

· 药物与临床 ·

## 冠心病合并血小板减少的分析与处理策略

李星霞, 霍 炎, 孙习鹏, 陈 燕, 陆瑶华, 郭 澄(上海交通大学附属第六人民医院药剂科, 上海 200233)

**[摘要]** 目的 总结冠心病患者合并血小板减少的因素及相应处理措施, 为临床治疗提供参考。方法 通过对文献及病例报道进行分析和总结。结果 冠心病患者合并血小板减少主要分两种情况, 一种为冠心病抗栓治疗引起的血小板减少, 另一种为冠心病患者合并的其他系统疾病或同时应用的非抗栓药物引起的血小板减少。不同原因引起的血小板减少, 相应的处理措施及对冠心病患者的预后影响不同。结论 冠心病合并血小板减少直接影响冠心病的治疗策略, 早期监测、识别血小板减少症, 快速判断病因并采取适当措施可有效改善冠心病患者的预后。

**[关键词]** 冠心病; 急性冠脉综合征; 血小板减少症; 抗栓治疗; 抗血小板治疗; 抗凝治疗

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2020)01-0077-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.201906105

## Analysis and management of coronary heart disease complicated by thrombocytopenia

LI Xingxia, HUO Yan, SUN Xipeng, CHEN Yan, LU Yaohua, GUO Cheng (Department of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China)

**[Abstract]** **Objective** To summarize the factors and the corresponding treatments for patients with coronary heart disease (CHD) complicated by thrombocytopenia, and provide medical advises for clinical treatment. **Methods** Literatures and case reports were analyzed and summarized. **Results** Thrombocytopenia in patient with CHD could be mainly divided into two types, one group was induced by the antithrombotic therapies for CHD, and the other group was caused by some concurrent diseases or combined non-antithrombotic medications. There were different medical decisions and prognoses according to the causes in different groups. **Conclusion** The treatment strategies of CHD will be considered in the CHD patients with thrombocytopenia. Identifying thrombocytopenia by monitoring the platelet counts in early stage, finding out the causes quickly and providing proper treatments are the key for the prognosis of the patients.

**[Key words]** coronary heart disease; acute coronary syndrome; thrombocytopenia; antithrombotic therapy; antiplatelet therapy; anticoagulation treatment

血小板在动脉粥样硬化血栓的形成和发展中起着重要作用, 抗血小板治疗可显著减少冠心病患者再发事件和死亡, 是冠心病的基础治疗手段。但合并血小板减少并未降低冠心病患者血栓事件的发生, 反而与冠心病患者近期、远期不良事件(如出血、再梗死及病死率增高)等相关<sup>[1-2]</sup>。临床上合并血小板减少的冠心病患者并不少见, 对这类患者如何治疗目前尚没有指南或共识给出明确指导。本文旨在通过对文献及病例报道进行分析和梳理, 为

该病的临床治疗提供参考意见。

### 1 血小板减少的病因及病理生理变化

我国正常成年人血小板计数(platelet count, PLT)为  $(100\sim 300)\times 10^9/L$ , PLT 低于  $100\times 10^9/L$  称为血小板减少。通常血小板减少症的诊断标准是 PLT 较基线下降 50% 以上。文献中较多将  $PLT < 150\times 10^9/L$  定义为血小板减少症。临床上引起血小板减少的病因有很多, 除原发免疫性血小板减少症(imune thrombocytopenia, ITP)外, 常见于继发多种疾病, 如血液系统疾病、自身免疫性疾病、感染等, 也可见于多种药物的应用, 如抗血栓药、非甾体类抗炎药、磺胺类药物、抗肿瘤药物等。除此之外, 还需注意排除 EDTA 依赖性假性血小板减少症<sup>[3]</sup>。

血小板具有维护血管壁完整性的功能, 参与生

**[基金项目]** 上海交通大学医学院临床药学创新研究院青年项目(CXYJY2019QN003)

**[作者简介]** 李星霞, 硕士, 主管药师, 研究方向: 心血管临床药学, Tel: 18930173923, Email: [chraysan@126.com](mailto:chraysan@126.com)

**[通讯作者]** 郭 澄, 主任药师, 博士生导师, 研究方向: 临床药学, Tel: (021)24058098; Email: [gboss@126.com](mailto:gboss@126.com)

理性止血过程,血小板减少时必然增加出血风险,但另一方面,血小板减少也可能增加血栓形成的风险。血小板的生成受到血小板总量(平均血小板体积 $\times$ 血小板计数)的调节,因此,血小板减少症(thrombocytopenia, TP)患者的血小板体积相应增大。已经证实,平均血小板体积越大,血小板活性越高,对血管壁的黏附性越强,发生血栓的潜在风险则越高<sup>[4]</sup>。TP患者血小板颗粒(platelet microparticles, PMP)水平要明显高于普通人群。有证据表明,TP患者体内的PMP发挥了重要的凝血功能,其大量分泌并激活凝血瀑布<sup>[5]</sup>,这可能也是TP患者形成血栓的原因之一。因此,血小板减少时除了需关注血小板数量外,还需重视血小板活性的变化,这也增加了医师对病情判断的复杂性和难度。

## 2 冠心病合并血小板减少

冠心病合并血小板减少根据是否由抗栓药物引起一般分为两种情况,一是冠心病患者PLT基线值正常,经冠心病抗栓治疗后引起的血小板减少;二是冠心病患者同时合并引起血小板减少的疾病或应用可能引起血小板减少的非抗栓药物,该类患者PLT基线值多数低于正常范围。

### 2.1 冠心病抗栓治疗引起血小板减少

冠心病抗栓治疗包括抗血小板药物、抗凝药物的应用,其中,阿司匹林、氯吡格雷、替罗非班、肝素、低分子肝素已有较多报道可引起血小板减少。

#### 2.1.1 肝素诱导血小板减少症

肝素诱导血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)是指临床应用肝素类药物(包括普通肝素、低分子肝素等)后出现PLT下降,且机体处于易栓状态,伴或不伴新发血栓的情况。临床已有较多报道,在心血管病患者中发生率为1%~4%<sup>[6-7]</sup>。根据发病机制,HIT分为两型<sup>[8]</sup>,I型为非免疫介导型,与应用大剂量肝素相关,通常在使用肝素后1~2 d出现,PLT轻度下降,一般不低于 $100\times 10^9/L$ ,预后好,不会导致出血或血栓事件,一般无需停药和特殊处理,可自行恢复。II型为免疫介导型,机体产生肝素-PF4抗体,形成的抗原抗体复合物激活血小板,从而出现消耗性的血小板减少,PLT常显著降低( $\geq$ 基线值50%),伴或不伴静脉和(或)动脉血栓的形成,严重者可致残或致死,预后较差。因此,目前文献中、临床及本文所指的HIT主要为HIT II型。

HIT诊断主要依据病史和临床表现,结合4T's评分、PLT动态监测及肝素-PF4抗体情况进行诊

断。HIT越早治疗预后越好。应用肝素类药物的患者应常规在用药前后监测PLT,一旦确诊或高度怀疑为HIT时,应立即停用肝素类药物,给予非肝素类抗凝药物进行替代治疗。根据《美国血液学会(ASH)2018静脉血栓栓塞管理指南:肝素诱导的血小板减少症》<sup>[9]</sup>,推荐应用的非肝素类抗凝药物包括阿加曲班、比伐卢定、达那肝素、磺达肝癸钠及直接口服抗凝药物(DOAC),而具体抗凝药物的选择应根据药物特点、患者因素及医师经验共同决定。对于需行紧急心脏手术或PCI的HIT患者,推荐首选比伐卢定替代抗凝治疗。HIT急性期,维生素K拮抗剂如华法林的使用建议是:当PLT恢复至 $150\times 10^9/L$ 以上或基线水平并稳定后可小剂量起始华法林治疗,并应与非肝素类抗凝药物重叠使用至少5 d,至国际标准化比值(INR)达标(一般为2.0~3.0)并稳定后再停用非肝素类抗凝药物。DOAC可用于病情稳定、出血风险一般的患者,而不推荐用于伴发严重血栓的患者。其中,利伐沙班研究证据较多,推荐15 mg/次, bid, 3周后改为维持剂量,20 mg/d。无血栓栓塞的HIT患者,建议抗凝至少1个月,PLT恢复并稳定于基线水平;伴有血栓栓塞的HIT,抗凝治疗至少3个月<sup>[10]</sup>。HIT时应尽量避免输注血小板,只有在严重出血或具有出血高风险时才可考虑输注。

除上述抗凝替代治疗外,急性冠脉综合征患者尤其直接PCI术后患者常规的双联抗血小板治疗是否继续,以及如何治疗仍是临床治疗的难点。有趣的是,多项研究发现,与其他病患相比,冠心病患者HIT的发生率远低于其肝素-PF4抗体的阳性率<sup>[6-7]</sup>,可能与冠心病患者广泛应用阿司匹林和氯吡格雷等抗血小板药物相关。Selleng等<sup>[11]</sup>研究报道阿司匹林和ADP受体拮抗剂如氯吡格雷可部分拮抗HIT患者肝素-PF4抗体引起的血小板活化,或至少升高其血小板激活的阈值。Takahashi等<sup>[12]</sup>和Megalopoulos等<sup>[13]</sup>报道联合应用非肝素类抗凝药物与阿司匹林(或氯吡格雷)可成功用于HIT的治疗。鉴于单纯应用上述抗凝替代药物并不能成功治疗全部的HIT患者,联合应用抗血小板药物可能为其一个辅助治疗策略,尤其对于冠心病合并HIT患者可能是更佳的选择。Zaid等<sup>[14]</sup>认为PLT $>30\times 10^9/L$ 且未合并出血时,应用双联抗血小板与抗凝治疗是相对安全的。

#### 2.1.2 血小板糖蛋白II b/III a受体拮抗剂引起的血小板减少症

血小板糖蛋白II b/III a受体拮抗剂(glycopro-

tein II b/III a receptor antagonists, GPI) 广泛用于急性冠脉综合征和冠状动脉介入手术治疗, 目前临床应用的 GPI 有阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班, 三者均可引起血小板减少, 导致出血, 其中, 阿昔单抗的发生率最高, 且较多引起重度血小板减少 ( $PLT < 50 \times 10^9/L$ )<sup>[15]</sup>。替罗非班是我国应用最广泛的 GPI, 罕见极重度血小板减少 ( $PLT < 20 \times 10^9/L$ )。GPI 引起的血小板减少症 (GPI-induced thrombocytopenia, GIT) 的发生机制尚不明确, 多数研究认为与机体自然产生或 GPI 药物诱导产生的抗血小板膜蛋白抗体介导的免疫反应有关<sup>[15]</sup>。血小板减少通常发生于用药后 24 h 内, PLT 急剧下降, 可能伴随出血, 出血范围自皮肤黏膜出血点至严重的脑出血不等, 部分患者伴有发热、呼吸困难、低血压和过敏反应。PLT 多在停药后 1~6 d 恢复至正常范围。目前研究者一致认为, 对于接受 GPI 治疗的患者, 用药前及用药后于 2、6、12、24 h 常规监测血小板计数, 可早期发现大多数典型的 GIT。明确诊断 GIT 后可根据 PLT 水平及是否出血等选择治疗方案<sup>[16-18]</sup>, PLT 为  $(50 \sim 100) \times 10^9/L$  的患者, 应每 2 h 复查 PLT, 若持续降低或发生出血则停用 GPI。替罗非班和依替巴肽的药物半衰期短 ( $< 2$  h), 停药 4~8 h 即可恢复血小板功能, 阿昔单抗血浆半衰期短 (20 min), 但作用维持时间较长, 停止用药后血小板聚集反应恢复至正常或接近正常需要 48 h。伴随出血或  $PLT < 10 \times 10^9/L$  的患者可给予输注血小板治疗, 否则不应输注血小板, 以避免增加血栓形成风险。糖皮质激素和静注免疫球蛋白可试用于合并严重出血患者, 可抑制免疫反应, 增加血小板数量, 但尚缺少临床证据支持。此外, 患者可能合用的阿司匹林和氯吡格雷应在  $PLT < 20 \times 10^9/L$  或合并出血时停用。对于 GIT 和 HIT 难以鉴别的患者, 明确诊断前可选用比伐卢定替代治疗。发生过 GIT 的患者, 其体内可能存在相关抗体, 再次应用同种药物发生 GIT 的风险及严重程度均会增加。

### 2.1.3 氯吡格雷引起的血栓性血小板减少性紫癜

药物相关的血栓性血小板减少性紫癜 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) 最常见于噻吩并吡啶类抗血小板药物, 氯吡格雷为第二代噻吩并吡啶类衍生物, 上市后逐渐替代噻氯匹定, 广泛用于冠心病的治疗。氯吡格雷相关 TTP 的发生率约为十万分之一, 发生机制尚不明确, 和噻氯匹定不同, 可能与血管性血友病因子裂解酶 ADAMTS-13 的缺失及抗体的产生无关。多发生于起始用药后 2 周内, 起病急、进展迅速, 病死率较高, 典型临

床表现包括发热、血小板减少、出血、微血管病性溶血性贫血、肾功能损害及神经系统的症状体征<sup>[19]</sup>, 皮肤反应可能是 TTP 的早期症状。对于高度怀疑为 TTP 患者给予早期干预包括血浆置换治疗可降低死亡率, 尤其对于用药 2 周以上发生 TTP 的患者, 血浆置换治疗可使死亡率下降达 60%<sup>[20-21]</sup>。

### 2.2 非冠心病抗栓治疗引起的血小板减少

血液系统疾病、自身免疫性疾病、感染或应用药物如化疗药物、非甾体抗炎药、抗菌药物及血管紧张素转换酶抑制剂等均可能引起血小板减少, 该类患者 PLT 基线值降低。PLT 减少并不单纯意味着出血风险增加, ITP 患者可能发生血栓并发症, 如出现急性心梗或脑卒中<sup>[22]</sup>。急性冠脉综合征 (ACS) 患者合并血小板减少, 与 PCI 治疗和抗栓治疗减少相关, 与住院期间并发症发生率和病死率增加显著相关<sup>[23]</sup>。目前对于冠心病合并血小板减少时的抗栓治疗没有指导性文件给予建议, 对个案病例报道进行经验总结, 认为可在治疗原发病、去除可疑药物的基础上, 根据血小板减少的严重程度相应处理。一般认为  $PLT > 30 \times 10^9/L$  时较少发生出血。 $PLT > 50 \times 10^9/L$  时, PCI 或外科手术可安全进行, 植入裸金属支架可能更合理, 术后双联抗血小板治疗也可较好的耐受。 $PLT < 30 \times 10^9/L$  时, 禁忌 PCI 术, 需停用抗凝和抗血小板治疗。对于 ITP 患者可给予类固醇、静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 或直接进行血小板输注, 使 PLT 升高至  $50 \times 10^9/L$  以上后再给予 PCI 或抗栓药物治疗<sup>[14, 24]</sup>。

## 3 总结

冠心病合并血小板减少直接影响冠心病的治疗策略, 并且与出血、死亡等不良预后明显相关。因此, 早期监测、识别血小板减少症, 快速判断病因并采取适当措施对于冠心病患者得到最佳有效治疗和改善预后十分重要。上述引起血小板减少的情况多为中度减少, 是暂时的、短期的, 经过治疗原发疾病、去除可疑药物因素之后, PLT 可逐渐恢复至正常范围, 对冠心病患者长期抗血小板治疗影响不大, 而部分 PLT 较难恢复正常水平的患者应进行出血和血栓风险评估, 除了考虑血小板数量外, 更重要的还应考虑血小板功能的变化, 可结合血小板聚集率、血栓弹力图、凝血功能等参数决定患者是否可以抗血小板治疗, 以及采用何种治疗策略, 制订最佳治疗方案。

临床药师作为医疗团队中的一员, 应该对药物引起的血小板减少持有敏感度, 能够正确鉴别相关

的药物因素,掌握恰当的处理措施,为医生治疗提供参考意见,同时,还应进行严密的药学监护,关注患者血小板计数及凝血功能等情况,减少出血等不良事件的发生。

目前有关该方面的临床研究还较少,缺少循证医学证据,笔者希望引起更多专业人员的重视,进行更多的研究,为解决该难题提供支持。

### 【参考文献】

- [1] GORE J M, SPENCER F A, GURFINKEL E P, et al. Thrombocytopenia in patients with an acute coronary syndrome (from the global registry of acute coronary events[GRACE])[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(2): 175-180.
- [2] YADAV M, GÉNÈREUX P, GIUSTINO G, et al. Effect of baseline thrombocytopenia on ischemic outcomes in patients with acute coronary syndromes who undergo percutaneous coronary intervention[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(2): 226-233.
- [3] LIPPI G, PLEBANI M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(8): 1281-1285.
- [4] O'MALLEY T, LANGHORNE P, ELTON R A, et al. Platelet size in stroke patients[J]. *Stroke*, 1995, 26(6): 995-999.
- [5] VANWIJK M J, VANBAVEL E, STURK A, et al. Microparticles in cardiovascular diseases[J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 59(2): 277-287.
- [6] 高亚玥, 赵永强, 王书杰. 肝素诱导的血小板减少症发病率及其抗体阳性率调查[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(9): 734-736.
- [7] WARKENTIN T E, SHEPPARD J A, HORSEWOOD P, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2000, 96(5): 1703-1708.
- [8] 赵永强. 肝素诱导的血小板减少症诊断与治疗常见问题[J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(5): 366-368.
- [9] CUKER A, AREPALLY G M, CHONG B H, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2019, 2(22): 3360-3392.
- [10] 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.
- [11] SELLENG K, SELLENG S, RASCHKE R, et al. Immune heparin-induced thrombocytopenia can occur in patients receiving clopidogrel and aspirin[J]. *Am J Hematol*, 2005, 78(3): 188-192.
- [12] TAKAHASHI H, MUTO S, NAKAZAWA E, et al. Combined treatment with nafamostat mesilate and aspirin prevents heparin-induced thrombocytopenia in a hemodialysis patient[J]. *Clin Nephrol*, 2003, 59(6): 458-462.
- [13] MEGALOPOULOS A, VASILIAKIS K, TSACHALIS T, et al. Recurrent arterial thromboses in a woman with heparin induced thrombocytopenia, successfully managed with iloprost followed by clopidogrel. An alternative therapeutic option for heparin induced thrombocytopenia type II syndrome[J]. *Int Angiol*, 2006, 25(1): 84-89.
- [14] ZAID G, DAWOD S, ROSENSCHEIN U. Immune thrombocytopenic purpura and myocardial infarction: a dilemma of management[J]. *Isr Med Assoc J*, 2013, 15(12): 775-776.
- [15] PETERS M N, PRESS C D, MOSCONA J C, et al. Acute profound thrombocytopenia secondary to local abciximab infusion[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2012, 25(4): 346-348.
- [16] SAID S M, HAHN J, SCHLEYER E, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor-induced thrombocytopenia: diagnosis and treatment[J]. *Clin Res Cardiol*, 2007, 96(2): 61-69.
- [17] VELIBEY Y, GOLCUK Y, EKMEKCI A, et al. Tirofiban-induced acute profound thrombocytopenia: what is the optimal approach to treatment? *Platelets*, 2015, 26(2): 197-198.
- [18] HUXTABLE L M, TAFRESHI M J, RAKKAR A N. Frequency and management of thrombocytopenia with the glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(3): 426-429.
- [19] Azarm T, Sohrabi A, Mohajer H, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel: a case report and review of the literature[J]. *J Res Med Sci*, 2011, 16(3): 353-357.
- [20] BENNETT C L, KIM B, ZAKARIJA A, et al. Two mechanistic pathways for thienopyridine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a report from the SERF-TTP Research Group and the RADAR Project[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(12): 1138-1143.
- [21] JACOB S, DUNN B L, QURESHI Z P, et al. Ticlopidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR)[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2012, 38(8): 845-853.
- [22] MACHIN N, RAGNI M V, COMER D M, et al. Prevalence and correlates of thrombosis in adults with immune thrombocytopenia: An NIS study[J]. *Thromb Res*, 2018, 172: 80-85.
- [23] SINKOVIČ A, MAJAL M. The impact of thrombocytopenia on outcome in patients with acute coronary syndromes: A single center retrospective study[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 907304.
- [24] L S, P, Y C. Recurrent acute coronary syndrome and restenosis after percutaneous coronary intervention in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura: a case report and literature review[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15: 101.

[收稿日期] 2019-06-29 [修回日期] 2019-09-24

[本文编辑] 李睿旻