



(OSID 码)

· 病例报告 ·

急性缺血性脑卒中患者应用替罗非班致血小板减少一例报道

任翠玲, 富奇志, 石见

【摘要】 替罗非班是一种可逆性非肽类血小板糖蛋白 (GP) II b/III a 受体拮抗剂, 因具有 $t_{1/2}$ 短、起效快、过程可逆且安全性高等优势而广泛用于抑制血小板形成。既往研究表明, 替罗非班治疗急性缺血性脑卒中安全、有效, 而本文报道了 1 例应用替罗非班 1 h 后出现极重度血小板减少的急性缺血性脑卒中患者, 旨在提高临床医生对替罗非班所致血小板减少的认识。

【关键词】 卒中; 脑缺血; 替罗非班; 血小板减少; 病例报告

【中图分类号】 R 743 R 558.2 【文献标识码】 D DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.12.022

任翠玲, 富奇志, 石见. 急性缺血性脑卒中患者应用替罗非班致血小板减少一例报道 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (12): 114-116. [www.syxf.net]

REN C L, FU Q Z, SHI J. Thrombocytopenia caused by tirofiban in a patient with acute ischemic stroke [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (12): 114-116.

Thrombocytopenia Caused by Tirofiban in a Patient with Acute Ischemic Stroke REN Cuiling, FU Qizhi, SHI Jian
The First Affiliated Hospital & College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Corresponding author: FU Qizhi, E-mail: fuqizhi33@sina.com

【Abstract】 Tirofiban, as one kind of reversible and non-peptide platelet GP II b/III a receptor antagonists, is widely used to inhibit the platelet formation due to its short $t_{1/2}$, rapid onset, reversible process and high safety. Previous studies have shown that, tirofiban is safe and effective in the treatment of acute ischemic stroke, however this paper reported an acute ischemic stroke patient with severe thrombocytopenia caused by tirofiban, in order to improve the understanding of thrombocytopenia caused by tirofiban on clinic.

【Key words】 Stroke; Brain ischemia; Tirofiban; Thrombocytopenia; Case report

替罗非班是一种可逆性非肽类血小板糖蛋白 (GP) II b/III a 受体拮抗剂, 具有 $t_{1/2}$ 短、临床疗效确切、安全性高等优势, 常用于治疗急性冠脉综合征 (ACS) 及行经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 患者。既往有文献报道, ACS 及行 PCI 患者使用替罗非班后可致血小板减少^[1], 但有关急性缺血性脑卒中患者使用替罗非班后导致血小板减少的报道较少见。本文报道了 1 例应用替罗非班 1 h 后出现极重度血小板减少的急性缺血性脑卒中患者, 旨在提高临床医生对替罗非班所致血小板减少的认识。

1 病例简介

患者, 男, 56 岁, 主因“腰部困痛 30 年, 加重伴右臀部困痛 3 周”而于 2019-03-11 入住河南科技大学第一附属医院疼痛科。患者既往有高血压病史 25 年, 最高血压 170/110 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 平素口服美托洛尔, 血压控制尚可; 既往有吸烟史 25 年。入院查体: 心肺听诊未见明显异常, 腹软, 无压痛、反跳痛, 腰椎生理曲度变浅, 腰部右

侧椎旁肌张力增高, 局部压痛, L₄、L₅ 右侧椎旁压痛, 右臀部局部压痛并向右下肢放射, 双腿直腿抬高试验及“4”字试验均为 (-), 神经系统查体未见明显阳性体征。实验室检查结果: 白细胞计数为 $10.40 \times 10^9/L$ [参考范围: $(3.50 \sim 9.50) \times 10^9/L$], 红细胞计数为 $4.48 \times 10^{12}/L$ [参考范围: $(4.00 \sim 5.50) \times 10^{12}/L$], 血小板计数为 $208 \times 10^9/L$ [参考范围: $(125 \sim 350) \times 10^9/L$]。入院诊断: 腰椎间盘突出急性发作, 高血压 3 级 (很高危)。患者入院后给予塞来昔布及中药熏蒸等治疗, 治疗后第 3 天 11:30 患者接电话时出现舌僵, 17:00 患者家属发现其口角歪斜, 立即进行神经系统查体: 左侧中枢性面瘫, 构音不清, 双侧病理征 (-), 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分 2 分; 颅脑磁共振检查结果: 颅内血管未见明显异常, 扩散加权成像 (DWI) 序列未见高亮信号。根据患者临床症状及体征考虑急性脑梗死可能性较大, 遂转入神经内科继续治疗。与患者家属沟通后于 20:28 给予患者替罗非班 8 ml 静脉注射, 治疗 3 min 后患者突发大汗淋漓、胸闷、全身皮肤发红、寒战, 立即停用替罗非班并行心电图检查, 示窦性心律, 生命体征: 体温 36.4 °C, 心率 78 次/min, 呼吸频率 20 次/min, 血压 145/100 mm Hg。

471003 河南省洛阳市, 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院

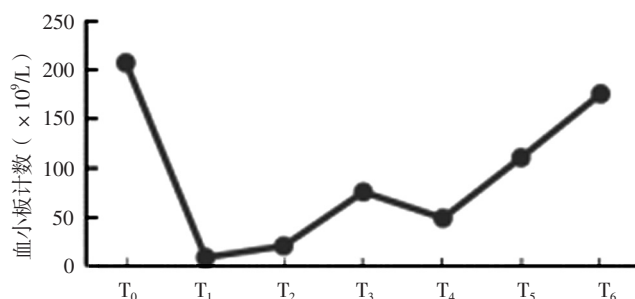
通信作者: 富奇志, E-mail: fuqizhi33@sina.com

给予患者苯海拉明 20 mg 肌肉注射及地塞米松 10 mg 静脉注射, 上述症状持续约 10 min 后完全缓解; 当天 21:50 (即停用替罗非班后 1 h) 复查血常规: 白细胞计数为 $13.95 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数为 $12.85 \times 10^9/L$, 红细胞计数为 $4.03 \times 10^{12}/L$, 血小板计数为 $9 \times 10^9/L$; 心肌酶、凝血功能检查未见明显异常; 停用替罗非班后第 1 天 00:20 复查血小板计数为 $21 \times 10^9/L$, 15:31 为 $55 \times 10^9/L$; 停用替罗非班后第 4 天复查血小板计数为 $76 \times 10^9/L$; 停用替罗非班后第 5 天复查血小板计数为 $49 \times 10^9/L$, 复查颅脑磁共振结果: 右侧丘脑急性期梗死; 停用替罗非班后第 6 天复查血小板计数为 $111 \times 10^9/L$; 停用替罗非班后第 8 天复查血小板计数为 $176 \times 10^9/L$, 患者血小板计数变化见图 1; 停用替罗非班后第 9 天给予患者阿司匹林及氯吡格雷治疗后未再出现血小板计数减少, 经治疗患者症状好转出院, 出院时 NIHSS 评分为 0 分。

2 讨论

替罗非班属于血小板 GP II b/III a 抑制剂, 可通过阻止纤维蛋白原与血小板表面 GP II b/III a 受体结合而抑制血小板聚集, 甚至溶解新鲜血栓。目前, 临床常用的血小板 GP II b/III a 抑制剂包括替罗非班、阿昔单抗及依替巴肽, 其中替罗非班具有高效、高选择性、临床疗效确切、安全等优势^[2], 但其可能导致血小板减少。既往研究报道, 使用替罗非班治疗者血小板减少发生率为 0.4%~5.6%^[1, 3-4], 但替罗非班所致血小板减少的具体机制尚未明确, 可能的机制如下: 正常情况下机体血清中存在药物依赖性抗体, 但其含量少、活性低, 故不会导致血小板减少, 而替罗非班与血小板 GP II b/III a 受体结合会诱导血小板表面 GP II b/III a 受体构象改变, 进而形成新的抗原决定簇并增加对已存在的药物依赖性抗体的亲和力, 并促使药物依赖性抗体与新的抗原决定簇相结合, 从而加速血小板的破坏及清除^[5]; 此外, 替罗非班所致血小板减少还可能与外周血液中血小板在肝脾中转移与再分布有关: 替罗非班与血小板 GP II b/III a 受体结合后受体空间构象改变, 被肝脾识别并摄取, 进而导致血液循环中血小板数量减少^[1, 6-7]。

既往研究表明, 血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂使用史、吸烟史、血清乳酸脱氢酶水平降低、左心室射血分数降低、冠状动脉造影检查史、年龄 ≥ 65 岁、白细胞计数 $\geq 12 \times 10^9/L$ 、



注: T₀ 为入院时, T₁ 为停用替罗非班后 1 h, T₂ 为停用替罗非班后第 1 天, T₃ 为停用替罗非班后第 4 天, T₄ 为停用替罗非班后第 5 天, T₅ 为停用替罗非班后第 6 天, T₆ 为停用替罗非班后第 8 天

图 1 患者血小板计数变化

Figure 1 Changes of platelet counts of the patient

糖尿病、充血性心力衰竭、慢性肾脏病、低体质指数、基线血小板计数低 ($<180 \times 10^9/L$) 均是替罗非班所致血小板减少的危险因素^[8-11]。多项随机对照试验 (RCT) 证实, 替罗非班治疗急性缺血性脑卒中安全、有效^[12-14] (见表 1), 而关于急性缺血性脑卒中患者使用替罗非班后出现血小板减少的研究报道较少见, 因此应认真分析使用替罗非班的急性缺血性脑卒中患者血小板减少原因。笔者回顾本例患者发现其有长期吸烟史, 但无血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂使用史, 也未使用可引起血小板减少的其他药物 (如肝素、奎尼丁、奎宁、利福平、万古霉素等)^[15]; 此外, 本例患者外周血涂片检查未见血小板聚集及中性粒细胞卫星现象, 故可排除假性血小板减少^[9, 16], 因此推测本例患者血小板减少是由替罗非班所致。

血小板减少的主要临床表现为牙龈、鼻黏膜出血, 穿刺点及皮肤淤血淤斑, 黑便、直肠出血及少量阴道出血, 寒战、发热等, 并可伴有肺泡出血、血红蛋白减少等, 但部分患者发生血小板减少时可无明显临床表现^[17]。替罗非班所致血小板减少一般发生于替罗非班治疗后 24 h 内, 但也可发生于替罗非班治疗后 10 d 及以上^[1, 18]。本例患者采用替罗非班治疗后 1 h 出现血小板减少, 主要临床表现为寒战。血小板减少的主要处理原则如下: 首先排除其他药物导致血小板减少及假性血小板减少的可能, 之后如血小板计数介于

表 1 替罗非班在急性缺血性脑卒中患者中应用效果的 RCT
Table 1 RCTs about application effect of tirofiban in patients with acute ischemic stroke

第一作者	发表时间 (年)	研究类型	研究对象	例数	干预措施		结论
					试验组	对照组	
TORGANO ^[12]	2010	随机对照试验	发病 6 h 内 NIHSS 评分为 5~25 分的急性脑梗死患者	150	替罗非班	阿司匹林	替罗非班和阿司匹林在急性缺血性脑卒中发病的最初几个小时内应用是安全的
SIEBLER ^[13]	2011	随机对照试验	发病 3~22 h 内 NIHSS 评分为 4~18 分的急性缺血性脑卒中患者	260	替罗非班	安慰剂	替罗非班用于急性中度缺血性脑卒中患者可能是安全的
LIU ^[14]	2019	随机对照试验	应用阿替普酶静脉溶栓的急性缺血性脑卒中患者	240	A 组: 阿替普酶治疗后 2 h 使用替罗非班; B 组: 阿替普酶治疗后 2~12 h 使用替罗非班; C 组: 阿替普酶治疗后 12~24 h 使用替罗非班	接受标准治疗	替罗非班联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中有效、安全

注: NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表

($50\sim 100$) $\times 10^9/L$ 则需每 2 h 监测 1 次血小板计数, 血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 的患者应立即停用替罗非班及肝素, 血小板计数 $<20 \times 10^9/L$ 或发生出血的患者应立即停用阿司匹林及氯吡格雷^[8]。血小板减少治疗措施如下: 针对轻中度血小板减少患者, 可仅停用替罗非班并进行密切观察; 针对重度血小板减少和/或发生出血患者则应给予类固醇治疗及静脉滴注血小板, 但静脉滴注血小板可能增加支架内血栓形成及再梗死发生风险, 因此临床上仅建议有活动性出血及血小板计数 $<10 \times 10^9/L$ 的血小板减少患者静脉滴注血小板^[18-19]; 针对替罗非班所致血小板减少和/或合并出血患者, 停药后如血小板计数一直未升高或升高缓慢则可静脉滴注免疫球蛋白 (400 mg/kg)^[4, 18]。

尽管替罗非班所致血小板减少发生率较低, 但该类患者出血风险极高, 严重时甚至会危及患者生命安全, 因此应引起临床医师重视。急性缺血性脑卒中患者使用替罗非班前应充分评估血小板减少的危险因素、出血风险; 此外, 还应加强健康教育, 指导患者识别早期出血症状, 如牙龈出血、黑便及皮肤淤血淤斑等, 且一旦发现应立即告知医师; 再者, 采用替罗非班治疗的患者出现过敏反应时应警惕替罗非班所致血小板减少的可能, 应及时检查血小板计数以确保临床用药安全。

参考文献

- [1] MERLINI A, 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. DOI: 10.1161/01.CIR.0000127867.41621.85.
- [2] SAID S M, HAHN J, SCHLEYER E, et al. Glycoprotein II b/III a inhibitor-induced thrombocytopenia [J]. *Chin Res Cardiol*, 2007, 96 (2): 61-69. DOI: 10.1007/s00392-006-0459-7.
- [3] MULOT A, MOULIN F, FOHLEN-WALTER A, et al. Practical approach to the diagnosis and management of thrombocytopenia associated with tirofiban treatment [J]. *Am J Hematol*, 2004, 77 (1): 67-71. DOI: 10.1002/ajh.20149.
- [4] SAKELLARIOU D, PASTROMAS S, KOULOURIS S, et al. First report of tirofiban-induced anemia (found in combination with severe thrombocytopenia) [J]. *Tex Heart Inst J*, 2009, 36 (1): 55-57.
- [5] ELCIOGLU O C, OZKOK A, AKPINAR T S, et al. Severe thrombocytopenia and alveolar hemorrhage represent two types of bleeding tendency during tirofiban treatment: case report and literature review [J]. *Int J Hematol*, 2012, 96 (3): 370-375. DOI: 10.1007/s12185-012-1133-7.
- [6] DUNKLEY S, EVANS S, GAUDRY L, et al. Two distinct subgroups of tirofiban-induced thrombocytopenia exist due to drug dependent antibodies that cause platelet activation and increased ischaemic events [J]. *Platelets*, 2005, 16 (8): 462-468. DOI: 10.1080/09537100500140141.
- [7] ASTER R H. Immune thrombocytopenia caused by glycoprotein II b/III a inhibitors [J]. *Chest*, 2005, 127 (2 Suppl): 53S-59S. DOI: 10.1378/chest.127.2_suppl.53S.
- [8] SAID S M, 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. DOI: 10.1007/s00392-006-0459-7.
- [9] PATEL S, PATEL M, DIN I, et al. Profound thrombocytopenia associated with tirofiban: case report and review of literature [J]. *Angiology*, 2005, 56 (3): 351-355. DOI: 10.1177/000331970505600319.
- [10] MCCLURE M W, BERKOWITZ S D, SPARAPANI R, et al. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST-elevation acute coronary syndrome. The platelet glycoprotein II b/III a in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial experience [J]. *Circulation*, 1999, 99 (22): 2892-2900. DOI: 10.1161/01.cir.99.22.2892.
- [11] YI Y H, YIN W J, GU Z C, et al. A simple clinical pre-procedure risk model for predicting thrombocytopenia associated with periprocedural use of tirofiban in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1456. DOI: 10.3389/fphar.2018.01456.
- [12] TORGANO G, ZECCA B, MONZANI V, et al. Effect of intravenous tirofiban and aspirin in reducing short-term and long-term neurologic deficit in patients with ischemic stroke: a double-blind randomized trial [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29 (3): 275-281. DOI: 10.1159/000275503.
- [13] SIEBLER M, HENNERICI M G, SCHNEIDER D, et al. Safety of Tirofiban in acute Ischemic Stroke [J]. *Stroke*, 2011, 42 (9): 2388-2392. DOI: 10.1161/strokeaha.110.599662.
- [14] LIU J, SHI Q, SUN Y, et al. Efficacy of tirofiban administered at different time points after intravenous thrombolytic therapy with alteplase in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28 (4): 1126-1132. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.044.
- [15] GEORGE J N, ASTER R H. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009: 153-158. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.153.
- [16] SANE D C, DAMARAJU L V, TOPOLE J, et al. Occurrence and clinical significance of pseudothrombocytopenia during abciximab therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36 (1): 75-83. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00688-4.
- [17] 范小飞, 张春燕. 52 例替罗非班致血小板减少症的文献分析 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18 (2): 259-260, 263. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2018.02.036.
- [18] VELIBEY Y, GOLCUK Y, EKMEKCI A, et al. Tirofiban-induced acute profound thrombocytopenia: what is the optimal approach to treatment? [J]. *Platelets*, 2015, 26 (2): 197-198. DOI: 10.3109/09537104.2013.787406.
- [19] HAMM C W, BASSAND J P, AGEWALL S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32 (23): 2999-3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr236.

(收稿日期: 2019-08-10; 修回日期: 2019-12-04)

(本文编辑: 谢武英)