

阿加曲班用于肝素相关性血小板减少症患者 PCI 术抗凝治疗 1 例 并文献复习

谢雷星 张 波 盖兢涓 李 娟 刘宏斌[△]

(中国人民解放军总医院心血管内科 北京 100853)

摘要 目的 探讨肝素相关性血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia ,HIT)患者行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous transluminal coronary intervention ,PCI)术中及术后使用阿加曲班进行抗凝的效果及安全性。方法 报道并回顾性分析阿加曲班用于肝素相关性血小板减少症患者 PCI 术一例并进行文献复习。结果:患者女性,55 岁,皮下注射低分子肝素 4 天后血小板由 $140 \times 10^9/L$ 下降为 $17 \times 10^9/L$,患者出现牙龈出血、左前臂出现瘀斑,诊断为 HIT。行冠状动脉支架植入术中及术后使用阿加曲班抗凝,未出现出血及血栓事件。结论:肝素相关性血小板减少症患者行 PCI 术,术中及术后采用阿加曲班进行抗凝治疗是有效安全的。

关键词 肝素相关性血小板减少症 经皮冠状动脉介入治疗 阿加曲班

中图分类号:R558.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)09-1674-03

Argatroban Anticoagulation During Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia :One Case Report and Review of Literature

XIE Lei-xing, ZHANG Bo, GAI Jing-jing, LI Juan, LIU Hong-bin[△]

(Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853 China)

ABSTRACT Objective: To study the efficiency and safety of argatroban anticoagulation during percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT). **Methods:** One case of argatroban anticoagulation during PCI in Patients With HIT was reported with its related literature reviewed. **Results:** The patient was a 55-year old female whose blood platelet was reduced from $140 \times 10^9/L$ to $17 \times 10^9/L$ with gingival bleeding and bruises after on the left forearm after subcutaneous injection of Low-Molecular-Weight Heparins four days, and was diagnosed HIT. No bleeding and thrombotic events happened when preoperative and postoperative using of argatroban for PCI. **Conclusion:** Argatroban can be used as an anticoagulant agent for PCI in patients with HIT.

Key words: Heparin-induced thrombocytopenia; Percutaneous transluminal coronary intervention; Argatroban

Chinese Library Classification: R558.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)09-1674-03

肝素相关性血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia ,HIT)是肝素临床应用一种常见和严重的并发症。在肝素应用人群中其发病率约为 1%-5%^[1-3]。此类患者在使用肝素时,由于体内的肝素依赖性抗体介导形成免疫复合物,引起血小板激活和聚集,导致血小板数目减少和高凝状态,如果不及时诊治,严重者可危及生命。此类患者若因冠状动脉粥样硬化性心脏病行冠状动脉 PCI 术,术中及术后抗凝药物的选择成为临床上较为棘手的情况。本文报道阿加曲班用于肝素相关性血小板减少症患者 PCI 术抗凝治疗 1 例,并进行文献复习,旨在提高对此类疾病的认识和临床诊治水平。

1 病例资料

入院情况 患者女性,女,55 岁。因活动后胸闷、胸痛半年余,加重 3 个月,于 2010 年 05 月 17 日入我院。患者于 2009 年 11 月起走平路半小时以上或爬 4-5 层楼后出现胸闷、胸痛症

状,当情绪激动或感冒时加重,上述症状持续约 15 分钟,休息后可缓解。2010 年 2 月起上述症状加重,少量运动时即可出现上述症状,在当地医院行心电图检查提示:V2-V5 导联 ST 段压低 0.1mV,T 波倒置,冠脉造影示:左主干远端、回旋支近段中度狭窄,右冠近段轻度狭窄,前降支近中段重度狭窄,诊断为冠心病 不稳定性心绞痛。2010 年 2 月于当地医院住院期间使用低分子肝素钙注射液 0.6ml 1/12h 皮下注射,3 天后出现牙龈出血、左上肢前臂瘀斑,血常规化验发现血小板由 $140 \times 10^9/L$ 下降为 $17 \times 10^9/L$,于是停用低分子肝素,1 周后血小板恢复至 $188 \times 10^9/L$,考虑肝素相关性血小板减少症。既往甲状腺功能减低病史 2 年,口服左旋甲状腺素片治疗,病情控制良好。发现血糖升高 15 年,空腹血糖最高 8mmol/L,餐后两小时血糖最高 13~14mmol/L,目前口服阿卡波糖、格列美脲等药物治疗,血糖控制情况良好。否认肝炎、结核、疟疾病史,否认高血压病史,否认脑血管疾病,否认外伤、输血史,否认食物、药物过敏史,预防接种史不详。

入院体检 体温 36.0℃ 脉搏 80 次/分,呼吸 18 次/分,血压 126/82mmHg,身高 156cm,体重 54kg。全身皮肤粘膜无

作者简介 谢雷星(1986-)男,硕士,主要研究方向:冠心病的诊断及治疗,电话:15010789120,E-mail:hillation@163.com
[△]通讯作者:刘宏斌,E-mail:liuhbin301@sohu.com
(收稿日期:2011-11-15 接受日期:2011-12-12)

黄染 左上肢前臂有直径 3cm 左右瘀斑 皮下无水肿 无肝掌、蜘蛛痣。全身浅表淋巴结无肿大。双肺呼吸音清晰 双肺未闻及干、湿性啰音 未闻及胸膜摩擦音。心前区无隆起 心尖搏动正常 心尖部无抬举样冲动 无细震颤 心浊音界正常 心率 80 次/分 律齐 第一心音正常 各瓣膜听诊区未闻及杂音 未闻及心包摩擦音。

实验室及其它检查 血常规 红细胞计数 $4.21 \times 10^{12}/L$ 红细胞比积测定 0.35, 平均红细胞体积 84.1fl, 血红蛋白测定: 115g/L 血小板计数 $155 \times 10^9/L$ 平均血小板体积测定 11.7fl; 凝血功能 血浆凝血酶原时间测定 20.0s 血浆凝血酶原活动度测定 44%, 国际标准化比值 1.83; 血浆纤维蛋白原测定: 3.11g/L 血浆 D-二聚体测定 0.25 μ g/ml 血浆抗凝血酶 III 测定 80% 血小板聚集功能测定 21%(ADP); 心电图 V2-V5 导联 T 波倒置 冠脉造影 左主干远端、回旋支近段中度狭窄 右冠近段轻度狭窄 前降支近中段重度狭窄; 超声心动图 左室 EF 值 54% 左室舒张功能轻度减低 二三尖瓣、主动脉瓣、肺动脉瓣轻度反流 室间隔稍厚。

诊断及治疗 根据患者病史及症状 结合心电图、冠脉造影结果 初步诊断为 1. 冠状动脉粥样硬化性心脏病 不稳定性心绞痛 2.2 型糖尿病(NIDDM) 3. 甲状腺机能减退 4. 肝素相关性血小板减少症。入院后给予扩冠、抗凝、控制血糖等治疗 并择期进行经皮冠状动脉介入术。手术当日 术前检测 ACT 值为 106s。手术开始后 给予阿加曲班(津药研究院)20mg 3min 内静推 10min 后测定 ACT 值为 245s, 之后给予阿加曲班 20 μ g/(kg.min)持续微量泵缓慢泵入。20min 后 ACT 测定为 359s 行冠状动脉内球囊扩张及支架植入术 同时密切监测 ACT 值 调整阿加曲班剂量。60min 后手术结束 安返病房 ACT 测定为 295s。术后继续给予阿加曲班 4 μ g/(kg.min)泵入 并继续密切检测 ACT、APTT 值 使 APTT 值维持在基础值的两倍以上 同时不超过 100s。持续应用阿加曲班 3 日后 测定 APTT 为 83.2s 改用磺达肝癸钠 0.5ml qd 皮下注射 2 日后出院。出院后继续给予阿司匹林、硫酸氢氯吡格雷双联抗血小板治疗 定期复查 随访未再出现心前区不适及出血事件。

2 讨论并文献复习

HIT 是体内肝素依赖性抗体介导的一种免疫性血小板减少症 一般出现在使用肝素 5~8d 以后 但是如果在 3 个月内曾经使用过肝素 HIT 最早可以在再次使用肝素的几个小时内出现。HIT 发生与性别和年龄无关 也未发现与之确切相关的遗传易感因素 但已证实其与肝素的使用时间、肝素种类有关。一般 肝素使用时间越长 剂量越大 HIT 的发生率越高 普通肝素比低分子肝素发生率高 牛源性肝素比猪源性肝素 HIT 的发生率高。临床上将 HIT 分为 I 型和 II 型^[4,5] I 型 HIT 较常见 一般在应用肝素 5d 内发生 是一种良性反应 与肝素直接激活血小板有关 血小板数量下降程度较轻 为一过性且可自行恢复 不发生血栓形成 为非免疫性 HIT。II 型 HIT 即为迟发性免疫介导的综合征 应用肝素 5-15d 后发病 能引起严重血小板减少 伴发血栓形成而并非是出血 是严重并发症 甚至危及生命。HIT 的发病机制: 在肝素作用下 体内的血小板释放出血小板因子 IV(PF4) PF4 可以和肝素形成 H-PF4 复合物 同时结合

在血小板膜上。在部分患者中 H-PF4 复合物具有免疫原性 导致抗 H-PF4 抗体形成 这种免疫原性的出现可能和体内 PF4 水平以及肝素使用时间长短有关。抗 H-PF4 抗体主要以 IgG 形式存在 少数是 IgA 和 IgM 形式^[6-8]。抗 H-PF4 抗体可以通过 F(ab)2 片段与 H-PF4 复合物结合成更大的免疫复合物 该免疫复合物再通过 Fc 片段直接和血小板膜上的 Fc 受体(主要是 Fc γ RIIA)结合 激活血小板^[2] 激活的血小板释放大量的因子 进一步引起其他血小板激活和聚集 同时促使体内血小板微粒释放增多和凝血酶水平增高 导致血小板数目减少和高凝状态。

HIT 的诊断 目前诊断 HIT 尚无明确的诊断标准 诊断主要可以根据以下几点^[9-11] (1)在肝素应用后 引起无其他原因可以解释的血小板减少 血小板数目 $<100 \times 10^9/L$ 或比原基础值减少 50%以上;(2)在肝素使用后出现了新的血栓性病变 包括各种静脉血栓和动脉血栓;(3)停用肝素后 血小板数于 1 周内恢复。(4)血小板聚集实验 SRA 或 ELISA 检测抗 H-PF4 抗体阳性等实验室检查结果阳性的支持。但是 上述几种实验室检查的特异性和灵敏性都比较低 对 HIT 的诊断而言 主要依赖于临床表现 一般来讲 临床上只要符合前 3 项 即可诊断。实验室检查只是辅助诊断 实验室的阴性或阳性结果都不能排除或确定 HIT 诊断。

阿加曲班是一种人工合成的单价小分子直接凝血酶抑制剂 为精氨酸的衍生物 属于低分子抑制物 分子质量 527u。阿加曲班与凝血酶结合的速度非常快 而且是一种完全可逆的过程 同时阿加曲班对凝血酶具有高度亲和性。阿加曲班对人凝血酶抑制常数为 $3.9 \times 10^{-8}M$ 在血液中大约有 54%与血浆蛋白结合。因其分子量小 它能进入到血栓内部 直接灭活已经与纤维蛋白结合的凝血酶 既抑制了全身血液高凝状态 又针对局部血栓起到抗凝、辅助溶栓的作用。Lunven 等^[12]证实这种抑制作用对于游离凝血酶和结合凝血酶作用强度相当 与肝素和水蛭素相比具有明显优势。

冠状动脉粥样硬化性心脏病行 PCI 术中及术后使用肝素进行抗凝时(未使用 GPIIb/IIIa 抑制剂) PCI 后再闭塞的危险为 4.5%-8.3%。因此 在以往 PCI 后抗凝治疗就是医学治疗的一个部分^[13]。sakamoto 及其同事们进行了一项研究以评价 PCI 后使用阿加曲班替代肝素时凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)的水平 结果证实 PCI 后应用阿加曲班能潜在的预防再闭塞。ARG216、ARG310 和 ARG311 三项试验结果显示^[14] 阿加曲班能发挥快速(10min 内)、有效的抗凝作用 而不增加出血危险 98% 使用阿加曲班的患者达到了足够的抗凝水平 手术即刻成功率为 98%(对照组 94%) 没有患者发生死亡或者心肌梗死 出血发生率阿加曲班组更低。

本例患者确诊为冠心病、肝素相关性血小板减少症 此类疾病行 PCI 术的报道在国内十分少见。本例患者在进行经皮冠状动脉介入治疗术中及术后的抗凝治疗中 选择阿加曲班代替肝素进行抗凝 既发挥了快速、有效的抗凝效果 又没有造成出血的发生。在阿加曲班使用过程中 使用剂量的计算及凝血效果的监测均参考国内外相关文献报道进行 此例患者的成功诊治也对此类疾病今后的诊治有一定的参考价值。

参考文献(References)

- [1] Kibbe MR, Rhee RY, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: Pathophysiology [J]. *Semin Vasc Surg*, 1996, 9(1):284-291
- [2] Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia: An overview [J]. *Blood Rev*, 2002, 16(1):77-80
- [3] Blakeman B. Management of heparin-induced thrombocytopenia: a cardiovascular surgeon's perspective [J]. *Semin Hematol*, 1999, 36 (Suppl 1): 37-47
- [4] Amiral J. Antigen involved in heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Semin Hematol*, 1999, 36(Suppl 1): 7-11
- [5] Robinson JB, Lewis BE. Plasmapheresis in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol*, 1999, 36 (Suppl 1): 29-32
- [6] Untch B, Ahmad S, Jeske WP, et al. Prevalence, isotype and functionality of antiheparin-platelet factor 4 antibodies in patients treated with heparin and clinically suspected for heparin-induced thrombocytopenia. The pathogenic role of IgG [J]. *Thromb Res*, 2002, 105 (2): 117-123
- [7] Amiral J, Wole M, Fischer AM, et al. Pathogenicity of IgA and/or IgM antibodies to heparin-PF4 complexes in patients with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 1996, 92 (4): 954-959
- [8] Carisson LE, Santoso S, Baurichter G, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: new insights into the impact of the Fcγ RIIα-R-H131 polymorphism. *Blood*, 1998, 92(5): 1526-1531
- [9] Kappers Klunne MC, Bvon DMS, Hopw CJ, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis, a prospective analysis of the incidence in patients with heart and cerebrovascular diseases [J]. *Br J Haematol*, 1997, 96(3): 442-446
- [10] Kelton JG. The clinical management of heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Semin Hematol*, 1999, 36(Suppl 1): 17-21
- [11] Barsters A, Zawadzki C, Trillot N, et al. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: comparison of the diagnosis value of platelet aggregation test and platelet factor 4/heparin complexes ELISA [J]. *Br J Haematol*, 1998, 102(1): 262
- [12] Lunven C, Gauffeny C, Lecoffre C, et al. Inhibition by Argatroban, a specific thrombin inhibitor of platelet activation by fibrin clot-associated thrombin [J]. *Thromb Haemost*, 1996, 75(1): 154-160
- [13] Cohen M. Heparin-induced thrombocytopenia and the clinical use of low molecular weight heparin in acute coronary syndromes [J]. *Semin Hematol*, 1999, 36(Suppl 1): 33
- [14] Lewis BE, Matthai WH Jr, Cohen M, et al. Argatroban anticoagulation during percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002, 57(2):177-184
- [13] 赵湘, 孙建实, 金李君, 等. 雷公藤内酯醇作用机制研究进展 [J]. *中国中医药科技*, 2006, 13(3):200-204
Zhao Xiang, Sun Jian-shi, Jin Li-jun, et al. Progress in research on triptolide [J]. *Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology*, 2006, 13(3):200-204(In Chinese)
- [14] 陈江飞, 胡毅坚, 苗彩云. 雷公藤甲素药理作用的研究进展 [J]. *中国医药工业杂志*, 2007, 38(8):604-607
Chen Jiang-fei, Hu Yi-jian, Miao Cai-yun. Progress of Main Pharmacological Actions of Triptolide [J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2007, 38(8):604-607(In Chinese)
- [15] 丁虹, 吴建元, 童静, 等. 雷公藤甲素急性毒性及其机制研究 [J]. *中药材*, 2004, 27(2):115-118
Ding Hong, Wu Jian-yuan, Tong Jing, etc. Acute toxicity and mechanism of triptolide [J]. *Chinese herbal medicines*, 2004, 27(2): 115-118 (In Chinese)
- [16] Kloner RA, Hale S, Alker K, et al. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart [J]. *Circulation*, 1992, 85(2): 407-419
- [17] Kumamoto H. Detection of apoptosis-related factors and apoptotic cells in ameloblastomas: analysis by immunohistochemistry and an in situ DNA nick end-labelling method [J]. *J Oral Pathol Med*, 1997, 26 (9):419-425
- [18] Bossowska A, Bossowski A, Galar B. Analysis of apoptotic markers Fas/FasL (CD95/CD95L) expression on the lymphocytes in patients with acute coronary syndrome [J]. *Kardiologia Pol*, 2007, 65(8):883-839, discussion, 890-892
- [19] Bossowski A, Czarnocka B, Stasiak-Barmuta A, et al. Analysis of Fas, FasL and Caspase-8 expression in thyroid gland in young patients with immune and non-immune thyroid diseases [J]. *Endokrynologia Pol*, 2007, 58(4):303-313
- [20] Yin XC, Peng YH, Xiao ZX. Mechanism of Fas/FasL signal transduction pathway in K562 cell apoptosis induced by diallyl disulfide [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2011, 19(3):634-637
- [21] 周丽华. Fas/FasL 系统与心肌细胞凋亡 [J]. *中国地方病学杂志*, 2003, 22(4):370-372
Zhou Li-hua. Fas/FasL system and myocardial apoptosis [J]. *Chinese Journal of Endemiology*, 2003, 22(4):370-372

(上接第 1638 页)