

# 糖皮质激素和(或)免疫球蛋白治疗替罗非班诱导重度血小板减少症的临床观察

郭世杰<sup>1</sup> 齐向前<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:观察糖皮质激素和(或)免疫球蛋白治疗替罗非班诱导产生的重度血小板减少症的临床疗效。  
**方法:**回顾性收集2008年9月—2016年11月在我院心脏内科住院期间出现的19例替罗非班诱导产生重度血小板减少症患者的基本临床资料、糖皮质激素及免疫球蛋白用法用量、血小板计数、血小板计数减少期间出血事件,依据是否使用糖皮质激素和(或)免疫球蛋白将患者分成3组:单独使用糖皮质激素者为治疗组1,共6例;2种药均使用者为治疗组2,共4例;2种药均未使用者为对照组,共9例。比较血小板计数最低值、每日增长幅度、治疗后恢复至正常范围所需时间、各种出血事件发生比例在3组间的差异。**结果:**3组患者基本临床资料差异无统计学意义( $P>0.05$ );血小板计数基线值、最低值、每日增长幅度及治疗后恢复至正常范围所需时间在3组间的差异均无统计学意义( $P>0.05$ );3组间各种出血事件发生比例差异也无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**糖皮质激素和(或)免疫球蛋白治疗替罗非班诱导产生的重度血小板减少症无明确改善效果。

**[关键词]** 替罗非班;血小板减少症;糖皮质激素;免疫球蛋白

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.05.006

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

## Glucocorticoid and/or immunoglobulin were used to treat severe thrombocytopenia induced by tirofiban

GUO Shijie QI Xiangqian

(Department of Internal Medicine, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin, 300457, China)

Corresponding author: QI Xiangqian, E-mail: qixq@tedaich.com

**Abstract Objective:** To observe the clinical efficacy of glucocorticoid and/or immunoglobulin in the treatment of severe thrombocytopenia induced by tirofiban. **Methods:** We collected 19 cases with severe thrombocytopenia retrospectively from September 2008 to November 2016 in our hospital. We divided the patients into three groups: the use of glucocorticoid alone in group 1 with 6 cases; the use of glucocorticoid and immunoglobulin in group 2 with 4 cases; the use of none in group 3 with 9 cases, as control. From them we detected glucocorticoid or immu-

<sup>1</sup>泰达国际心血管病医院内二科(天津,300457)  
通信作者:齐向前, E-mail: qixq@tedaich.com

- [12] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 82(1): E1-27.
- [13] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119-177.
- [14] Gulati R, Behfar A, Narula J, et al. Acute myocardial infarction in young individuals [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(1): 136-156.
- [15] Tezuka Y, Iguchi M, Hamatani Y, et al. Association between relative wall thickness of left ventricle and incidence of thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: The Fushimi AF Registry [J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2020, 33: 120.
- [16] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(1): 1-U170.
- [17] Chahal NS, Lim TK, Jain P, et al. New insights into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: a population study of hypertensive subjects [J]. *Euro Heart J*, 2010, 31(5): 588-594.
- [18] 杨胜利. 急性冠脉综合征触发的病理生理机制 [J]. *中国血液流变学杂志*, 2003, 11(1): 88-92.

noglobulin usage and dosage, changes in the platelet count, bleeding during the event. The minimum platelet count, daily increase, time returned to normal range after treatment, and the proportion of various bleeding events were compared among the three groups. **Results:** There was no statistical significance in the basic clinical data of 3 groups ( $P > 0.05$ ). There were no significant differences in baseline value, minimum value, daily increase range of platelet count and the time returned to normal range after treatment among the three groups ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the proportion of various bleeding events among the 3 groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Glucocorticoid and/or immunoglobulin have no clear effect on the treatment of severe thrombocytopenia induced by tirofiban.

**Key words** tirofiban; thrombocytopenia; glucocorticoid; immunoglobulin

目前我国心血管疾病全国累计超过 2.9 亿人,其中冠心病导致的病死率继 2012 年以来处于持续上升趋势<sup>[1]</sup>。替罗非班联合使用肝素适用于急性冠状动脉(冠脉)综合征及行冠脉血管成形术后心脏缺血并发症。替罗非班作为血小板聚集终末环节抑制剂,在强效降低血栓负荷的同时,还可诱导产生严重血小板减少症,其发生率为 0.2%~0.5%,其具体机制不明,多数观点认为自身免疫是重要原因,中国专家共识建议采用免疫抑制治疗<sup>[2]</sup>,但免疫抑制治疗是否有效,目前国内外尚无相关前瞻性病例对照研究证实。本项是单中心、回顾性、病例对照研究,选取 19 例替罗非班诱导血小板减少病例,观察糖皮质激素和(或)免疫球蛋白治疗的临床效果。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

回顾性筛选 2008 年 9 月—2016 年 11 月在泰达国际心血管病医院住院期间接受替罗非班(每支 100 mL,其中含盐酸替罗非班 5 mg 与氯化钠 0.9 g)治疗后产生血小板减少的患者共 19 例。替罗非班诱导产生血小板减少症诊断标准<sup>[3]</sup>:替罗非班应用后 24 h 内,血小板计数  $< 100 \times 10^9/L$  为轻度血小板减少症,  $< 50 \times 10^9/L$  为重度血小板减少症,  $< 20 \times 10^9/L$  为极重度血小板减少症。

排除标准:①肝肾功能存在严重异常患者;②合并有恶性肿瘤或免疫系统疾病者;③各种血液系统疾病引起血小板计数异常者;④1 个月内有活动性出血病史者;⑤血压控制不佳者[收缩压  $\geq 180$  mmHg(1 mmHg=0.133kPa)和(或)舒张压  $\geq 110$  mmHg];⑥存在替罗非班过敏史或使用禁忌者;⑦有肝素诱导血小板减少症病史患者<sup>[4]</sup>。

### 1.2 方法

收集患者的基本临床资料、吸烟史、合并症(高血压病、糖尿病)、介入治疗、肝肾功能、凝血功能、替罗非班用法用量、血小板计数变化、糖皮质激素(地塞米松、泼尼松或甲强龙)及免疫球蛋白(丙种球蛋白)用法用量、血小板减少期间出血事件。2 型糖尿病诊断标准为:空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L 和(或)餐后 2 h 血糖  $\geq 11.1$  mmol/L<sup>[5]</sup>。高血压病诊断标准为:收缩压  $\geq 140$  mmHg 和(或)舒张压  $\geq 90$

mmHg<sup>[6]</sup>。吸烟史定义为每日吸烟  $\geq 1$  支,持续时间  $\geq 6$  个月。依据血小板减少后是否使用糖皮质激素及免疫球蛋白将患者分成 3 组:未使用糖皮质激素及免疫球蛋白的患者分为对照组,共 9 例;单独使用糖皮质激素的患者为治疗组 1,共 6 例,糖皮质激素使用总量 10~20 mg(以等效地塞米松计量),分 1~3 d 静脉推注;联合使用糖皮质激素及免疫球蛋白的患者为治疗组 2,共 4 例,糖皮质激素使用总量 5~40 mg(以等效地塞米松计量),分 1~4 d 静脉推注,免疫球蛋白使用总量 5~15 g,分 1~3 d 静脉滴注。所有患者出现血小板计数减少后均立即停用替罗非班。

### 1.3 观察指标

①血小板计数变化:记录替罗非班使用前及停药后每次复查血常规时间及对应血小板计数。②出血事件相关定义:包括大出血事件和临床相关性非大出血事件。大出血事件是指以下出血情况中的任何一种:血红蛋白含量下降  $> 50\%$ ;重要脏器(头颅、脊柱、眼、腹膜后、关节内、心包、肌肉出血伴有筋膜室综合征)内的出血;导致死亡的出血<sup>[7]</sup>。临床相关性非大出血事件是指存在以下出血情况中的任何一种<sup>[8]</sup>:皮下血肿;需要干预的鼻出血;肉眼血尿;非预期出现并需就诊的出血事件。

### 1.4 统计学处理

数据采用 SPASS 17.0 进行统计学分析。计量资料符合正态分布者以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验对组间数据进行比较;计数资料以例(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。缺失数据未行自动填补。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

除凝血酶原时间(PT)在 3 组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )外,性别、年龄、身高、体重、高血压史、糖尿病史、吸烟史、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血肌酐(Cr)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FBG)、替罗非班使用剂量及持续使用时间、是否行介入治疗等指标在 3 组之间的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 治疗后血小板计数增幅比较

治疗后第 1、2、3、4、5 天,3 组患者血小板计数

增幅差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表 2)。

### 2.3 血小板计数基线值、最低值及治疗后恢复至正常范围所用时间比较

3 组患者的基线血小板计数、血小板计数最低值及治疗后血小板计数恢复至正常范围所用时间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

### 2.4 血小板计数减少期间出血事件比较

3 组患者间临床相关非大出血事件、大出血事件发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

## 3 讨论

替罗非班多联合使用肝素,用于急性冠脉综合

征及行冠脉血管成形术后心脏缺血并发症。血小板减少症是其主要不良反应之一,其中重度血小板减少症更是罕见,国外文献报道其发生率为 0.2%~0.5%。目前研究认为其发生机制可能为,替罗非班诱导血小板表面的糖蛋白受体构象变形后,针对新的暴露位点形成抗体,随后发生抗原-抗体反应,导致血小板被免疫系统破坏、清除<sup>[9]</sup>。目前国内文献中尚无免疫抑制治疗对替罗非班诱导产生的重度血小板减少症是否有效的前瞻性病例对照研究报道。

表 1 一般资料比较

Table 1 General data

$\bar{x} \pm s$

项目	治疗组 1(6 例)	治疗组 2(4 例)	对照组(9 例)	$t/\chi^2$	$P$
男/女/例	4/2	2/2	4/5	0.74	0.691
年龄/岁	65.50±4.12	65.67±.63	62.44±11.36	0.32	0.733
身高/cm	172.00±7.01	169.00±6.05	163.63±8.23	2.26	0.138
体重/kg	77.17±6.49	78.00±16.99	71.75±18.29	0.33	0.727
合并症/例(%)					
高血压	5(83.33)	2(50.00)	7(77.78)	1.41	0.493
糖尿病	3(50.00)	3(25.00)	3(33.33)	0.73	0.693
吸烟史	4(66.67)	3(50.00)	6(66.67)	0.37	0.832
ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	25.33±8.66	20.75±6.24	39.67±25.59	1.80	0.197
Cr/(μmol·L <sup>-1</sup> )	70.33±17.55	65.25±11.30	74.11±18.24	0.39	0.685
APTT/s	26.20±2.85	27.45±3.68	29.80±6.35	0.98	0.398
PT/s	10.92±0.45	11.15±0.37	12.44±1.30	5.28	0.017
FBG/(g·L <sup>-1</sup> )	2.95±0.54	3.93±2.06	3.47±1.43	0.62	0.549
替罗非班					
剂量/(μg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	0.069±0.019	0.079±0.006	0.076±0.020	0.43	0.657
持续时间/min	14.17±8.09	11.00±6.78	11.22±5.91	0.40	0.646
介入治疗/例(%)	5(83.33)	4(100)	6(66.67)	2.69	0.260

表 2 治疗后血小板计数增幅比较

Table 2 Increase of platelet count after treatment

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	血小板计数增幅/(×10 <sup>9</sup> /L)				
		第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
治疗组 1	6	5.55±3.62	19.17±8.38	21.20±16.74	30.00±11.27	30.00±0.00
治疗组 2	4	7.00±6.16	9.25±6.50	23.75±8.38	13.67±8.62	45.00±22.63
对照组	9	8.67±8.87	20.33±17.72	26.5±19.07	26.43±13.96	25.80±10.52
$t$		0.36	0.97	0.16	1.49	1.38
$P$		0.702	0.402	0.855	0.272	0.333

表 3 血小板计数基线值、最低值及治疗后恢复至正常范围所用时间比较

Table 3 Baseline PIL, minimum PIL, and time return to normal range after treatment

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	血小板计数基线/ (×10 <sup>9</sup> /L)	血小板计数最低值/ (×10 <sup>9</sup> /L)	血小板计数恢复正常 所用时间/d
治疗组 1	6	176.17±52.85	33.67±16.48	4.17±1.47
治疗组 2	4	179.75±52.17	28.25±12.83	4.75±0.50
对照组	9	208.78±62.54	26.33±11.15	4.89±1.45
$t$		0.69	0.57	0.55
$P$		0.514	0.577	0.589

表 4 血小板计数减少期间出血及血栓栓塞事件比较  
 Table 4 Hemorrhage and thromboembolic events during PLT reduction 例(%)

组别	例数	临床相关 非大出血事件	大出血事件
治疗组 1	6	2(33.33)	0(0)
治疗组 2	4	3(75.00)	0(0)
对照组	9	3(33.33)	0(0)
$\chi^2$		2.27	
P		0.321	

最近李红等<sup>[10]</sup>在替罗非班诱导血小板减少症临床观察及干预分析中,进行了亚组数据分析,研究采用单中心回顾性病例对照设计,将 36 例替罗非班诱导血小板减少症患者依据是否应用激素和(或)丙种球蛋白分为两组,分别为干预组(16 例)与未干预组(20 例),干预组血小板恢复至正常时间 $[(6.04 \pm 2.59) d]$ 与未干预组比较 $[(6.32 \pm 2.03) d]$ ,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),干预组血小板升高时间 $[(26.11 \pm 12.54) h]$ 显著短于未干预组 $[(52.68 \pm 31.59) h]$ ,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );干预组泌尿系统出血率、呼吸系统出血率、黏膜出血率、穿刺部位渗血率与未干预组比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。本项单中心、小样本回顾性研究首次评价了“真实世界”中免疫抑制治疗对替罗非班诱导产生的重度血小板减少症的临床效果,结果显示糖皮质激素及免疫球蛋白既不能提高替罗非班诱导产生的重度血小板减少症患者的血小板计数增长幅度,也不能缩短其血小板计数恢复至正常范围所需时间,并且各种出血事件发生比例在 3 组间也无明显差异,提示在临床实践中应用糖皮质激素及免疫球蛋白治疗替罗非班诱导产生的重度血小板减少症无明确疗效。

本研究与李红等研究相同点是,均提示采用糖皮质激素和(或)丙种球蛋白的免疫抑制治疗既不能缩短替罗非班诱导血小板减少症患者的血小板计数恢复时间,也不能降低血小板减少期间的出血事件发生率;不同之处在于李红等研究结果显示免疫抑制相关治疗可以加速血小板计数恢复速度,而本研究结果未发现上述有利结果,原因考虑可能为:①本研究入选研究对象(19 例:36 例)少于李红等研究;②本研究入选治疗组病例糖皮质激素及免疫球蛋白的用法、用量不均一,为“真实世界”中临床效果的总结,不同于李红等研究中所采用的固定剂量、固定时间的干预方法。本研究为在单中心进行的回顾性“真实世界”研究,糖皮质激素及免疫球蛋白的具体用药方法,在同一组别的不同个体中并不

一致,但却反映了临床医生在日常医疗实践中使用糖皮质激素及免疫球蛋白治疗替罗非班诱导产生的重度血小板减少症的实际效果,因此对于临床决策同样具有非常重要的参考价值。

本研究的主要不足之处:①本研究回顾性收集患者相关信息,限于病例回顾性研究设计自身的缺陷,收集记录数据的完整性、系统性及全面性等方面可能存在一定缺陷;但通过统计学软件分析显示,本文入选 3 组对象间的基线特征如性别、年龄、合并症等差异并无统计学意义,说明病例回顾性研究自身的设计缺陷对本研究结果的影响相对较低;②因替罗非班诱导产生的重度血小板减少症发生概率罕见,故本研究中入选病例较少,有可能导致统计结果偏差。

#### 参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] 胡大一,韩雅玲,孙艺红,等.替罗非班在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗的中国专家共识[J].中华内科杂志,2013,52(5):434-439.
- [3] 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[J]. Circulation,1997,96(5):1445-1453.
- [4] Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, 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.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J].中华糖尿病杂志,2014,6(7):447-498.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南 2010[J].中华心血管病杂志,2011,39(7):579-616.
- [7] Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients[J]. J Thromb Haemost,2005,3(4):692-694.
- [8] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism[J]. N Engl J Med,2013,368(8):709-718.
- [9] 李月平,周玉杰,刘宇扬,等.经皮冠状动脉介入治疗后替罗非班诱发极重度血小板减少症二例[J].中国介入心脏病学杂志,2006,14(5):315.
- [10] 李红,贾若飞,贺建勋,等.替罗非班诱导血小板减少症临床观察及干预分析[J].中国介入心脏病学杂志,2019,27(5):265-270.

(收稿日期:2020-11-29)