

191例药物致过敏性休克不良反应文献分析

刘峰*,刘锐锋#(中山市人民医院,广东中山 528403)

中图分类号 R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)30-2854-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.30.25

摘要 目的:探讨发生药物致过敏性休克的规律和特点,为临床合理使用药物及防范严重不良反应提供参考。方法:以过敏性休克和不良反应为关键词,检索中国期刊全文数据库(CNKI)2001—2011年报道的药源性过敏性休克个案病例,并进行统计、分析。结果:抗微生物药物、中药制剂、消化系统药物引起过敏性休克发生率居前3位;静脉用药导致过敏性休克发生率最高,占90.05%;速发型(30 min内)过敏性休克比例极大,占80.63%。结论:临床用药前应详细询问过敏史,严格把握用药指征,选择合适的给药途径,重视基础疾病;警惕抗微生物药物、中药制剂所导致的过敏性休克;备齐抢救设备,仔细观察用药后反应,以备及时抢救。

关键词 过敏性休克;不良反应;文献分析

Literature Analysis of 191 Cases of Drug-induced Allergic Shock

LIU Feng, LIU Rui-feng (Zhongshan People's Hospital, Guangdong Zhongshan 528403, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the rules and characteristics of drug-induced allergic shock, and to provide reference for rational use of drugs in the clinic and the prevention of severe adverse drug reaction. **METHODS:** Using allergic shock and adverse drug reaction as key words, case reports of drug-induced allergic shock were retrieved from CNKI during 2001—2011, and then included cases were analyzed statistically. **RESULTS:** Top 3 drugs in the list of the incidence of allergic shock were antimicrobials, TCM preparation and digestive system drugs; and allergic shock induced by intravenous administration took up the highest proportion (90.05%); a large proportion of allergic shock was immediate type (80.63%). **CONCLUSIONS:** Allergic history should be taken in detail before drug use; the indications of drug use should be strictly controlled; the appropriate route of administration should be selected; great importance should be attached to primary disease. Beware of allergic shock induced by antimicrobials and TCM preparation. The rescue equipment should be prepared and the reactions after administration must be closely observed so as to guarantee the safety of drug use.

KEY WORDS Allergic shock; Adverse drug reaction; Literature analysis

药物致过敏性休克的发生不可预测,与药物的剂量大小无关,属B型药品不良反应(ADR),发生后如不及时抢救,有死亡的危险。近年来,随着临床用药品种和数量的增加,药源性疾病的发生率呈上升趋势,尤其是过敏性休克的发生,严重影响患者的健康,甚至危及患者的生命安全。为探讨药源性过敏性休克的发生规律、特点,笔者对2001—2011年有关过敏性休克的文献报道进行了检索、研究和分析。

1 资料与方法^[1-4]

以“过敏性休克”和“不良反应”同时为关键词,检索中国期刊全文数据库(CNKI)2001—2011年报道的药源性过敏性休克病例,从中选出使用药物发生过敏性休克的文献共264篇。剔除综合性文献,共173篇个案报道,患者191例,以此作为统计分析数据,自行建立数据库,进行分类统计。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

191例过敏性休克的患者中,男性109例(57.07%),年龄1个月~80岁;女性82例(42.93%),年龄1岁2个月~89岁,具体分布见表1。

表1 发生过敏性休克患者的年龄与性别分布

Tab 1 Distribution of age and gender of patients with allergic shock

年龄,岁	总例数	男性		女性	
		例数	构成比,%	例数	构成比,%
<1	2	2	1.83	0	0
1~10	11	9	8.26	2	2.44
11~20	8	4	3.67	4	4.88
21~30	27	10	9.17	17	20.73
31~40	19	11	5.76	8	9.76
41~50	36	20	18.35	16	19.51
51~60	47	34	31.19	13	15.85
>60	41	19	17.43	22	26.83
合计	191	109	57.07	82	42.93

2.2 给药途径分布

191例过敏性休克患者中,给药途径为肌肉注射6例(3.14%),静脉推注12例(6.28%),静脉滴注160例(83.77%),口服10例(5.24%),外用2例(1.05%),皮内注射1例(0.52%)。

2.3 休克出现时间分布

出现休克最短时间为1例53岁男性患者,在使用胸腺素60 mg静脉滴注数滴后就出现胸闷、气急、呼吸困难,颜面、颈部及胸部潮红等过敏性休克症状^[2];最长时间为1例48岁女性患者,在皮下注射胸腺肽A₁注射液(每周2次)15周后才出现症状^[3]。过敏性休克出现时间分布见表2。

* 主管药师,硕士研究生。研究方向:医院药学。电话:0760-89880360。E-mail:zspy1982@sina.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0760-89880377。E-mail:rfl2005@126.com

表2 过敏性休克出现时间分布

Tab 2 Distribution of occurrence time of allergic shock

发生休克时间	例数	构成比, %
<1 min	15	7.85
1~<10 min	95	49.74
10~<20 min	27	14.14
20~<30 min	17	8.90
30 min~<1 h	4	2.09
1 h~<24 h	4	2.09
≥24 h	29	15.18

2.4 原发疾病分布

191例过敏性休克患者中,原发疾病涉及系统前3位的为呼吸系统疾病(54例)、消化系统疾病(24例)和循环系统疾病(20例);病种前3位为呼吸道感染(28例)、骨折(11例)和肺炎(10例),详见表3。

表3 过敏性休克原发疾病分布

Tab 3 Distribution of primary diseases of allergic shock

涉及系统	例数	构成比, %	主要原发疾病(例数)
呼吸系统	54	28.27	呼吸道感染(28)、肺炎(10)、支气管炎(8)
消化系统	24	12.57	胃肠炎(8)、肝炎(7)、肝癌(2)
循环系统	20	10.47	脑梗死(7)、冠心病(5)、高血压(2)
骨科疾病	19	9.95	骨折(11)、脊柱病(3)、关节炎(2)
妇科疾病	12	6.28	卵巢癌(3)、盆腔炎(3)、子宫附件炎(2)
神经系统	6	4.19	神经炎(3)、神经性头痛(2)
皮肤疾病	6	3.14	皮疹(4)、疱疹(2)
泌尿系统	6	3.14	尿路感染(3)、前列腺增生(2)、肾功能不全(1)
耳鼻喉疾病	5	2.62	咽炎(5)
眼科疾病	4	2.09	视网膜炎(2)、眼外伤(1)
内分泌系统	3	1.57	糖尿病(3)
口腔疾病	3	1.57	舌根癌(1)、牙龈肿痛(1)、冠周炎(1)
其他	23	12.04	感冒(8)、造影(6)、发热(3)
不详	6	3.14	
合计	191	100	

2.5 引发过敏性休克的药品类别及构成比

191例过敏性休克中,涉及药品类别16类,药品品种124种。其中,抗微生物药共64例,占的比例最大(33.51%);其次是中药制剂共38例(19.90%),消化系统14例(7.33%),抗肿瘤药和血液系统药各11例(5.76%)。引发过敏性休克的药品种类及分布见表4。

2.6 联合用药情况

联合用药方面,单用药物168例(87.96%),联用2种8例(4.19%),联用3种10例(5.24%),联用4种5例(2.62%)。

2.7 既往药物过敏史情况

既往无药物过敏史者125例(65.44%),有药物过敏史者32例(16.75%),药物过敏史不明者34例(17.81%)。其中有青霉素过敏史者20例,占有药物过敏史的62.5%。

2.8 过敏性休克转归

191例药源性过敏性休克患者的结果有治愈、好转、后遗症及死亡等情况,绝大多数过敏性休克患者在立即停药、即时抢救后都会好转或治愈,只有极少数严重过敏休克导致患者出现后遗症甚至死亡,详见表5。

2.9 药源性过敏性休克死亡率及致死亡病例情况分析

在191例过敏性休克患者中,死亡11例,死亡率为5.76%。过敏性休克致死亡病例情况分析见表6。

表4 引发过敏性休克的药品种类及构成比

Tab 4 Drug types and constituent ration of drugs inducing allergic shock

药物类别	例数	构成比, %	具体品种(例数)
抗微生物类	64	33.51	β-内酰胺类:氨苄青霉素(1)、阿莫西林克拉维酸(3)、阿莫西林(1)、氨氯西林(1)、阿洛西林(1)、头孢氨苄胶囊(1)、头孢米诺钠(1)、头孢尼西钠(1)、头孢哌酮(1)、头孢哌酮/舒巴坦钠(4)、头孢曲松钠(3)、头孢噻肟钠(4)、头孢他啶(3)、头孢西丁钠(1)、头孢唑林钠(1)、头孢唑肟钠(2)、头孢唑辛(3)、头孢吡肟(1)、头孢替安(1) 氨基糖苷类:注射用硫酸奈替米星(1) 大环内酯类:注射用阿奇霉素(4) 喹诺酮类:环丙沙星(1)、诺氟沙星(1)、帕珠沙星(1)、洛美沙星(2)、莫西沙星(1)、培氟沙星(1)、左氧氟沙星(4) 林可霉素类:克林霉素(5)、林可霉素(3) 抗病毒类:利巴韦林(1)、阿昔洛韦(1)、更昔洛韦(1) 其他:乙醇丁醇(1)、甲硝唑(1)、替硝唑(1)、万古霉素(1)
中药制剂	38	19.89	参附注射液(1)、β-7叶皂苷(1)、板蓝根软胶囊(1)、参麦注射液(1)、丹红注射液(1)、复方苦参(1)、葛根素(1)、红花黄色素(1)、黄芪(2)、九华痔疮栓(1)、鹿瓜多肽(5)、注射用血塞通(1)、牛黄解毒片(1)、清开灵(3)、三七片(1)、三七总皂苷(1)、双黄连(1)、痰热清(1)、细辛脑(3)、香丹注射液(1)、香菇多糖(1)、炎琥宁(2)、银杏达莫(1)、鱼腥草(3)、苦瓜提取物(1)、注射用骨肽(1)
消化系统药	14	7.33	昂丹司琼(1)、奥美拉唑钠(2)、法莫替丁(1)、复方甘草酸苷(3)、甘草酸二铵(1)、硫普罗宁(4)、泮托拉唑(2)
血液系统药	11	5.76	血凝酶(1)、氨甲环酸(1)、低分子肝素钙(1)、低分子右旋糖酐(6)、降纤酶(1)、纤溶酶(1)
抗肿瘤药	11	5.76	长春瑞滨注射液(2)、奥沙利铂(1)、长春西汀(1)、多西他赛(1)、吉西他滨(1)、西妥昔单抗(1)、氮磷汀(1)、紫杉醇(3)
生物制品	9	4.71	破伤风抗毒素(1)、胸腺肽(5)、胸腺素(1)、注射用促肝细胞生长素(1)、注射用尖吻蝮蛇血凝酶(1)
造影剂	9	4.71	碘海醇(2)、碘帕醇(2)、碘普罗胺(1)、泛影葡胺(1)、碘造影剂(1)、六氟化硫微泡(1)、荧光素钠(1)
循环系统药	6	3.14	藻酸双酯钠(4)、胺碘酮(1)、注射用磷酸甘油酯(1)
营养药	3	1.57	复方氨基酸(1)、果糖注射液(1)、肌苷葡萄糖注射液(1)
神经系统药	2	1.05	脑蛋白水解物(1)、乙酰谷酰胺(1)
维生素类	2	1.05	复方维生素(4)(1)、注射用脂溶性维生素(Ⅱ)(1)
增强免疫功能药	2	1.05	甘露聚糖肽(2)
解热镇痛药	2	1.05	阿司匹林泡腾片(1)、注射用纳洛酮(1)
激素类	1	0.53	地塞米松磷酸钠注射液(1)
抗变态反应药	1	0.53	氯苯那敏(1)
其他	16	8.38	安乃近(1)、酚麻美敏(1)、呋塞米(1)、催产素(1)、琥珀胆碱(4)、磷霉素(1)、脑活素(1)、沙利度胺(1)、新斯的明(1)、溴己新葡萄糖(1)、制霉菌素(1)、普通胰岛素(1)、丙泊酚(1)

表5 过敏性休克转归

Tab 5 The outcome of allergic shock

转归	例数	构成比, %
治愈	145	75.92
好转	29	15.18
后遗症	6	3.14
死亡	11	5.76
合计	191	100

3 讨论

3.1 性别、年龄与过敏性休克的关系

出现过敏性休克病例中,男性109例,占全部过敏性休克患者的57.07%;女性82例,占全部过敏性休克患者的42.93%,男性略高于女性。由于收集到的文献数据有限,是否

表6 过敏性休克致死病例情况分析

Tab 6 The fatal cases resulted from allergic shock

性别	年龄,岁	所患疾病	导致过敏性休克的药物	使用方法	用量	给药过程	出现休克时间
男性	38	感冒	安乃近片	口服	3片 (0.5g/片)	用药后	3h
男性	67	食管中段癌根治术	复方氨基酸注射液	静脉滴注	250ml	用药中	第6天,静脉滴注15ml后
女性	23	上呼吸道感染	注射用阿奇霉素	静脉滴注	0.25g	用药中	5min
男性	68	前列腺电切术	注射用头孢米诺钠	静脉滴注	3.0g	用药中	第6天,静脉滴注10ml后
女性	48	支气管炎	头孢哌酮/舒巴坦钠	静脉滴注	3.0g	用药中	10min
女性	43	支气管炎	头孢哌酮/舒巴坦钠	静脉滴注	剂量不详	用药中	数分钟后
男性	56	急性阑尾炎	注射用头孢噻吩钠	静脉滴注	3.0g	用药中	2min
男性	1岁半	颜面水肿	牛黄解毒片	口服	1片	用药后	1h
男性	28	关节结核	乙胺丁醇片	口服	3片 (0.25g/片)	用药后	50min
男性	57	黄疸待查	扎喷葡胺注射液	静脉推注	20ml	用药中	40s
女性	61	白内障	银杏达莫注射液	静脉滴注	20ml	用药中	15min

存在差异,有待临床进一步观察、研究和验证。50岁以上患者共有88例,占全部过敏性休克病例的46.07%。这可能与中老年患者用药人数多,用药机会大,免疫能力和体质均较青年人有所差异,同时多数伴有心脑血管疾病,对药物的代谢和反应具有较大差异有关。因此对于老年患者,特别是患有严重疾病及多脏器功能衰退者,不论是静脉滴注还是口服,均应多加注意。

3.2 给药途径与过敏性休克的关系

191例药源性过敏性休克中,172例由静脉给药引起,占90.05%,远高于其他给药途径,这与目前临床静脉给药应用较多有关。临床上应根据患者病情正确选择给药途径,能口服用药者尽量避免静脉给药;同时应仔细询问药物过敏史、家族过敏史,以减少药源性过敏性休克的发生。

3.3 过敏性休克出现的时间

从发生时间看,用药中及用药后30min内出现过敏性休克共154例(80.63%),占了极大比例,表明速发型过敏性休克较多;但也应特别注意迟发型过敏性休克的发生,特别是针对反复用药和长期用药的病例,因容易导致误诊、抢救不及时而延误治疗。迟发型过敏性休克发生的可能机制为:机体自接触抗原至形成抗体需要一定时间,在连续用药过程中,当抗体达到足以发生过敏性休克的数量时,接触相应抗原即可发生过敏性休克。

3.4 原发疾病

本文191例过敏性休克患者中,原发疾病涉及12个系统,其中呼吸系统、消化系统、循环系统为主要原发疾病,共98例,占51.31%。呼吸道感染、骨折、肺炎为位于前3位的病种,提示我们在治疗呼吸道感染、骨折、肺炎这样的常见病时,更应注意合理用药、皮试和用药后的监测,防止过敏性休克的发生。

3.5 药物种类与过敏性休克的关系

从表2可以看出,抗微生物药是引起过敏性休克的第一危险因素,有64例(33.51%)。提示使用抗微生物药物时应严

格掌握适应证,用药前应详细询问有无药物过敏史,是否为过敏体质。皮试阴性者也可能发生过敏反应,临床应用时应引起重视。对有要求进行皮试的药物,最好采用原液进行皮试。

中药制剂排在第2位,共38例(19.9%)。中药注射液则由于药物成分复杂,多含有酶、皂苷、鞣质、角质蛋白等大分子物质,注射给药后,这些大分子物质作为抗原,与人血清蛋白的结合物有高度致敏活性,可导致过敏性休克发生。如:香丹注射液含有鞣质,鱼腥草、清开灵等具有清热解毒作用的注射液含有绿原酸等,提示国内厂家应尽快提高药品的质量,特别是中草药的提取工艺,使其杂质更少,以降低出现过敏性休克的比列。

3.6 与联合用药的关系

有报道认为数种药物合并使用,其ADR发生率分别为:2~5种为4%,6~10种为10%,11~15种为28%^[4]。本次分析显示有12.04%的过敏性休克病例存在合并用药,药物间相互作用有可能增加过敏性休克的发生率及其严重程度,故临床合并用药时更应谨慎。

3.7 过敏性休克引起的死亡

在11例死亡病例中,男性7例,女性4例,男性多于女性,年龄>50岁者5例,所以临床上应警惕男性或中老年患者易发生严重ADR的情况。引起死亡的药物中,有5例是由使用抗菌药物引起,占45.45%;其中 β -内酰胺类(头孢菌素类)4例,占抗菌药的80%。这与 β -内酰胺类使用频率高、而且过敏反应发生率较其他抗菌药高有关。另外有5例患者患有呼吸系统疾病,占45.45%。过敏因素加上原有呼吸功能障碍可能是这些病例死亡的重要原因。

3.8 过敏性休克的抢救

对于过敏性休克的急救必须就地进行、分秒必争,切忌转院、转科而延误治疗。需要时可进行气管插管、气管切开、人工或机械呼吸、胸外心脏按压等急救措施。呼吸心跳停止是最危险的情况,多数为过敏反应的最终症状,经过抢救大多能脱险,故即使出现呼吸心跳停止,也不要轻易放弃抢救。

对已发生过药物过敏性休克的患者,在抢救成功后,还要观察较长时间,防止再次休克现象的发生。另据文献报道,药物过敏性休克10%发生在用药30min以后^[5],但本次统计的结果为19.36%。因此广大医务人员及患者本人和家属在用药自始至终都应高度警惕,防止迟发型药物过敏性休克的发生。

参考文献

- [1] 陈灏珠.实用内科学[M].10版.北京:人民卫生出版社,1999:2035-2037.
- [2] 石任伟.胸腺素致过敏性休克1例[J].医药导报,2009,28(4):535.
- [3] 池迎迎,张秀华,王先敏,等.胸腺肽A₁注射液致过敏性休克1例[J].天津药学,2004,16(5):35.
- [4] 吴洪文,吴敏.中药注射剂的不良反应分析及合理应用[J].中国中医药信息杂志,2004,11(5):450.
- [5] 孙定人,王士凡,王功立,等.药物不良反应[M].2版.北京:人民卫生出版社,1996:301.

(收稿日期:2013-03-16 修回日期:2013-05-14)