

荧光素钠注射液致不良反应55例分析

张征^{1*},刘颖²,张倩²,刘丽宏^{1#}(1.首都医科大学附属北京朝阳医院药事部,北京 100020;2.首都医科大学附属北京朝阳医院眼科,北京 100020)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)44-4189-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.44.19

摘要 目的:了解荧光素钠注射液致不良反应(ADR)的特点及规律,为临床合理使用提供参考。方法:收集某院2008年1月—2012年6月荧光素钠注射液致ADR的报告,并就ADR的相关情况进行总结分析。结果:共获得荧光素钠注射液致ADR 55例;多为皮肤及其附件和胃肠系统损害,主要表现为皮疹合并瘙痒和恶心、呕吐;多数出现在注射后10 min以内;2例发生过敏性休克的患者,经抢救脱离危险。结论:荧光素钠注射液是一种相对安全的药物,一般ADR较轻微,发生时间间隔较短,但也存在发生严重ADR的风险,临床对此应引起重视,及时有效应对。

关键词 荧光素钠注射液;不良反应;分析

Analysis of 55 Cases of Adverse Drug Reaction Induced by Sodium Fluorescein Injection

ZHANG Zheng¹, LIU Ying², ZHANG Qian², LIU Li-hong¹(1.Dept. of Pharmaceutical Affairs, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China; 2; Dept. of Ophthalmology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regulation of adverse drug reaction (ADR) induced by Sodium fluorescein injection, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: ADR reports of Sodium fluorescein injection during Jan. 2008—Jun. 2012 were collected and analyzed. RESULTS: There were 55 cases of ADR induced by Fluorescein sodium injection; most of them were lesion of skin and appendants, gastrointestinal system injury, manifesting as rash combined with itching, nausea and vomiting. The majority appeared within 10 mins. 2 cases of anaphylactic shock were out of danger after rescue. CONCLUSIONS: Sodium fluorescein injection is a relatively safe drugs. ADRs are mild generally and occur at a fast rate. However, there is also the risk of serious ADR, to which should be paid more attention timely and disposed timely and effectively.

KEY WORDS Sodium fluorescein injection; Adverse drug reaction; Analysis

泌尿系统感染属于祖国医学的“淋证”“腰痛”等疾病范畴,中医认为发病原因与“湿热”和“热毒”有关,在治疗上以清利湿热为主^①。泌尿系统感染复发,被中医认为是“余邪未尽”,因此需要除尽邪气。

本研究结果显示,治疗后治疗组患者总有效率显著高于对照组,两组患者各项尿常规指标较治疗前均显著改善,且两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

综上所述,血必净注射液联合左氧氟沙星治疗泌尿系统感染,疗效及安全性均较好。

参考文献

[1] 杜广辉,申正义,王洪波,等.武汉地区泌尿系统常见致病菌及其耐药性研究[J].中华泌尿外科杂志,1998,19(3):176.

[2] 周子祝,钱忠秀,周萍.盐酸左氧氟沙星注射液[J].中国新

*药师,硕士。研究方向:药品不良反应。电话:010-85231077。E-mail: fengfengpiaoyi@126.com

#通信作者:主任药师,硕士研究生导师。研究方向:药理学。电话:010-85231788。E-mail: hongllh@126.com

药杂志,2001,10(2):139.

[3] 曹书华,王今达,李银平.从“菌毒并治”到“四证四法”:关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善[J].中国危重病急救医学,2005,17(11):641.

[4] 谢颖光.血必净注射液治疗脓毒症的临床研究及免疫调节机制的探讨[D].济南:山东中医药大学,2007.

[5] 张晓霞,李春梅,吕建平.血必净注射液的临床应用[J].疾病监测与控制杂志,2009,3(4):251.

[6] 陈贵廷,杨思澍.实用中西医结合诊断治疗学[M].北京:中国医药科技出版社,1991:538-539.

[7] 李玉萍,钟伟丽,杨海文.两种方案治疗泌尿系感染的成本-效果分析[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(9):79.

[8] 牛玉芹,马玉英.血必净的临床应用研究现状[J].农垦医学,2009,31(5):451.

[9] 薛朝霞,段登志.中药治疗泌尿系感染的几种用药方法浅析[J].云南中医杂志,1991,12(4):25.

(收稿日期:2013-02-17 修回日期:2013-06-26)

眼底荧光素血管造影技术(Fundus fluoresce in angiography, FFA)是将荧光素钠快速注入血管,观察和连续拍片记录荧光素在眼底血液循环中的动态情况,以了解眼底的微循环结构以及各种生理病理变化。该技术对眼底病的诊断及鉴别诊断、指导激光治疗、预后判定、疗效观察等具有重要意义。

荧光素钠是一种化合物染料,具有荧光特性,60%~80%在血液中与血浆蛋白(主要是与白蛋白)结合,大约20%游离在血液中,可被激发出荧光。静脉注射后1 min内,荧光素即散布至全身组织,24 h内主要通过肾脏随尿液排泄,其余经胆道排出,是较安全的造影剂。但是,注射荧光素钠后患者也可能发生不良反应(ADR),少数出现轻微的恶心、呕吐等症状,极少数严重者甚至危及生命。

如何减少和避免荧光素钠注射液致ADR的发生,从而保障FFA检查的安全一直是眼科领域的重要课题。笔者对我院近年荧光素钠注射液致ADR报告进行整理分析,归纳其特点及规律,以为临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

查阅2008年1月—2012年6月我院上报的ADR报告,筛查荧光素钠注射液相关ADR报告,从患者性别及年龄分布、原患疾病和既往过敏史、ADR累及器官/系统及临床表现、ADR出现与注射给药的时间间隔、ADR治疗措施及转归等方面进行归纳和分析。

2 结果

2.1 一般情况

2008年1月—2012年6月,我院药物警戒站共收到上报荧光素钠注射液致ADR报告55例。按照年份统计,2008年16例,2009年17例,2010年5例,2011年7例,2012年1—6月10例。

2.2 性别及年龄分布

55例患者中男性22例,女性33例;年龄在17~88岁之间,其中<30岁6例(10.9%),30~<50岁15例(27.3%),≥50岁34例(61.8%)。

2.3 原患疾病和既往过敏史

55例患者主要由于糖尿病性眼病、黄斑变性、视网膜疾病和眼部血管疾病行FFA检查。仅12例(21.8%)患者既往有药物过敏史,5例(9.1%)既往药物过敏史不祥,其余既往均无药物过敏史。

2.4 ADR累及器官/系统及临床表现

荧光素钠注射液致ADR的临床表现主要以皮疹合并瘙痒、恶心及呕吐为主,累及皮肤及其附件、胃肠系统和心血管系统。其中,53例(96.4%)均为轻度和中度ADR,仅有2例(3.6%)过敏性休克属于严重ADR,无死亡病例,详见表1。

表1 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 1 Organs and systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例数	构成比, %	临床表现
皮肤及其附件损害	25	45.4	瘙痒、皮疹、丘疹
胃肠系统损害	22	40.0	恶心、呕吐、腹痛、腹泻
心血管系统损害	3	5.5	心悸、心慌
过敏性休克	2	3.6	晕厥、血压降低
其他	3	5.5	手臂发麻、呼吸困难、发热

2.5 ADR出现与注射给药的时间间隔

55例患者注射给药与出现ADR的时间间隔差异较大,主要集中于注射后10 min内,但也有少量间隔1 h甚至数小时的,详见表2。

表2 ADR出现与注射给药的时间间隔

Tab 2 Occurrence of ADR and interval of injection

时间间隔	例数	构成比, %
<3 min	22	40.0
3~10 min	13	23.6
>10 min	14	25.5
未注明	6	10.9

2.6 ADR治疗措施及转归

55例患者,除2例(3.6%)过敏性休克进行了紧急抢救,7例(12.7%)出现皮疹的患者采取肌肉注射苯海拉明40 mg对症处理外,其余均未进行特殊处理,嘱多饮水、多排尿后症状缓解,所有患者均无后遗症。

2.7 2例过敏性休克案例

病例1:患者男性,80岁,汉族,体质量50 kg。2008年6月5日使用荧光素钠注射液进行眼底血管造影。皮肤划痕试验阴性后给予静脉注射4 ml荧光素钠注射液约57 s后患者主诉恶心,约1 min 20 s时突然全身抽搐,冷汗,四肢凉,意识尚清,但约1 min 40 s时出现尿失禁,测血压为80/40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。经急诊会诊,给予地塞米松5 mg肌肉注射,再给予地塞米松5 mg加入0.9%氯化钠注射液100 ml中静脉滴注,约10 min后患者血压升至90/70 mm Hg,20 min后血压升至110/80 mm Hg,能自主回答问题。

病例2:患者女性,70岁,汉族,体质量78 kg,既往有青霉素和磺胺类药物过敏史。2012年2月9日使用荧光素钠注射液进行眼底血管造影。早过敏反应试验结果为阴性。遂于09:40接受静脉注射荧光素钠注射液4 ml(0.8 g)。注射50 min后,患者主诉头晕、恶心、全身瘙痒,测血压为80/50 mm Hg。随即患者出现大汗、四肢湿冷,血压、脉搏测不到,呼之不应等休克症状。立即将患者平卧,皮下注射肾上腺素0.1 ml,肌肉注射地塞米松10 mg、苯海拉明40 mg。测定快速血糖为11.1 mmol/L。再以0.9%氯化钠注射液500 ml静脉滴注,开放静脉通道。同时,立即进行心电图检查,请急诊科及心内科会诊。到上午10:50时测心率为76次/min,较前有力,11:00时测血压为80/60 mm Hg,测定快速血糖为10.1 mmol/L。11:30患者转入急诊抢救室继续观察治疗,再次测心率为69次/min,测血压为105/65 mm Hg,血氧饱和度为100%。患者无其他不适反应,于当日下午出院。

3 讨论

3.1 荧光素钠注射液致ADR的发生率

随着FFA检查在临床应用的普及,荧光素钠注射液致ADR多有报道,但文献报道中ADR发生率的差异较大,国内有研究显示其ADR发生率为1%~15%^[1],而国外研究显示其ADR发生率大约为5%~20%^[2]。本研究统计了我院2008年1月—2012年6月的相关ADR 55例,同期我院共进行了4 883例FFA检查,以此可推算我院荧光素钠注射液致ADR发生率为1.1%,与文献^[1]报道相近,属于较低发生水平。

我院荧光素钠注射液致ADR发生率较低,与详尽的术前教育密不可分。FFA检查是在暗室中进行,检查中会有强光照射进入瞳孔,术前的散瞳更进一步增加了进光量,造成一部分

患者心情紧张,导致迷走神经兴奋性增强,ADR发生的可能性增加。较好的术前教育可以消除患者的紧张心理,减少轻度ADR的发生。

荧光素钠注射液的说明书明确指出可能发生荨麻疹、呼吸困难、哮喘发作、呼吸停止、血压下降、休克、心脏停搏、心肌梗死、肺水肿和脑梗死等过敏反应,最严重者甚至导致死亡。我院出现的55例ADR中,仅有2例严重ADR(过敏性休克),发生率较低,且经积极治疗后均未留下后遗症,也未出现死亡事件。国外Yannuzzi LA等^[9]统计认为,FFA检查死亡风险为1:222 000。从我院经验及国外研究可以看出,在医护人员充分了解风险、积极采取对症处理措施的情况下,荧光素钠注射液致ADR导致的死亡还是非常罕见的。

3.2 荧光素钠注射液致ADR的可能机制

荧光素钠注射液致ADR的机制尚不明确,可能与血管迷走神经反应、药物介导的超敏反应等有关^[4-6]。López-Sáez MP等^[4]认为,IgE介导的过敏反应是引起荧光素钠注射液致ADR的主要原因。Fineschi V等^[9]对死亡患者进行研究进一步证实,荧光素钠注射液所致过敏性休克患者体内肥大细胞中的类胰蛋白酶含量升高,可见其是过敏反应中重要的介导因子。

本研究的55例ADR以轻、中度为主,如前所述,部分ADR可能是由于患者心情紧张、迷走神经反射引起,因此造影前向患者耐心细致地解释,消除其紧张心理,让其身心完全放松,对减少轻、中度ADR的发生是十分必要的。本研究中过敏性休克例数虽然很少,但如果处理不及时,后果将非常严重,其机制应该仍以变态反应为主。这两位过敏性休克的患者经过积极地抗过敏和对症治疗,症状缓解,病情得到控制。

3.3 ADR与药物过敏史之间的关系

吕沛霖、曹虹等^[7-8]进行的临床研究认为,FFA检查时静脉注射荧光素钠注射液致ADR的发生率与既往有无药物过敏史没有明显的相关性,药物过敏史不是行FFA检查的禁忌证。对一种或多种药物过敏的患者,不一定会对荧光素钠注射液发生过敏反应,也不会增加过敏反应的发生率。但是,2007年进行的一项前瞻性研究认为,过敏史、高血压和糖尿病都会增加荧光素钠注射液致ADR的风险^[9]。因此,目前对于药物过敏史与荧光素钠注射液致ADR之间的关系,尚无明确一致的结论。

本研究中,仅有12例患者既往有明确的药物过敏史,占21.8%,由于未能获得进行荧光素钠造影患者的整体过敏史数据,因此不能进一步进行分析,难以说明荧光素钠注射液致ADR与药物过敏史的关系。

3.4 ADR的防治

在使用荧光素钠注射液造影的同时,应该准备好必要的预防措施,包括急救或早期治疗药物,保证急救设施完备。在造影前应向患者介绍荧光素钠注射液致ADR的相关情况及注意事项,以消除患者不必要的顾虑和紧张情绪,同时在造影过程中密切观察患者情况。造影完毕后患者必须留院观察0.5~1 h,以监测患者有无严重ADR的出现。轻度ADR一般无须特殊处理,出现皮肤过敏反应的患者通过多喝水或对症处理后即可缓解。一旦出现严重ADR症状,应尽早给予对抗药物进行反应性治疗,可根据需要给予平卧、抗过敏、吸氧等处理^[10-12]。

综上所述,荧光素钠注射液是一种相对安全的诊断药物,一般ADR较轻微,发生时间间隔较短,主要表现为皮肤及其附件和胃肠道系统反应。但是,其也存在致严重ADR甚至死亡的风险,国内、外均有案例报道^[13-15];甚至仅仅外用荧光素钠滴眼液,近年也出现了过敏性休克的案例^[16]。此风险需要引起医务工作者的高度重视,以便在发现患者出现严重ADR时,能够及时采取措施有效应对。

参考文献

- [1] 梁树今,廖菊生.眼底荧光血管造影释义[M].石家庄:河北人民卫生出版社,1980:78.
- [2] Horst Huismans. 图谱眼底病学[M].易长贤,译.北京:中国医药科技出版社,1996:10.
- [3] Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, et al. Fluorescein angiography complication survey[J]. *Ophthalmology*, 1986, 93(7):611.
- [4] López-Sáez MP, Ordoqui E, Tomero P, et al. Fluorescein-induced allergic reaction[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998, 81(5):428.
- [5] Butrus SI, Negvesky GJ, Rivera-Velazques PM, et al. Serum tryptase: an indicator of anaphylaxis following fluorescein angiography[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999, 237(5):433.
- [6] Fineschi V, Monasterolo G, Rosi R, et al. Fatal anaphylactic shock during a fluorescein angiography[J]. *Forensic Science International*, 1999, 100(1/2):137.
- [7] 吕沛霖,李英泰,朱秀萍,等.药物过敏史患者250例眼底荧光血管造影不良反应临床分析[J]. *国际眼科杂志*, 2005, 5(5):1 061.
- [8] 曹虹,曹芳,孙熠.眼底荧光血管造影不良反应与药物过敏史的关系[J]. *国际眼科杂志*, 2009, 9(8):1 624.
- [9] Lira RP, Oliveira CL, Marques MV, et al. Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study[J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2007, 70(4):615.
- [10] 王聪,于洁.眼底血管造影检查393例的安全隐患及护理对策[J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(17):4 215.
- [11] 彭单云,董正华.荧光素钠注射液的不良反应[J]. *中国医院药学杂志*, 2005, 25(1):93.
- [12] 徐永宁,钱晓娃,吴年浪.荧光素钠注射液的不良反应观察及其处理[J]. *中国医院药学杂志*, 2006, 26(2):243.
- [13] 向方,张雷.荧光素钠静脉注射致过敏性休克死亡1例[J]. *中华眼底病杂志*, 2002, 18(3):220.
- [14] 李嘉静.荧光素钠致严重不良反应[J]. *药物不良反应杂志*, 2003(2):132.
- [15] Bearely S, Rao S, Fekrat S. Anaphylaxis following intravenous fluorescein angiography in a vitreoretinal clinic: report of 4 cases[J]. *Can J Ophthalmol*, 2009, 44(4):444.
- [16] Shahid H, Salmon JF. Anaphylactic response to topical fluorescein 2% eye drops: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2010(4):27.

(收稿日期:2012-11-19 修回日期:2013-07-04)