

## 急性心肌梗死主动脉球囊反搏治疗致血小板减少及其临床意义

张淑花<sup>1,2</sup>, 徐可<sup>1</sup>, 徐蕾<sup>1</sup>, 李济民<sup>1</sup>, 朱辉<sup>1</sup>, 陈俊<sup>1</sup>, 贾恩志<sup>1</sup>, 贾庆哲<sup>1</sup>, 张定国<sup>1</sup>, 杨志健<sup>1</sup>, 李春坚<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院心脏科, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>连云港市第二人民医院心脏科, 江苏 连云港 222023)

**[摘要]** 目的:探讨急性心肌梗死患者主动脉球囊反搏(IABP)治疗后血小板数量的变化及其对临床预后的影响。方法:连续入选接受急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)和 IABP 治疗的急性心肌梗死(AMI)患者 25 例,并在同期接受急诊 PCI、但未植入 IABP 的 402 例 AMI 患者中随机入选 25 例患者作为对照,分析两组患者住院期间血小板数量的变化及临床预后情况。结果:IABP 组患者平均球囊反搏时间(118.7 ± 75.2)h,所有患者在植入 IABP 后血小板计数均有不同程度下降,均值在第 4 天降至最低,拔除 IABP 后 3 d 恢复至接近术前水平;对照组住院期间血小板计数均值无显著变化。IABP 组有 13 例血小板计数减少至 < 100 × 10<sup>9</sup>/L,对照组有 2 例血小板减少至 < 100 × 10<sup>9</sup>/L,组间差异显著(52.0% vs. 8.0%, *P* = 0.001)。两组出血发生率无显著差异(32% vs 24%, *P* = 0.754)。IABP 组血小板显著减少者死亡率显著高于血小板未减少者(46.2% vs. 8.3%, *P* = 0.046);IABP 组死亡患者血小板下降至 < 100 × 10<sup>9</sup>/L 者比例显著高于存活者(85.7% vs 38.9%, *P* = 0.000)。结论:IABP 治疗可导致患者血小板数量减少,约 50.0% 患者血小板计数可降至小于 100 × 10<sup>9</sup>/L;重度血小板减少可能与出血直接相关;血小板减少患者死亡率高。

**[关键词]** 主动脉内球囊反搏;急性心肌梗死;血小板减少

**[中图分类号]** R542.22

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2014)12-1677-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20141211

主动脉球囊反搏(intra-aortic balloon pump counter pulsation, IABP)是目前临床上应用最广泛的短期左心功能机械辅助装置。Kantrowitz 等<sup>[1]</sup>于 1968 年首先将 IABP 应用于急性心肌梗死(AMI)合并心源性休克的患者并取得良好效果。但在 IABP 的临床应用期间,患者常出现血小板数量的显著减少<sup>[2]</sup>。本研究对照了经皮冠状动脉介入治疗(PCI)同时植入 IABP 者及接受 PCI 治疗、但未植入 IABP 者的血小板变化情况,探讨 IABP 对血小板数量的影响程度,及其与预后的关联。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料

选择 2008 年 9 月~2013 年 11 月接受急诊 PCI 和 IABP 治疗(>24 h)的 AMI 患者 25 例,其中,男 20 例、女 5 例,年龄(69.4 ± 8.2)岁。诊断类别包括急性前壁心肌梗死 18 例,急性下壁、后壁心肌梗死 2 例,右室心肌梗死 3 例,下壁、后壁伴右室心肌梗死 1 例,急性非 ST 段抬高性心肌梗死 1 例。IABP 应用时间(118.7 ± 75.2)h。在同一时期因 AMI 接受急诊 PCI、但未接受 IABP 治疗的患者 402 例,据患

者入院先后顺序进行编号,再采用随机数据表法随机选取 25 例作为对照组,其中,男 19 例、女 6 例,年龄(63.1 ± 15.8)岁。诊断类别包括急性前壁心肌梗死 13 例,急性下壁、后壁心肌梗死 2 例,右室心肌梗死 5 例,急性下壁、正后壁、右室心肌梗死 3 例,急性非 ST 段抬高心肌梗死 2 例。

#### 1.2 方法

所有患者均接受经皮冠状动脉介入治疗,术前应用负荷量的阿司匹林及氯吡格雷,术后应用阿司匹林 100 mg/d,氯吡格雷 75 mg/d,由医师据病情决定是否使用低分子肝素治疗。接受 IABP 治疗者在球囊反搏期间用普通肝素间断冲洗测压管道。

记录患者血小板数量的变化、出血情况、住院期间不良心血管事件和临床预后。以血小板计数 < 100 × 10<sup>9</sup>/L 定义为血小板减少;50 × 10<sup>9</sup>~100 × 10<sup>9</sup>/L 为轻度血小板减少;20 × 10<sup>9</sup>~50 × 10<sup>9</sup>/L 为重度血小板减少;<20 × 10<sup>9</sup>/L 为极重度血小板减少<sup>[3]</sup>。采用 TIMI 分级<sup>[4]</sup>定义出血的严重程度:大出血包括颅内出血、心包填塞或其它显著出血使血红蛋白下降 >50 g/L;少量出血包括自发性肉眼血尿、消化道出血或咯血等使血红蛋白下降在 30~50 g/L;无显著意义出血指失血未达到以上标准。

#### 1.3 统计学方法

用 SPSS20.0 软件包进行统计学处理,计量资

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助(81170181)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail:lijay@njmu.edu.cn

料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 Student *t* 检验;非正态分布资料用中位数(第25%分位数~第75%分位数[ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ])表示,采用秩和检验;计数资料以例数和百分比表示,采用卡方检验及 Fisher 确切概率法。以  $P \leq 0.05$  为有统计学差异。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

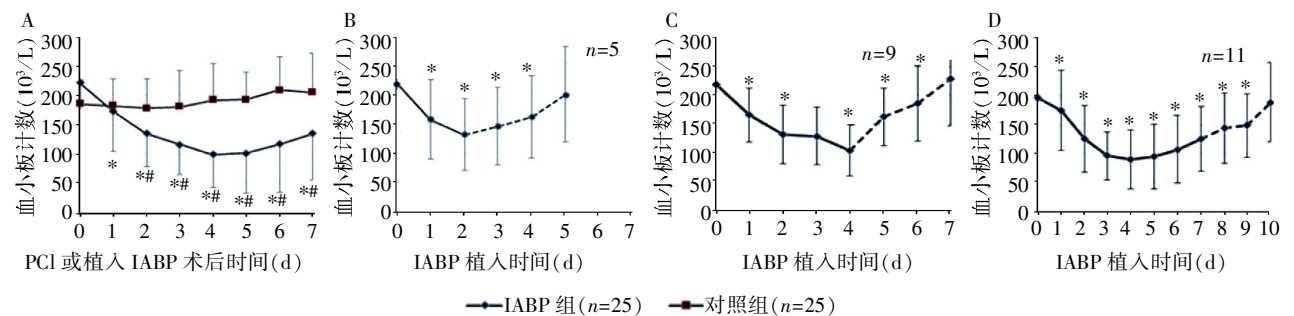
IABP 组与对照组患者的年龄、性别、合并高血压、糖尿病、高脂血症等危险因素、吸烟史、冠状动脉造影结果、阿司匹林和氯吡格雷用量,及低分子肝素使用时间均无统计学差异;IABP 组心功能 killip 分级显著差于对照组(表 1)。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	IABP 组(n=25)	对照组(n=25)	P 值
年龄(岁)	69.4 ± 8.1	63.1 ± 15.8	0.099
男[n(%)]	20(80.0)	19(76.0)	1.000
高血压[n(%)]	14(56.0)	15(60.0)	1.000
糖尿病[n(%)]	11(44.0)	9(36.0)	0.773
高血脂[n(%)]	18(72.0)	18(72.0)	1.000
吸烟[n(%)]	14(56.0)	13(52.0)	1.000
造影结果			0.793
单支病变[n(%)]	5(20.0)	6(24.0)	
双支病变[n(%)]	7(28.0)	7(28.0)	
三支病变[n(%)]	13(52.0)	12(48.0)	
罪犯血管			0.400
LAD [n(%)]	19(72.0)	15(46.7)	
RCA [n(%)]	4(16.0)	8(40.0)	
LCX [n(%)]	2(8.0)	2(13.3)	
心功能 killip 分级[n(%)]			
I + II 级	5(20.0)	22(88.0)	0.000
III + IV 级	20(80.0)	3(12.0)	0.000
低分子肝素应用时间(d)	7.1 ± 3.0	5.8 ± 2.1	0.087

### 2.2 血小板数量的变化

对照组患者住院期间血小板计数均值无显著变化(图 1A)。IABP 组所有患者在植入 IABP 后血



A: IABP 组与对照组血小板计数的总体变化趋势;B、C、D: 亚组分析, B: 应用 IABP 24~48 h; C: 应用 IABP 48~96 h; D: 应用 IABP >96 h; B、C、D 实线部分表示应用 IABP 期间血小板计数的变化, 虚线部分表示拔除 IABP 后血小板计数的变化。与基线血小板计数比较有显著差异, \* $P < 0.05$ ; IABP 组与对照组比较差异有统计学意义,  $^{\#}P < 0.05$ 。

图 1 IABP 组和对照组患者血小板变化趋势图

小板计数均呈先降后升的变化趋势, 均值于第 4 天降至最低, 此后逐步恢复(图 1A)。据球囊反搏时间将 IABP 组分为 3 个亚组, 亚组分析均显示: 在 IABP 植入后血小板计数逐步下降, 至拔除 IABP 时降至最低点; 在拔除 IABP 后, 血小板计数经 3~5 d 逐步恢复至基线水平(图 1B、C、D)。

### 2.3 血小板减少与临床事件

在植入 IABP 的患者中, 有 13 例血小板减少至低于  $100 \times 10^9/L$ , 占 52.0%, 其中有 4 例血小板重度减少, 3 例需输注血小板治疗。在 IABP 组中, 血小板减少与未显著减少者年龄、性别、合并高血压病、糖尿病、高脂血症情况, 吸烟史、肾功能均无显著差异, 但血小板显著减少者较血小板未显著减少者 IABP 使用时间偏长(116.0 h vs. 73.0 h,  $P = 0.205$ )。IABP 组有 8 例出血(1 例大出血), 对照组有 6 例出血(2 例大出血), IABP 组出血发生率稍高于对照组, 但两组无显著差异(32.0% vs. 24.0%,  $P = 0.754$ )。IABP 组死亡 7 例, 对照组死亡 1 例, 前者死亡率显著高于后者(28.0% vs. 4.0%,  $P = 0.024$ ); 且 IABP 组血小板显著减少者病死率显著高于血小板未显著减少者(46.2% vs. 8.3%,  $P = 0.046$ , 表 2)。

### 2.4 IABP 组死亡与存活者比较

IABP 组死亡者平均年龄大于存活者( $P = 0.037$ ); 死亡者中重度血小板减少比例显著高于存活者( $P = 0.000$ ); 死亡与存活者性别、高血压、糖尿病、高血脂、吸烟史、PCI 后罪犯血管 TIMI 血流、心功能 killip 分级、并发心律失常和机械并发症情况无显著差异; 死亡患者 IABP 使用时间偏长(表 3)。

## 3 讨论

IABP 是一种循环辅助装置, 它能够提供有效的血流动力学支持, 是目前治疗急性心肌梗死合并心源性休克的重要手段之一。但是它是一种有创的

表 2 IABP 组血小板显著减少与未显著减少者情况比较

项目	血小板 $<100 \times 10^9/L$	血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$	P 值
	(n=13)	(n=12)	
年龄(岁)	70.5 ± 8.2	68.3 ± 8.3	0.524
男[n(%)]	10(76.9)	8(66.7)	0.901
高血压[n(%)]	7(53.9)	5(41.7)	0.835
糖尿病[n(%)]	7(53.9)	3(25.0)	0.226
高血脂[n(%)]	9(69.2)	12(100)	0.121
吸烟[n(%)]	7(53.9)	7(53.9)	1.000
造影结果			0.417
单支病变[n(%)]	3(23.1)	5(41.7)	
双支病变[n(%)]	5(38.5)	2(16.7)	
三支病变[n(%)]	5(38.5)	5(41.7)	
罪犯血管			0.994
LAD [n(%)]	10(76.9)	9(75.0)	
RCA [n(%)]	2(15.4)	2(16.7)	
LCX [n(%)]	1(7.7)	1(8.3)	
心功能 killip 分级			0.645
I+II 级 [n(%)]	2(15.4)	3(25.0)	
III+IV 级 [n(%)]	11(84.6)	9(75.0)	
出血[n(%)]	5(38.5)	3(25)	0.387
死亡率[n(%)]	6(46.2)	1(8.3)	0.046
IABP 时间(h)[M(P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	116.0(68.3~208.0)	73.0(52.0~150.0)	0.205

表 3 IABP 组死亡与存活者一般情况比较

项目	死亡(n=7)	存活(n=18)	P 值
年龄	72.1 ± 3.6	68.4 ± 9.2	0.037
男[n(%)]	6(85.7)	13(72.2)	0.637
高血压[n(%)]	5(71.4)	7(38.9)	0.202
糖尿病[n(%)]	2(28.6)	9(50.0)	0.407
高血脂[n(%)]	6(85.7)	13(72.2)	0.637
吸烟 [n(%)]	4(57.1)	10(55.6)	1.000
造影结果			0.205
单支病变[n(%)]	1(14.3)	7(38.9)	
双支病变[n(%)]	2(28.6)	5(27.8)	
三支病变[n(%)]	4(57.1)	6(33.3)	
PCI 后 TIMI 血流			0.760
0 级[n(%)]	1(14.3)	0	
1 级[n(%)]	0	0	
2 级[n(%)]	0	6(33.3)	
3 级[n(%)]	6(85.7)	12(66.7)	
血小板计数			0.000
$<50 \times 10^9/L$ [n(%)]	5(71.4)	0	
$50 \sim 100 \times 10^9/L$ [n(%)]	1(14.3)	7(38.9)	
$\geq 100 \times 10^9/L$ [n(%)]	1(14.3)	11(61.1)	
机械并发症[n(%)]	2(28.6)	1(5.6)	0.180
室速或室颤[n(%)]	4(57.1)	4(22.2)	0.156
Ⅲ度房室传导阻滞[n(%)]	1(14.3)	2(11.1)	1.000
房颤[n(%)]	3(42.9)	6(33.3)	0.673
心功能 killip 分级			0.564
I + II 级 [n(%)]	1(14.3)	4(22.2)	
III+IV 级 [n(%)]	6(85.7)	14(77.8)	
IABP 时间(h)[M(P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )]	180.0(61.5~216.0)	76.5(46.5~128.25)	0.220

辅助治疗方式,可以引起多种并发症,其中血小板减少是其最常见的并发症。本研究通过回顾性分析急性心肌梗死植入 IABP 和未植入 IABP 患者的血小板变化发现,同样使用抗血小板药物及使用肝素抗凝的情况下,未植入 IABP 患者的血小板无明显变化,而所有植入 IABP 患者血小板从术后第 1 天起即有明显减少,至术后第 4 天达到最低,拔除 IABP 后 3~5 d 血小板恢复至接近术前水平。

既往研究发现在使用肝素的患者中可出现肝素相关的血小板减少(HIT),并将 HIT 分为 I 型和 II 型 2 种类型<sup>[5]</sup>。I 型为非免疫性肝素相关性血小板减少,发生率约 10%左右,一般在使用肝素 1~2 d 时出现。其机制是因肝素与循环血小板直接相互作用引起血小板聚集和活化,造成一过性、无症状性的轻度血小板减少(血小板多在  $50 \times 10^9/L$  以上)。II 型 HIT 为肝素诱导的血小板减少,发生率 0.1%~5.0%<sup>[6]</sup>,在接受肝素治疗 5 d 后发生。其机制是因应用肝素后血小板被激活、释放出血小板因子 4(PF4)、形成肝素/PF4 复合物,此复合物激活免疫系统产生抗肝素/PF4 复合物抗体(HIT 抗体),该抗体进一步激活血小板引起血小板聚集,导致血小板减少和继发性血栓形成。此型血小板数量多低于  $50 \times 10^9/L$ ,最低达  $20 \times 10^9/L$ ,继续使用肝素血小板数量可持续降低。本研究中 IABP 组血小板减少的发生率远高于上述 HIT 的发生率,且 IABP 组与对照组肝素使用时间、剂量上无显著差异,提示上述血小板减少应与肝素无关。研究中血小板显著减少者 IABP 使用时间较血小板未显著减少者长,但可能因样本量偏小,未显示出统计学差异。Trost 等<sup>[7]</sup>认为 IABP 球囊反搏可能造成血小板的机械破坏,导致血小板减少,这与本研究的实际状况较吻合,我们经亚组分析发现拔除 IABP 后血小板数量即逐步恢复,高度提示 IABP 球囊对血小板的直接破坏作用可能是 IABP 植入后血小板减少的主要原因。此外,刘冬等研究发现植入 IABP 后出现血浆中 P-选择素浓度显著升高<sup>[8]</sup>,而血浆 P-选择素浓度的变化可反映血小板膜表面 P-选择素表达的变化<sup>[9]</sup>,提示球囊反搏还可能导致血小板活化,从而消耗血小板,导致血小板减少。

本研究结果显示:植入 IABP 患者中有 13 例(52%)血小板减少至低于  $100 \times 10^9/L$ ,其中只有 1 例血小板重度减少者发生大出血(4.0%);急诊 PCI 患者有 2 例大出血(6.67%),而这 2 例患者出血时血小板计数在正常范围。这提示重度血小板减少可

能与出血直接相关,而轻度血小板减少导致出血可能性小,血小板正常者发生出血可能与患者存在的基础疾病或抗血小板药物的直接刺激作用有关。据此,本文建议对所有植入 IABP 者动态监测血小板计数的变化,对血小板重度减少者可根据情况输注适量新鲜血小板<sup>[10]</sup>,待血流动力学稳定后尽早停用 IABP。

本研究发现在 IABP 组血小板显著减少者病死率高于血小板未显著减少者(表 2);死亡患者的血小板减少至 $<100 \times 10^9/L$ 的比例显著高于存活者(表 3)。这一结果与 Roy 等<sup>[11]</sup>的报道一致,但 Roy 等<sup>[11]</sup>经多元统计分析发现应用 IABP 后的血小板减少不是患者住院期间死亡的独立预测因素。

本研究尚存在不足之处:IABP 组死亡样本量小,尚不足以进行多因素回归分析直接探讨死亡与血小板减少的相关性。IABP 组血小板显著减少与死亡率增加是平行关系亦或独立相关关系,需要开展大样本的临床研究进一步进行探讨。

总之,在应用 IABP 治疗时患者血小板计数均会发生不同程度的下降,超过 50%的患者血小板数量可减少至 $<100 \times 10^9/L$ ;血小板减少可能与出血相关,后者可导致冠心病患者病死率增加。

#### [参考文献]

- [1] Laird JD, Madras PN, Jones RT, et al. Theoretical and experimental analysis of the intra-aortic balloon pump [J]. Transactions-American Society for Artificial Internal Organs, 1968, 14: 338-343
- [2] Vales L, Kanei Y, Ephrem G, et al. Intra-aortic balloon pump use and outcomes with current therapies[J]. J Invasive Cardiol, 2011, 23(3): 116-119
- [3] Razakjr OA, Tan HC, Yip WL, et al. Predictors of bleeding complications and thrombocytopenia with the use of ab-ciximab during percutaneous coronary intervention[J]. J Interv Cardiol, 2005, 18(1): 33-37
- [4] Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plas-minogen activator, heparin, and aspirin for acute my-ocardial infarction. Results of the Thrombolysis in My-ocardial Infarction(TIMI). Phase II Trial[J]. Ann Intern Med, 1991, 115(4): 256-265
- [5] Kelton JG, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocy-topenia; a historical perspective [J]. Blood, 2008. 112 (7): 2607-2616
- [6] Levy JH, Hursting MJ. Heparin-induced thrombocytope-nia, a prothrombotic disease [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2007, 21(1): 65-88
- [7] Trost JC, Hillis LD. Intra-aortic balloon counterpulsation [J]. Am J Cardiol, 2006, 97(9): 1391-1398
- [8] 刘冬, 来永强, 章良, 等. 主动脉内球囊反搏患者 P-选择素与血小板减少症的相关性研究 [J]. 心肺血管病杂志, 2013, 32(1): 34-37
- [9] Ushiyama S, Laue TM, Moore KL, et al. Structural and functional characterization of monomeric soluble P-se-lectin and comparison with membrane P-selectin [J]. J Biol Chem, 1993, 268(20): 15229-15237
- [10] Li C, Hirsh J, Xie C, et al. Reversal of the anti-platelet effects of aspirin and clopidogrel [J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(4): 521-528
- [11] Roy SK, Howard EW, Panza JA, et al. Clinical implica-tions of thrombocytopenia among patients undergoing in-tra-aortic balloon pump counterpulsation in the coronary care unit [J]. Clin Cardiol, 2010, 33(1): 30-35

[收稿日期] 2014-06-17