

艾曲泊帕治疗免疫性血小板减少症并发动脉血栓 1 例及文献复习

黄艳 任宏波

荆州市第一人民医院血液科,湖北荆州 434000

关键词 原发免疫性血小板减少症;艾曲泊帕;血栓形成

中图分类号 R558+.2

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240123

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种获得性自身免疫性出血性疾病,以血小板破坏增加和/或生成减少为特征。成人原发性ITP的治疗遵循个性化原则,提升血小板计数至安全水平,减少出血事件。目前治疗分为一、二线治疗,一线治疗主要包括皮质类固醇及免疫球蛋白,但复发率高达70%,临床上建议转入二线治疗。二线治疗旨在帮助患者获得长期的缓解,艾曲泊帕(Eltrombopag)作为一种口服的促血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA),可诱导巨核细胞增殖分化,刺激血小板生成,1~2周起效,有效率达80%以上,主要不良反应包括头痛、恶心、呕吐、转氨酶升高,部分患者会出现骨髓网硬蛋白沉积、骨髓纤维化^[1],因而已成为成人ITP的二线治疗。本文报道艾曲泊帕致动脉血栓1例并复习文献。

患者男,74岁,因“间断牙龈出血近1年,胸闷气短1月余,加重3h”于2021年3月10日入院。既往史:高血压病10余年,最高血压180/100 mmHg,服用硝苯地平缓释片10 mg 1次/d+厄贝沙坦片75 mg 1次/d控制血压;冠心病;脑梗死病史;2019年9月诊断前列腺癌,于2020年1月开始行氟他胺片0.25 g,2次/d+戈舍瑞林针每月1次治疗;同时发现血小板减少,未予以治疗,2020年3月20日患者因反复皮肤瘀斑就诊于我院,体检:牙龈渗血,全身皮肤黏膜可见散在瘀点、瘀斑,双下肢满布出血点,全身浅表淋巴结未触及。

心肺正常,肝脾未触及。查血常规提示血小板计数(PLT) $2 \times 10^9/L$,复查血常规:白细胞(WBC) $5.94 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb)117.00 g/L, PLT $4 \times 10^9/L$ 。骨髓穿刺示:骨髓增生明显-极度活跃,粒系、红系、淋巴系、单核系比值大致正常,形态尚可。阅全片巨核细胞586枚,分类25枚,其中幼巨1枚,颗粒巨20枚,产板巨4枚,血小板散在可见。甲状腺功能、输血前全套、自身免疫全套筛查均阴性。依据ITP诊断及治疗指南^[2]:①至少连续2次血常规检查示血小板计数减少;②脾脏不增大;③骨髓检查:巨核细胞增多或正常,伴成熟障碍;④排除其他继发性血小板减少症。该患者诊断原发性免疫性血小板减少症成立,出血症状评分2分(年龄>65岁,瘀斑),启动治疗,给予皮质类固醇(地塞米松10mg静脉滴注)、特比澳、免疫球蛋白治疗1周,患者血小板恢复正常,继续口服醋酸泼尼松片30 mg 1次/d,遵医嘱1个月内减停药。后患者多次因皮肤瘀点、瘀斑,血常规提示血小板危象就诊,均予以皮质类固醇、特比澳治疗好转。2021年1月3日复查血常规:PLT $18 \times 10^9/L$,因患者激素依赖,且疾病反复,故启动二线治疗,予以加用艾曲泊帕50mg 1次/d治疗(患者近2个月血小板计数变化见图1),2021年1月11日PLT $126 \times 10^9/L$,艾曲泊帕减量为25 mg 1次/d,2021年1月18日复查血常规 PLT $310 \times 10^9/L$,患者停药艾曲泊帕。

2021年1月22日患者起床活动后出现胸闷、气短,心肌

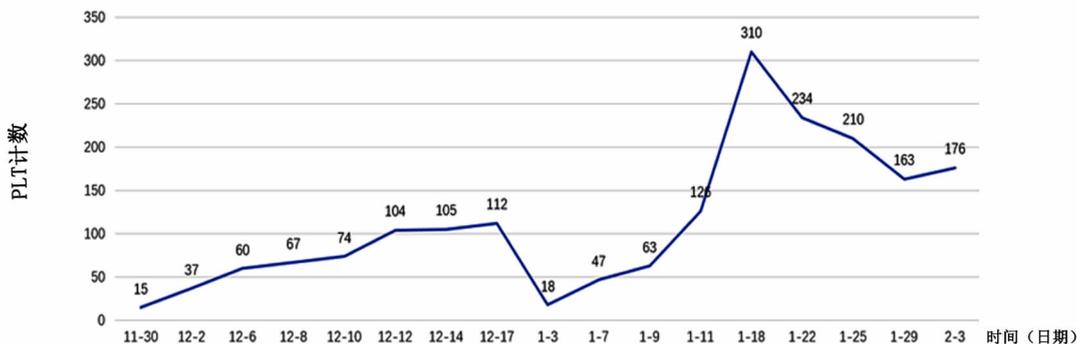


图1 血小板计数波动图

酶谱、肌钙蛋白 I (cTnI) 定量均正常,心电图示窦性心律、偶发室上性早搏、偶发室性早搏、非特异性室内传导阻滞、左房增大的可能性。N-端脑利钠肽前体 2 089.00 pg/mL, D-二聚体(DD) 4.63 mg/L(患者近 3 个月 D-二聚体变化,见图 2)。血常规:WBC $12.81 \times 10^9/L$, RBC $4.54 \times 10^{12}/L$, Hb 142.00 g/L, PLT $234 \times 10^9/L$ 。血气分析:PH 7.48, PCO₂ 30.3 mmHg, PO₂ 66 mmHg, HCO₃⁻ 22.5 mmol/L。肺动脉 CTA: 双侧肺动脉多发栓塞,见图 3;心影形态增大。诊断急性肺栓塞,评级为中高危;因患者心功能不全,且伴免疫性血小板减少等出血危险因素,未予溶栓治疗,以吸氧、抗凝(那屈肝素钙针 4000U,每 12h1 次,皮下注射)治疗为主;2月 10 日患者胸闷气短症状明显好转,复查血常规 PLT $50 \times 10^9/L$,予以加用艾曲泊帕 25 mg 1 次/d 治疗,同时口服利伐沙班片 10 mg 抗凝治疗。监测患者血常规,若 PLT 计数 $> 100 \times 10^9/L$,隔天口服艾曲泊帕 25 mg 治疗。

2021 年 3 月 10 日患者再次晨起活动后出现胸闷、气短及双侧肋缘疼痛,立即入院血常规:PLT $112 \times 10^9/L$, hs-cTnI 4710.70 pg/mL。肺动脉及冠脉 CTA 示:左前降支近段混斑,管腔重度狭窄;左旋支近段混斑,管腔重度狭窄,左旋支远段显影不佳;右冠状动脉近中段混斑,管腔中-重度狭窄;左心室增大;脾动脉近端局部瘤样扩张,脾动脉远段动脉瘤;肺动脉 CTA 未见明显异常,动脉硬化。患者冠脉 CTA 提示冠脉存在 3 支严重狭窄,且肌钙蛋白升高,可行冠脉造影指征及冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术,但因患者一般情况较差,手术存在风险,家属拒绝,故予以双联抗血小板聚集治疗+低分子肝素,他汀口服调脂;扩管纠正心力衰竭。3月 18 日 PLT $59 \times 10^9/L$, 建议口服艾曲泊帕

25 mg 1 次/d,后患者反复出现胸闷气喘,伴尿量少,考虑心力衰竭。终因多脏器衰竭,于 3 月 22 日死亡出院。

讨论 原发 ITP 是最常见的出血性疾病,对于血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$ 、无出血表现且无出血风险因素的 ITP 患者,可予以观察随访。若患者有活动性出血症状(出血症状评分 ≥ 2 分),不论血小板减少程度如何,都应给予治疗^[2]。本例患者为高龄且有明显出血倾向,激素耐药,因此需要二线治疗。

原发 ITP 患者存在发生血栓的潜在风险^[3]。丹麦、英国的研究证实 ITP 患者血栓发生率明显高于普通人群^[4]。张琳等^[5]对 669 例 ITP 患者进行回顾性分析,发现 ITP 患者总血栓年化率为 1.28,动脉和静脉血栓分别为 0.93、0.42,年龄 > 60 岁的患者动脉血栓发病率比 < 40 岁的患者高出 18 倍。李瑞花等^[6]观察 100 例 ITP 患者,发现原发 ITP 合并血栓形成发生率为 13%;平均血栓发生距离初诊时间为(24.00 \pm 1.50)月。ITP 患者合并的血栓事件主要发生在动脉(73%),其中脑梗死占 42%,急性心肌梗死占 27%,外周动脉血栓占 4%,另外 42%的患者发生血栓时 PLT 计数低于正常值^[5]。在老年人中,这种风险更高,因为年龄是静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的独立危险因素^[7]。本例患者年龄 74 岁,平素体质差,活动量有限,故易形成血栓。

在临床实践中观察到 ITP 患者动静脉血栓一般发生在患者治疗过程中或治疗结束后,此外,血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)可以增加血小板计数,使其远远高于安全止血所需的水平,并刺激巨核细胞大量生成血小板,从而增加血栓形成的风险。II 期、III 期或者对长期服用艾曲波帕患者的实验研究均显示艾曲泊帕对血小板功能无影响,但均报

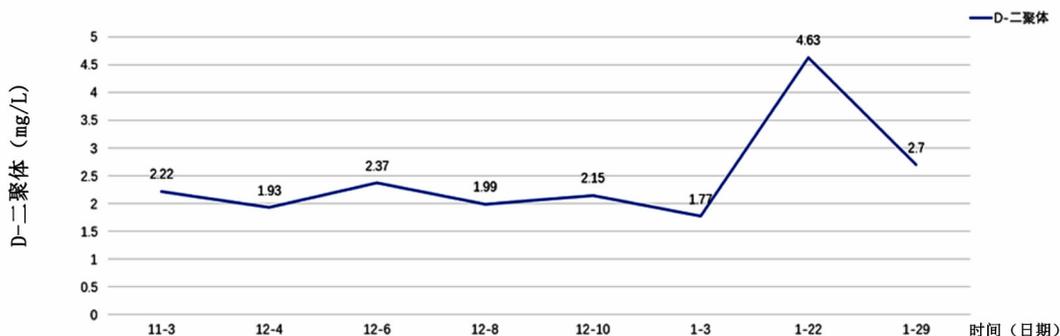


图 2 D-二聚体变化波动图

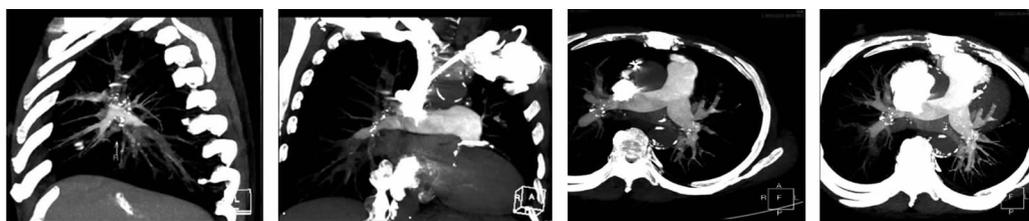


图 3 肺动脉多发栓塞

道了血栓形成^[8,9]。Saleh等^[10]对299名接受艾曲泊帕治疗的患者进行了安全性和有效性评估,在研究期间5%的患者(299例患者中的16名)出现了血栓事件,包括20种确诊的血栓事件和1种疑似的血栓栓塞事件(其中4名患者各发生了2种血栓事件),分别包括深静脉血栓(9例)、中枢神经系统缺血性事件(5例)、心肌梗死(4例)和肺栓塞(3例)。大多数血栓事件发生在艾曲泊帕治疗第1年,第4年后未有发生。Olney等^[11]荟萃了5个关于艾曲波帕的临床试验数据,共入组446例老年ITP患者,发现血栓栓塞事件较非老年ITP发生率明显增多。本例患者在未使用艾曲波帕治疗前PLT波动于 $18 \sim 112 \times 10^9/L$,行艾曲泊帕治疗后PLT迅速提升至高水平,故考虑形成血栓原因可能与使用艾曲波帕后PLT上升过快相关。

本例ITP患者血栓风险的增加可能是多因素的,如年龄 >60 岁、2个以上的血栓形成危险因素(糖尿病、高脂血症、高血压、吸烟、房颤、冠心病)、使用类固醇治疗是血栓形成事件的独立预测因素^[7]。目前认为新生血小板大量释放血小板微粒等因素是发生机制之一,同时合并心血管危险因素的患者多同时伴有血管内皮的损伤,其可成为激发血栓形成的诱因。本例患者同时患前列腺癌,行药物去势治疗,徐坤等^[12]报道前列腺癌患者去势后血小板聚集率显著升高,且阿司匹林抵抗和氯吡格雷抵抗的发生率显著升高,提示血小板被激活。而血小板激活在血栓形成过程中起着至关重要的作用,合适的雄激素水平对血小板有抑制作用,当雄激素降低时,对血小板的抑制作用减弱,导致血小板聚集活性增强,易于形成血栓^[13]。

ITP既是出血性疾病又是血栓性疾病,临床医生面对ITP患者时应评估患者的出血与血栓风险。PLT达到安全水平,并在平稳状态下详细评估出血风险后可适当予改善微循环,预防血栓形成治疗^[14]。服用艾曲泊帕治疗具有多种血栓形成危险因素的患者中,应密切监测PLT,酌情调整药物剂量,避免血小板提升过高,防治血栓事件的发生。

参考文献

1 Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of

chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month randomised phase 3 study[J]. *Lancet*, 2011, 377(9763):393-402.

- 中华医学会血液分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(8):617-623.
- Bennett D, Forssen U, Enger C, et al. Risk of thromboembolic events among patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Haematologica*, 2008, 93:125.
- Norgaard M, Severinsen MT, Lund Maegbaek M, et al. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a danish population-based cohort study[J]. *Br J Haematol*, 2012, 159:109-111.
- 张琳, 王琳, 石艳, 等. 原发免疫性血小板减少症合并血栓形成的危险因素分析[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(9):693-700.
- 李瑞花, 段永涛, 马超, 等. 原发免疫性血小板减少症合并血栓形成的危险因素研究[J]. *血栓与止血学*, 2019, 25(2):229-233.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5:692-699.
- Psaila B, Bussel JB, Linden MD, et al. In vivo effects of eltrombopag on platelet function in immune thrombocytopenia: No evidence of platelet activation[J]. *Blood*, 2012, 119:4066-4072.
- Haselboeck J, Kaider A, Pabinger I, et al. Function of eltrombopag-induced platelets compared to platelets from control patients with immune thrombocytopenia[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109:676-683.
- Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term open-label EXTEND study[J]. *Blood*, 2013, 121:537-545.
- Olney HJ, Pabinger I, Mayer B, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in elderly patients with chronic immune thrombocytopenia: analysis of five clinical trials[J]. *Blood*, 2011, 118(21):3294.
- 徐坤, 司全全. 老年前列腺癌去势患者性激素水平变化及血栓危险因素分析[J]. *中华保健医学杂志*, 2013, 15(4):323-325.
- 郑大璞, 雷立权. 脱氢表雄酮抗动脉粥样硬化研究进展[J]. *国外医学:生理病理科学与临床分册*, 2001, 21(4):302-304.
- 李卫敏, 李丽, 杨俊超, 等. 以血栓形成为主要表现的免疫性血小板减少症2例报道及文献复习[J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(2):161-163.

(2021-05-26 收稿 2023-12-18 修回)

(上接第46页)

- Kheirkhahan M, Baher A, Goldooz M, et al. Left atrial fibrosis progression detected by LGE-MRI after ablation of atrial fibrillation[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2020, 43(4):402-411.
- 杨华, 孟利民, 信松力, 等. 心房颤动患者血清趋化素水平与心房纤维化程度的相关性[J]. *临床荟萃*, 2020, 35(3):206-210.
- Hu J, Zhang JJ, Li L, et al. PL 1 inhibition attenuates atrial fibrosis and atrial fibrillation vulnerability induced by angiotensin-II by reducing TGF- β 1/Smads pathway activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(14):6746-6759.
- Gizatulina TP, Martyanova LU, Pavlov AV, et al. Predictors of left atrial severe fibrosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J].

Kardiologia, 2020, 60(2):47-53.

- 王冰, 黄陵生, 李良海, 等. 心房颤动患者血清网膜素-1与心房纤维化血清生化标记物的相关性研究[J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23(3):224-225, 246.
- Hopman LHGA, Mulder MJ, et al. Impaired left atrial reservoir and conduit strain in patients with atrial fibrillation and extensive left atrial fibrosis[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2021, 23(1):131.
- Mocker A, Hilgers KF, Cordasic N, et al. Renal chemerin expression is induced in models of hypertensive nephropathy and glomerulonephritis and correlates with markers of inflammation and fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24):6240.

(2022-03-21 收稿 2023-11-29 修回)