· 病例报告 ·

替罗非班致高龄心肌梗死患者极重度血小板减少症一例

张筱璇[1],金海蓉[2],王琳[3],戈程[3],潘谢添[3],李佳月[3*]

([1] 中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科,北京 100853;[2] 中国人民解放军第三〇五医院药局,北京 100017;[3] 中国人民解放军总医院第六医学中心心血管病医学部,北京 100081)

【关键词】 替罗非班;高龄;心肌梗死;血小板减少

【中图分类号】 R542.2 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.03.045

1 临床资料

患者女性,80 岁,主因“发作性胸痛 19 个月,加重 5 d”于 2023 年 11 月 10 日入院。2022 年 4 月患者无明显诱因反复胸痛发作,于外院行冠脉造影检查提示前降支重度狭窄,植入支架 1 枚,术后规律药物治疗。2022 年 11 月、2023 年 5 月及 8 月再发症状,冠脉造影检查均提示支架内再狭窄,分别行球囊扩张术及支架植入术。5 d 前,患者睡眠中再发胸痛,转至本院急诊,以“急性非 ST 段抬高型心肌梗死”收入心血管内科监护室。既往高血压、糖尿病病史 10 余年,否认食物药物过敏史。

入院后立即给予阿司匹林、氯吡格雷联合替罗非班[0.1 μg/(kg·min)静脉泵入]抗栓等治疗。第 2 日行冠脉造影检查(术中静推肝素 20 mg),提示前降支近中段支架内闭塞,血流 TIMI 0 级;回旋支近中段弥漫性狭窄 50%,血流 TIMI 3 级;右冠中段局限性狭窄 70%,血流 TIMI 3 级。术中行主动脉内球囊反搏泵(intra-aortic balloon pump,IABP)植入,术后继续给予三联强化抗栓治疗。第 4 日患者病情较前缓解,停用替罗非班(共应用 66 h),股动脉出现 6 cm×8 cm 血肿,超声提示未见假性动脉瘤及动静脉瘘。第 5 日血小板计数由入院时 277×10^9/L 下降至 32×10^9/L,D-二聚体>20 μg/ml(表 1);下肢静脉超声示:双侧胫后静脉、小腿肌肉静脉血栓形成可能性大。第 6 日血小板计数进一步下降至 28×10^9/L,血液科会诊后予以皮下注射重组人血小板生成素 15 000 U/d,输注血小板 1 U。第 8 日血小板计数恢复至 114×10^9/L,停用血小板生成素。第 9 日行冠脉造影及前降支球囊扩张术(术中静推肝素 20 mg),扩张效果不佳,远端血流 TIMI 1 级。第 11 日患者病情平稳,拔除 IABP。当天夜间患者诉胸前区剧烈疼痛,心电图示 V1~V3 导联 ST 段稍抬高,V4~V6 导联 ST 段压低,予扩冠、利尿、镇静处理后缓解。第 12 日患者反复诉胸前区疼痛,家属坚持药物保守治疗,再次加用替罗非班 0.07 μg/(kg·min)静脉泵入。第 13 日血小板计数降至 1×10^9/L,患者间断咯血 3 次,总量约 8 ml,肩背部、臀部、双侧上臂及大腿背侧可见散在瘀斑。肝素诱导的血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia,HIT)相关 IgG 抗体为阴性,考虑为替罗非班诱导的血小板减少症(tirofiban induced thrombocytopenia,TIT)。立即停用替罗非班(共应用 26 h)、阿司匹林、氯吡格雷,输注血小板 1 U、新鲜冰冻血浆 2 U,皮下注射垂体后叶素 3 U、雾化吸入 6 U,静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg/d、人免疫球蛋白 10 g/d。第 15 日血小板计数恢复至 52×10^9/L。第 16 日凌晨 1:47 患者突发意识丧失,心电监护示室性逸搏心律,经抢救无效后临床死亡。

表 1 入院后血常规及凝血主要参数情况

Table 1 Major parameters of routine blood test and coagulation after admission

Time point	PLT(×10⁹/L)	RBC(×10¹²/L)	Hb(g/L)	WBC(×10⁹/L)	INR	D-dimer(μg/ml)
Day 1	277	2.92	89	14.00	1.15	2.80
Day 2	300	3.18	96	20.47	-	-
Day 5	32	3.03	92	14.19	1.09	>20
Day 6	28	3.00	91	14.94	1.09	>20
Day 7	57	2.48	77	9.92	1.03	13.50
Day 8	114	2.27	71	11.67	1.03	9.90
Day 9	112	2.48	83	10.51	1.03	7.99
Day 10	125	2.46	73	11.25	1.03	8.61
Day 11	133	2.41	74	8.22	1.05	7.87
Day 12	159	2.95	90	9.32	1.01	-
Day 13	1	2.30	73	5.77	1.02	8.07
Day 14	9	2.31	71	8.52	1.00	8.50
Day 15	52	2.63	82	6.67	1.03	11.71

PLT: platelet; RBC: red blood cell; Hb: hemoglobin; WBC: white blood cell; INR: international normalized ratio. -: no detection.

收稿日期:2024-05-20;接受日期:2024-07-31

通信作者:李佳月,E-mail:lijiayue301@hotmail.com

2 讨 论

重度TIT发生率为0.2%~0.5%[1,2]。其机制尚未完全阐明,目前被认为属于一种药物介导的免疫性血小板减少症。替罗非班与血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体结合后,致其构象发生改变,从而形成新的抗原决定簇,被自发形成或与血液中原有的抗体结合引发免疫反应导致血小板被破坏清除,或被肝脾识别摄取从而导致循环中血小板数量减少[1,3]。

TIT的诊断是一个排除性诊断过程。患者既往无血小板减少病史,入院血小板计数正常,应重点排查治疗相关因素。研究表明,IABP置入后由于气囊收缩和舒张产生的机械性作用对血小板的破坏以及血小板活化后的消耗性破坏等原因均可能引起血小板减少,血小板2~3 d降至最低水平,大部分为轻度减少,在置入后5~7 d或拔除IABP后1~2 d逐渐回升至正常水平[4]。患者血小板下降程度重,且第2次血小板减少发生在拔除IABP后,故不考虑其为主要原因。此外,患者第1次造影后出现的股动脉血肿及深静脉血栓形成,均可造成血小板消耗,但不足以导致血小板急剧大量减少,故亦不考虑为主要原因。患者治疗过程中应用多种抗栓药物,均可能引起血小板减少,应重点鉴别。患者既往长期服用阿司匹林和氯吡格雷未发生不良事件,且在首次发生血小板减少后仍继续应用此两种药物,血小板逐步恢复正常,可排除与此两种药物的相关性。HIT分为Ⅰ型和Ⅱ型,Ⅰ型HIT为非免疫反应,多发生于肝素使用后1~2 d,血小板表现为轻微下降,一般不低于100×10^9/L且不引起血栓或出血事件;Ⅱ型HIT为免疫反应,多发生于初次接触肝素后的5~10 d,血小板计数显著降低且可能伴有血栓形成及栓塞并发症[5]。患者血小板计数降至32×10^9/L发生在首次应用肝素3 d后,血栓弹力图提示无肝素残留,考虑其时间和严重程度,基本可排除Ⅰ型HIT,但应考虑Ⅱ型HIT。该患者HIT的4T′s评分为5分,存在中度临床可能,但HIT相关IgG抗体为阴性,故可排除。除外以上因素后,最终判断为极重度TIT。应用诺氏(Naranjo)药品不良反应评估量表分析其相关性,评分为8分,判定替罗非班与血小板减少很可能有关。

替罗非班半衰期较短,停药后会被迅速清除,2~4 h后血小板功能即可恢复至基础值的89%[6]。因此一旦高度怀疑为TIT,首先应立即停用替罗非班,大部分病例停药后血小板可自行恢复,平均恢复时间为2.1 d(1~6 d)[3,7]。是否停用其他抗栓药物应综合患者血小板减少程度、出血风险以及原发病的血栓风险决策,极重度TIT应立即停用所有抗栓药物,持续监测血小板计数恢复及有无严重出血情况以决定恢复其他抗栓药物的时机[2]。由于输注血小板可能增加心血管事件风险,因此仅当血小板计数<10×10^9/L或合并严重出血时输注血小板[8]。根据TIT的免疫机制,如停药后血小板持续不恢复可考虑应用免疫球蛋白和糖皮质激素治疗,但尚缺乏充足的证据[3]。有研究表明,激素或免疫球蛋白治疗并未缩短患者血小板恢复时间,亦未改善预后[9]。患者第2次发生极重度TIT,为避免严重出血,及时停用所有抗血小板药物,并采取了输注血小板、免疫球蛋白和激素等多重治疗手段,血小板计数已有所回升,但由于基础病情危重最终导致死亡。

综上,对于临床应用替罗非班的患者,应在用药前、用药后6 h内及治疗期间每天严密监测血小板计数。一旦发现血小板减少应立即分析原因,特别是应与其他抗栓药物的影响进行鉴别。若高度怀疑为替罗非班所致血小板减少症,应立即停药并结合患者个体化情况采取相应措施,每日监测血小板计数直至痊愈。

【参考文献】

[1] Wang J, Zou D. Tirofiban-induced thrombocytopenia[J]. Ann Med, 2023, 55(1): 2233425. DOI: 10.1080/07853890.2023.2233425.

[2] 刘晓辉, 陶翠华. 替罗非班致重度血小板减少症的诊疗策略及病例分析[J]. 中国输血杂志, 2023, 36(7): 614-618. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2023.07.014.

[3] 邱景伟, 卢彪, 李静梅, 等. 替罗非班诱导血小板减少症临床分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(1): 105-109. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2019.01.27.

[4] 李枚娟, 杨亚莉, 黄卫斌. 主动脉球囊反搏引起血小板减少的机制研究[J]. 中外医学研究, 2019, 17(33): 182-183. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2019.33.076.

[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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.06.003.

[6] 刘博, 邹阳春, 冯翠萍, 等. 替罗非班诱导血小板减少症一例[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(9): 697-698. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.09.162.

[7] 刘晓丽, 彭萍安, 程宇婧. 血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗的中国专家共识(2016)[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(12): 923-932. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2016.12.001.

[8] 赵兴洲, 崔红根. 药物诱导免疫性血小板减少症分型及替罗非班诱导血小板减少症的诊治研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(33): 102-106. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.33.025.

[9] 马慧慧, 桑海强, 李云鹏, 等. 急性冠状动脉综合征患者PCI围术期肝素或替罗非班诱导血小板减少症的临床观察及干预分析[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(4): 340-345. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2021.04.010.

(编辑: 郑真真)