

# 经皮冠状动脉介入术后应用替罗非班诱发重度血小板减少 1 例

张莹 任航 陈中波 韩笑蓉 周珊珊

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.02.016

## 1 病例资料

患者男性,46 岁,因“持续胸骨后疼痛 4 h”入院。患者入院 4 h 前无明显诱因出现胸骨后疼痛,呈钝痛样,范围约手掌大小,放射至后背部,胸痛持续不缓解。既往有吸烟史 30 余年,约 20 支/d;饮酒史 30 余年,约 2 两/d。查体:体温 36.5℃,脉搏 75 次/min,呼吸 18 次/min,血压 151/90 mmHg,余查体无异常。实验室检查:肌钙蛋白 0.17 ng/mL(正常 0~0.05 ng/mL),肌红蛋白 174.00 ng/mL(正常 0~107.00 ng/mL)。心电图示急性广泛前壁心肌梗死。患者于当日经右桡动脉行冠状动脉造影及经皮冠状动脉介入术(PCI)。术前给予阿司匹林 300 mg、替格瑞洛 180 mg 口服。造影示冠状动脉前降支近、中段闭塞,血栓抽吸示血栓负荷重。球囊扩张病变处,植入支架 1 枚,术中共给予普通肝素 9 000 U。术后给予替罗非班 8 mL/h 泵入,低分子肝素 40 mg,2 次/d 皮下注射,阿司匹林 100 mg,1 次/d 口服,替格瑞洛 90 mg,2 次/d 口服。次日上午 8 时患者右手背部肿胀、存在散在出血点,实验室检查示血小板骤降至  $1 \times 10^9/L$ ,凝血常规未见异常。患者入院后血小板短时间内迅速下降,临床观察除采血部位有轻度皮下出血外,余无出血及血栓表现。从患者血小板减少的发生时间、下降速度和程度、临床表现,考虑为应用替罗非班所致,故立即停用替罗非班,为避免出血,同时停用依诺肝素及抗血小板药物,给予甲强龙 40 mg 静脉滴注,输注同型血小板 2 U。后复查血小板呈持续上升趋势,重新加用双联抗血小板药物治疗。出院后随访,患者血小板计数趋于正常。患者住院期间至随访时血小板变化趋势如图 1 所示。

## 2 讨论

血小板的正常值在  $(100 \sim 300) \times 10^9/L$ <sup>[1]</sup>,血小板减少症是指血小板计数  $< 100 \times 10^9/L$  或较基线下降 50%。根据血小板下降的程度,血小板减少可分为轻度( $50 \times 10^9/L \sim 100 \times 10^9/L$ )、中度( $30 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$ )、重度( $20 \times 10^9/L \sim 30 \times 10^9/L$ )和极重度( $< 20 \times 10^9/L$ )<sup>[2]</sup>。临床上 PCI 相关的血小板减少主要包括 3 种:假性血小板减少、主动脉球囊反搏(IABP)所致血小板减少和药物相关血小板减少。

假性血小板减少也称为乙二胺四乙酸(EDTA)依赖性假性血小板减少,是由于 EDTA 促使或诱导血小板聚集、堆积、发生卫星现象所致<sup>[3]</sup>。临床上表现为无出血现象的假性血小板减少,凝血常规无异常。目前主要通过外周血涂片观察有无血小板堆积现象或者通过枸橼酸钠抗凝管复查排除诊断<sup>[2]</sup>。

IABP 相关血小板减少是球囊在充气、放气过程中,使血小板发生机械性破坏而导致的血小板减少,其发生率约占 IABP 患者的 43.0%~57.9%,。通常血小板减少程度较轻, $< 50 \times 10^9/L$  者少见<sup>[4]</sup>。血小板一般在 IABP 后即开始降低,3~4 d 达最低,停止 IABP 后 2~3 d 恢复正常。对于该病的治疗,建议病情平稳后尽快移除 IABP<sup>[3]</sup>。

药物相关血小板减少主要包括肝素诱导的血小板减少(HIT)、糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂(GPI)诱导的血小板减少和噻吩并吡啶类药物相关的血小板减少。

HIT 的发生率在 0.5%~5%,且受研究人群的特征、应用的肝素类型和治疗时间的影响<sup>[3,5]</sup>。HIT 主要包括 I 型和 II 型。HIT I 型为自限性,轻度的血小板减少多发生在开始应用肝素的前 2 d<sup>[6]</sup>,一般没有临床症状,停药后可自行恢复<sup>[7]</sup>。HIT II 型为抗体介导的免疫反应,一般发生在肝素首次应用的

5~14 d,临床表现为血小板下降>基线 50%<sup>[7]</sup>且存在动静脉血栓形成风险<sup>[6]</sup>。HIT II 型有典型发作、快速发作、延迟发作等 3 种不同的时间模式<sup>[3,5]</sup>。

HIT II 型治疗时应立即停用所有肝素<sup>[5,8]</sup>,使用替代药物如阿加曲班或达那肝素钠<sup>[8]</sup>,对于高危患者还需常规排查血栓形成。

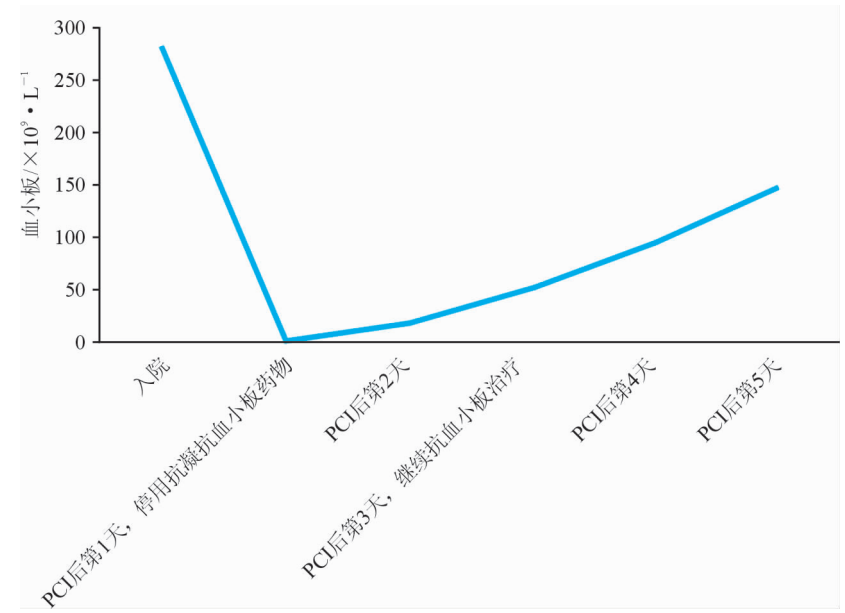


图 1 患者住院期间至随访时血小板的变化趋势

GPI 诱导的血小板减少属于药物诱导的免疫性血小板减少症<sup>[2]</sup>。在关于替罗非班的临床实验中,重度血小板减少发生率在 0.1%~0.5%,极重度血小板减少发生罕见<sup>[9]</sup>。治疗方法包括停用 GPI 类药物、监测血小板计数、视临床表现的轻重应用糖皮质激素或丙种球蛋白,对于极重度血小板减少者应予以血小板输注<sup>[2, 10]</sup>。相关研究发现,替罗非班引起的血小板减少平均在 2.1 d 缓解,最长未超过 1 周<sup>[11]</sup>。

噻吩并吡啶类药物相关的血小板减少表现为血栓性血小板减少性紫癜(TTP),临床可见严重的血小板减少、微血管病理性贫血、肾衰竭和神经系统改变<sup>[3]</sup>。在一项多中心研究中,PCI 术后 TTP 的发生率为 0.02%<sup>[12]</sup>,氯吡格雷相关的血小板减少症更为罕见,发生率为 0.012%,多在用药 2 周内发生,肾功能损害较重而血小板减少较轻,有发生冠状动脉血栓的可能<sup>[4]</sup>。血小板减少在开始用药的数天到 2 周出现,不会因为停药缓解,需要血浆置换进行治疗,治疗后仍需数周血小板才可能会恢复正常<sup>[13]</sup>。

目前围术期应用的抗血小板及抗凝药物均有导致血小板减少的报道,但不同药物诱导的血小板减少治疗原则不同,正确判断导致血小板减少的药物对指导后续治疗至关重要。本例患者血小板下

降急速、显著,根据临床特点暂时不予以考虑 HIT,且患者在血小板恢复正常后采用双联抗血小板药物治疗未再发生血小板减少,故考虑 GPI 诱导的血小板减少可能性大。GPI 诱导的血小板减少发病急,易出现鼻腔、皮肤黏膜、脏器出血,一旦出现重要脏器出血如颅内出血,则预后极差<sup>[14]</sup>。目前在积极推行急诊绿色通道的时候,还应重视实验室检查结果,在应用抗血小板及抗凝药物时监测血常规的变化,密切观察有无出血和血栓倾向,对 HIT 及 GPI 诱导的血小板减少做到早发现、早诊断、早治疗,保证用药的安全。本例患者即为 PCI 术后常规实验室检查发现血小板异常,经积极处理后,血小板减少得到及时纠正,避免了严重事件的发生。

参 考 文 献

[ 1 ] Lee EJ, Lee AI. Thrombocytopenia[J]. Prim Care, 2016, 43(4):543-557.

[ 2 ] Meghrajani V, Sabharwal N, Namana V, et al. A case of hyperacute severe thrombocytopenia occurring less than 24 hours after intravenous tirofiban infusion [J]. Case Rep Hematol, 2018, 2018:4357981.

[ 3 ] Shenoy C, Harjai KJ. Thrombocytopenia following percutaneous coronary intervention [J]. J Interv Cardiol, 2011, 24(1):15-26.

[ 4 ] 汪云鑫, 苏乙花, 吴若霞. 经皮冠状动脉介入术后氯吡格雷相关血小板减少 1 例[J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(12): 1129-1130.

- [5] Prince M, Wenham T. Heparin-induced thrombocytopaenia [J]. Postgrad Med J, 2018, 94(1114):453-457.
- [6] Lovecchio F. Heparin-induced thrombocytopenia [J]. Clin Toxicol (Phila), 2014, 52(6):579-583.
- [7] 刘爱国. 肝素诱导血小板减少症的诊治进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2019, 24 (4):169-172.
- [8] Frazer CA. Heparin-induced thrombocytopenia[J]. J Infus Nurs, 2017, 40(2):98-100.
- [9] Effects of platelet glycoprotein II b/III a blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized efficacy study of tirofiban for outcomes and Restenosis[J]. Circulation, 1997, 96(5):1445-1453.
- [10] Said SM, Hahn J, Schleyer E, et al. Glycoprotein II b/III a inhibitor-induced thrombocytopenia; diagnosis and treatment [J]. Clin Res Cardiol, 2007, 96(2):61-69.
- [11] Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, et al. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting[J]. Circulation, 2004, 109(18):2203-2206.
- [12] Hashemzadeh M, Furukawa M, Goldsberry S, et al. Chemical structures and mode of action of intravenous glycoprotein II b/III a receptor blockers; a review[J]. Exp Clin Cardiol, 2008, 13(4):192-197.
- [13] Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Eur J Haematol, 2018, 101 (4):425-434.
- [14] 张明, 刘德敏, 崔炜. 肝素诱导的血小板减少症治疗的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(9):1219-1223.
- (收稿:2020-04-17 修回:2020-12-09)  
(本文编辑:胡晓静)

~~~~~  
(上接第 115 页)

- [13] Hou Y, Manfra O, Li J, et al. Live cell palm techniques for super resolution imaging of murine cardiac myocytes [J]. Biophys J, 2018, 114(3):549a.
- [14] Taslimi Z, Komaki A, Sarihi A, et al. Effect of acute and chronic restraint stress on electrical activity of prefrontal cortex neurons in the reinstatement of extinguished methamphetamine-induced conditioned place preference: An electrophysiological study [J]. Brain Res Bull, 2019, 146 (14):237-243.
- (收稿:2020-07-25 修回:2020-11-20)  
(本文编辑:丁媛媛)