

· 病例报告 ·

# 急性脑梗死后应用注射用曲克芦丁致过敏性休克伴心房颤动一例及文献复习

李谦 尚瑞华 李星 黄宇靖 程舒心 贾肖扬 杜爱玲

453000 新乡医学院第二附属医院神经内科(李谦、黄宇靖、程舒心、贾肖扬、杜爱玲);  
453000 新乡医学院第一附属医院肾内科(尚瑞华); 450000 郑州, 河南省人民医院急诊  
监护室(李星)

通信作者: 杜爱玲, Email: duailing827@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.01.013

【关键词】 急性脑梗死; 注射用曲克芦丁; 过敏性休克; 心房颤动

基金项目: 2018年河南省医学科技攻关计划联合共建项目(2018020372)

**Anaphylactic shock with atrial fibrillation induced by troxerutin injection after acute cerebral infarction: one case report and literature review** Li Qian, Shang Ruihua, Li Xing, Huang Yujing, Cheng Shuxin, Jia Xiaoyang, Du Ailing

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China(Li Q, Huang YJ, Cheng SX, Jia XY, Du AL); Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China (Shang RH); Emergency Intensive Care Unit, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, China(Li X)

Corresponding author: Du Ailing, Email: duailing827@163.com

【Key words】 Acute cerebral infarction; Troxerutin for injection; Anaphylactic shock; Atrial fibrillation

**Fund program:** Joint Project of Medical Science and Technology Research Plan of Henan Province in 2018 (2018020372)

曲克芦丁(troxerutin)又称为维生素P4,具有抑制红细胞及血小板聚集、防止血栓形成、改善微循环、增加血氧含量、改善侧支血管生成的作用,能够对抗5-羟色胺和缓激肽引起的血管损伤,减轻毛细血管通透性及细胞、血管水肿<sup>[1]</sup>,不良反应较少,因此在临床中被广泛地应用。但随着临床广泛应用后,少数患者应用后出现消化道不适、恶心、呕吐、过敏性休克、心律失常等情况,而且关于这些不良反应的报道也逐渐增多,但注射用曲克芦丁致过敏性休克伴心房颤动的不良反应文献报道相对较少。现对1例急性脑梗死患者应用注射用曲克芦丁后出现不良反应表现及临床特点及处理流程分析报道如下。

**临床资料** 患者,男,46岁,以“右侧肢体无力19 h,加重7 h”为主诉于2020年6月17日入院。患者于19 h前无明显诱因出现右侧肢体无力,主要表现为右下肢无力,右足活动不灵,穿鞋困难,不影响正常行走;自觉右上肢活动可,起初未在意,未治疗。7 h前自诉上述症状较前明显加重,表现为右上肢无

力,右手活动不灵,伴言语含糊,右下肢同前无明显变化。于当地医院完善头颅MRI回示:(1)双侧基底节区梗塞;(2)硬化性脑病;(3)双侧上颌窦囊肿。患者未治疗,就诊于我院,神经系统查体示构音障碍,右下肢肢体肌力4级,右手肌力5-级,右侧共济试验欠稳准,右侧Babinski征阳性,余查体未见明显异常。既往高血压病史4年,规律给予吲达帕胺片控制血压至130/100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);院外长期吸烟史,入院血压为188/116 mmHg。

**辅助检查:**入院监测患者血压120/80 mmHg;入院心电图回示窦性心律、ST-T改变,见图1;凝血六项中,凝血酶原时间(PT)11.1 s(正常值9~13 s),国际标准化比值0.98(正常值0.8~1.2),活化部分凝血活酶时间(APTT)28.9 s(正常值23~35 s);甲功三项中,游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)2.61 pg/ml(正常值1.71~3.71 pg/ml),游离甲状腺素(FT4)0.70 ng/dl(正常值0.74~1.48 ng/dl),超敏促甲状腺激素(TSH)0.699 μIU/ml(正常值0.35~4.94 μIU/ml)。于我院复查头颅MRI,

提示急性脑梗死、重度脑动脉粥样硬化,见图2、3。在药物治疗方面,暂给予抗血小板聚集(阿司匹林肠溶片)、调脂稳定斑块(阿托伐他汀钙片、普罗布考片)、营养神经(注射用吡拉西坦)、抗自由基(依达拉奉注射液)、改善侧支血管生成(丁苯酞氯化钠注射液)、降纤(纤溶酶注射液,已完善皮试且皮试阴性)、减轻血管水肿(注射用曲克芦丁,北京四环科宝制药有限公司,国药准字H20041173)等。患者于当天下午诉有心前区不适,伴头面部大汗,随即出现恶心、呕吐,问话不答,查体不合作,测量血压回示84/48 mmHg,指尖血糖回示6.3 mmol/L,心率58次/min,听诊心律不齐,查看液体正在输注注射用曲克芦丁,于应用曲克芦丁十余分钟。参考说明书应用剂量要求0.24~0.48 g/次、1次/d,该患者应用曲克芦丁剂量为0.36 g,溶媒为5%葡萄糖250 ml,均按照说明书应用,排除超说明书应用出现不良反应。询问家属,诉患者既往无药物过敏史,输注其他液体时未诉有特殊不适,急查心电图后回示心房颤动、ST-T改变,见图4。考虑可能与液体有关,立即停用曲克芦丁,静脉注射地塞米松注射液抗过敏,加用复方右旋糖酐及生理盐水快速扩容,急查心肌酶、电解质、B型利钠肽(BNP)等,心肌酶谱回示肌酸激酶同工酶(CK-MB)0.46 ng/ml(0~3.38 ng/ml),肌红蛋白抗原(MYO)41.4 ng/ml(0~121 ng/ml),肌钙蛋白I(cTnI)0.012 ng/ml(0~0.034 ng/ml),NT-BNP 70.3 pg/ml(0~250 pg/ml);电解质回示钾3.87 mmol/L,钠142 mmol/L、氯105.9 mmol/L、钙2.21 mmol/L,均在参考值范围内;红细胞沉降率为2 mm/h(正常值0~15mm/h);血常规中,白细胞 $8.7 \times 10^9/L$ (正常值 $3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$ ),中性粒细胞占比0.869(正常值0.4~0.7),单核细胞占比0.16(正常值0.03~0.1),淋巴细胞占比0.114(正常值0.2~0.5)。间断测量血压后渐升,患者心悸大汗、恶心及呕吐症状消失,可与之对话,对发作过程可回忆,发作过程中无肢体抽搐等,后患者如厕时再次出现问话不答、大便失禁等情况,给予心电监护后仍提示心房颤动,持续约半小时后心率转为窦性心律,复测心电图,见图5,请心内科医师会诊后考虑为阵发性心房颤动,且目前已恢复窦性,建议定期复查完善心脏彩超等,必要时抗凝治疗。后期治疗中停止应用注射用曲克芦丁,继续应用其余药物治疗,患者未再次出现过敏性休克、心房颤动等情况,于治疗14 d病情稳定后,患者右上肢可正常持物,右下肢可正常行走,无行走拖曳,言语流利,予以办理出院手续。

**讨论** 我国是全球脑卒中危险因素暴露水平较高的国家之一,发病率由1993年的0.4%上升至2013年的1.23%<sup>[2]</sup>。随着其发病率的升高,脑卒中

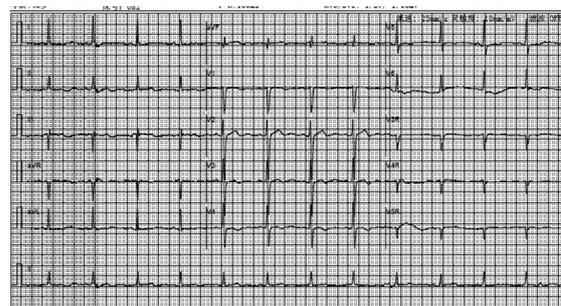


图1 入院时心电图

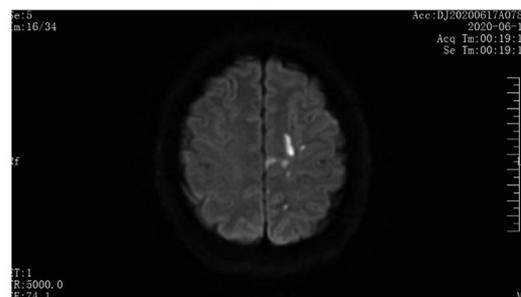


图2 头颅MRI示左侧额顶叶急性脑梗死



图3 头颅MRA示重度脑动脉粥样硬化

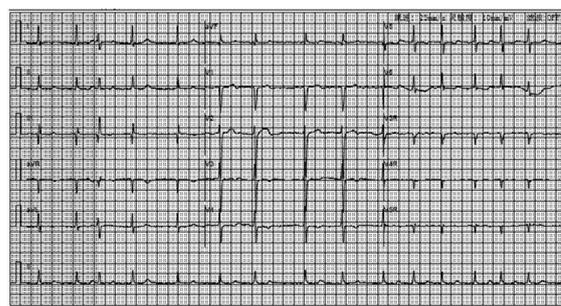


图4 心前区不适时查心电图

后致死以及致残率也急剧升高,不仅仅只有肢体活动障碍,同样也会存在认知功能障碍(包括记忆力下降、定性力下降等)<sup>[3]</sup>。急性脑梗死的治疗方法包括给予抗血小板聚集、调脂稳定斑块、营养神经、降纤等药物治疗<sup>[4]</sup>。随着药品的研究与发展,一些新药通过临床试验得出对于急性脑梗死有相当好的疗

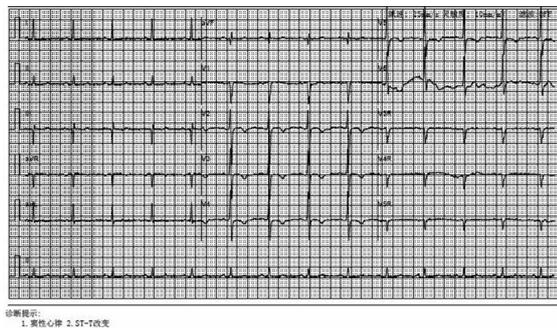


图5 复测心电图

效,因此也被广泛地应用于临床。

曲克芦丁是由芦丁经羟基化制得的半合成黄酮化合物,具有与芦丁相似的药理作用<sup>[5]</sup>,但较芦丁更容易溶解于水中,在人体内更容易被吸收,疗效更强,是一种新型的复方制剂,被广泛应用于微血管及静脉病、脑血管疾病、代谢性疾病、痔疮、淋巴水肿甚至肝脏疾病等的治疗<sup>[6]</sup>。Sui等<sup>[7]</sup>通过建立动物模型后观察到曲克芦丁通过降低caspase 1、3、8水平减少脑梗死面积,保护缺血半暗带,尽可能减轻神经功能缺损症状;Zhao等<sup>[8]</sup>同样通过建立动物模型后观察到曲克芦丁通过抑制3-NT升高和NO水平降低调节eNOS的耦合/解耦状态,进而提高神经功能的恢复;Shu、梁燕等<sup>[9-10]</sup>通过建立动物模型后也得出同样结论。Masood等<sup>[11]</sup>通过研究发现,曲克芦丁具有神经保护的作用,能够促进神经细胞的生长以及突触的形成,可以对阿尔茨海默病等神经变性疾病以后的治疗提供非常宝贵的依据。唐榕等<sup>[12]</sup>对2016年前所有数据库中2 277例患者进行随机对照试验中有效性的Meta分析显示,其安全性 $OR > 1$ ,死亡率 $OR < 1$ ,提示曲克芦丁在急性脑梗死疗效及安全性方面性能良好,治疗后可以明显提高NIHSS评分,改善患者神经功能缺损症状,利于患者尽早进行功能恢复,适用于急性脑梗死患者,是临床急性脑梗死的理想用药。陈海波等<sup>[13]</sup>对2013—2014年度北京、内蒙古、山西、海南、江苏等多家医院的480例患者进行为期14 d的治疗及90 d后的随访,在研究曲克芦丁对神经功能改善及不良后果分析中,实验组在改善mRS及Barthel指数方面明显优于对照组,不良反应较小,安全性方面同对照组比较,差异无统计学意义;陈敏、邹东勇等<sup>[14-15]</sup>通过研究后也得出相同结论,因此被广泛地应用于临床。虽然不良反应较少,但关于曲克芦丁的不良反应也被相继报道,陈集志和万平<sup>[16]</sup>报道1例曲克芦丁脑蛋白水解物注射液致过敏性休克,建议在应用曲克芦丁或其他复合制剂时要完善皮试。曾卓琴<sup>[17]</sup>通过对2018—2019年之间应用曲克芦丁且发生不良反应(排除其他药物不良反应)的58例患者(男30例,

女28例)进行相关研究分析后得出结论,45~65岁患者发生率高于其他年龄段患者,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ );另在输液时间 $< 5 \text{ min}$ 、 $5 \sim 10 \text{ min}$ 、 $> 10 \text{ min}$ 之间进行分析后存在明显差异性,通常于输液前5 min内出现不良反应常见;应用剂量在 $> 400 \text{ mg}$ 及 $< 400 \text{ mg}$ 之间差异有统计学意义, $> 400 \text{ mg}$ 用药后出现不良反应风险高于其他剂量。以上研究表明,应用曲克芦丁出现胃肠道不适、嗜睡、休克、尿潴留等不良反应与年龄、发生不良反应时间、剂量密切相关。

对于心房颤动的诊断一般是患者既往有心脏瓣膜病,或见于其他疾病(如冠心病、充血性心脏病、甲状腺功能亢进、发热、电解质紊乱、高血压病)等,该病例入院后询问病史,患者既往有高血压病史,但院外长期规律口服降压药物,控制血压尚可,入院监测血压维持在正常水平,且患者院外未诉有心悸、心前区不适症状;心房颤动还常见于甲状腺功能亢进、电解质紊乱等情况,但根据患者化验结果回示未见明显异常,心脏功能正常,追加询问患者既往无呼吸睡眠暂停综合征,同时根据患者检验结果可以排除有感染;入院后心电图未见明显异常,排除有心律失常,但入院后给予注射用曲克芦丁十余分钟后出现心律失常(心房颤动),停用曲克芦丁后继续应用其他药物后未出现心房颤动及休克的症状,考虑与应用曲克芦丁有关。检索文献发现,既往仅有李元珍<sup>[18]</sup>报道过1例维脑路通(即曲克芦丁)静脉输注后出现心房颤动,当时完善心脏彩超及心肌酶均未见明显异常,考虑与过量应用维脑路通有关,其导致血流动力学改变,从而引起心房颤动。曾汇庆等<sup>[19]</sup>通过对1990—2014年间的文献进行分析发现,休克伴心律失常可能与休克时出现血压降低,进而导致冠状动脉血流量急剧下降,交感神经兴奋引起心脏强烈收缩,加剧心脏缺血缺氧有关,当出现心肌细胞死亡时导致心肌梗死,出现局部心脏电活动异常,造成心律失常,如心房颤动、室性早搏、房性早搏等,可通过急查心肌酶谱及心电图了解有无心肌损伤或心律失常。

既往关于注射用曲克芦丁的不良反应相对较少见,但随着其在临床中的广泛应用,药物不良反应也随即被发现,相对而言,应用曲克芦丁导致变态反应、肝损伤、头痛、胃肠道不适、血小板减少<sup>[20-21]</sup>症状相对更为常见。但对于注射用曲克芦丁致变态反应伴心房颤动病例却极少被报道,这也正应该引起广大临床医生的注意,首先在应用药物之前询问患者有无类似药物过敏史,在确定无过敏史后在药物剂量方面应该严格按照说明书用药,年纪较大老年患者在应用此药时,若有条件应在心电监护下安全用药<sup>[22]</sup>。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 资料收集为李谦、黄宇靖、尚瑞华、程舒心、贾肖扬，  
论文撰写为李谦、尚瑞华、李星，论文修订为杜爱玲，杜爱玲审校

### 参 考 文 献

- [ 1 ] 曹婉鑫,唐瑶,陈洋.曲克芦丁药理作用的研究进展[J].中国食物与营养,2015,21(9):73-75. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9577.2015.09.020.
- [ 2 ] 王陇德,王金环,彭斌.《中国脑卒中防治报告2016》概要[J].中国脑血管病杂志,2017,14(4):217-224. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2017.04.010.
- [ 3 ] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.  
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [ 4 ] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组.中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):683-691. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.005.  
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society, Neurovascular Intervention Group of Chinese Society of Neurology. Chinese guidelines for the endovascular treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 683-691.
- [ 5 ] 郑进宪,谢佩勇.注射用曲克芦丁致过敏性休克1例[J].中国药物滥用防治杂志,2006,12(1):27-28. DOI: 10.3969/j.issn.1006-902X.2006.01.028.
- [ 6 ] 付远清.曲克芦丁的药理性质及临床应用概况[J].中国医药指南,2012,10(7):59-60. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2012.07.037.
- [ 7 ] Sui R, Zang L, Bai Y. Administration of troxerutin and cerebroprotein hydrolysate injection alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by down-regulating caspase molecules[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15(8): 2345-2352. DOI: 10.2147/NDT.S213212.
- [ 8 ] Zhao H, Liu Y, Zeng J, et al. Troxerutin cerebroprotein hydrolysate injection ameliorates neurovascular injury induced by traumatic brain injury?- via endothelial nitric oxide synthase pathway regulation[J]. Int J Neurosci, 2018, 128(12): 1118-1127. DOI: 10.1080/00207454.2018.1486828.
- [ 9 ] Shu L, Zhang W, Huang C, et al. Troxerutin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via Pi3k/Akt pathway in rats[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(5): 1939-1948. DOI: 10.1159/000485884.
- [ 10 ] 梁燕,王丽,舒礼良,等.曲克芦丁预处理对大鼠缺血再灌注心肌的保护作用[J].中华实验外科杂志,2019,36(6):1073-1075. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2019.06.028.  
Liang Y, Wang L, Shu LL, et al. Protective effects of troxerutin preconditioning on ischemia-reperfusion myocardial in rats[J]. Chin J Exp Surg, 2019, 36(6): 1073-1075.
- [ 11 ] Masood MI, Schäfer KH, Naseem M, et al. Troxerutin flavonoid has neuroprotective properties and increases neurite outgrowth and migration of neural stem cells from the subventricular zone [J]. PLoS One, 2020, 15(8): e0237025. DOI: 10.1371/journal.pone.0237025.
- [ 12 ] 唐榕,桑纳,向帆.曲克芦丁脑蛋白水解物治疗急性脑梗死的系统评价[J].世界临床药物,2017,38(1):28-35. DOI: 10.13683/j.wph.2017.01.006.
- Tang R, Sang N, Xiang F. Efficacy of troxerutin and cerebroprotein hydrolysate injection on acute cerebral infarction[J]. World Clin Drugs, 2017, 38(1): 28-35.
- [ 13 ] 陈海波,梁克山,周邵新.曲克芦丁脑蛋白水解物注射液治疗急性脑梗死的随机、单盲和安慰剂对照研究[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2016,23(4):251-255. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2016.04.006.  
Chen HB, Liang KS, Zhou SX. Curative effect and security of troxerutin and cerebroprotein hydrolysate injection in acute cerebral infarction, a multicenter, randomized, single blind and placebo control study[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2016, 23(4): 251-255.
- [ 14 ] 陈敏,丁颖.曲克芦丁脑蛋白水解物对老年患者高血压脑卒中后认知功能障碍的影响[J].脑与神经疾病杂志,2017,25(11):690-692.  
Chen M, Ding Y. Effects of troxerutin and cerebral protein hydrolysate on gerontic cognitive impairment with hypertensive cerebral apoplexy[J]. J Brain Neurol Dis, 2017, 25(11): 690-692.
- [ 15 ] 邹东勇,蒋波.曲克芦丁脑蛋白水解物注射液辅助治疗急性脑梗死的效果及对患者神经功能和脑血流动力学的影响[J].临床合理用药杂志,2020,13(35):6-11. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2020.35.003.  
Zou DY, Jiang B. Effect of troxerutin and cerebroprotein hydrolysate injection in adjuvant treatment of acute cerebral infarction and its influence on the neurological function and cerebral hemodynamics[J]. Chin J Clin Rational Drug Use, 2020, 13(35): 6-11.
- [ 16 ] 陈集志,万平.曲克芦丁脑蛋白水解物注射液致过敏性休克1例[J].中国药师,2012,10(15):1471. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2012.10.038.
- [ 17 ] 曾卓琴.曲克芦丁脑蛋白水解物应用患者不良反应发生情况研究分析[J].中国医药科学,2020,10(9):48-50.  
Zeng ZQ. Study on the incidence of adverse reactions in patients who applied troxerutin cerebroprotein hydrolysate [J]. J Chin Med Sci, 2020, 10(9): 48-50.
- [ 18 ] 李元珍.维脑路通静脉内输注引起心房纤颤一例[J].山西医科大学学报(基础医学教育版),2000,2(2):176.
- [ 19 ] 曾汇庆,周月英,吕兰竹.中国内地过敏反应相关的急性冠状动脉综合征病例文献分析[J].临床心血管病杂志,2015,31(9):31-37. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2015.09.008.  
Zeng HQ, Zhou YY, Lyu LZ. Anaphylaxis associated with acute coronary syndrome in inland China: a literature review[J]. J Clin Cardiovasc Dis, 2015, 31(9): 31-37.
- [ 20 ] 吴成斌,张彦芳,王有梅.曲克芦丁过敏反应及并发症29例分析并文献复习[J].甘肃科技,2018,34(14):123-124. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0952.2018.14.043.
- [ 21 ] 黄思超,袁晓斌,钟劲松.曲克芦丁脑蛋白水解物注射液致儿童急性肝损伤及血小板减少1例[J].中国药物警戒,2018,15(5):319-320. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2018.05.017.  
Huang SC, Yuan XB, Zhong JS. One case of acute liver injury and thrombocytopenia induced by Troxerutin and cerebroprote in hydrolysate injection in a pediatric patient[J]. Chin J Pharmacov, 2018, 15(5): 319-320.
- [ 22 ] 冯亚楠,刘欣欣,李永辉.61例曲克芦丁制剂不良反应的文献分析[J].中国药物警戒,2015,12(11):683-686.  
Feng YN, Liu XX, Li YH. Literature analysis of 61 cases of adverse drug reaction induced by Troxerutin[J]. Chin J Pharmacov, 2015, 12(11): 683-686.

(收稿日期:2020-12-28)

(本文编辑:赵金鑫)