

本文引用: 陈智勇, 闫小响. 替罗非班引起的血小板减少症相关分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(7): 633-639.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.07.013.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-07-0633-07

· 文献综述 ·

替罗非班引起的血小板减少症相关分析

陈智勇, 闫小响

(上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏内科, 上海市 200025)

[关键词] 替罗非班; 经皮冠状动脉介入治疗; 血小板减少症

[摘要] 抗血小板药物的应用是冠心病治疗的重要一环。替罗非班是一种血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂, 可抑制血小板的活化, 已广泛应用于急性冠状动脉综合征和经皮冠状动脉介入治疗中, 以预防血栓形成和减少缺血事件的发生。临床实践中, 血小板减少是血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂常见的不良反应, 尽管大多数不危及生命, 但也会导致肺泡出血等严重并发症。文章就 1 例经皮冠状动脉介入治疗术中应用替罗非班后出现血小板减少的病例为引, 就替罗非班导致的 PCI 围手术期血小板减少诊断、鉴别、治疗及预后作一综述。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Analysis of tirofiban-induced thrombocytopenia after percutaneous coronary intervention

CHEN Zhiyong, YAN Xiaoxiang

(Department of Cardiovascular Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

[KEY WORDS] tirofiban; percutaneous coronary intervention; thrombocytopenia

[ABSTRACT] Antiplatelet medications play an important role in the therapeutic strategies of coronary atherosclerotic heart disease. Tirofiban, a kind of thrombocyte glycoprotein II b/III a inhibitor, is extensively used in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention to inhibit thrombocyte activation, prevent thrombosis and reduce the ischemic complications. Thrombocytopenia is well-known as common complication of glycoprotein II b/III a inhibitor. Most of time, tirofiban-induced thrombocytopenia is harmless to the patients' life, but sometimes it occurs to severe complications such as diffused alveolar hemorrhage. This article presents a tirofiban-induced thrombocytopenia case which is developed after percutaneous coronary intervention, and then reviews the diagnosis and treatment of tirofiban-induced thrombocytopenia and summarizes the differential diagnosis from other medications.

我国心血管病负担沉重, 据最新报告, 心血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位^[1], 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的患病率和死亡率在其中占有重要比例。血小板活化和血栓形成在冠心病尤其是急性冠状动脉综合征中起到重要作用, 因此, 抗血小板治疗在经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)中具有不可替代的关键作用^[2], 接受 PCI 治疗的患者术后继续长时间双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)对减少缺血风险具有相当的临床获益价值^[3]。

血小板糖蛋白(glycoprotein, GP) II b/III a 受体是血小板活化聚集通路中的重要膜受体。替罗非班是其特异性抑制剂, 已被证实可有效减少冠状动脉缺血事件^[4]和血栓风险^[5], 现已得到国内外各大指南的一致推荐, 尤其在急性冠状动脉综合征的 PCI 治疗已得到广泛应用。通常术中经桡动脉给药或静脉持续滴注, 具体剂量国内欧美指南的建议目前仍有争议^[6]。然而, 替罗非班作为抗血小板药物, 血小板减少和出血等是其常见的不良反应, 虽大多数不危及生命, 但少数严重者甚至并发弥漫性肺泡性出血等危及生命。随着替罗非班临床应用的

[收稿日期] 2021-11-18

[修回日期] 2022-01-22

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81922007)

[作者简介] 陈智勇, 博士研究生, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail: sword-art@sjtu.edu.cn。通信作者闫小响, 博士, 教授, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为急性心肌梗死临床和基础转化研究, E-mail: cardexyanxx@hotmail.com。

逐渐增多,越来越多的病例出现血小板减少被报道,严重的血小板减少($<10 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)也偶见被报道,因此,合理应用替罗非班、及时识别并避免其不良反应具有重要意义。在此,本文报道1例PCI术中应用替罗非班后出现血小板减少的病例,并以此为引,综合分析替罗非班的药理机制、不良反应和应对策略。

1 病例介绍

患者,男性,77岁,因体检中冠状动脉计算机断层扫描血管造影(computed tomography angiography, CTA)提示前降支中段管腔重度狭窄于2021年3月20日入院,在予以足量阿司匹林和替格瑞洛口服后,拟于2021年3月22日行冠状动脉造影,术前完善检验、检查,手术当日血小板计数为 $185 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,术中见左前降支(left anterior descending artery, LAD)近中段70%~85%狭窄,血管内超声(intravenous ultrasound, IVUS)示最重狭窄83%,残余管腔面积 1.55 m^2 ,球囊扩张后由远至近串联植入两根Resolute Integrity支架,规格分别为直径2.5 mm、长度30 mm和直径2.75 mm、长度30 mm;见回旋支(left circumflex artery, LCX)近端狭窄77%,残余管腔面积 2.96 mm^2 ,球囊扩张后植入一根Resolute Integrity支架,规格为直径3.5 mm、长度26 mm,右冠状动脉(right coronary artery, RCA)未见异常,术后复查未见夹层,血流TIMI 3级。PCI术中应用肝素钠3000+6000 U,替罗非班氯化钠注射液(欣维宁)20 mL冠状动脉内给药,6 mL/h输液泵泵入持续24 h。2021年3月23日术后第1天,患者出现双下肢新发出血点,伴口腔鼻腔黏膜出血,复查血常规血小板计数 $5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ [参考值为 $(100 \sim 300) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$],平均血小板体积12.7 fL(参考值为9~13 fL),涂片未见血小板聚集,考虑肝素或替罗非班诱导血小板减少不能排除,予血小板1单位输注,调整替格瑞洛为氯吡格雷75 mg qd。2021年3月24日术后第2天,患者皮肤黏膜出血症状好转,复查血常规血小板计数 $40 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血小板平均体积10.8 fL。术后第3天复查血小板为 $69 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,第4天复查血小板 $82 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。患者血小板逐渐恢复后顺利出院。

2 替罗非班的药理机制

2.1 GP IIb/IIIa受体

众所周知,血小板是骨髓中成熟的巨核细胞胞

浆解脱落下来的小块胞质,在机体的生理性止血和病理性血栓中起重要作用。血小板具有高度的反应性,在血管受到刺激的情况下,分泌血管性假血友病因子(von willebrand factor, vWF)、纤维蛋白原、连接蛋白等凝血因子、血管活性物质以及生长因子,配体与血小板表面诸多的受体GP蛋白结合诱导止血凝血反应^[7]。其中GP IIb/IIIa受体可作为多种配体的活化依赖性黏附受体,包括纤维蛋白原、vWF和凝血酶原,最特异性的是作为血小板膜上的纤维蛋白原受体,血小板活化后GP IIb/IIIa受体便可与vWF和纤维蛋白原结合,诱导血小板聚集,形成交联血小板,故GP IIb/IIIa受体可作为血小板最具特异性的抗血栓治疗靶点^[8]。目前,以GP IIb/IIIa受体为靶点而开发的拮抗剂有阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班,以对抗血小板的聚集^[9]。此外,冠心病PCI治疗的成功与否与血栓形成密切相关,抗血小板聚集是其重要的部分,血小板的活化程度偏高被认为与主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生相关^[10],因此,GP IIb/IIIa受体拮抗剂的问世对改善PCI术的预后有极大意义。

2.2 替罗非班

替罗非班是N-(正丁基磺酰基)-O-[4-(4-哌啶基)丁基]-L-酪氨酸盐合物,相比同家族其他药物,其拥有更快的开关速率,半衰期仅11 s,可逆竞争性地与GP IIb/IIIa受体结合^[11]。市面上商品化的药剂通常为盐酸替罗非班氯化钠注射液,与阿司匹林、肝素钠等药物联合,已广泛应用于急性冠状动脉综合征和冠状动脉介入围手术期抗栓等,以减少急性冠状动脉综合征和冠状动脉介入治疗术后血栓和缺血事件的发生率,改善患者症状和预后^[12]。同时,有效减轻PCI术后心肌缺血再灌注损伤,促进心功能恢复^[13]。此外,大剂量替罗非班疗法也被证明是有益于急性ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者的预后,虽然会增大出血风险^[14]。随着替罗非班受到各官方指南的推荐,在全球范围广泛应用,其不良反应的报道也逐渐增多,本文对近年报道的替罗非班相关的血小板减少症作一总结和分析。

3 近年间替罗非班相关血小板减少病例

替罗非班作为抗血小板药物现已广泛推荐用于STEMI患者。有研究表明冠状动脉介入术中应用替罗非班可减少无复流或慢复流的发生率,改善

心肌灌注功能^[15],还可改善 ST 段回落,减少梗死面积和 MACE 事件的发生^[16]。另有研究表明替罗非班应用后 MACE 和出血事件与安慰剂组并无明显差异,但因替罗非班组梗死面积更大,PCI 过程也更复杂,故考虑替罗非班应用有助于减少 MACE 和出血事件^[17]。虽然替罗非班对 STEMI 患者的益处已广为人知,但是其安全性并没有得到完全的阐述。急性血小板减少则是替罗非班常见的不良反应,通常认为只有 0.1%~0.5% 的患者在初次接触替罗

非班时会出现血小板减少症和出血症状^[18],特别对于老年患者来说应用替罗非班是术后出血的危险因素之一^[19]。近年来,随着替罗非班的普及,临床应用替罗非班的患者出现出血、严重血小板减少等不良反应的病例逐渐增多,本文检索 2011 年至今近 10 年 Pubmed 上替罗非班相关血小板减少的病例如下表 1,但其应用的药物剂型剂量、梗死面积、术前出血风险评估、后续处理方式和转归等均不同,本文将对这些病例进行分析总结。

表 1. 替罗非班相关血小板减少病例报道
Table 1. Tirofiban-induced thrombocytopenia case reports

| 年龄/岁 | 主要受累冠状动脉及狭窄程度 | 抗血小板药物 | 最低血小板 | 处理方法 | 转归 | 其他 | 参考文献 |
|------|-------------------------|------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------------|------|
| 64 | LAD 80% LCX 50% | 阿司匹林、氯吡格雷、肝素、替罗非班 | 低于测量阈值 | 停止抗血小板治疗 | 1 周内好转 | 脑梗史 | [20] |
| 65 | LAD 中度 | 阿司匹林、氯吡格雷、替罗非班、肝素 | $60 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ | 停药,输血制品 | 3 天后好转 | 伴失血性休克 | [21] |
| 76 | RCA 重度 | 替罗非班、肝素 | $5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ | 停药,补充血小板 | 12 h 后好转 | 无 | [21] |
| 66 | LCX-OM | 阿司匹林、替格瑞洛、氯吡格雷、替罗非班 | $15 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ | 停药,补充血小板 | 12 h 内好转 | 无 | [22] |
| 79 | LAD 中远段 80% | 阿司匹林、氯吡格雷、替罗非班 | $63 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ | 监测血小板 | 2 天内好转 | 无 | [23] |
| 76 | RCA 狭窄 | 替罗非班 | 血小板大幅度下降 | 停药、扩容、补充血小板、激素治疗 | 血小板一度恢复正常但后仍死于败血症 | 曾出现肺出血伴窒息性心跳骤停 | [24] |
| 79 | LAD 中远第二对 角支 80%~90% | 阿司匹林、氯吡格雷、肝素、替罗非班 | $6 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ | 观察症状,监测血小板 | 1 周内好转 | 起搏器植入 | [25] |
| 67 | RCA 近中段 75% | 阿司匹林、氯吡格雷、依诺肝素、替罗非班 | $2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ | 停药、止血、补充血小板 | 4 天内好转 | 伴消化道出血 | [26] |
| 71 | 前室间支狭窄 | 替格瑞洛、阿司匹林、肝素、替罗非班、普拉格雷 | $9 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ | 补充血小板,调整抗血小板药剂量、激素治疗 | 2 天后好转 | 2 次心肌梗死病史 | [27] |
| 68 | RCA 中段 90% | 阿司匹林、氯吡格雷、替罗非班 | $10 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ | 停药、激素治疗、补充血小板、予血小板生成素治疗 | 4 天内好转 | TPO 停药第 3 天继发支架内血栓形成伴脑梗死 | [28] |
| 69 | 优势支 95% | 阿司匹林、依诺肝素、替格瑞洛、替罗非班 | $2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ | 停药、补充血小板 | 2 天后好转 | 难治性克罗恩病史 | [29] |
| 66 | RCA 远端 100% | 阿司匹林、氯吡格雷、替罗非班 | $11 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ | 停药、机械通气、升压药物、容量支持等 | 死亡 | 弥漫性肺泡内出血、休克 | [30] |
| 50 | LAD 100% | 阿司匹林、氯吡格雷、肝素、替罗非班 | $5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ | 停药,IgG 输注治疗 | 4 天内好转 | 无 | [31] |
| 40 | LAD 近端 95% | 阿司匹林、氯吡格雷、依诺肝素、替罗非班 | $2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ | 停药、补充血小板 | 78 h 内好转 | 无 | [32] |
| 47 | LCX 80% | 阿司匹林、氯吡格雷、肝素、替罗非班 | $29 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ | 停药、监测血小板 | 4 天内好转 | 无 | [33] |
| 73 | 左冠状动脉 100% | 阿司匹林、氯吡格雷、肝素、替罗非班 | $5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ | 停药、补充血小板 | 30 h 好转 | 出现肺泡出血,支持治疗后好转 | [33] |
| 87 | RCA 病变 | 阿司匹林、肝素、替罗非班 | $3 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ | 停药、输注血制品、静脉免疫球蛋白治疗 | 3 天后好转 | 伴消化道出血和瘀斑 | [34] |
| 44 | LAD 中段 90% | 氯吡格雷、阿司匹林、依诺肝素、替罗非班 | $7 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ | 停药,监测血小板 | 72 h 后好转 | 无 | [35] |

上述病例为 2011 年至今 Pubmed 上报道的替罗非班相关血小板减少症,而 2010 年之前的病例报告相对较少,2010 年中仅有 1 例替罗非班相关血小板减少症病例,并在出现血小板减少后在接受血小板输注的情况下逐渐恢复正常。观察上述病例,我们可以得知替罗非班相关的 PCI 围手术期血小板减少症由轻度到严重不等(严重血小板减少 $<20 \times 10^9 L^{-1}$),均在用药后数小时至 1 天内出现,能在停止抗血小板药物及补充血小板的情况下 1 周之内血小板逐渐回升至正常范围,但是也有出现严重的消化道出血、肺泡出血甚至失血性休克最终死亡的严重后果。

4 PCI 围手术期相关血小板减少症的诊断、鉴别诊断、治疗及预后

对于 PCI 术中应用替罗非班的上述患者,通常术后及时密切监测血小板计数相当关键,一般在术后第 6、12、24 h 进行血小板计数可及时发现血小板减少症的发生。当发现 PCI 围手术期血小板减少症时,首先需要排除感染、肿瘤、肝病、自身免疫综合征、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)等常见导致血小板破坏的因素,接下来便是要考虑药物相关血小板减少症,常见引起血小板减少症的药物包括他莫昔芬、甲氨蝶呤、顺铂等抗肿瘤药物导致血小板生成受损和促进凋亡,也包括奎宁、奎尼丁、青霉素、肝素、GP II b/III a 受体抑制剂替罗非班、依替巴肽等通过免疫因素导致血小板减少症。PCI 术患者术前常规会应用足量阿司匹林、氯吡格雷或者替格瑞洛抗血小板,术中会应用肝素、替罗非班,上述患者有着共同的暴露因素,多种药物的应用让其致病药物的判断相对较难,在及时发现予以停药处理后,我们需根据其临床特征加以鉴别,并需进一步完善实验室检查。

4.1 肝素相关血小板减少症

肝素相关血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)分为非免疫性和免疫性。肝素诱导的非免疫性血小板减少症(heparin associated thrombocytopenia, HAT)发生率为 10% ~ 30%,可能是由低分子肝素或人工合成的磺达肝癸钠与 GP II b/III a 受体结合导致血小板的活化聚集导致的^[36],HAT 通常在用药后 5 天内出现,血小板水平通常保持在 $80 \times 10^9 L^{-1}$ 左右,即使继续肝素治疗血小板也会逐渐恢复,也不会有进一步发展出血、血栓的风险。而免疫性 HIT 通常指肝素与血小板因子 4 (platelet

factor 4, PF4) 结合形成免疫复合物,与血小板的 Fc γ R II A 受体结合,导致血小板活化聚集,诱导形成 HIT。其特征是在第 5 ~ 10 天左右形成,血小板下降通常 $>50\%$,伴有 DIC 的患者可能会降到更低,危重者可能会导致血栓形成导致深静脉栓塞、肺栓塞^[37]。而对于疑似 HIT 的患者通常可通过 4Ts 量表(血小板减少程度、开始血小板减少的时间、血栓等并发症、其他可能病因)评估^[38],对于确诊 HIT 的实验室金标准是用洗涤血小板行肝素诱导血小板活化(heparin induced platelet activation, HIPA)和血清天冬氨酸释放实验(serum aspartate release assay, SRA)^[39-40],此外还有 PF4 依赖实验和酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)可以辅助诊断。上述通过免疫检定 HIT 抗体的方法通常被认为是高灵敏度($>95\%$)而低特异度($<50\%$)的^[41],所以对于疑似 HIT 的患者都需要立即停止肝素使用,为了避免血栓形成可以适当应用非肝素抗凝剂。

4.2 阿司匹林相关血小板减少症

阿司匹林是一种环氧合酶抑制剂,被用作抗血小板药物已经有了很长的历史,通常认为阿司匹林不导致严重血小板减少,发生率不足 0.1%,有研究探讨阿司匹林致血小板减少症病例的病因,发现阿司匹林可以抑制前列环素的产生,从而导致血小板寿命缩短,促进凋亡^[42]。阿司匹林导致的血小板减少通常在其初次接触时出现,大多并不严重,停药后可自行好转。

4.3 P2Y₁₂ 受体拮抗剂相关血小板减少症

P2Y₁₂ 受体拮抗剂分为噻吩吡啶类和非噻吩吡啶类。氯吡格雷是一种噻吩吡啶类 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,其诱导血小板减少症虽相当罕见但十分危险,常伴发血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)、孤立性血小板减少症和自身免疫性血小板减少^[43]。研究表明,氯吡格雷总体安全性评估上是安全可靠的,可与中剂量阿司匹林相当,血小板减少症的发生与中性粒细胞减少的发生一样罕见^[44]。氯吡格雷相关的血栓性血小板减少性紫癜可出现严重的不良反应,包括血小板减少、肾功能不全、神经系统改变和红细胞机械损伤,通常认为与缺乏 ADAMTS13 金属蛋白酶活性有关^[45],但据统计百万例患者中平均才有 4 例发生,这些患者均需接受相应治疗如输注血小板甚至严重者需肾移植^[46-47]。替格瑞洛是非噻吩吡啶类 P2Y₁₂ 受体拮抗剂,但替格瑞洛用药后出现的血小板减少症非常少见,类似于氯吡格雷通常以 TTP 为

主要症状^[48],也有病例报道出现罕见的非 TTP 的严重血小板减少症^[49]。PLATO 研究表明替格瑞洛安全性优于氯吡格雷^[50],在各大指南上均处于更高的优先级,2011 年 ESC NSTEMI-ACS 指南和 2012 年的 STEMI 指南中更是指出,在不能接受替格瑞洛治疗的患者中才建议使用氯吡格雷,替格瑞洛已经替代氯吡格雷作为急性冠状动脉综合征患者 DAPT 的首选用药^[51]。

4.4 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂相关血小板减少症

排除上述病因后,我们需要考虑的便是替罗非班引起的血小板减少症。替罗非班、依替巴肽等 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂导致血小板减少通常是免疫性血小板减少,有研究发现其中有一种特异性的药物依赖性抗体(drug dependent antibody, DDAB)通过识别 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂引起的免疫原性构象变化形成免疫原复合物,通过 Fc γ 受体激活血小板从而导致血小板减少症的发生^[52]。GP IIb/IIIa 受体拮抗剂相关的血小板减少症与一般的药物相关免疫性血小板减少症不同,因其 DDAB 天然存在,通常患者初次接触便会早期发病,在暴露后数小时即可出现,一旦发现血小板减少症通常应及时停止替罗非班输注,可在 2~5 天内恢复正常^[53],也可进行适当的血小板输注。如果出现重度血小板减少,可进行激素治疗或者静脉用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)输注,这些用于治疗急性重度血小板减少症常规手段均可以得到不错的疗效。此外,上述病例中大多数评估出血风险均是采用 CRUSADE 评分,上述病例中大多数评分均为低危,没有专门的评分模型评估替罗非班相关术前风险,相关的特异性抗体暂无专门的检验方法评估,有研究统计了替罗非班相关血小板减少症患者的术前特征,提出了 5 个独立预测因素:年龄 ≥ 65 岁、白细胞 $\geq 12 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、糖尿病、充血性心力衰竭和慢性肾病,在其验证数据集中表现为 82% 的较好区分度,然而后续的临床应用仍需要更大的数据支持^[54]。

除了上述替罗非班引起不同程度的血小板减少以外,另一个重要的临床不良事件是出血,据研究表明,严重出血的发生率为 0.4%,少量出血的发生率为 2.0%^[55]。替罗非班引起的出血大多是因为血小板减少症出现的瘀点瘀斑,严重者出现消化道出血、肺泡出血,多数病例通过停药及免疫球蛋白的治疗后都得到较好的转归,故都认为出血同样是免疫机制导致的^[56]。也有报道患者出现严重的贫血但是血小板计数一直在正常范围,有替罗非班应用史,遂予停药处理,未予免疫治疗,贫血也得到

相应的好转,该病例仍需鉴别溶血性贫血等其他病因^[57]。

5 结论和展望

经由上述分析,回顾我们最初提出的病例,该患者在阿司匹林、替格瑞洛负荷剂量下行经皮冠状动脉介入治疗,术中静脉应用替罗非班和普通肝素,PCI 术后 24 h 内便出现了严重的血小板减少,血小板计数由术前的 $185 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 迅速降低至 $5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,伴有皮肤黏膜出血点的症状,在停药及血小板输注治疗后血小板逐渐回升第 4 天后恢复正常。该病例没有感染、肿瘤等导致血小板破坏的因素,在医生及时发现、监测血小板并予以积极治疗等一系列措施后好转。根据该患者血小板减少的起病时间、血小板减少的程度及临床表现等行 4Ts 评分为 5 分,HIT 的可能性较低,考虑为替罗非班诱导的血小板减少症,如需进一步明确诊断可完善 HIPA 和 SRA、PF4 依赖试验、ELISA 等特异性实验。

综上所述,替罗非班是 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂,用于抗血小板激活,可有效减少 PCI 围手术期缺血事件和血栓风险,常应用于急性冠状动脉综合征。然而,替罗非班大剂量大范围的应用增加了血小板减少症的风险,虽然大多数血小板减少症在及时发现后停药能及时逆转,但也有少部分会产生弥漫性肺泡内出血等严重并发症甚至导致死亡,这也提醒临床医生不能掉以轻心,需要密切关注 PCI 术后血小板计数,也寄希望于以后能有明确相关的机制,能更好地预测血小板减少症发生的风险以进行及时的干预,减少不良事件的发生。

[参考文献]

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.
THE WRITING COMMITTEE OF THE REPORT ON CARDIOVASCULAR HEALTH AND DISEASES IN CHINA. Report on cardiovascular health and diseases burden in China: an updated summary of 2020[J]. Chin Circ J, 2021, 36(6): 521-545.
- [2] 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)专家组. 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.
CHINESE EXPERT CONSENSUS ON THE RECEPTOR ANTAGONIST OF PLATELET GLYCOPROTEIN IIb IIIa IN THE TREATMENT OF CORONARY ARTERIOSCLEROSIS (2016) EXPERT GROUP. Chinese expert consensus on antiplatelet medication glycoprotein IIb/IIIa receptor in the treatment of coronary atherosclerotic

- heart disease [J]. *J Cardiovasc Pulmonary Dis*, 2016, 35 (12): 923-932.
- [3] 苏昱润, 彭瑜, 白明, 等. 急性冠状动脉综合征后双联抗血小板疗程的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28 (7): 639-644.
- SU Y R, PENG Y, BAI M, et al. Advances in duration of dual anti-platelet therapy after acute coronary syndrome[J]. *Chin J Atheroscler*, 2020, 28 (7): 639-644.
- [4] THE RESTORE INVESTIGATORS. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa 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.
- [5] VALGIMIGLI M, PERCOCO G, BARBIERI D, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the advance trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44 (1): 14-19.
- [6] HERAMVAND N, MASYUK M, MUESSIG J M, et al. Pharmacosimulation of delays and interruptions during administration of tirofiban: a systematic comparison between EU and US dosage regimens [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2022. DOI: 10.1007/s11239-022-02654-0.
- [7] GULBA D C, HUBER K, MOLL S, et al. Platelet inhibition: new agents, new strategies, new trials[J]. *Fibrinol Proteol*, 1998, 12 (Suppl 2): 13-23.
- [8] HASHEMZADEH M, FURUKAWA M, GOLDSBERRY S, et al. Chemical structures and mode of action of intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers: a review[J]. *Exp Clin Cardiol*, 2008, 13 (4): 192-197.
- [9] IQBAL A M, LOPEZ R A, HAI O. Antiplatelet medications[M]. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [10] STEINHUBL S R, TALLEY J D, BRADEN G A, et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra) multicenter study [J]. *Circulation*, 2001, 103 (21): 2572-2578.
- [11] SCHRÖR K, WEBER A A. Comparative pharmacology of GP IIb/IIIa antagonists [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2003, 15 (2): 71-80.
- [12] PLATELET RECEPTOR INHIBITION IN ISCHEMIC SYNDROME MANAGEMENT (PRISM) STUDY INVESTIGATORS. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338 (21): 1498-1505.
- [13] WANG H, FENG M. Influences of different dose of tirofiban for acute ST elevation myocardial infarction patients underwent percutaneous coronary intervention[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (23): e20402.
- [14] VAN'T HOF A W, VALGIMIGLI M. Defining the role of platelet glycoprotein receptor inhibitors in STEMI: focus on tirofiban[J]. *Drugs*, 2009, 69 (1): 85-100.
- [15] PENG R, LI F. The clinical efficacy of tirofiban combined with ticagrelor and aspirin in treating acute myocardial infarction by percutaneous coronary intervention and its effect on patients' cardiac function[J]. *J Health Eng*, 2022. DOI: 10.1155/2022/4708572.
- [16] RIGATTIERI S, LETTIERI C, TIBERTI G, et al. Primary percutaneous coronary intervention with high-Bolus dose tirofiban: the FASTER (favorite approach to safe and effective treatment for early reperfusion) multicenter registry[J]. *J Interv Cardiol*, 2022. DOI: 10.1155/2022/9609970.
- [17] VALGIMIGLI M, TEBALDI M. Safety evaluation of tirofiban[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2010, 9 (5): 801-819.
- [18] VAYNE C, GUÉRY E A, ROLLIN J, et al. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (7): 2212.
- [19] KESKIN K, SİĞIRCI S, GÜRDAL A, et al. In-hospital bleeding in elderly patients with acute coronary syndrome: are potent antiplatelet agents safe? [J]. *Angiology*, 2022. DOI: 10.1177/00033197221075858.
- [20] LIU Y Y, DONG Q T, GUO Y L, et al. Tirofiban-induced severe thrombocytopenia[J]. *Am J Ther*, 2019, 26 (5): e659-e661.
- [21] ABDELADIM S, ELHARRAS M, ELOUARRADI A, et al. Thrombocytopenia induced by glycoprotein (GP) IIb/IIIa antagonists: about two cases[J]. *Pan Afr Med J*, 2021, 38: 9.
- [22] WANG S, SAWALHA K, KHAN A. An unusual case of drug-induced thrombocytopenia [J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2020, 8: 2324709620947891.
- [23] PATTI R, SINHA A, RODRIGUEZ D, et al. Severe thrombocytopenia due to intravenous tirofiban therapy[J]. *Am J Ther*, 2019, 26 (4): e534-e537.
- [24] NETTERSHEIM F S, HOHMANN C, PFISTER R, et al. Severe tirofiban-induced thrombocytopenia and thrombotic microangiopathy after percutaneous coronary intervention[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2019, 144 (2): 109-113.
- [25] 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. DOI: 10.1155/2018/4357981.
- [26] 朱亚男, 曹兴阳, 刘俊, 等. 冠状动脉左主干病变介入治疗后发生替罗非班诱导性血小板减少症成功处理一例[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46 (4): 307-308.
- ZHU Y N, CAO X Y, LIU J, et al. Successful management of tirofiban-induced acute profound thrombocytopenia after percutaneous coronary intervention with left main trunk lesions: a case report[J]. *Chin J Cardiol*, 2018, 46 (4): 307-308.
- [27] CHRISTEN J R, SOUBRIER C, MARTINEZ E, et al. Long-lasting thrombocytopenia induced by glycoprotein IIb/IIIa inhibitor [J]. *Rev Med Interne*, 2017, 38 (11): 769-773.
- [28] LI Y, XU Q, GUO X. Thromboembolic events secondary to tirofiban-induced thrombocytopenia being treated with thrombopoietin: A case report[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12 (2): 1177-1180.
- [29] IBRAHIM T, EL K F, ARAJI A, et al. Tirofiban-induced thrombocytopenia occurring with Crohn's disease[J]. *Case Rep Cardiol*, 2016, 2016: 4605139.
- [30] ZHOU X, PENG H, YIN Y, et al. Diffused alveolar hemorrhage: a

- rare and severe complication of tirofiban-induced thrombocytopenia [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 206(206): 93-94.
- [31] YURTDAS M, YAYLALI YT, ALADAĞ N, et al. Acute serious thrombocytopenia associated with intracoronary tirofiban use for primary angioplasty [J]. *Case Rep Med*, 2014. DOI: 10.1155/2014/190149.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] TEKE HÜ, TEKE D. Profound thrombocytopenia related with tirofiban: will it be enough to only stop medicine? [J]. *Platelets*, 2013, 24(4): 335-337.
- [35] RAHMAN N, JAFARY F H. Vanishing platelets: rapid and extreme tirofiban-induced thrombocytopenia after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction [J]. *Tex Heart Inst J*, 2010, 37(1): 109-112.
- [36] GAO C, BOYLAN B, FANG J, et al. Heparin promotes platelet responsiveness by potentiating $\alpha\text{IIb}\beta 3$ -mediated outside-in signaling [J]. *Blood*, 2011, 117(18): 4946-4952.
- [37] Greinacher A. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 252-261.
- [38] LO G K, JUHL D, WARKENTIN T E, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(4): 759-765.
- [39] GREINACHER A, MICHELS I, KIEFEL V, et al. A rapid and sensitive test for diagnosing heparin-associated thrombocytopenia [J]. *Thromb Haemost*, 1991, 66(6): 734-736.
- [40] SHERIDAN D, CARTER C, KELTON J G. A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Blood*, 1986, 67(1): 27-30.
- [41] HOGAN M, BERGER J S. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): review of incidence, diagnosis, and management [J]. *Vasc Med*, 2020, 25(2): 160-173.
- [42] GARG S K, SARKER C R. Aspirin-induced thrombocytopenia on an immune basis [J]. *Am J Med Sci*, 1974, 267(2): 129-132.
- [43] GUO Y L, LI J J, YUAN J Q, et al. Profound thrombocytopenia induced by clopidogrel with a prior history of long-term safe administration [J]. *World J Cardiol*, 2010, 2(6): 160-162.
- [44] CAPRIE STEERING COMMITTEE. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) [J]. *Lancet*, 1996, 348(938): 1329-1339.
- [45] ZAKARIJA A, KWAAN H C, MOAKE J L, et al. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008) [J]. *Kidney Int Suppl*, 2009, 112: S20-S24.
- [46] COUKELL A J, MARKHAM A. Clopidogrel [J]. *Drugs*, 1997, 54(5): 745-751.
- [47] MANGALPALLY K K, KLEIMAN N S. The safety of clopidogrel [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(1): 85-95.
- [48] WANG X, ZHANG S, LI L, et al. Ticagrelor-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(26): e11206.
- [49] KHAN M R, ADHIKARI G, KHAN H, et al. A case report of absolute thrombocytopenia with ticagrelor [J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2020, 4(4): 1-5.
- [50] JAMES S, AKERBLUM A, CANNON C P, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ (12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the platelet inhibition and patient outcomes (Plato) trial [J]. *Am Heart J*, 2009, 157(4): 599-605.
- [51] 赵凯凯, 白俊琴, 张波. 新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛广谱抗血小板作用机制的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(2): 180-184.
- ZHAO K K, BAI J Q, ZHANG B. Research progress on the mechanism of broad-spectrum antiplatelet effect of novel P2Y₁₂ receptor antagonist ticagrelor [J]. *Chin J Atheroscler*, 2022, 30(2): 180-184.
- [52] BOUGIE D W, RASMUSSEN M, ZHU J, et al. Antibodies causing thrombocytopenia in patients treated with RGD-mimetic platelet inhibitors recognize ligand-specific conformers of $\alpha\text{IIb}\beta 3$ integrin [J]. *Blood*, 2012, 119(26): 6317-6325.
- [53] ASTER R H, CURTIS B R, BOUGIE D W, et al. Thrombocytopenia associated with the use of GP II b/III a inhibitors: position paper of the ISTH working group on thrombocytopenia and GP II b/III a inhibitors [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(3): 678-679.
- [54] YI Y H, YIN W J, ZC G, 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.
- [55] PANDURANGA P, SULAIMAN K. Severe thrombocytopenia following tirofiban infusion [J]. *Indian J Pharmacol*, 2011, 43(6): 726-728.
- [56] 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.
- [57] EDE H, ERKOÇ M F, ALÜZÜM H, et al. Tirofiban induced anemia without thrombocytopenia [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 179: 500-501.

(此文编辑 许雪梅)