

• 病例报告 •

曲前列尼尔治疗特发性肺动脉高压引起血小板减少 1 例*

张灿¹ 常开丽¹ 刘演龙¹ 鲁一兵¹ 周旭¹ 戴海龙¹

[摘要] 28岁女性患者,以活动后气促、心悸为主要临床表现,完善血常规、肝肾功能、传染病标志物、风湿免疫、心脏超声、胸部CT、肺动脉CT、右心导管、肺功能等检查,确诊特发性肺动脉高压。曲前列尼尔治疗肺动脉高压引起血小板减少的报道较少,在治疗中应注意监测患者血小板计数,以防止出血发生。

[关键词] 肺动脉高压;前列环素;曲前列尼尔;血小板减少

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.02.017

[中图分类号] R544.1 [文献标志码] D

Thrombocytopenia caused by treprostanil in the treatment of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a case report

ZHANG Can CHANG Kaili LIU Yanlong LU Yibing ZHOU Xu DAI Hailong

(Clinical Medicine Center and Key Laboratory for Cardiovascular Disease of Yunnan Province, Department of Cardiology, Yan'an Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, 650051, China)

Corresponding author: DAI Hailong, E-mail: 46944404@qq.com

Abstract A 28-year-old female patient, whose main clinical manifestations were dyspnea and palpitations after exercise, was diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension after blood routine, liver and kidney function, markers of infectious diseases, rheumatism immunity, cardiac ultrasound, chest CT, pulmonary artery CT, right cardiac catheterization, and pulmonary function. There are few reports of thrombocytopenia caused by treprostanil in the treatment of pulmonary arterial hypertension, we should pay attention to monitoring the change of platelet count to prevent bleeding.

Key words pulmonary arterial hypertension; prostacyclin; treprostanil; thrombocytopenia

1 病例资料

患者,女,28岁,因“活动后气促1年余,加重伴心悸1个月”入院。1年余前诊断为肺动脉高压,平时服用安立生坦、西地那非和利尿剂治疗。入院诊断为“①肺动脉高压原因待查;②心包积液;③心功能Ⅲ~Ⅳ级”。入院体检:血压71/56 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),心率110次/min,律齐,P₂亢进,各瓣膜听诊区未闻及杂音,口唇发绀,无杵状指,双下肢浮肿。实验室检查:白细胞 $11.35 \times 10^9/L$,红细胞 $5.77 \times 10^{12}/L$,血红蛋白171 g/L,红细胞压积0.499,血小板 $114 \times 10^9/L$,D-二聚体0.85 mg/L,N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)12 700 ng/L。肝肾功能、甲状腺功

能、风湿免疫、肝炎病毒及艾滋病毒抗体结果均未见明显异常。心脏彩超示:①右心房、右心室内径明显增大,肺动脉内径增宽;②右室壁增厚,室间隔运动减弱;③三尖瓣中度关闭不全,肺动脉收缩压(PASP)100 mmHg;④少量心包积液。胸部CT示:右心室及右心房明显增大,肺动脉高压,心包中等量积液。肺动脉CT示:①肺动脉主干、左右肺动脉干及其分支内未见明显肺栓塞征象;肺动脉主干增宽,约3.6 cm。②心脏明显增大,以右心明显;心包积液,最厚处约1.1 cm。考虑患者肺动脉高压风险评估为高风险,治疗方案应包括静脉应用前列环素类似物,给予患者靶向药物曲前列尼尔注射液、安立生坦、西地那非、地高辛、多巴胺、利尿剂等治疗^[1]。曲前列尼尔注射液以 $1.25 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 起始,持续泵入给药,之后逐渐增加给药速度。患者用药过程中出现血小板减少,发展过程如表1所示。

患者白细胞、红细胞及血红蛋白无明显变化,

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:82060018、81700438);云南省自然科学基金项目[No:202101AS070043、2019FE001(-269)]

¹昆明医科大学附属延安医院心内科 云南省心血管疾病重点实验室 云南省心脏疾病临床医学中心(昆明,650051)

通信作者:戴海龙,E-mail:46944404@qq.com

只有单一的血小板下降。因患者长期服用安立生坦和西地那非均未发现血小板减少,整个治疗过程中未应用肝素等影响血小板计数的药物,复查凝血功能指标均未见明显异常,未发生弥散性血管内凝血(DIC),静脉应用曲前列尼尔后开始出现血小板减少,故考虑该患者血小板下降与应用曲前列尼尔有关。曲前列尼尔剂量增加至 $5 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 21 h 后复查血常规提示血小板降至 $54 \times 10^9/\text{L}$, 药物剂量为 $7.5 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 复查血常规提示血小板降至 $30 \times 10^9/\text{L}$ 。患者病情重,无出血倾向,在严密监测下逐渐增加曲前列尼尔剂

量,其后增加药物剂量,血小板未见下降。应用曲前列尼尔治疗第13天,患者气促、心悸症状明显缓解,NT-proBNP 4720 ng/L ,右心导管检查示:右心房压力 $27/18/22 \text{ mmHg}$,右心室压力 $119/-1/53 \text{ mmHg}$,肺动脉压力 $120/56/78 \text{ mmHg}$,肺毛细血管压 $19/9/12 \text{ mmHg}$,心排量 3.21 L/min ,肺血管阻力 20.56 Wood ,心脏指数 $2.09 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$,肺动脉血氧饱和度 37.8% 。结合相关检查考虑患者为特发性肺动脉高压(高危)。建议曲前列尼尔逐渐加量治疗,密切监测血小板。

表1 曲前列尼尔注射液使用剂量及相关指标变化情况

Table 1 Changes of treprostanil injection dosage and related indexes

使用时间	药物剂量/ $(\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$	血小板计数/ $(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$	白细胞计数/ $(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$	红细胞计数/ $(\times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1})$	血红蛋白计数/ $(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	血压/ mmHg	心率/ $(\text{次} \cdot \text{min}^{-1})$	24 h 尿量/ mL
第0天	0	114	11.35	5.77	171	97/63	89	1870
第1天	1.25	107	5.91	5.07	145	92/58	93	1700
第4天	5	54	5.35	5.07	146	92/60	98	1950
第5天	7.5	30	4.63	4.76	137	90/62	93	2500
第6天	10	36	5.61	4.6	134	90/61	97	1950
第8天	12.5	41	4.88	4.63	132	108/64	75	3650
第10天	7.5	70	4.94	4.55	131	99/60	68	1750
第12天	7.5	96	4.22	4.42	125	100/62	65	2000
第14天	7.5	101	4.95	4.53	131	104/62	75	1000

2 讨论

肺动脉高压是一种预后不良的进展性疾病,其主要特征为肺小动脉进行性狭窄、闭塞致肺血管阻力持续性增高,导致右心功能衰竭,最终引起过早死亡^[2]。目前治疗肺动脉高压的靶向药物有前列环素及其类似物、内皮素受体拮抗剂、可溶性鸟苷酸环化酶激动剂、5-磷酸二酯酶抑制剂^[3]。前列环素及其类似物具有扩张肺血管、降低肺动脉压及抗血小板聚集的功能^[4]。曲前列尼尔是一种稳定的前列环素类似物,进入肺血管组织后与前列环素受体(PGI₂、PGE₂、PGE₄、PGD₂)结合,促进环磷酸腺苷(cAMP)的生成,使Ca⁺-K⁺通道打开,细胞膜产生超极化,进而达到扩张血管的目的^[5]。

前列环素及其类似物因具有抗血小板聚集作用,所以在使用过程中会出现血小板减少^[6]。据报道,静脉应用依前列醇治疗肺动脉高压时,患者血小板减少症的发生率为34%~65%,且血小板计数与药物剂量呈负相关^[7-8]。国外Louis等^[8]报道1例肺动脉高压患者,在连续静脉应用曲前列尼尔7个月后,血小板降低至 $0.162 \times 10^9/\text{L}$ 。2015年国内王冉冉等^[9]报道1例肺动脉高压患者,在应用曲前列尼尔后出现血小板减少情况。

本例患者应用曲前列尼尔前血小板计数正常,应用曲前列尼尔后血小板计数较前有所下降,当剂量增加至 $7.5 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 时复查血小板降至 $30 \times 10^9/\text{L}$,其后增加药物剂量血小板未见下降,逐渐回升,与国内王冉冉报道的病例血小板计数变化趋势情况相似,考虑曲前列尼尔剂量 $7.5 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 时抑制血小板的作用已达到峰值。

引起肺动脉高压患者血小板减少的常见因素包括疾病因素(血流动力学异常、免疫性疾病、稀释性血小板减少等)和药物因素(前列环素类似物)^[9]。该患者在治疗过程中出现血小板减少的原因考虑为药物因素。目前曲前列尼尔引起血小板减少的发病机制仍不清楚。药物性血小板减少症的发病机制主要包括免疫性血小板减少、非免疫性血小板减少及骨髓抑制性血小板减少^[10]。免疫性血小板减少发病机制主要为血小板自身抗原免疫耐受失调,使体液和细胞免疫异常活化,致血小板破坏加速和生成不足,常与药物剂量无关^[7,11]。故该患者不考虑为免疫性血小板减少。骨髓抑制性血小板减少主要体现为全血细胞下降。非免疫性血小板减少通常呈剂量依赖性和时间依赖性,在用药数周后逐渐出现血小板减少^[12]。本例患者血小

板减少与应用曲前列尼尔有一定的关系,且患者血小板减少的特点与免疫性血小板减少、骨髓抑制性血小板减少的特点不相符,所以考虑为非免疫性血小板减少。

曲前列尼尔是前列环素的一种,并且在人体中天然存在,巨核细胞中含有前列环素受体。一项研究发现,前列环素受体激动剂与巨核细胞中的前列环素受体结合后有抑制巨核细胞生成的作用^[13]。环磷酸腺苷水平的提高也会抑制巨核细胞的生长,曲前列尼尔与前列环素受体结合后会促进环磷酸腺苷的生成,提高环磷酸腺苷水平,抑制巨核细胞的生长,故而导致血小板减少^[14]。

该病例表明,在应用曲前列尼尔治疗肺动脉高压过程中,血小板有减少可能,具有出血风险;且曲前列尼尔可激活血小板腺苷酸环化酶,提高血小板环腺苷单磷酸水平,导致纤维蛋白原与血小板表面纤维蛋白原受体结合减少,抑制血小板聚集,使出血风险进一步增加,故应密切关注患者血小板计数变化,以防止出血的发生^[15]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 黄坤,刘迪凡,张刚成,等.简化优化肺高血压的诊治—《2022 ESC/ERS 肺高血压诊断和治疗指南》[J]. 临床心血管病杂志,2022,38(10):776-779.
- [2] 卢一品,刘宏升.肺动脉高压的发病机制和药物治疗进展[J]. 临床心血管病杂志,2019,35(2):109-112.
- [3] 王瑞,武云.肺动脉高压靶向药物治疗的研究进展[J]. 临床药学,2022,28(9):1776-1783.
- [4] 颜平,宁宁,荆志成.前列环素及其类似物在肺动脉高压中的应用[J]. 世界临床药物,2014,35(6):332-337.
- [5] 顾智淳,刘晓琰,蔡宗焯,等.新型前列环素类似物曲前列尼尔[J]. 中国新药杂志,2014,23(22):2585-2592.
- [6] AYTEKIN M, AULAK KS, HASERODT S, et al. Abnormal platelet aggregation in idiopathic pulmonary arterial hypertension: role of nitric oxidized[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 302(6): L512-L520.
- [7] CHIN KM, CHANNICK RN, DE LEMOS JA, et al. Hemodynamics and epoprostenol use are associated with thrombocytopenia in pulmonary arterial hypertension [J]. Chest, 2009, 135(1): 130-136.
- [8] LOUIS L, BAIR N, NANJAC S, et al. Subdural hematomas in pulmonary arterial hypertension patients treated with prostacyclin analogs [J]. Pulm Circ, 2012, 2(4): 518-521.
- [9] 王冉冉,陈芳.肺动脉高压患者应用曲前列尼尔引起血小板减少1例[J]. 中国新药与临床杂志,2015,34(11):891-892.
- [10] 李东玲.药源性血小板减少症的发病机制和临床表现及防治[J]. 中国医药指南,2020,18(1):76-77.
- [11] 伞玉双,申静枝,方美云.原发免疫性血小板减少症糖皮质激素抵抗的临床因素分析[J]. 临床血液学杂志,2022,35(7):522-525.
- [12] 闫阔,夏文斌,杨慧鹏,等.质子泵抑制剂致血小板减少症文献分析[J]. 临床药物治疗杂志,2022,20(4):72-75.
- [13] SHEN HW, CHEN YL, CHERN CY, KAN WM. The effect of prostacyclin agonists on the differentiation of phorbol ester treated erythroleukemia cells [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2007, 83(3): 231-6.
- [14] VITTE D, DUPERRAY C, CHEVILLARD C. Cyclic-AMP inhibits cell growth and negatively interacts with platelet membrane glycoprotein expression on the Dami human megakaryoblastic cell line [J]. J Cell Physiol, 1995, 163(3): 645-655.
- [15] SAFAIN M, SHEPARD M, RAHAL J, et al. Successful management of an acute subdural hematoma in a patient dependent on continuous treprostanil infusion therapy [J]. J Neurosurg, 2013, 118: 753-756.

(收稿日期:2022-08-26)