

# 氯吡格雷引起纯红细胞再生障碍性贫血 1 例

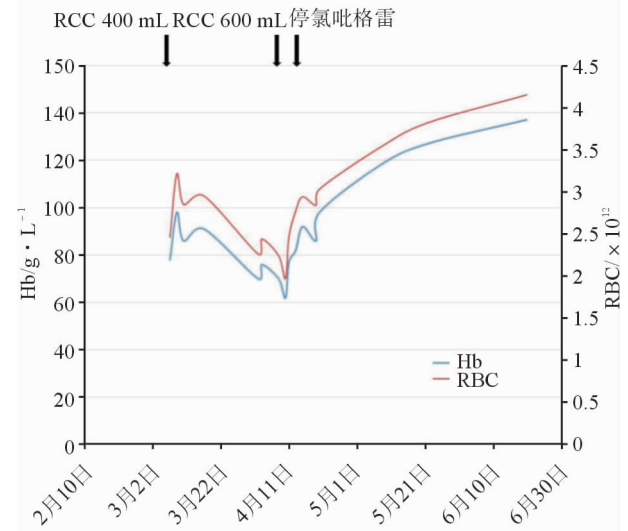
杨雅薇 章伟 秦永文 马丽萍 樊民

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.05.016

## 1 病例简介

患者男性,70 岁,因“反复胸痛 5 年余,胸闷乏力 2 周余”入院,患者 5 年余前有反复胸痛,诊断为冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病),3 个月前介入治疗,置入 EXCEL 支架 3 枚,术后予阿司匹林(100 mg/d)、氯吡格雷(150 mg/d)、美托洛尔、阿托伐他汀、单硝酸异山梨酯等药物治疗,氯吡格雷服用 2 周后减量为 75 mg/d。既往体健,无其他基础疾病及药物服用史。入院 2 周余前患者出现活动后胸闷、乏力。入院查体:心率 90 次/min,律齐,血压 120/80 mmHg,呼吸 18 次/min,神志清,精神尚可,皮肤黏膜苍白,无黄染,无出血点,心界无扩大,各瓣膜听诊区未闻及杂音,双下肢无凹陷性水肿。入院后血常规示:红细胞(RBC) $2.46 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白(Hb)78 g/L,平均红细胞血红蛋白量(MCH)31.7 pg,平均红细胞体积(MCV)91.1 fL,平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)348 g/L,白细胞、血小板等均在正常范围内。贫血原因考虑可能为双联抗血小板治疗引起的上消化道出血,给予维持循环血容量、补充红细胞悬液、保护胃黏膜等治疗后症状缓解,复查血常规示 Hb 98 g/L。之后 Hb 进行性下降,2 周内从 98 g/L 降至 62 g/L(见图 1)。进一步查血清铁 67.78  $\mu\text{mol}/L$ ,总铁结合力 73  $\mu\text{mol}/L$ ,转铁蛋白饱和度 92.8%,铁蛋白 822.58  $\mu\text{g}/L$ ,凝血功能、自身免疫抗体、肿瘤标志物、尿常规等均未见异常,多次查粪隐血、粪转铁蛋白阴性。胸部 CT 示左下肺陈旧灶,双侧胸膜增厚。超声心动图示左房偏大,左室顺应性下降。骨髓细胞学示红系增生重度减低,仅占 2%,有核细胞增生尚活跃,粒系增生活跃,占 75%,以中、晚幼粒细胞及成熟阶段粒细胞

为主,各阶段细胞形态大致正常(见图 2A)。结合病史,考虑可能是氯吡格雷引起的继发性纯红细胞再生障碍性贫血(纯红再障),予补充血容量,停用氯吡格雷,改为替格瑞洛抗血小板聚集,随访 2 个月, Hb 逐渐上升。2 个月后复查骨髓细胞学示大致正常骨髓象(见图 2B、2C)。



注:RBC 为红细胞计数,Hb 为血红蛋白,RCC 为红细胞悬液

图 1 患者血红蛋白、红细胞变化曲线

## 2 讨论

纯红再障是骨髓中红系细胞显著减少或缺如所致的贫血,可分为先天性和获得性。先天性纯红再障病因不明,多见于婴儿,且多于 6 个月内发病。获得性纯红再障可分为原发性及继发性。继发性纯红再障多与胸腺瘤、感染、药物、自身免疫性疾病、急性肾功能衰竭、严重营养缺乏及其他肿瘤有关<sup>[1]</sup>。纯红再障呈正细胞正色素性贫血,网织红细胞计数显著降低,白细胞和血小板计数正常或稍偏低;骨髓象提示有核细胞增生活跃或尚活跃,红系增生显著减低,甚至缺如,粒系和巨核系形态及数量无异常,三系无病态造血;血清铁、总铁结合力及铁蛋白可增加<sup>[2]</sup>。

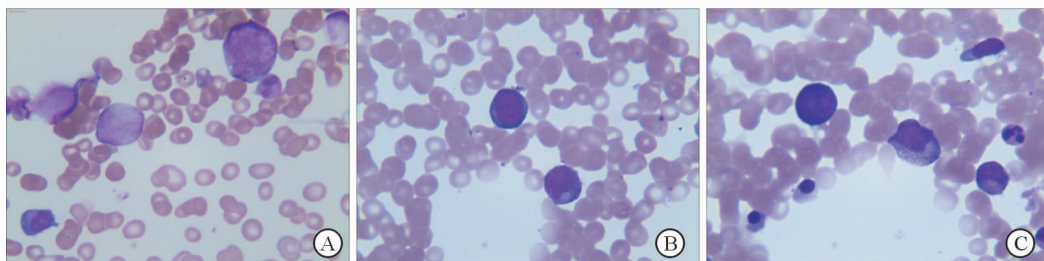
药物引起的纯红再障机制目前尚不明确,可能

作者单位:200080 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院心血管内科(杨雅薇、樊民);200433 上海,第二军医大学附属长海医院心血管内科(章伟、秦永文、马丽萍)

通信作者:樊民,Email: fanmin@medmail. com. cn

与其他因素直接抑制骨髓红细胞 DNA 的合成有关。目前证实大约有 50 种药物可引起纯红再障<sup>[3]</sup>, 如齐多夫定<sup>[4]</sup>、米卡芬净<sup>[5]</sup>、苯妥英<sup>[6]</sup>、咪唑硫嘌呤<sup>[7]</sup>、异烟肼<sup>[8]</sup>、促红细胞生成素<sup>[9]</sup>、苯布芬<sup>[10]</sup>、噻氯匹定<sup>[11]</sup>、氯吡格雷<sup>[12]</sup>等。该患者相关检查结果符合纯红再障的诊断标准, 胸部 CT、自身免疫抗

体、肿瘤标志物等辅助检查结果均无异常, 结合病史, 排除其他原因, 考虑为药物引起的继发性纯红再障, 且患者停用氯吡格雷后 Hb 逐渐恢复, 复查骨髓细胞学结果正常, 提示患者可能是氯吡格雷引起的继发性纯红再障。



注: A 示纯红细胞再生障碍性贫血, 粒系增生活跃, 各阶段细胞形态大致正常, 红系增生重度减低, 未见幼红细胞; B、C 示大致正常骨髓象, 三系增生活跃, 可见早、中、晚幼红细胞

图 2 患者骨髓细胞学检查结果变化

氯吡格雷是二磷酸腺苷(ADP)受体抑制剂, 广泛用于经皮冠状动脉介入术后的抗血小板治疗, 其不良反应涉及血液系统、消化系统、循环系统、皮肤、眼睛、运动系统等, 临床表现复杂多样。国内外已多次报道了氯吡格雷引起的血小板减少症<sup>[13]</sup>、粒细胞缺乏<sup>[14]</sup>以及再生障碍性贫血<sup>[15-16]</sup>等血液系统不良反应。氯吡格雷引起的继发性纯红再障目前报道只有 1 例<sup>[12]</sup>。虽然氯吡格雷引起纯红再障较为罕见且原因不明, 但从 1998 年起, 已陆续报道了另一种抗血小板药物噻氯匹定引起的纯红再障<sup>[17-18]</sup>。氯吡格雷和噻氯匹定都是噻吩吡啶类抗血小板药物, 在引起纯红再障上可能具有相似的机制<sup>[19]</sup>, 目前仍没有足够的证据解释氯吡格雷引起纯红再障的确切机制。

随着氯吡格雷的广泛应用, 其引起的血液系统不良反应也会越来越多, 目前大部分多中心临床试验报道均强调出血为氯吡格雷最主要不良反应, 而忽视其引起的其他血液系统不良反应<sup>[20]</sup>。当服用氯吡格雷出现不明原因贫血时, 除了考虑出血外, 还需警惕药物引起的纯红再障。因此, 使用氯吡格雷后, 定期监测血常规对于治疗安全性具有重要的临床意义。

#### 参 考 文 献

- [1] Djaldeiti M, Blay A, Bergman M, et al. Pure red cell aplasia—a rare disease with multiple causes [J]. *Biomed Pharmacother*, 2003, 57(8):326-332.
- [2] 闫慧霞. 浅析获得性纯红细胞再生障碍性贫血[J]. *中国卫生产业*, 2012, 9(35):183.
- [3] Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N. Diagnosis and management of acquired pure red cell aplasia [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2009, 23(2):249-259.
- [4] Hassan A, Babadoko AA, Mamman AI, et al. Zidovudine induced pure red cell aplasia; a case report [J]. *Niger J Med*, 2009, 18(3):332-333.
- [5] Yoshida-Hiroi M, Koizumi M, Oka R, et al. First case report of acquired pure red cell aplasia associated with micafungin [J]. *Intern Med*, 2011, 50(9):1051-1054.
- [6] Rusia U, Malhotra P, Joshi P. Diphenylhydantoin-induced pure red cell aplasia [J]. *J Indian Med Assoc*, 2006, 104(1):34-36.
- [7] Koduri PR, Vanajakshi S, Anuradha R. Azathioprine-associated pure red cell aplasia in renal transplant recipients; a report of two cases [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(2):329-330.
- [8] Claiborne RA, Dutt AK. Isoniazid-induced pure red cell aplasia [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1985, 131(6):947-949.
- [9] Rossert J, Casadevall N. Diagnosis and treatment of pure red-cell aplasia induced by erythropoiesis stimulating agents [J]. *Nephrol Ther*, 2006, 2(4):283-286.
- [10] Michalevitz R, Baron S, Blum I. Fenbufen induced pure red cell aplasia in rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 1987, 14(6):1174-1176.
- [11] Waguri N, Yamamoto M. Intrahepatic cholestasis and pure red cell aplasia associated with ticlopidine [J]. *Eur J Intern Med*, 2003, 14(3):192-195.
- [12] Li G, Li ZQ, Yang QY, et al. Acquired pure red cell aplasia due to treatment with clopidogrel: first case report [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2014, 38(2):215-217.
- [13] Azarm T, Sohrabi A, Mohajer H, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel: a case report and review of the literature [J]. *J Res Med Sci*, 2011,

- 16(3):353-357.
- [14] McCarthy MW, Kockler DR. Clopidogrel-associated leukopenia[J]. Ann Pharmacother, 2003, 37(2):216-219.
- [15] Meyer B, Staudinger T, Lechner K. Clopidogrel and aplastic anaemia[J]. Lancet, 2001, 357(9266):1446-1447.
- [16] Civriz BS, Ozcan M. Aplastic anemia and clopidogrel/nonfatal aplastic anemia associated with clopidogrel [J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2011, 11(3):276.
- [17] Gaspar Alonso-Vega AG, Alvarez García ML, Monereo AA, et al. Bone marrow aplasia and ticlopidine [J]. Med Clin (Barc), 1997, 108(15):596-597.
- [18] Lee JY, Park EB, Ahn JH, et al. A case of ticlopidine induced acute cholestatic hepatitis and pure red cell aplasia [J]. Korean J Hepatol, 2008, 14(1):102-107.
- [19] 史亦丽. 噻氯吡定和氯吡格雷的药理学特性与临床应用评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2003, 3(1):18-21.
- [20] Almsheerqi ZA, McLachlan CS, Sharef SM. Non-bleeding side effects of clopidogrel: have large multi-center clinical trials underestimated their incidence[J]. Int J Cardiol, 2007, 117(3):415-417.

(收稿:2018-12-10 修回:2019-05-30)

(本文编辑:胡晓静)

**NO NSOMKING**  
THE LIFE WILL BE MORE BEAUTIFUL

不吸烟，生活更美好

