·药物警戒·

蚓激酶肠溶胶囊致双下肢疼痛 1 例

曹铭晨[1]，陈潇[1]，徐龙[1]，方孟香[2]，邢晓敏[1]，杨智威[1]，王文晓[1]，魏欣欣[1]，任炜[1*](1.青岛大学附属医院，山东 青岛 266071；2.青岛市西海岸新区第二中医院，山东 青岛 266499)

关键词：蚓激酶肠溶胶囊；百奥；双下肢疼痛；药品不良反应
中图分类号：R969.3　　**文献标志码：**B　　**文章编号：**1007-7693(2021)03-0341-02
DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.03.015
引用本文：曹铭晨, 陈潇, 徐龙, 等. 蚓激酶肠溶胶囊致双下肢疼痛 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(3): 341-342.

1　病例资料

患者，男，86 岁，因“言语不清伴行走不稳 1 d”入院，既往高血压病史 20 余年，未规律诊治，吸烟 60 年，患者入院 1 d 前无明显诱因出现言语不清，伴行走不稳，能理解他人言语，无意识丧失、抽搐，无头晕、头痛，无恶心、呕吐，无视物不清、饮水呛咳，上述症状持续不缓解。体检：体温 36.1 ℃，心率每分钟 48 次，呼吸每分钟 18 次，血压 181/72 mmHg，神志清，言语欠清，双侧瞳孔等大等圆，左侧鼻唇沟浅，伸舌居中，肌张力正常，双侧巴氏征阴性，颈项软，克氏征阴性，布氏征阴性，感觉双侧对称存在，共济正常。心律齐，各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。心脏超声：室间隔心肌肥厚(轻度)，左房扩大，二尖瓣反流(轻度)，左室舒张功能减低，心包积液(微量)。脑动脉 MR 血管成像(MRA)：双侧大脑中动脉、右侧大脑后动脉未见显影，左侧大脑前动脉 A2~5 段、右侧椎动脉颅内段纤细，显影浅淡，符合脑内多发血管动脉粥样硬化并管腔不规则轻度狭窄。颅脑 MR 平扫成像+DWI 成像：符合脑梗死(脑桥)老年性脑改变。血钙测定：2.08 mmol·L^{-1}；血脂分析：高密度脂蛋白 1.90 mmol·L^{-1} 载脂蛋白 A1 1.61 g·L^{-1}，低密度脂蛋白 3.24 mmol·L^{-1}。糖化血红蛋白测定：HbA1c 6.6%，心梗三项+BNP/NT-ProBNP 241.00 pg·mL^{-1}。血常规、血凝、肝肾功、电解质、甲功、尿便常规、肿瘤标志物等未见明显异常。

现治疗上给予抗血小板、调脂、改善循环等，治疗方案：缬沙坦氢氯噻嗪片(缬沙坦 80 mg/氢氯噻嗪 12.5 mg)，qd，每次 1 片，口服；胞磷胆碱钠胶囊(0.1 g)，tid，每次 1 片，口服；阿司匹林肠溶片(100 mg)，qn，每次 1 片，口服；阿托伐他汀钙片(20 mg)，qn，每次 1 片，口服。应用本治疗方案 1 周后，症状减轻，病情平稳，继续巩固疗效。2 周后复诊，仍有行走不稳症状，在上述治疗方案的基础上加用蚓激酶肠溶胶囊，其他用药不变。患者服药第 2 天出现双侧大腿疼痛，停药 12 h 后症状自行消失，2 d 后再次服用蚓激酶肠溶胶囊，再次出现双侧大腿疼痛，遂复查血常规，肌酸激酶 139.00 U·L^{-1}，全血 C 反应蛋白 2.07 mg·L^{-1}，排除急性炎症及他汀类药物横纹肌溶解相关的不良反应。根据诺氏药物不良反应评估量表，药物不良反应评估为 7 分，该患者双下肢疼痛是由蚓激酶肠溶胶囊引起的可能性为很可能，结果见表 1。

2　讨论

蚓激酶肠溶胶囊是从人工养殖赤子爱胜蚓中提取分离而得到的一组具有纤溶酶活性的蛋白质，能直接降解血中纤维蛋白原并将纤溶酶原激活为纤溶酶，刺激血管内皮细胞释放组织型纤溶酶原激活剂(tissue type plasminogenactivator，t-PA)，适用于纤维蛋白原增高或血小板凝集率增高的缺血性脑血管病患者。药品说明书中不良反应项表述为“个别患者出现头痛、头晕、皮疹、皮肤瘙痒、嗜酸粒细胞增高、消化道反应(如恶心、呕吐、胃部不适、稀便次数增多、便秘等)”，一般不需特殊处理，患者一般可耐受，或停药后即可消失，目前尚未有蚓激酶肠溶胶囊致双下肢疼痛不良反应的相关报道。

作者简介：曹铭晨，男，硕士，药师　Tel: (0532)82913069　E-mail: 383642665@qq.com　*通信作者：任炜，男，主管药师　Tel: 18678397352　E-mail: rw0532@126.com

表 1 诺氏药物不良反应评估量表
Tab. 1 Naranjo's ADR evaluation scale

相关问题	得分情况			评分理由
	是	否	未知	
1.该 ADR 先前是否有结论性报告		0		说明书中未记载该 ADR，中外文献未见报道，无结论性报告
2.该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的	2			使用蚓激酶肠溶胶囊后发生该 ADR
3.该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解	1			蚓激酶肠溶胶囊停用后该 ADR 缓解
4.该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现	2			再次使用蚓激酶肠溶胶囊后该 ADR 再次发生
5.是否存在其他原因能单独引起该 ADR		2		结合患者病情及其余药物，不存在能单独引起该 ADR 的原因
6.该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现			0	未应用安慰剂
7.药物在血液或其他体液中是否达毒性浓度			0	未监测药物浓度
8.该 ADR 是否随剂量增加而加重，或随剂量减少而缓解			0	未改变药物剂量
9.患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应		0		患者先前未曾暴露于同类药物并出现类似反应
10.是否存在任何客观证据证实该反应		0		未发现存在客观证据
总得分		7 分		

查阅文献，临床称无明确原因引起肌肉疼痛为“肌肉疼痛综合征”，是一种可由多种原因引起的以肌肉疼痛为主要症状的综合征，可能与 K^+和 H^+等浓度增高、自发性放电以及降钙素、前列腺素、P 物质、5-羟色胺及白细胞介素等有关，目前尚未完全阐明。推测本次不良反应发生的可能原因：①蚓激酶中含有类似 t-PA 的成分，透过小肠上皮细胞进入血液后广泛分布于机体的各组织，可能通过溶栓等作用改变局部组织毛细血管的血流动力学特征，进而刺激局部的坐骨神经产生水肿，导致下肢疼痛；②有研究表明，蚓激酶体外抑制大鼠血小板胞浆 Ca^{2+}细胞内流，抑制大鼠心肌细胞 L 型 Ca^{2+}细胞内流通道激活，降低 Ca^{2+}细胞内流，可能通过改变局部神经肌肉组织的 Ca^{2+}内流，影响神经肌肉的兴奋性；③蚓激酶显著降低血浆 5-HT 水平，可能通过 5-HT 系统介导下肢疼痛，5-HT 系统高度参与调节疼痛信号的传递，作用因不同受体亚型介导而异，通过下行投射系统在脊髓水平对疼痛信号通路产生抑制或易化作用，具有中枢镇痛和外周介导疼痛发生的双重作用；④已知肌腱主要由胶原蛋白构成，蚓激酶提供纤溶酶源激活物激活纤溶酶，促进金属基质蛋白酶 MMP-2、MMP-9 活化，加速细胞外基质降解，显著减少细胞外基质型胶原蛋白的表达，可能在局部组织通过胶原蛋白介导的相关肌腱炎诱发下肢疼痛。

本文报道的蚓激酶不良反应虽然少见，但应引起注意，医师或药师应当从以下几个方面入手，积极排除潜在的药源性风险，保障患者用药安全：①积极帮助患者了解该药物可能发生的不良反应，告知患者如有不适及时沟通；②住院患者加强用药监护，门诊患者做好定期回访；③用药期间出现不良反应应当及时停药，密切观察，根据病情轻重开展对症治疗。

收稿日期：2020-05-02
(本文责编：曹粤锋)