

注射用阿替普酶溶栓致脑干出血死亡 1 例

范晓良, 钱华, 蔡泳(浙江中医药大学附属嘉兴中医院, 浙江 嘉兴 314001)

关键词: 阿替普酶; 静脉溶栓; 脑干出血; 死亡

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)01-0108-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.01.022

引用本文: 范晓良, 钱华, 蔡泳. 注射用阿替普酶溶栓致脑干出血死亡 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(1): 108-109.

1 病例资料

患者, 女, 71 岁, 体质量 39 kg, 因突发口角流涎伴口齿不清 3 h, 于 2017 年 3 月 19 日入院, 既往有“高血压病、类风湿性关节炎”病史, 入院后查体: T 37.0 °C, P 70 次/分, R 19 次/分, BP 182/88 mmHg, 伸舌右偏, 双肺呼吸音粗, 双侧瞳孔等大、等圆, 直对光反应灵敏, 颈软, 无抵抗, 四肢肌力 V 级, 肌张力正常, 膝反射存在, 双侧巴氏征未引出。血常规: 血小板 $477 \cdot L^{-1}$ (正常范围 $125 \sim 350 \times 10^9 \cdot L^{-1}$), CRP $37.14 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ (正常范围 $0 \sim 8 \text{ mg} \cdot L^{-1}$), 心肌酶谱 CKMB $26 \text{ U} \cdot L^{-1}$ (正常范围 $0 \sim 25 \text{ U} \cdot L^{-1}$), 血凝分析 D 二聚体 $3\ 650 \text{ } \mu\text{g} \cdot L^{-1}$ (正常范围 $0 \sim 550 \text{ } \mu\text{g} \cdot L^{-1}$), 急诊肝功能、肾功能、电解质均未见异常。门诊急查 CT 排除脑出血, 处于静脉溶栓窗口期, 排除溶栓禁忌, 经家属同意予以注射用阿替普酶溶栓治疗。2017 年 3 月 19 日 11: 09, 医嘱予阿替普酶 3.51 mg+生理盐水 10 mL 于 1 min 内静脉推注; 11: 10, 医嘱予阿替普酶 31.59 mg+生理盐水 100 mL 于 1 h 内静脉滴注溶栓治疗; 12: 07, 静滴完毕, 观患者无皮肤黏膜、牙龈出血情况。13: 00, 患者示意头痛, 随后出现呼之无反应, 呕吐白沫, 牙关紧闭, 四肢僵硬, 查体不合作, 双侧肢体张力增高, 双侧巴氏征阳性, 予急查头颅 CT 提示脑干出血, 部分破入第四脑室, 脑干肿胀(图 1), 考虑溶栓继发出血, 给予气管插管开放气道, 留置导尿管, 并经家属同意转入 ICU 进行抢救治疗。转入 ICU 后经神经外科急会诊查体: 右侧瞳孔 3 mm, 左侧瞳孔 2 mm, 对光反应迟钝, 双侧巴氏(+). 诊断脑干出血, 且暂无手术指征。继续予 ICU 重症监护, 特级护理, 流质饮食, 密切监测体温、血压、脉搏、呼吸、血

氧饱和度等变化。23: 40, 予输血浆 580 mL 以纠正血凝。3 月 20 日, 医嘱予甘油果糖氯化钠注射液 25 g 及甘露醇注射液 150 mL, q12h 静滴脱水降颅压, 以减轻脑干水肿。当天患者发热 38.6 °C, 炎症指标明显升高, 浅昏迷状态, 经气管插管可吸出大量淡黄色黏痰, 考虑肺部感染, 予哌拉西林他唑巴坦钠 4.5 g(0.9%氯化钠注射液 100 mL), q8h 静滴抗感染。同时中枢性血压不稳, 予硝普钠针 50 mg (5%葡萄糖注射液 50 mL)微泵静脉维持降压, 并加予甲磺酸多沙唑嗪片 2 mg, qd 鼻饲联合圣通平及依那普利降压, 密切监测血压。当天血气分析显示血钾危机值($2.7 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$), 予补钾处理, 电解质紊乱, 并予加用肠内营养混悬液 750 kcal, qd 鼻饲加强营养支持。3 月 22 日, 患者超敏 C 反应蛋白较之前进一步升高($147.93 \text{ mg} \cdot L^{-1}$), 且肺部渗出较前增多, 考虑吸入性肺炎, 予改为美罗培南 1 g(0.9%氯化钠注射液 100 mL), q12h 以加强抗感染治疗。3 月 25 日, 患者感染指标较前下降(超敏 C 反应蛋白 $73.62 \text{ mg} \cdot L^{-1}$); 3 月 26 日超敏 C 反应蛋白进一步下降($56.9 \text{ mg} \cdot L^{-1}$), 但体温反复, 中枢性高热考虑; 3 月 27 日, 患者家属探视, 要求拔除气管插管, 放弃机械通气, 故予转入普通病房。3 月 28 日, 家属表示放弃治疗, 签字确认; 当晚 20: 39, 患者死亡。

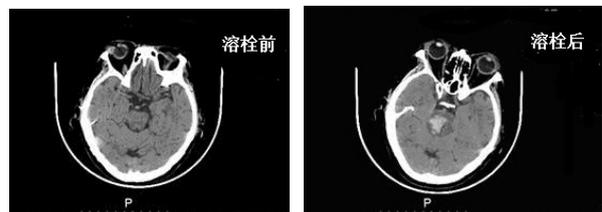


图 1 患者静脉溶栓前后的 CT 影像

Fig. 1 CT images of patient before and after intravenous thrombolysis

作者简介: 范晓良, 男, 硕士, 主管药师 Tel: 18767313235

E-mail: fanxiaoliang1022@163.com

2 讨论

阿替普酶为一种丝氨酸蛋白酶，当静脉给药时，该成分在循环系统中先表现出非活性状态，一旦与纤维蛋白结合后，本品被激活，诱导纤溶酶原转化为纤溶酶，导致纤维蛋白降解，使血块溶解。患者使用阿替普酶针静脉溶栓，符合急性缺血性卒中静脉阿替普酶溶栓治疗的纳入和排除标准，用法用量符合阿替普酶针说明书的具体指导要求。2017年美国心脏协会(AHA)联合美国卒中协会(ASA)共同发布的“关于急性缺血性脑卒中静脉阿替普酶溶栓后出血性转化的治疗和结局”的科学声明中认为，阿替普酶静脉溶栓后症状性颅内出血并不多见，但却是严重的并发症，特别是重要部位出血，因此快速诊断并早期纠正凝血障碍仍是主要治疗手段。而该患者转ICU后予输注血浆，并对症治疗，符合规范。其Naranjo's评分见表1。

根据Naranjo's评估量表结果，得分为6分，说明此ADR事件与阿替普酶有很大可能相关，相关研究表明，阿替普酶溶栓后出血的发生与血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)和神经血管稳态的破坏密切相关。可能与小窝蛋白-1(caveolin-1)、金属基质蛋白酶-9(MMP-9)之间相互作用，与血脑屏障完整性的破坏有关。

由于出血转化(hemorrhagic transformation, HT)发生机制和治疗靶点尚不明确，临床尚无有效防治药物。目前，在动物及临床研究中已经发现一些药物与t-PA联用能降低HT的发生，增加溶栓治疗的安全性。转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)作为一种重要的细胞

因子，和阿替普酶联合应用可明显减少溶栓后HT的发生；丹参酮II A 磺酸钠盐可能对急性缺血性脑卒中溶栓患者的血脑屏障损伤具有保护作用，从而减少HT的发生可能；依达拉奉可显著降低MMP-9蛋白的表达，从而减少溶栓后出血转化的发生率。因此，除溶栓前进一步完善患者溶栓安全性的评估外，建议适当联合某些药物，这可能会对减少HT的发生率有益。另外，进一步明确HT的发生机制及作用靶点，加强相关治疗及防治药物的开发研究，对保证溶栓患者安全具有重要意义。

表1 Naranjo's 评估量表

Tab. 1 Naranjo's assessment scale

相关问题	得分情况			评分理由
	是	否	未知	
问题1	+1			已有阿替普酶因其颅内其他部位出血的相关报道
问题2		+2		该ADR是在使用阿替普酶完毕后发生的
问题3		0		该ADR发生后及时输注血浆纠正凝血，但ADR症状未明显缓解
问题4			0	该患者未再次使用阿替普酶
问题5		+2		该患者同时微泵乌拉地尔针稳定血压，乌拉地尔可用于高血压脑出血患者，无引起该ADR的报道
问题6			0	该患者未使用任何安慰剂
问题7			0	未测定阿替普酶是否达到毒性浓度
问题8			0	未知
问题9			0	该患者先前未使用过该药物
问题10	+1			患者影像学检查及症状可视为该ADR的客观证据
总分值				6分

收稿日期: 2018-06-23

(本文责编: 李艳芳)