFA法和LIA法联合诊断的ROC曲线

### 讨论

目前,国际上对于HIT的主流诊断思路是,在4Ts评分和血小板动态监测基础上联合HIT抗体检测和(或)血小板功能试验进行排除诊断和确诊<sup>[10]</sup>。本研究纳入的94例患者中,4Ts评分低危患者均临床排除HIT,中危、高危患者中分别有16.2%(6例)、60%(9例)诊断为HIT。该比例与国际上以功能法检测为金标准的研究数据<sup>[11-12]</sup>和对4Ts评分预测价值进行的Meta分析<sup>[13]</sup>结果相近。表明仅根据临床4Ts评分诊断HIT的效力并不十分理想,尤其在中危患者中,单独依靠4Ts评分可能造成HIT的过度诊断。尽管如此,4Ts评分仅需根据临床资料,可在疑诊HIT的第一时间进行评估,并且具有极佳的NPV,评分低危的患者基本可除外HIT;只要准确把握4Ts评分,其在诊断HIT上仍具有重要地位。

PIFA法是一种新型快速检测肝素/PF4复合物抗体的方法,其优点是实时、单样本、迅速检测(仅

4. PIFA法和LIA法联合诊断效力:PIFA法与LIA法联合诊断的ROC曲线见图2,其AUC为0.956(95% CI 0.892~0.987),准确度显著优于单一PIFA法和LIA法( $P < 0.01, P < 0.05$ )。两种检测方法均阳性、均阴性或至少1个阳性时的诊断效力见表5,后验概率见表6。值得注意的是,当两种方法均阳性时,无论4Ts评分为中危还是高危,诊断HIT的后验概率均能提高到90%以上,尤其是4Ts评分高危时,有98.8%的可能性诊断为HIT。而至少1个方法阳性时,其诊断效力大大减弱,甚至弱于LIA法。

表5 PIFA法和LIA法联合诊断HIT的诊断效力[% (95% CI)]

组别	灵敏度	特异度	阳性预测值
PIFA阴性、LIA阳性	66.7(38.7~87.0)	98.7(92.2~99.9)	90.9(57.1~99.5)
PIFA阴性、LIA阴性	0.0(0.0~25.3)	51.9(40.4~63.2)	0.0(0.0~11.4)
至少1个阳性	100(74.7~100)	48.1(36.8~59.6)	26.8(16.2~40.5)

注:PIFA:颗粒免疫过滤法;LIA:乳胶免疫过滤法;HIT:肝素诱导的血小板减少症

表6 PIFA法和LIA法联合诊断HIT的后验概率(%)

4Ts评分	验前概率(%)	PIFA阳性、LIA阳性(LR = 52.67)	PIFA阴性、LIA阴性(LR = 0)	至少1个阳性(LR = 1.93)
中危	16.2	91.1	0.0	27.2
高危	60.0	98.8	0.0	74.3

注:PIFA:颗粒免疫过滤法;LIA:乳胶免疫过滤法;LR:似然比;HIT:肝素诱导的血小板减少症

需 15  $\mu$ l 血清, 10 min 可出结果)。目前, PIFA 法在临床上尚未广泛应用, 仅有一家美国医院评估了其在内科重症监护病房(MICU)疑诊 HIT 患者中的诊断效力<sup>[14]</sup>。本研究首次评估了 PIFA 法在全院范围内(包括门急诊)疑诊 HIT 患者中的诊断价值。与 Andrews 等<sup>[14]</sup>的研究结果类似, PIFA 法具有 100% 的灵敏度, NPV 可达 100%, 具有极佳的除外 HIT 诊断的价值。虽然在 PPV 上差异较大(本研究为 28.3%, Andrews 等的研究为 1%), 但 LR 差别并不大, 表明 PPV 的差异可能与纳入病例的病种、临床医师送检病例的选择差异等导致研究人群中 HIT 的患病率不同有关。关于该方法的诊断效力仍需更多前瞻性队列研究来评价。ROC 曲线分析显示, PIFA 法的 AUC 为 0.749, 诊断价值中等。本研究和 Andrews 等<sup>[14]</sup>的研究结果均不支持将单一 PIFA 法结果作为 HIT 的诊断依据, 因其结果阳性的患者中仅有很少一部分诊断 HIT, 即使在 4Ts 高危患者中, PIFA 法的后验概率也仅有 75.7%, 过度诊断 HIT 的概率较高。因此, 我们建议在 PIFA 法阳性时, 仍需结合其他实验室检测结果对 HIT 的诊断进行评估。

LIA 法是另外一种快速、全自动检测肝素/PF4 复合物抗体的免疫学方法。理论上, 因免疫学检测法可同时检测出无致病性的非血小板激活性抗体, 且 IgA 型和 IgM 型肝素/PF4 复合物抗体的致病性尚不明确<sup>[15]</sup>, LIA 法和 PIFA 法有类似之处, 特异度可能偏低。但包括本研究(94.9%)在内, 目前报道的特异度均高于 90%<sup>[16-17]</sup>, 只有 Althaus 等<sup>[18]</sup>报道其特异度仅为 75.6%。有研究指出, 近 50% 行心脏手术的患者术后出现 HIT 抗体但未发生 HIT<sup>[19]</sup>。尽管 Althaus 等<sup>[18]</sup>未具体说明纳入患者的具体信息, 在报道特异度高于 90% 的研究中纳入接受心脏手术患者的比例均较小, 我们的研究中仅 5 例患者接受心脏手术。本研究 LIA 法的敏感度仅有 66.7%, 与文献报道(97.4% ~ 100%) 差异较大, 可能存在一定比例的假阴性结果, 原因尚不明确。Warkentin 等<sup>[16]</sup>分析 4 例 LIA 法阴性的 HIT 患者, 发现似乎存在个体差异, 因为随访监测 LIA 均未转阳性。Yoshika 等<sup>[20]</sup>曾报道 1 例 LIA 法阴性的 HIT 患者, 其 ELISA 法检测为阳性。本研究 5 例 LIA 法阴性的 HIT 患者的 PIFA 法均为阳性。因此, 对于 4Ts 评分中高危的患者, 在 LIA 法检测阴性时建议再选择另一种免疫学检测方法协助诊断。当然, 本研究纳入病例数较少, 且不排除因患者病情复杂、临床表现不典型而造成的 HIT 诊断偏差。因此, LIA 法的诊断效力尚

需大规模的前瞻性研究来进一步明确。

虽然 LIA 法的整体诊断效力优于 PIFA 法, 但目前可进行 LIA 法检测的实验室在我国仍较少, 而且 LIA 法检测一般仍需耗费至少 1 d 时间, 对于需要在数小时内做出治疗决策的临床医师来说, 显然也不够迅速。那么, 将 PIFA 法和 LIA 法联合起来是否可获得更优的诊断效力呢? 本研究显示, PIFA 与 LIA 联合诊断的 ROC 曲线优于单一检测法, 表明二者联合的诊断价值可能更优。在结果双阳性的患者中, 4Ts 评分中危的患者其后验概率也可提高到 90% 以上, 高危患者则高达 98.8%。因此, 在我国尚无功能学检测的条件下, 4Ts 评分中高危的患者中, PIFA 法阴性可除外 HIT, 而若 PIFA 法和 LIA 法双阳性, 几乎可确诊 HIT。但对于 PIFA 阳性、LIA 法阴性的患者, 明确诊断可能还需要联合其他免疫学检测方法。

综上所述, 4Ts 评分系统仍是目前临床诊断 HIT 的重要依据, 联合肝素/PF4 抗体检测可提高确诊和除外 HIT 的准确性。尽管 LIA 法的诊断价值优于 PIFA 法, 但 PIFA 法以其临床操作的方便性和 100% 的 NPV 也具有一定优势, 联合应用两种方法检测可获得更高的诊断效力。

## 参考文献

- [1] 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 Suppl):e495S- e530S. DOI: 10.1378/chest.11-2303.
- [2] Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition [J]. Br J Haematol, 2012, 159 (5):528- 540. DOI: 10.1111/bjh.12059.
- [3] Otis SA, Zehnder JL. Heparin-induced thrombocytopenia: current status and diagnostic challenges [J]. Am J Hematol, 2010, 85(9):700-706. DOI: 10.1002/ajh.21770.
- [4] Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia [J]. Blood, 2012, 119(10):2209-2218. DOI: 10.1182/blood-2011-11-376293.
- [5] Hoover J. Heparin- Induced Thrombocytopenia [J]. N Engl J Med, 2015, 373 (19): 1882- 1884. DOI: 10.1056/NEJMc1510993.
- [6] Warkentin TE. How I diagnose and manage HIT [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011, 2011:143-149. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.143.
- [7] Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia [J]. Am J Med, 1996, 101(5):502-507.

- [8] Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in 2011: an epidemic of overdiagnosis[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(6): 993-994. DOI: 10.1160/TH11-09-0677.
- [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: 10.1378/chest.126.3\_suppl.311S.
- [10] 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.
- [11] Bryant A, Low J, Austin S, et al. Timely diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia in a frequent request, low incidence single centre using clinical 4T's score and particle gel immunoassay[J]. *Br J Haematol*, 2008, 143(5):721-726. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07401.x.
- [12] Nellen V, Sulzer I, Barizzi G, et al. Rapid exclusion or confirmation of heparin-induced thrombocytopenia: a single-center experience with 1,291 patients [J]. *Haematologica*, 2012, 97(1):89-97. DOI: 10.3324/haematol.2011.048074.
- [13] Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Blood*, 2012, 120(20): 4160-4167. DOI: 10.1182/blood-2012-07-443051.
- [14] Andrews DM, Cubillos GF, Paulino SK, et al. Prospective observational evaluation of the particle immunofiltration anti-platelet factor 4 rapid assay in MICU patients with thrombocytopenia [J]. *Crit Care*, 2013, 17(4): R143. DOI: 10.1186/cc12822.
- [15] Amiral J, Wolf M, Fischer A, et al. Pathogenicity of IgA and/or IgM antibodies to heparin-PF4 complexes in patients with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 1996, 92(4): 954-959.
- [16] Warkentin TE, Sheppard JI, Linkins LA, et al. Performance characteristics of an automated latex immunoturbidimetric assay [HemosIL® HIT- Ab (PF4-H)] for the diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Thromb Res*, 2017, 153: 108-117. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.03.010.
- [17] Jourdy Y, Nougier C, Rugeri L, et al. Prospective evaluation of automatized PF4/heparin immunoassays HemosIL HIT-ab (PF4-H) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Int J Lab Hematol*, 2015, 37 (2):244- 252. DOI: 10.1111/ijlh.12275.
- [18] Althaus K, Hron G, Strobel U, et al. Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia [J]. *Thromb Res*, 2013, 131 (3): e85- 90. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.01.005.
- [19] Pouplard C, May MA, Iochmann S, et al. Antibodies to platelet factor 4- heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin: clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Circulation*, 1999, 99(19):2530-2536.
- [20] Yoshika M, Komiyama Y, Matsumoto H, et al. A case of heparin-induced thrombocytopenia with discrepancy in the results of anti-platelet factor 4/heparin antibodies between latex-particle-enhanced immunoturbidimetric assay and enzyme immunoassay [J]. *Rinsho Byori*, 2014, 62(11):1047-1051.

(收稿日期:2018-10-17)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

## 本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、疾病、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部