

替罗非班诱导重度血小板减少或出血危险因素的系统评价

谭瑞娟*,王立丹#,张媛媛(衡水市人民医院药学部,河北 衡水 053000)

中图分类号 R973+.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)02-0207-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.02.020

摘要 目的:系统评价替罗非班诱导重度血小板减少或出血的危险因素。方法:检索 PubMed、EMBase、the Cochrane Library、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库以及维普数据库中从建库至2020年2月发表的有关替罗非班诱导重度血小板减少或出血危险因素的研究文献,由2名研究员独立按照纳入与排除标准筛选文献、提取资料及评价质量后,采用 RevMan 5.3 软件进行荟萃分析(Meta 分析)。结果:共纳入10篇文献,其中2篇为外文文献,8篇为中文文献,涉及10 141例患者,共筛选出13种暴露因素。单因素 Meta 分析结果显示,患者老年($MD=6.23, 95\%CI=4.58\sim7.88$)、急诊行经皮冠状动脉介入治疗($OR=3.48, 95\%CI=2.25\sim5.38$)、合并高血压($OR=1.37, 95\%CI=1.08\sim1.72$)、血小板聚集率降低($MD=-8.91, 95\%CI=-11.17\sim-6.66$)、血小板计数降低($MD=-21.93, 95\%CI=-32.81\sim-11.04$)、血清肌酐降低($MD=10.01, 95\%CI=1.75\sim18.27$)、肌酐清除率降低($MD=-32.16, 95\%CI=-36.06\sim-28.25$)、肾小球滤过率降低($MD=-15.19, 95\%CI=-19.11\sim-11.26$)和多种抗凝药联合应用($OR=0.89, 95\%CI=0.53\sim1.25$)是替罗非班诱导重度血小板减少或出血的危险因素(P 均 <0.05)。多因素 Meta 分析结果显示,老年(>65 岁)、合并高血压、急诊行经皮冠状动脉介入治疗和肾小球滤过率降低(<60 ml/min)是替罗非班致重度血小板减少或出血的独立危险因素(P 均 <0.01)。敏感性分析结果提示,研究结果稳定性较好。结论:患者使用替罗非班时应警惕发生重度血小板减少或出血;对于存在危险因素的患者,应提前进行个体化评估,以减少不良反应的发生。

关键词 替罗非班;血小板减少;出血;危险因素;Meta 分析

Systematic Review of Risk Factors for Severe Thrombocytopenia or Bleeding Induced by Tirofiban

TAN Ruijuan, WANG Lidan, ZHANG Yuanyuan (Dept. of Pharmacy, Hengshui People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the risk factors for severe thrombocytopenia or bleeding induced by tirofiban. **METHODS:** PubMed, EMBase, the Cochrane Library, CNKI, CBM, Wanfang and VIP database were retrieved to collect the literature of risk factors for severe thrombocytopenia or bleeding induced by tirofiban. The retrieval time was from the establishment of the database to Feb. 2020. Two researchers independently screened the literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted the data and evaluated the quality. RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **RESULTS:** A total of 10 literature were included, including 2 foreign language literature and 8 Chinese literature, and 10 141 patients were enrolled. A total of 13 exposure factors were screened out. The univariate Meta-analysis results showed that patients' old age ($MD=6.23, 95\%CI=4.58-7.88$), emergency percutaneous coronary intervention ($OR=3.48, 95\%CI=2.25-5.38$), hypertension ($OR=1.37, 95\%CI=1.08-1.72$), reduced platelet aggregation rate ($MD=-8.91, 95\%CI=-11.17--6.66$), reduced platelet count ($MD=-21.93, 95\%CI=-32.81--11.04$), reduced serum creatinine ($MD=10.01, 95\%CI=1.75-18.27$), reduced creatinine clearance ($MD=-32.16, 95\%CI=-36.06--28.25$), reduced glomerular filtration rate ($MD=-15.19, 95\%CI=-19.11--11.26$) and the combined application of multiple anticoagulants ($OR=0.89, 95\%CI=0.53-1.25$) were risk factors for severe thrombocytopenia or bleeding induced by tirofiban ($P<0.05$). Multivariate Meta-analysis results showed that old age (>65 years), hypertension, emergency percutaneous coronary intervention and reduced glomerular filtration rate (<60 ml/min) were independent risk factors for severe thrombocytopenia or bleeding induced by tirofiban ($P<0.01$). The results of sensitivity analysis indicated that the stability of the results was good. **CONCLUSIONS:** Patients should be alert to severe thrombocytopenia or bleeding when using tirofiban. For patients with risk factors, individualized evaluation should be carried out in advance to reduce the occurrence of adverse drug reactions.

KEYWORDS Tirofiban; Thrombocytopenia; Bleeding; Risk factors; Meta-analysis

* 护师。研究方向:医院药学。E-mail:18732860188@139.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:381734789@qq.com

替罗非班是一种新型抗血小板药,其对血小板 GPIIb/IIIa 受体具有高度的选择性和特异性,能可逆性抑制血小板聚集,被广泛用于预防不稳定型心绞痛、缺血性冠脉综合征等患者行冠状动脉血管成形术或冠状动脉内斑块切除术等围术期急性血栓事件及支架内血栓形成等的发生^[1]。由于抑制血小板聚集可增加出血的危险,因此,严重血小板减少及出血是替罗非班常见的不良反应,临床常见渗出或轻度出血^[1]。文献报道,替罗非班致出血及血小板减少并发症的发生率约为 0.5%~5.6%,其中轻度、重度血小板减少的发生率分别为 2.3%和 0.3%^[2]。替罗非班诱导重度血小板减少及出血并发症已成为广大临床医师关注的重点,因此,了解替罗非班诱导重度血小板减少等并发症的危险因素,对高危因素的患者予以预防性干预措施(如文献报道予以动态监测凝血功能及血小板计数,输注血浆或血小板,予以糖皮质激素、人免疫球蛋白等^[3]),可避免严重血小板减少及出血发生。目前,国内外关于替罗非班诱导重度血小板减少等并发症危险因素的报道很多,但存在纳入样本量少、危险因素指标不全面等缺陷,其临床指导意义有限。本研究旨在通过荟萃分析(Meta 分析)方法对替罗非班诱导重度血小板减少或出血的危险因素进行系统评价,为减少替罗非班致出血及血小板减少等并发症提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型:使用替罗非班诱导重度血小板减少、出血等危险因素的病例对照研究;语种设定为中文和英文。

1.1.2 研究对象:以发生重度血小板减少或出血的患者为出血组,以未发生重度血小板减少或出血的患者为非出血组;出血部位、出血程度均不限。

1.1.3 暴露因素:暴露因素包括年龄、性别、体重指数、合并基础疾病、替罗非班用药前血糖水平、急诊行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)、肝肾功能以及血小板水平;纳入的研究中至少包含 1 个暴露因素。

1.1.4 排除标准:替罗非班超剂量用药(超说明书推荐的最大给药剂量)的研究;病例报道、社论、综述和基础性研究;数据不全且无法通过其他途径获得、重复发表或研究对象有重叠的文献。

1.1.5 重度血小板减少的定义:排除其余原发性或继发性血小板减少因素,在应用替罗非班后血小板计数低于正常值(即血小板计数 $<100\times 10^9/L$)同时低于基础值的 50%,为重度血小板减少^[4]。

1.2 文献检索策略

以“替罗非班”“出血”“血小板减少”“危险因素”“影响因素”和“相关因素”为中文检索词,计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库以及维普数据库(VIP);以“Tirofiban”“hemorrhage”“bleeding”“thrombocytopenia”和“risk factors”为英文检索词,计算机检索 PubMed、EMBase 以及 the Cochrane Library;检索年限均为从数据库建库至 2020 年 5 月。同时检索《药物不良反应杂志》和《中国药物警戒》等专业杂志,并手动检索纳入文献的参考文献

中符合本研究纳入标准的相关文献。

1.3 文献有效数据提取及质量评价

由 2 名研究者独立按照文献纳入及排除标准筛选检索到的文献,用自制 Excel 表格提取有效数据。如有不一致的情况,双方讨论解决,仍有分歧,则征求第三方意见,必要时咨询专业循证医学研究专家。由 2 名研究者根据纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale,NOS)^[5]独立对纳入文献的质量进行评价,评价项目包括人群选择、可比性和暴露评价 3 个方面共 8 个条目,满分为 9 分, ≥ 7 分为高质量文献,4~6 分为中等质量文献,1~3 分为低质量文献。

1.4 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析。采用 I^2 判断纳入文献的异质性,当 $P>0.1$ 和 $I^2<50\%$,采用固定效应模型;否则,采用随机效应模型。计数资料计算比值比(OR)及其 95%置信区间(CI),计量资料则计算加权均数差(MD)及其 95%CI,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。敏感性分析采用更换 Meta 分析模型,以评估两种分析模型下 OR/MD(95%CI)及 P 值稳定性的结果。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

初始检索到相关文献 99 篇,按照文献纳入及排除标准,通过阅读文题和摘要、阅读全文,最终纳入 10 篇研究文献,其中 2 篇为英文文献,8 篇为中文文献。文献筛选流程与结果见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价

纳入的 10 篇文献^[6-15]均为病例对照研究,共涉及 10 141 例患者,其中出血组患者 345 例,非出血组为 9 796 例,共提取出 13 种替罗非班诱导出血及血小板减少等并发症的暴露因素。利用 NOS 对 10 篇纳入文献进行质量评估,4 篇^[5,6,9,12]为 7 分,2 篇^[8,13]为 6 分,4 篇^[7,10,11,14]为 5 分,均为优等文献,偏倚风险较低。纳入文献基本特征及质量评价见表 1。

2.3 单因素 Meta 分析结果

将纳入文献中替罗非班致重度血小板减少或出血相关因素的单因素报道进行 Meta 分析,结果显示,老年、合并高血压、急诊行 PCI 术、血小板聚集率降低、血小板计数降低、肾小球滤过率降低和肌酐清除率降低是替罗非班致重度血小板减少或出血的危险因素($P<0.01$),而患者性别、体重指数、是否吸烟、是否合并糖尿病、是否合并高脂血症、用药前血糖水平、天冬氨酸转氨酶(AST)水平和丙氨酸转氨酶(ALT)水平与替罗非班致重度血小板减少或出血无显著相关性($P>0.05$),见表 2。

2.3.1 年龄:纳入 10 篇文献^[5-14],各研究间存在显著异质性($P<0.10,I^2>50\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,老年是替罗非班诱导重度血小板减少或出血的高危因素($MD=6.23,95\%CI=4.58\sim 7.88,P<0.01$)。见图 2。

2.3.2 高血压:纳入 10 篇文献^[5-14],各研究间无异质性($P=0.66,I^2=0$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,合并高血压是替罗非班诱导重度血小板减少或出血的高危因素($OR=1.37,95\%CI=1.08\sim 1.72,P<0.01$),见图 3。

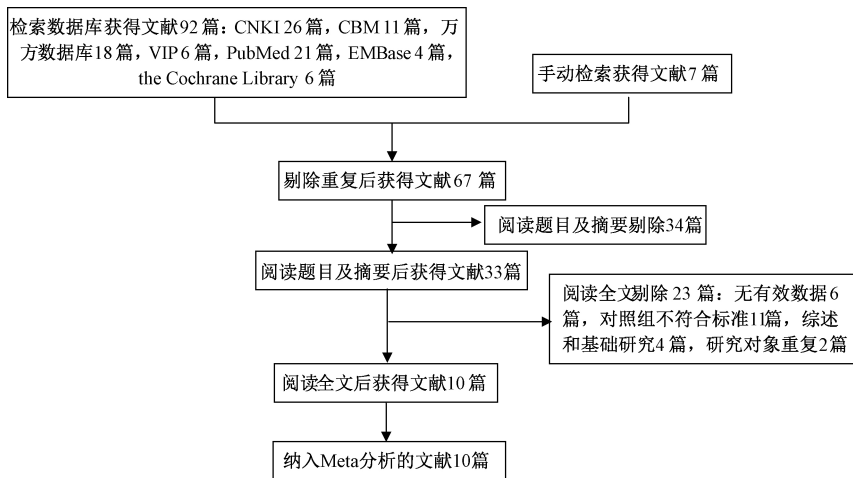


图 1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Literature screening process and results

表 1 纳入文献的基本特征及质量评价

Tab 1 Basic characteristics and quality evaluation of included literature

文献	病例数		暴露因素	NOS 评分 /分
	出血组	非出血组		
Hernandes 等(2012 年) ^[6]	47	1 228	①②③④⑤⑥⑦⑨⑩⑪	7
Renicus(2011 年) ^[7]	80	4 371	①②⑤⑥⑧⑨⑩⑪	7
刘佳等(2012 年) ^[8]	11	73	①②③④⑤⑥⑦⑨⑩⑪	5
李晓辉等(1)(2016 年) ^[9]	69	665	①②⑤⑥⑩⑪⑫	6
李晓辉等(2)(2015 年) ^[10]	42	246	①②⑤⑥⑧⑩⑪⑫	7
李红等(2019 年) ^[11]	36	1 967	①②⑤⑥⑦⑩⑪	5
武强等(2011 年) ^[12]	6	61	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪	5
王书清等(2012 年) ^[13]	9	93	①②③④⑤⑥⑦⑧⑩⑪	7
王齐国等(2016 年) ^[14]	39	898	①②③④⑤⑥⑩⑪	6
魏云霞等(2015 年) ^[15]	6	194	①②③④⑤⑥⑦⑧⑩⑪⑫	5

注:①性别;②年龄;③体重指数;④吸烟;⑤高血压;⑥糖尿病;⑦高脂血症;⑧血糖水平;
⑨急诊行 PCI;⑩用药前血小板水平;⑪用药前肾功能;⑫用药前肝功能

Note: ①gender; ②age; ③body mass index; ④smoking; ⑤hypertension; ⑥diabetes; ⑦hyperlipidemia; ⑧blood glucose level; ⑨emergency percutaneous coronary intervention; ⑩platelet level before medication; ⑪renal function before medication; ⑫liver function before medication

表 2 替罗非班致血小板减少或出血危险因素的单因素 Meta 分析结果

Tab 2 Results of univariate Meta-analysis of risk factors of thrombocytopenia or bleeding induced by tirofiban

危险因素	文献数/篇	异质性检验(I^2 , P)	分析模型	P	合并后	
					OR/MD	95%CI
性别	10 ^[5-14]	$P=0.64$, $I^2=0$	固定效应模型	0.43	1.10 ^a	0.87~1.40
年龄	10 ^[5-14]	$P<0.01$, $I^2=69\%$	随机效应模型	<0.001	6.23 ^b	4.58~7.88
体重指数	6 ^[5,7,11-14]	$P=0.95$, $I^2=0$	固定效应模型	0.12	0.45 ^b	0.12~1.02
吸烟	6 ^[6-7,10-12,14]	$P=0.88$, $I^2=0$	固定效应模型	0.94	1.05 ^a	0.31~2.56
高血压	10 ^[5-14]	$P=0.66$, $I^2=0$	固定效应模型	0.008	1.37 ^a	1.08~1.72
糖尿病	10 ^[5-14]	$P=0.77$, $I^2=0$	固定效应模型	0.36	1.11 ^a	0.88~1.40
高脂血症	7 ^[5-7,10-12,14]	$P=0.64$, $I^2=0$	固定效应模型	0.99	1.00 ^a	0.74~1.34
血糖水平	4 ^[9,11-12,14]	$P=0.91$, $I^2=0$	固定效应模型	0.27	-0.29 ^b	-0.82~0.23
急诊行 PCI 术	4 ^[5-7,11]	$P=0.60$, $I^2=0$	固定效应模型	<0.001	3.48 ^a	2.25~5.38
血小板聚集率	5 ^[6-7,11-12,14]	$P<0.001$, $I^2=99\%$	随机效应模型	<0.001	-8.91 ^b	11.17~-6.66
血小板计数	5 ^[5,8-10,13]	$P=0.06$, $I^2=55\%$	随机效应模型	<0.001	-21.93 ^b	32.81~-11.04
ALT	3 ^[8-9,14]	$P=0.43$, $I^2=0$	固定效应模型	0.28	3.41 ^b	-2.83~9.65
AST	3 ^[8-9,14]	$P=0.64$, $I^2=0$	固定效应模型	0.17	6.48 ^b	-2.75~15.72
肾小球滤过率	4 ^[8-11]	$P=0.010$, $I^2=52\%$	随机效应模型	<0.001	-15.19 ^b	-32.81~-11.04
肌酐清除率	5 ^[5-7,11-12]	$P=0.05$, $I^2=57\%$	随机效应模型	<0.001	-32.16 ^b	-36.06~-28.2

注: a. OR; b. MD

Note: a. OR; b. MD

究间存在显著异质性($P<0.10$, $I^2>50\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 肌酐清除率降低是替罗非班诱导

2.3.3 急诊行 PCI 术: 纳入 4 篇文献^[5-7,11], 各研究间无异质性($P=0.60$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 急诊行 PCI 术是替罗非班诱导重度血小板减少或出血的高危因素($OR=3.48$, $95\%CI=2.25\sim5.38$, $P<0.01$), 见图 4。

2.3.4 用药前血小板水平: (1) 血小板聚集率。纳入 5 篇文献^[6-7,11-12,14], 各研究间存在显著异质性($P<0.10$, $I^2>50\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 血小板聚集率降低是替罗非班诱导重度血小板减少或出血的高危因素($MD=-8.91$, $95\%CI=-11.17\sim-6.66$, $P<0.01$), 见图 5。(2) 血小板计数。纳入 5 篇文献^[5,8-10,13], 各研究间存在显著异质性($P<0.10$, $I^2>50\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 血小板计数降低是替罗非班诱导重度血小板减少或出血的高危因素($MD=-21.93$, $95\%CI=-32.81\sim-11.04$, $P<0.01$), 见图 5。

2.3.5 肾功能: (1) 肌酐清除率。纳入 5 篇文献^[5-7,11-12], 各研

重度血小板减少或出血的高危因素($MD=-32.16$, $95\%CI=-36.06\sim-28.25$, $P<0.001$), 见图 6。(2) 肾小球滤过率。纳

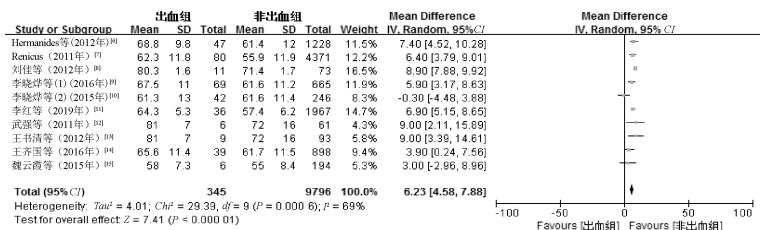


图2 年龄因素与替罗非班诱导重度血小板减少或出血相关性的 Meta 分析森林图

Fig 2 Meta-analysis of correlation between patient's age and thrombocytopenia or bleeding induced by tirofiban

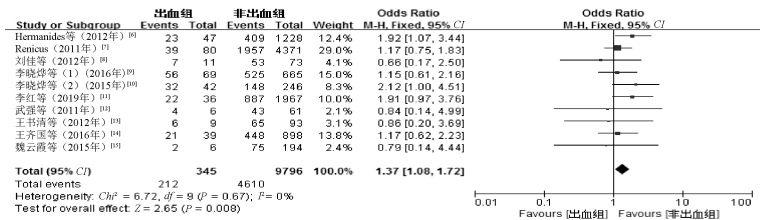


图3 高血压与替罗非班诱导重度血小板减少或出血相关性的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of correlation between hypertension and thrombocytopenia or bleeding induced by tirofiban

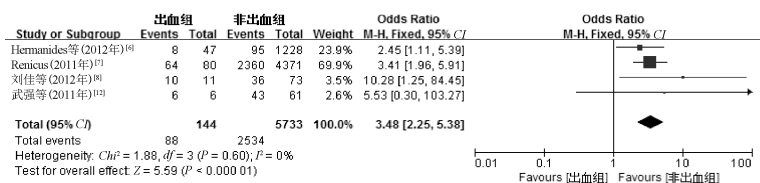


图4 急诊行 PCI 术与替罗非班诱导重度血小板减少或出血相关性的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of correlation between emergency percutaneous coronary intervention and thrombocytopenia or bleeding induced by tirofiban

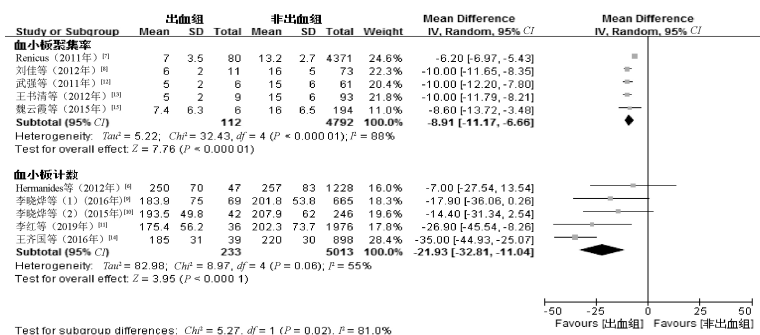


图5 用药前血小板水平与替罗非班诱导重度血小板减少或出血相关性的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of correlation between platelet level before medication and thrombocytopenia or bleeding induced by tirofiban

入4篇文献^[8-11],各研究间存在显著异质性($P < 0.10$, $I^2 > 50\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,肾小球滤过率降低是替罗非班诱导重度血小板减少或出血的高危因素($MD = -15.19$, $95\%CI = -19.11 \sim 11.26$, $P < 0.001$),见图6。

2.4 多因素 Meta 分析结果

将纳入文献中替罗非班致重度血小板减少或出血相关因素的多因素报道进行 Meta 分析,结果显示,老年(>65 岁)、合并高血压、急诊行 PCI 术和肾小球滤过率降低(<60 ml/min)是替罗非班致重度血小板减少或出血的独立危险因素($P <$

0.01),见表3。

2.5 敏感性分析

对纳入文献中替罗非班诱导重度血小板减少或出血的单一因素及多因素筛选的危险因素同时进行固定效应模型和随机效应模型分析,比较两种模型的结果,发现筛选出的因素的 OR/MD 及 P 值均相差不大,证明本研究的合并结果基本可靠,见表4。

3 讨论

文献报道,替罗非班的不良反应发生率约为 1.96%,以出

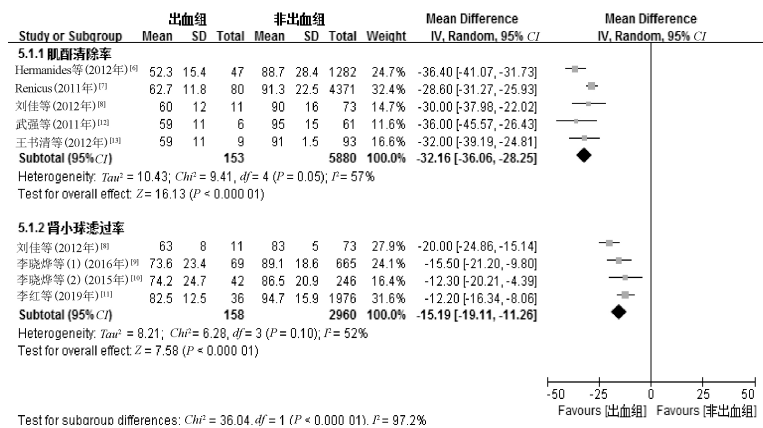


图6 用药前肾功能与替罗非班诱导重度血小板减少或出血相关性的 Meta 分析森林图
Fig 6 Meta-analysis of correlation between renal function before medication and thrombocytopenia or bleeding induced by tirofiban

表3 替罗非班致血小板减少或出血危险因素的多因素 Meta 分析结果

Tab 3 Meta-analysis of correlation between liver function before medication and thrombocytopenia or bleeding induced by tirofiban

危险因素	文献数/篇	异质性检验 (I^2, P)	分析模型	合并后		
				P	OR	95%CI
年龄>65岁	4 ^[8-9, 11, 13]	$P=0.94, I^2=0$	固定效应模型	<0.001	1.50	1.31~1.72
急诊行PCI术	4 ^[6-8, 13]	$P=0.84, I^2=0$	固定效应模型	0.02	1.57	1.08~2.29
合并高血压	2 ^[6-7]	$P=0.51, I^2=0$	固定效应模型	0.03	2.09	1.09~4.00
吸烟	3 ^[6, 13, 15]	$P=0.006, I^2=80\%$	随机效应模型	0.43	1.17	0.80~1.71
肾小球滤过率<60 ml/min	5 ^[8-11, 13]	$P=0.94, I^2=0$	固定效应模型	0.005	1.66	1.17~2.36

表4 随机效应模型和固定效应模型计算结果比较

Tab 4 Comparison of calculation results between random effect model and fixed effect model

项目	危险因素	随机效应模型		固定效应模型	
		OR/MD(95%CI)	P	OR/MD(95%CI)	P
单因素 Meta 分析	年龄	6.23(4.58~7.88) ^b	<0.01	7.50(6.77~8.22) ^b	<0.01
	急诊行PCI术	3.26(2.11~5.05) ^a	<0.01	3.48(2.25~5.38) ^a	<0.01
	合并高血压	1.36(1.08~1.72) ^a	<0.01	1.37(1.08~1.72) ^a	<0.01
	血小板聚集率	-8.19(-11.17~-6.66) ^b	<0.01	-7.53(-8.15~-6.91) ^b	<0.01
	血小板计数	-21.93(-32.81~-11.04) ^b	<0.01	-25.27(-32.02~-18.51) ^b	<0.01
	肌酐清除率	-32.16(-36.06~-28.25) ^b	<0.01	-30.87(-32.94~-28.79) ^b	<0.01
	肾小球滤过率	-15.19(-19.11~-11.26) ^b	<0.01	-15.14(-17.74~-12.53) ^b	<0.01
多因素 Meta 分析	年龄>65岁	1.50(1.31~1.72) ^a	<0.01	1.50(1.31~1.72) ^a	<0.01
	急诊行PCI术	1.57(1.08~2.29) ^a	0.02	1.57(1.08~2.29) ^a	0.02
	合并高血压	2.09(1.09~4.00) ^a	0.03	2.09(1.09~4.00) ^a	0.03
	肾小球滤过率<60 ml/min	1.66(1.17~2.36) ^a	0.005	1.66(1.17~2.36) ^a	0.005

注:a. OR;b. MD

Note: a. OR;b. MD

血和血小板减少多见,造影剂肾病与该药相关血小板减少有着相互的影响^[16]。目前,国内外关于替罗非班诱导重度血小板减少及出血等并发症相关因素的研究普遍存在以下特点:(1)非病例对照研究较多,很多研究未设非出血组病例,仅对替罗非班诱导出血及重度血小板减少等并发症患者的一般资料进行统计分析,缺少假设检验,其研究结果准确度较低。(2)纳入研究样本量较少,绝大部分文献中病例组和非出血组样本量仅几例至十几例,研究结果容易产生统计学误差。(3)暴露因素纳入不全面,有的文献仅对少数暴露因素进行统计学分析,研究结果容易以偏概全。(4)对于同一危险因素,不同的研究得出的结论不完全一致。例如,合并高血压暴露因素纳入10篇文献,6篇文献结果显示无相关性,4篇结果显示有相关性,可见单篇研究结论不完全一致,因此,有必要对文献进行系统评价,得到更加准确可靠的结果。

本研究共筛选出13种与替罗非班诱导重度血小板减少或出血等并发症的相关暴露因素,单因素 Meta 分析结果显示,老年、合并高血压、急诊行PCI术、血小板聚集率降低、血小板计数降低、肾小球滤过率降低和肌酐清除率降低是替罗非班致重度血小板减少或出血的危险因素;多因素 Meta 分析结果显示,老年(>65岁)、合并高血压、急诊行PCI术和肾小球滤过率降低(<60 ml/min)是替罗非班致重度血小板减少或出血的独立危险因素。患者年龄越大,心脑血管疾病越严重,多数患者口服多种抗凝血药。赵金凤等^[17]的调查显示,联合应用抗凝血药≤3种的患者中发生与出血相关不良反应者所占比例为8.38%,而联合应用抗凝血药≥5种的患者中发生与出血相关不良反应者所占比例为12.93%。文献报道,合并高血压是急性心肌梗死PCI术后患者应用替格瑞洛发生出血等不良反应的独立危险因素,可能是急性心肌梗死合并高血压患者年龄

更大,并发脑卒中、心力衰竭较多,PCI 术后容易发生心源性休克,而心源性休克患者行急诊 PCI 术后出血事件发生率较高^[18-19]。PCI 术后出血是常见的并发症,文献报道,增加 PCI 患者出血风险的因素较多,其中主要包括 PCI 导管接入部位、性别、不同冠心病临床表现类型、是否合并心房颤动、患者术中所使用的抗凝药物和监测手段、术后口服抗凝药物等^[15]。本研究结果显示,出血组患者使用替罗非班前的小血小板聚集率、血小板计数显著低于非出血组,提示血小板水平降低是替罗非班诱导重度血小板减少或出血的高危因素。有文献报道,用药前血小板计数 $<200\times 10^9/L$ 是替罗非班诱导重度血小板减少或出血的危险因素^[20]。本研究结果显示,肾功能不全是替罗非班诱导重度血小板减少或出血的危险因素,其中肾小球滤过率降低($<60\text{ ml/min}$)是独立危险因素。替罗非班主要经肾脏排泄(65%),半衰期约为 1.5~2.5 h,当肾小球滤过率 $<30\text{ ml}/(\text{min}\times 1.73\text{ m}^2)$ 时,其半衰期延长 >3 倍,从而导致出血风险增加^[21]。此外,有研究结果表明,血小板 II b/III a 受体数量会随肾功能不全程度的加剧而明显减少,可在一定程度上影响血小板激活、黏附及聚集,进而增加出血及血小板减少等并发症的发生风险^[22-23]。

本研究对纳入的 10 篇病例对照研究文献同时应用固定效应模型和随机效应模型进行敏感性分析,结果发现,本研究中所有因素经两种模型计算的 OR 或 MD 均相差不大,说明本研究的合并结果基本可靠。但本研究也存在一定的局限性:(1)个别暴露因素的研究文献较少,无法进行统计学评价,如左心室射血分数、支架植入数目等,不排除存在遗漏某些危险因素的可能;(2)个别暴露因素(如抗凝药物联合应用品种数)较少,不排除存在统计学偏倚;(3)检索结果中回顾性研究较多,含有大量不确定混杂因素;(4)纳入的部分文献质量较低,可能存在发表偏倚;(5)纳入文献的语种仅限定于中文和英文,资料的全面性受到了一定的限制。由于本研究的局限性可能影响 Meta 分析的结果,影响本研究所得结论的推广,因此,需要更多研究进行论证。尽管存在上述局限性,但本次分析克服了单个研究样本量小、危险因素指标单一等不足,能较为客观地反映部分危险因素与替罗非班诱导重度血小板减少或出血之间的真实联系。

参考文献

- [1] 易铁慈,翁浩宇,李建平,等. 中国 STEMI 患者早期应用替罗非班的有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 中国急救医学,2019,39(2):145-152.
- [2] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes(ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology(ESC)[J]. Eur Heart J, 2011,32(23):2999-3054.
- [3] 司继刚. 抗菌药物致凝血障碍原因分析与对策[J]. 医药导报, 2015,34(6):758-761.
- [4] Niwa T, Suzuki A, Sakakibara S, et al. Retrospective cohort chart review study of factors associated with the development of thrombocytopenia in adult Japanese patients who received intrav-

- enous linezolid therapy[J]. Clin Ther, 2009,31(10):2126-2133.
- [5] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010,25(9):603-605.
- [6] Hermanides RS, Ottervanger JP, Dambrink JH, et al. Risk of bleeding after prehospital administration of high dose tirofiban for ST elevation myocardial infarction[J]. Inter J Cardiol, 2012,157(1):86-90.
- [7] Barringhaus KG, Park KL, McManus DD, et al. Outcomes from patients with multi-vessel disease following primary PCI: staged PCI imparts very low mortality[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2011,77(5):617-622.
- [8] 刘佳,沈杨,罗平. 替罗非班治疗老年急性冠脉综合征时出血危险因素分析[J]. 医学临床研究,2012,29(8):1504-1505,1508.
- [9] 李晓烨,吴鸿道,张钧睿,等. 替罗非班相关重度血小板减少的危险因素分析[J]. 中国临床药理学杂志,2016,25(1):16-20.
- [10] 李晓烨,王齐兵,吕迁洲. 替罗非班应用于急性冠状动脉综合征的出血危险因素分析[J]. 中国药房,2015,26(11):1526-1528.
- [11] 李红,贾若飞,贺建勋,等. 替罗非班诱导血小板减少症临床观察及干预分析[J]. 中国介入心脏病学杂志,2019,27(5):265-270.
- [12] 武强,王曙霞,郭豫涛,等. 老年急性冠脉综合征患者应用替罗非班治疗出血危险因素分析[J]. 心脏杂志,2011,23(2):218-220.
- [13] 王书清,宋炳慧,刘元志,等. 替罗非班在急性冠脉综合征患者中的合理应用及危险因素分析[J]. 中国临床药理学杂志,2012,28(10):740-742.
- [14] 王齐国,葛振嵘,李岚,等. 替罗非班致血小板减少症 39 例危险因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(9):949-951.
- [15] 魏云霞,崔峰,谢瑞芹,等. 盐酸替罗非班相关血小板减少发生率及影响因素分析[J]. 临床荟萃,2015,30(4):367-371.
- [16] 杨效宇,胡斌,王惠川,等. 替罗非班不良反应分析及预防对策[J]. 中国新药杂志,2020,29(15):1795-1800.
- [17] 赵金凤,阮志勇,徐燕,等. 冠心病患者经皮冠状动脉介入术后应用抗凝、抗血小板作用药物分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2015,15(12):1654-1657.
- [18] 高翔,郑文成,王兆翔,等. 替格瑞洛治疗急性心肌梗死经皮冠状动脉介入术后的不良反应及影响因素[J]. 中国慢性病预防与控制,2020,28(6):458-462.
- [19] Saluveer O, Redfors B, Angerås O, et al. Hypertension is associated with increased mortality in patients with ischaemic heart disease after revascularization with percutaneous coronary intervention - a report from SCAAR[J]. Blood Press, 2017,26(3):166-173.
- [20] 冯高科,Thanh DN,蒋学俊. 经皮冠状动脉介入治疗术后出血的预测因素[J]. 医学综述,2019,25(13):2611-2616.
- [21] Kereiakes DJ, Berkowitz SD, Lincoff AM, et al. Clinical correlates and course of thrombocytopenia during percutaneous coronary intervention in the era of abciximab platelet glycoprotein II b/III a blockade[J]. Am Heart J, 2000,140(1):74-80.
- [22] Valgimigli M, Tebaldi M. Safety evaluation of tirofiban[J]. Expert Opin Drug Saf, 2010,9(5):801-819.
- [23] 金霞,田新颖,邱景伟. 替罗非班诱导的血小板减少症护理研究[J]. 解放军预防医学杂志,2019,37(12):156-158,162.

(收稿日期:2020-04-25)