

# 阿替普酶溶栓引起严重不良反应1例及文献分析

付虹<sup>1</sup>, 戎有和<sup>2\*</sup> (<sup>1</sup>南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029; <sup>2</sup>南京中医药大学, 江苏南京 210029)

**摘要:** **目的** 探讨阿替普酶溶栓过程中引起严重过敏反应的机制和处理措施。**方法** 通过介绍1例阿替普酶引起严重过敏反应的病例的诊疗经过, 结合文献分析阐述阿替普酶引起过敏反应的可能机制和治疗方法。**结果** 经过积极对症处理, 患者严重的过敏反应明显好转并趋于稳定。**结论** 阿替普酶引起严重的过敏反应虽然罕见, 但是会对患者造成生命的威胁, 需要在以后的工作中重视此类不良反应, 并积极进行对症处理。

**关键词:** 阿替普酶; 过敏; 溶栓; 严重不良反应

## One Case of Severe Adverse Drug Reactions Induced by rt-PA and Literature Analysis

FU Hong<sup>1</sup>, RONG Youhe<sup>2\*</sup> (<sup>1</sup>Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu 210029, China; <sup>2</sup>Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu 210029, China)

**Abstract:** **Objective** To discuss the mechanism and treatment of severe adverse drug reactions caused by rt-PA. **Methods** Based on the diagnosis and treatment of one case with severe allergic reactions caused by rt-PA, the possible mechanism and treatments were described in combination with literature analysis. **Results** After effective treatment, the patient improved significantly and tended to be stable. **Conclusion** The severe anaphylaxis caused by rt-PA is rare but life-threatening, so we need to pay more attention to the adverse reactions in our future work and deal with them properly.

**Keywords:** rt-PA; allergic reaction; thrombolysis; severe adverse drug reaction

阿替普酶是目前唯一批准用于急性脑梗死静脉溶栓的治疗药物, 疗效确切。随着阿替普酶在临床中的广泛使用, 该药引起的不良反应报道逐年增加, 包括阿替普酶引起高热、寒战<sup>[1-2]</sup>, 血管源性水肿<sup>[3]</sup>, 持续低血压<sup>[4]</sup>, 休克<sup>[5]</sup>, 出血<sup>[6-9]</sup>等。本例患者是在急诊用阿替普酶溶栓时出现严重过敏反应。

## 1 病例资料

患者, 女, 69岁, 因“言语不利3h”入院。患者在入院前3h无明显诱因下出现言语不利, 口角歪斜, 自测血压129/80 mmHg, 休息后未好转。后至医院急诊就诊, 查心电图正常。头颅CT示: ①侧脑室旁脑白质缺血性改变; ②双侧颈内动脉颅内段多发钙化灶。建议进一步头颅磁共振(MR)及磁共振血管成像(CE-MRA)检查。急诊溶栓治疗后收住入院。入院诊断: 急性脑梗死、高血压病Ⅱ级、冠状动脉粥样硬化性心脏病、类风湿关节炎。入院查体: 体温(T)36.8℃, 脉搏(P)70次/min, 呼吸(R)18次/min, 血压(BP)164/84 mmHg。专科查体: 神清, 精神欠振, 言语不利, 粗测嗅觉、视觉、听觉正常, 双侧瞳孔等圆等大, 直径

约3.0 mm, 对光反射稍差, 双眼球向右侧凝视, 向左活动不到边; 无视野缺损, 额纹对称, 左右侧鼻唇沟稍浅, 左右侧口角稍低, 伸舌居中, 咽反射存在; 颈软, 无抵抗。肌肉无震颤、萎缩, 未及压痛; 四肢肌力基本正常, 未见明显病理征。指鼻试验欠稳准; 深浅感觉未见明显异常, 记忆力、计算力下降, 定向力、理解力正常。美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分: 4分, 改良Rankin量表(mRS): 3分。

患者到达急诊时处于溶栓的时间窗, 同时患者无溶栓禁忌且知情同意。故急诊医师给予患者阿替普酶50 mg(规格50 mg/支, 商品名: 爱通立, 上海勃林格殷格翰药业有限公司, 批号: 808158)溶于0.9%氯化钠注射液50 mL, 先予5 mg静脉推注1 min, 余45 mg静脉泵入(45 mL/h)1 h进行溶栓。患者在静脉泵入阿替普酶10 min的时候(约12.5 mg阿替普酶)出现右手皮肤瘙痒, 局部皮肤稍红, 烦躁, 小便失禁, 考虑患者出现过敏反应。暂停阿替普酶泵入, 予地塞米松5 mg静脉注射, 给予面罩吸氧, 调节氧流量10 L/min。此时患者P 89次/min, R 18次/min, BP 144/78 mmHg。因患者左侧肢体活动不利加重, 考虑属于进展性卒中, 故15 min后继续给予阿替普酶泵入。3 min后患者烦躁又发作, 并出现呼吸困难, 血氧饱和度下降至89%, 喉中有哮鸣音, 听诊两肺可闻及少量哮鸣音。立即停用阿替普酶, 弃去剩余药

**基金项目:** 江苏省药学会奥赛康医院药学基金(A201902); 江苏省药学会天晴医院药学基金(Q2018011)。

**作者简介:** 付虹, 女, 硕士, 副主任药师, 临床药学和药品不良反应。

**\*通信作者:** 戎有和, 男, 讲师, 急救护理学。

E-mail: 362233695@qq.com

液。予 0.9% 氯化钠注射液 100 mL+ 甲泼尼龙琥珀酸钠注射液 40 mg 静脉滴注, 更换鼻导管吸氧, 调节氧流量为 3 L/min。此时测: P 70 次/min, R 18 次/min, BP 122/76 mmHg。现患者精神差, 言语不利, 双眼向右侧凝视, 左侧肢体活动不能, 无气喘, 无端坐呼吸; 两肺呼吸音粗, 未及哮鸣音; 双眼向右侧凝视, 瞳孔直径约 3 mm, 光反射迟钝; 左侧肢体肌力 0 级, 左侧巴士征(+), 左侧肢体浅感觉减退; NIHSS 评分: 13 分, mRS 评分: 5 分。此后, 患者未再次使用阿替普酶, 未再出现此类不良反应, 病情平稳直至出院。

## 2 国内外文献分析

查阅国内外文献, 关于阿替普酶引起过敏反应的不良反应报道较少, 发生概率为 0.1%~1%。缺血性脑卒中的患者在使用阿替普酶后, 发生过敏的几率会增加至 1.9%, 而年龄、性别、既往肺部疾病史和抗高血压药物的使用都和过敏反应密切相关<sup>[10]</sup>。有文献<sup>[11]</sup>指出, 同时服用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物的患者发生舌血管源性水肿的几率增加 13.6%, 且发生过敏等不良反应的患者有 67% 有服用 ACEI 类药物的病史。Li 等<sup>[3]</sup>报道 1 例阿替普酶引起舌血管源性水肿, Wang 等<sup>[12]</sup>报道 1 例阿替普酶引起严重过敏性休克, Foster-Goldman 等<sup>[13]</sup>报道阿替普酶引起血管神经性水肿, 且这 3 例报道中的患者既往都一直规律服用 ACEI 类药物, 这也证实了文献中所述的服用 ACEI 类药物的患者和阿替普酶发生过敏反应密切相关。Ning 等<sup>[2]</sup>曾报道 1 例阿替普酶引起畏冷寒战高热, 在排除了热源反应和药物热等其他原因后, 怀疑是过敏反应的表现。2018 年意大利学者 Censori 等<sup>[14]</sup>统计了 2004 年至 2017 年 433 例卒中患者使用阿替普酶溶栓发生舌神经源性水肿的发生率, 结果显示, 只有 2 名患者出现了此不良反应, 发生率仅为 0.46%, 这个数值低于文献报道的 0.9%~7.9%, 且出现不良反应的时间在用药后 15 min~2 h, 总结出现这个结果的原因是收集的药品不良反应中可能存在漏报的现象。也有文献<sup>[10]</sup>指出, 服用 ACEI 类药物引起的血管神经性水肿和阿替普酶引起的血管神经性水肿是不同的, 从药物暴露到出现神经源性水肿症状, 他们之间没有明显的关系。ACEI 类药物引起的血管神经性水肿一般在用药 1 周内出现, 而阿替普酶引起的血管神经性水肿在给药 2 h 之内出现<sup>[10]</sup>。对于阿替普酶引起过敏反应的患者, 根据不良反应的严重程度, 可能会选择激素、抗组胺药物或肾上腺素等来进行处理, 针对引起过敏的机制是组胺介导还是缓激肽介导, 可以选用不同的药物进行治疗<sup>[15]</sup>。

## 3 讨论

患者在给药 10 min 以后即出现皮肤瘙痒和发红的过敏反应表现, 停药后给予地塞米松静脉注射治疗后患者生命体征稳定。鉴于患者属于进展性脑卒中, 继续给予阿替普酶静脉泵入, 3 min 后患者出现烦躁不安、呼吸困难且有哮鸣音、指脉氧下降的表现, 于是判断患者出现了严重的过敏反应, 立即停药后给予吸氧, 甲泼尼龙注射液静滴后患者症状逐渐好转, 生命体征稳定。该患者在用药和出现不良反应有时间上的先后关系, 停药后患者症状缓解, 再次给药后再次出现过敏的症状, 且患者在使用阿替普酶前后并未使用其他药物, 不存在合并用药的情况。所以, 该患者可以肯定是由阿替普酶引起的过敏反应。

阿替普酶引起的过敏反应通常认为是肥大细胞脱颗粒而导致支气管痉挛、气喘、呼吸急促和低血压的表现, 而确切的机制目前并不十分清楚。目前认为阿替普酶引起过敏反应的机制可能有: ①激活补体系统和缓激肽通路。体内的纤溶酶原转化为纤溶酶之后, 纤溶酶可以通过直接裂解 C<sub>1</sub>、C<sub>3</sub> 为 C<sub>1a</sub>、C<sub>3a</sub>, 激活补体级联反应, 紧接着释放大量的 C<sub>4a</sub>、C<sub>5a</sub> 和激肽 C<sub>2</sub> 等, 导致肥大细胞脱颗粒, 组胺释放, 这些介质会引起毛细血管渗漏、炎症细胞聚集, 出现心肺速发型过敏反应<sup>[10,16-17]</sup>。②ACEI 类药物的诱导作用。服用 ACEI 类药物的患者, 基础缓激肽的水平会增高, 可能通过抑制 ACE 作用抑制缓激肽的降解, 引起血管扩张和增加血管通透性, 从而加重血管源性水肿。因此, 服用 ACEI 类药物的患者在使用阿替普酶后, 发生过敏的几率会明显增加<sup>[16-19]</sup>。③性别。女性患者易发生过敏反应可能和性激素调节免疫, 增强免疫反应有关, 在月经前或月经期血管性水肿的发作几率明显增高<sup>[20]</sup>。

通过本病例的分析, 总结如下: ①建议临床医师在急诊遇到急性脑卒中的患者时, 不仅要考虑患者是否处于溶栓时间窗、适应证、禁忌证, 还要在给药前询问患者的过敏史和既往疾病史以及 ACEI 药物的用药史, 对于过敏体质的女性患者要谨慎用药, 在用药期间要密切关注患者的情况, 一旦出现不良反应的症状应及时停药, 可以给予抗组胺药物或激素进行处理; ②临床医师要提高对该药的认识, 在溶栓期间密切观察皮疹、舌水肿、呼吸、血压等过敏反应的情况, 也要注意出血的不良反应, 保证患者在溶栓过程中的安全性。一旦出现不良反应, 及时进行治疗, 并上报国家药品不良反应监测中心。

## 参考文献

- [1] Wang F, Zheng Z. Two cases of hypersensitivity induced by rt-PA and

- literature analysis[J]. Prevention and Treatment of Cardio-Vascular Disease (心脑血管病防治), 2017, 17(1): 66-68.
- [2] Ning JK, Yang CY. One case of chill and fever induced by rt-PA[J]. Herald of Medicine (医药导报), 2014, 33(8): 1106-1107.
  - [3] Li M, Sun DY. One case of tongue angioedema induced by rt-PA in a patient with acute cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases (中华老年心脑血管病杂志), 2013, 15(4): 435.
  - [4] Hu J, Yan Y, Rong W, et al. One case of hypotension induced by rt-PA in a patient with acute cerebral infarction[J]. Journal of International Neurology and Neurosurgery (国际神经病学神经外科学杂志), 2019, 46(5): 546-547.
  - [5] Yang XL, Li F, Feng JL. One case of shock induced by rt-PA in a patient with acute cerebral infarction[J]. Journal of Clinical Neurology (临床神经病学杂志), 2018, 31(4): 263.
  - [6] Yan Y, Huang C. One case of intracranial hemorrhage caused by rt-PA[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance (中国药物警戒), 2010, 7(11): 697.
  - [7] Yu H, Zhou YG. One case of acute ischemic stroke with hemorrhage after thrombolysis induced by rt-PA[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance (中国药物警戒), 2016, 13(7): 443-444.
  - [8] Qiu YL, Li CC, Hu SS, et al. One case of Intracranial hemorrhage caused by rt-PA[J]. China Pharmaceuticals (中国药业), 2020, 29(3): 93-94.
  - [9] Wu N, Wang QR, Shang TQ. One case of intracranial hemorrhage caused by rt-PA[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use (临床合理用药), 2019, 12(9A): 73.
  - [10] Alakbarzade V, O'Kane D, Pereira AC. Hypersensitivity reactions to recombinant tissue plasminogen activator[J]. Practical Neurology, 2020, 20(1): 75-79.
  - [11] Burd M, McPheeters C, Scherrer LA. Orolingual angioedema after tissue plasminogen activator administration in patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors[J]. Adv Emerg Nurs J, 2019, 41(3): 204-214.
  - [12] Wang CT, Lin FC, Khor GT, et al. Life-threatening anaphylactoid shock caused by recombinant tissue plasminogen activator[J]. The American Journal of Emergency Medicine, 2012, 30(1): 253. e1-e2.
  - [13] Foster-Goldman A, McCarthy D. Angioedema from recombinant TPA administration: case report and pathophysiology review[J]. Am J Ther, 2013, 20(6): 691-693.
  - [14] Censori B, Partiguian T, Bonito V, et al. Incidence of orolingual angioedema after intravenous thrombolysis for stroke[J]. Neurol Sci, 2018, 39(11): 1877-1879.
  - [15] Cheong E, Dodd L, Smith W, et al. Icatibant as a potential treatment of life-threatening alteplase-induced angioedema[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(2): e36-e37.
  - [16] Wang YX, Li YQ, Chen Y, et al. Analysis of related factors of orolingual angioedema after rt-PA intravenous thrombolytic therapy[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(5): 1478-1484.
  - [17] Campo P, Fernandez TD, Canto G, et al. Angioedema induced by an-giotensin-converting enzyme inhibitors[J]. Curr Opin Allergy ClinImmuno, 2013, 13(4): 337-344.
  - [18] Mehrpour M, Motamed MR, Aghaei M, et al. Retrosternal mass: an interesting allergic reaction to intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke[J]. Iran J Neurol, 2013, 12(3): 114-116.
  - [19] Hill MD, Barber PA, Takahashi J, et al. Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke[J]. CMAJ, 2000, 162(9): 1281-1284.
  - [20] Fugate JE, Kalimullah EA, Wijedicks EF. Angioedema after tPA: what neurointensivists should know[J]. Neurocrit Care, 2012, 16(3): 440-443.

(收稿日期: 2020-02-24 编辑: 朱蓓)

(上接第1197页)

统, 表现为镇静、嗜睡作用。对于该患者的不良反应给予异丙嗪既可治疗氨甲环酸的过敏反应, 也可利用其中枢抑制作用治疗肌肉震颤。在临床工作中, 立即在大腿前外侧肌内注射肾上腺素应作为急性过敏反应的初始治疗, 即使最初症状没有生命危险, 也应防止过敏反应从轻微症状迅速发展到严重症状危及生命, 抗组胺药或皮质类固醇可作为辅助治疗, 抗组胺药在治疗过敏反应中绝不是肾上腺素的替代品<sup>[18]</sup>。

综上所述, 临床在使用氨甲环酸过程中应加强观察, 如发生不良反应, 应立即停药, 针对不同情况, 采取相应的急救措施。

## 参考文献

- [1] Yang BF, Chen JG. Pharmacology (药理学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 271.
- [2] Deng HY, Zhong H, Liu YH. A case of epilepsy caused by tranexamic acid injection[J]. Zhongnan Pharmaceutical (中南药学), 2020, 18(2): 329-331.
- [3] Tang ZZ. A case of ankylosis of limbs caused by tranexamic acid and sodium chloride injection[J]. Chinese Journal of Pharmacist (中国药师), 2019, 22(7): 1314-1316.
- [4] Huang YZ. Observation and analysis of adverse reactions of tranexamic acid and sodium chloride injection[J]. Chinese Community Physician (Medical Specialty) (中国社区医师 (医学专业)), 2013, 15(9): 11.
- [5] Wang YT, Li WW, Xie JW, et al. A case of anaphylactic shock caused by tranexamic acid injection[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance (中国药物警戒), 2018, 15(8): 501-502.
- [6] Wang DX. A fatal case of acute myocardial infarction induced by tranexamic acid[J]. New Medicine (新医学), 1996, 12: 626.
- [7] Quan H, He J. A case of dizziness caused by tranexamic acid [J]. Chinese Journal of Clinical Medical Research (中华临床医学研究杂志), 2005, 12(11): 22-23.
- [8] Lu RT, He SQ. One case of transient blindness caused by tranexamic acid[J]. China Practical Medicine (中国实用医药), 2012, 7(19): 201-202.
- [9] An HY. 3 cases of deep vein thrombosis caused by tranexamic acid [J]. Journal of Practical Medicine (实用医药杂志), 2008, 25(9): 1116-1117.
- [10] Berman M, Cardone D, Sharples L, et al. Safety and efficacy of aprotinin and tranexamic acid in pulmonary endarterectomy surgery with hypothermia: review of 200 patients[J]. Annals of thoracic surgery, 2010, 90(5): 1432-1436.
- [11] Keyl C, Uhl R, Beyersdorf F, et al. High-dose tranexamic acid is related to increased risk of generalized seizures after aortic valve replacement[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 39(5): e114-e121.
- [12] Hao ML, Hao MQ, Du YF. Research progress of tranexamic acid-related epilepsy[J]. Medical Review (医学综述), 2017, 23(2): 332-335.
- [13] National Adverse Drug Reaction Monitoring Center. Guidelines for the Use of Adverse Drug Reaction Terms (药品不良反应术语使用指南) [M]. Beijing: National Adverse Drug Reaction Monitoring Center, 2016: 39-40.
- [14] Wang YH. Interpretation of the classification of tremor in the 2017 consensus statement of the tremor working group of the international society for parkinson's disease and movement disorders[J]. World Clinical Drugs (世界临床药物), 2018, 39(7): 433-440.
- [15] Li Y. Nursing experience of adverse reactions of tranexamic acid and sodium chloride injection[J]. Chinese and Foreign Health Digest (中外健康文摘), 2013, (26): 292-293.
- [16] Zheng HY. The effect of controlling the drip rate of infusion in reducing the adverse reactions of tranexamic acid and sodium chloride injection[J]. Jilin Medicine (吉林医学), 2011, 32(11): 2249-2250.
- [17] Zhou YY, Long F, Zhang L. Clinical observation of the optimal concentration and drip rate of tranexamic acid in preventing nausea and vomiting during joint replacement surgery[J]. Guizhou Medicine (贵州医药), 2019, 43(4): 609-610.
- [18] Campbell RL, Li JT, Nicklas RA. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2014, 113(6): 599-608.

(收稿日期: 2020-05-22 编辑: 杨帅)