

动脉瘤支架辅助栓塞术后应用替罗非班致血小板减少1例

周光文¹, 田泰宇¹, 朱 甜¹, 李智恒¹, 田 志^{2*}

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²吉首大学第一附属医院神经外科, 湖南 吉首

收稿日期: 2025年3月10日; 录用日期: 2025年4月3日; 发布日期: 2025年4月11日

摘 要

1例左侧后交通动脉瘤破裂伴蛛网膜下腔出血患者急诊行全脑血管造影术 + 颅内动脉瘤支架辅助栓塞术中予盐酸替罗非班后出现极重度血小板减少症, 最低血小板计数为 $1 \times 10^9/L$ 。在停用该药后及对症治疗血小板逐渐恢复, 继续予以阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷预防血栓, 最终好转出院。

关键词

血小板减少, 动脉瘤破裂, 替罗非班, 病例报告

A Case of Thrombocytopenia Induced by Tirofiban after Stent-Assisted Embolization for Aneurysm

Guangwen Zhou¹, Taiyu Tian¹, Tian Zhu¹, Zhiheng Li¹, Zhi Tian^{2*}

¹Medical College of Jishou University, Jishou Hunan

²Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou Hunan

Received: Mar. 10th, 2025; accepted: Apr. 3rd, 2025; published: Apr. 11th, 2025

Abstract

A patient with a ruptured left posterior communicating artery aneurysm accompanied by subarachnoid hemorrhage underwent emergency cerebral angiography and intracranial aneurysm stent-

*通讯作者。

文章引用: 周光文, 田泰宇, 朱甜, 李智恒, 田志. 动脉瘤支架辅助栓塞术后应用替罗非班致血小板减少 1 例[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1366-1369. DOI: 10.12677/acm.2025.1541067

assisted coiling. During the procedure, administration of tirofiban hydrochloride induced profound thrombocytopenia, with the lowest platelet count dropping to $1 \times 10^9/L$. Following discontinuation of the medication and symptomatic treatment, platelet levels gradually recovered. Thrombosis prophylaxis was maintained with enteric-coated aspirin tablets and clopidogrel bisulfate. The patient ultimately improved and was discharged.

Keywords

Thrombocytopenia, Ruptured Aneurysm, Tirofiban, Case Report

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

支架辅助弹簧圈栓塞术已成为治疗颅内动脉瘤的重要手段之一。然而，术后血栓形成是影响手术疗效和安全性的主要并发症之一。替罗非班作为一种强效的血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂，可有效抑制血小板聚集，预防血栓形成，因此被广泛应用于神经介入领域，特别是在支架辅助栓塞术中。然而，替罗非班也可能导致血小板减少症，这是一种潜在的严重并发症，可能增加出血风险，影响患者预后。本文报道一例颅内动脉瘤患者在接受支架辅助栓塞术后应用替罗非班导致血小板减少的病例，旨在提高临床医生对该并发症的认识，并探讨其可能的机制、危险因素、诊断和防治策略，为临床安全用药提供参考。

2. 病例概述

患者女，68 岁，突发头痛 1+天，于 2023 年 8 月 15 日收入我院神经外科。患者 1+天前无明显诱因突然出现剧烈头痛，伴恶心、呕吐，无昏迷，无肢体抽搐，无大小便失禁等不适，于诊所对症治疗，患者症状无缓解，在外院行颅脑 CT：蛛网膜下腔出血，脑血管 CTA：左侧后交通动脉瘤(具体治疗不详)，来我院后完善脑血管 CTA，诊断为左侧后交通动脉瘤破裂伴蛛网膜下腔出血。患者既往体健，有青霉素类抗生素过敏史，无食物过敏史。入院体查：T：36.5℃，P：64 次/分，R：20 次/分，HP：147/79 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。神志清楚，精神尚可。自动体位，平车推入病房，查体合作。全身皮肤黏膜无黄染、苍白、发绀，未见瘀点、瘀斑及出血点。眼球无震颤，双侧瞳孔等大等圆，直径约为 3 mm，对光反射灵敏。颈抵抗，呼吸运动度对称，未及胸膜摩擦感，双肺呼吸音清，未及明显干湿性啰音；心率 64 次/分，律齐，心音正常，心脏各瓣膜未及明显异常心脏杂音；腹部平坦，右侧腹部可见陈旧性手术疤痕，全腹软，无明显压痛、反跳痛，移动性浊音阴性，双肾区无叩痛，肠鸣音正常。四肢无畸形，肌力、肌张力正常，双下肢巴氏征阴性。专科检查：实验室检查：血小板计数： $156 \times 10^9/L$ ，白细胞计数： $6.73 \times 10^9/L$ ，大血小板比率：26.40%，血红蛋白：120 g/L，活化部分凝血酶原时间：34.90 s，丙氨酸氨基转移酶：22 U/L，天门冬氨酸氨基转移酶：26 U/L，白球比：1.17 g/L，肌酐：71.2 $\mu\text{mol/L}$ 。入院后予以地佐辛注射液、氨基己酸注射液、醒脑静注射液治疗。入院后第二天急诊行全脑血管造影术 + 颅内动脉瘤支架辅助栓塞术，支架头端释放于左侧大脑中 M1 段起始部，尾端释放于近海绵窦段，撤出支架后填入 3 枚弹簧圈处理瘤颈。术中全身肝素化(肝素 3000 U 静推)，于 8 月 16 日 17:12，以替罗非班 3 ml 静脉推入后 3 ml/h 维持，手术经过顺利，术后诊断同术前，并转入重症监护室，查颅脑 CT 显示颅内积血较前减少。治

疗上予以地塞米松磷酸钠注射液 10 mg、去甲肾上腺素注射液 1 ml、15:10 肝素钠注射液 3000 U 静推，17:23 肝素钠注射液 2000 U 静滴。8 月 16 日 20:05，患者血小板明显下降，血小板计数： $11 \times 10^9/L$ ，加用重组人血小板生成素注射液 ih 升血小板。血液科会诊后考虑可能为 DIC、药物继发性血小板下降等。术后第 1 天，患者浅昏迷，无抽搐，口腔无出血，全身皮肤可见多处瘀点瘀斑，完善实验室检查，ANA 抗体谱 12 项：抗 CENP 抗体阳性，余正常，抗血小板抗体五项阴性，血小板功能 45.40 mm，血小板计数： $13 \times 10^9/L$ ，血小板体积分布宽度：17.30%，大血小板比：45.90%，血红蛋白浓度：80 g/L。凝血酶原时间：13 s，活化部分凝血酶原时间：28 s，血清肌酐：54.0 $\mu\text{mol/L}$ ，尿素：3.62 mmol/L，白球比：1.17 g/L。胃肠减压见少量褐色胃液，隐血试验提示阳性。当日 10:56，急查血常规示血小板计数： $1 \times 10^9/L$ 。抗血小板抗体虽为阴性，但抗体具有滞后性。因此临床医师仍考虑为药物诱导的极重度血小板减少症，可能与替罗非班有关，嘱立即停用该药，并输入血小板、新鲜冰冻血浆 400 ml、升血小板、静注人免疫球蛋白 20 g 及对症治疗，动态评估患者血栓和出血风险。术后第 2 天，患者血压：126/86 mmHg，实验室检查示血小板计数： $13 \times 10^9/L$ ，复查 CT 提示颅内血肿进一步吸收，予以人免疫球蛋白 20 g。输入新鲜冰冻血浆后，全身未见活动性出血，PLT： $13 \times 10^9/L$ ，凝血七项 D-二聚体：3.45 $\mu\text{g/ml}$ ，血浆纤维蛋白降解产物 9.07 $\mu\text{g/ml}$ 余正常。18:45 输入 B 型单采血小板后，PLT： $54 \times 10^9/L$ ，血红蛋白浓度：75 g/L。术后第 3 天(8 月 19 日)，患者浅昏迷，无呃逆呕吐，口腔无出血，全身皮肤瘀点瘀斑颜色变浅，10:39 实验室检查示 PLT： $67 \times 10^9/L$ ，血红蛋白浓度：72 g/L，凝血七项 D-二聚体：1.42 $\mu\text{g/ml}$ ，血浆纤维蛋白(原)降解产物：5.67 $\mu\text{g/ml}$ ，余正常。神经外科医师建议加用阿司匹林肠溶片 100 mg、左乙拉西坦，停丙戊酸钠，21:40 PLT： $62 \times 10^9/L$ 。8 月 20 日，患者浅昏迷，无抽搐、口腔出血，血氨：85.00 $\mu\text{mol/L}$ ，PLT： $62 \times 10^9/L$ ，神经外科医师表示可加用硫酸氢氯吡格雷片 75 mg 联合阿司匹林肠溶片 100 mg 治疗，以后每日规律服药，予以乳果糖治疗并积极灌肠、开塞露通便。8 月 21 日，PLT： $76 \times 10^9/L$ ，尿沉渣检查示红细胞 21/ μl 、隐血弱阳性。8 月 22 日，停镇痛镇静后，患者意识好转呈模糊状态，可见四肢扭动，无指令动作，咳嗽有力。胃液颜色正常。PLT： $87 \times 10^9/L$ ，血红蛋白浓度：79 g/L，血氨正常，血小板逐渐恢复正常，临床医师停用升血小板药物，23、24、28 日 PLT 分别为： $184 \times 10^9/L$ ， $230 \times 10^9/L$ ， $448 \times 10^9/L$ 。8 月 29 日，患者一般状况良好，无四肢抽搐、恶心呕吐、尿色正常、大便正常。粪便隐血试验阴性，尿沉渣检查红细胞计数正常。患者病情稳定，对症治疗后复查 CT 提示：蛛网膜下腔及双侧脑室出血吸收消失。予以出院，带药阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷。

3. 讨论

替罗非班(Tirofiban)是一种静脉用抗血小板药物，其作用机制的核心是通过特异性拮抗血小板表面的 GP IIb/IIIa 受体(整合素 $\alpha\text{IIb}\beta 3$)，阻断血小板聚集的最终共同通路，从而抑制血栓形成[1]。用于急性冠脉综合征(ACS)和经皮冠状动脉介入治疗(PCI)中，快速抑制血小板聚集，减少血栓并发症(如心肌梗死)[2]。

本例左侧后交通动脉瘤破裂伴蛛网膜下腔出血的患者以往未服用阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷等抗血小板药物，入院时 PLT： $156 \times 10^9/L$ 。8 月 16 日，术中肝素 3000 u 静推，术后注入肝素总计 5000 u，当日 17:12，以替罗非班 3 ml 静脉推入后 3 ml/h 维持。2 h 53 min 后 PLT 明显下降为 $13 \times 10^9/L$ ，8 月 17 日全身皮肤多出现瘀点瘀斑，发现胃肠道出血，PLT： $1 \times 10^9/L$ ，考虑诊断为极重度血小板减少症。患者以往未服用阿司匹林及 P2Y₁₂ 受体拮抗剂类药物，故排除这两类引起的血小板减少症。术中及术后多次输入肝素，可能引起肝素诱导的血小板减少症，但患者 PLT 最低 $1 \times 10^9/L$ ，抗血小板抗体阴性并经 4T's 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，结果为 0 分[3]，提示肝素诱导的血小板减少症可能性小[4]。本案例患者在静脉输入替罗非班后 2 h 53 min 出现血小板下降且后续出现胃肠道及泌尿系统的出血，并在停用替罗非班后第 7 天恢复至参考范围，与替罗非班诱导的

血小板减少症的特点相似[5] [6]。采用诺氏不良反应评估量表对替罗非班与极重度血小板减少症进行评估, 结果提示高度可能与替罗非班有关(6分) [7], 最终考虑为替罗非班引起患者极重度血小板减少症。

本例患者替罗非班引起血小板减少的高危因素有高龄(>65岁)、女性[8]。替罗非班相关血小板减少症病情发展迅速, 在静脉推入替罗非班后2 h 53 min 出现血小板下降, 10 h 51 min 后出现血小板计数最低值。建议在用药后2、6和12 h 及以后每天检测PLT [9]。在治疗上主要取决于血小板下降水平及有无出现并发症。当 $PLT > 50 \times 10^9/L$ 时, 考虑停用替罗非班和肝素类药物并密切监测。当PLT在 $10 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$ 之间, 停所有抗栓药物, 若发生出血则考虑输注血小板。PLT $< 10 \times 10^9/L$ 时, 应立即停用所有抗栓药物, 静脉输注血小板或行血液透析, PLT若持续不升高可输注免疫球蛋白[10]。按上述原则治疗后患者血小板恢复良好。在术后第3天PLT: $67 \times 10^9/L$ 时, 予以阿司匹林肠溶片100 mg, 术后第4天PLT: $62 \times 10^9/L$ 使用硫酸氢氯吡格雷片75 mg 联合阿司匹林肠溶片100 mg 双联抗血小板治疗。此后规律服用, 胃肠道及泌尿系统出血恢复后, 一般情况良好, 未出现血栓形成或再次出血。对于行颅内动脉瘤支架辅助栓塞术的患者, 仍建议使用替罗非班抗血小板治疗及预防性用药[11], 但应对患者进行全程监测, 定期复查PLT及相关指标, 预防血小板减少症及其他不良反应[12]。

参考文献

- [1] Al-Salihi, M.M., Ayyad, A., Al-Jebur, M.S., Al-Salihi, Y., Saha, R., Morsi, R.Z., *et al.* (2023) Safety and Efficacy of Tirofiban in the Management of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **232**, Article ID: 107867. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2023.107867>
- [2] Kim, S.H., Kim, T.G. and Kong, M.H. (2017) Intra-Arterial and Intravenous Tirofiban Infusion for Thromboembolism during Endovascular Coil Embolization of Cerebral Aneurysm. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, **60**, 518-526. <https://doi.org/10.3340/jkns.2016.1212.006>
- [3] 许俊堂. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识解读[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(S2): 117-20.
- [4] Piao, B., Li, T., Zhong, H., Yang, H., Wang, Y. and Liu, H. (2023) Acute Profound Thrombocytopenia Induced by Tirofiban in Stent Assisted Embolization of Intracranial Ruptured Aneurysm—A Rare Case Report. *Heliyon*, **9**, e14504. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14504>
- [5] 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): 633-9.
- [6] 华倚虹. 替罗非班相关的血小板减少症诊治流程及病例分析[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(1): 48-50.
- [7] Naranjo, C.A., Shear, N.H. and Lanctôt, K.L. (1992) Advances in the Diagnosis of Adverse Drug Reactions. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **32**, 897-904. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1992.tb04635.x>
- [8] Li, Y., Cui, R., Fan, F., Lu, Y., Ai, Y., Liu, H., *et al.* (2022) The Efficacy and Safety of Ischemic Stroke Therapies: An Umbrella Review. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 924747. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.924747>
- [9] 刘晓丽, 彭萍安, 程宇婧. 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.
- [10] 任静, 杜晖, 郑瑶, 等. 替罗非班致血小板减少症临床病例分析[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(5): 314-316+325.
- [11] 蔡增林. 替罗非班联合双联抗血小板治疗颅内动脉瘤的安全性[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(8): 904-906.
- [12] Zhou, J., Gao, Y. and Ma, Q.L. (2020) Safety and Efficacy of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke Patients Not Receiving Endovascular Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 1492-1503.