

二巯丙磺钠注射液驱铜治疗致过敏反应回顾性分析

李颖*, 罗欢, 李翔, 汪永忠[#](安徽中医药大学第一附属医院药学部, 合肥 230031)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3215-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.16

摘要 目的:探讨二巯丙磺钠注射液在肝豆状核变性驱铜治疗中致过敏反应的临床特点和规律,为该药致过敏反应诊断、治疗和监测提供参考。方法:采用回顾性分析的方法,对我院2013年1月—2015年12月收集的二巯丙磺钠注射液致过敏反应报告进行统计和分析。结果:共获得过敏反应报告131例;患者平均年龄(23.26±9.63)岁,多集中在10~39岁(87.79%);过敏反应出现在第1、2疗程最多(71.76%)。累及器官/系统以皮肤及附件损害最多(85.90%),其中以四肢(27.45%)和躯干(22.22%)最多;其次为全身系统损害(12.33%),临床表现主要为发热,发热多与皮疹或瘙痒同时出现。过敏反应经治疗后均转归良好,115例(87.79%)患者在7 d内症状消失。严重的ADR占25.19%,严重的ADR患者药物过敏史比例、采用预防过敏或脱敏治疗继续驱铜失败率和症状持续时间均高于或长于一般的ADR患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:二巯丙磺钠注射液所致过敏反应增加了驱铜治疗的困难,故应加强不良反应监测,尤其应关注有过敏史和第1、2疗程的患者。

关键词 二巯丙磺钠注射液;肝豆状核变性;过敏反应;驱铜治疗

Retrospective Analysis of Allergic Reaction Induced by Anti-copper Treatment with Sodium Dimercaptopropane Sulfonate Injection

LI Ying, LUO Huan, LI Xiang, WANG Yongzhong (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui University of TCM, Hefei 230031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical characteristics and rules of allergic reaction caused by anti-copper treatment with Sodium dimercaptopropane sulfonate (DMPS) injection, and to provide reference for diagnosis, treatment and monitoring of drug-induced allergic reaction. **METHODS:** By using retrospective analysis, allergic reaction reports of DMPS injection were selected from our hospital during Jan. 2013-Dec. 2015 were analyzed statistically. **RESULTS:** A total of 131 cases of allergic reaction were reported. The average age of the patients was (23.26±9.63) years old, mainly concentrated on 10-39 years old (87.79%). Allergic reaction mainly occurred in the first and second courses of treatment, accounting for 71.76%. For systems-organs involved, skin and its appendages disorders had the highest proportion (85.90%), being mainly the lesion of limbs (27.45%) and body (22.22%) involved; followed by systemic damage (12.33%). Clinical manifestations of systemic impairment were mainly fever, with rash or itching at the same time frequently. 131 patients had good outcome after treatment. The symptoms of 115 patients (87.79%) disappeared in 7 d. Serious cases accounted for 25.19%. The proportion of drug allergy history, the rate of anti-copper treatment failure with allergy prevention or desensitization therapy, and symptom duration in patients with severe ADR were higher or longer than that in general ADR cases, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** The allergic reaction of DMPS injection increased the difficulty of anti-copper treatment. ADR monitoring should be strengthened in the process of using DMPS, specially for the history of allergies and the first, second treatment courses of patients.

KEYWORDS Sodium dimercaptopropane sulfonate injection; Hepatolenticular degeneration; Allergic reaction; Anti-copper treatment

肝豆状核变性(Hepatolenticular degeneration, HLD)也称为Wilson病,是常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病。早期诊断和早期有效的驱铜治疗,对改善HLD患者生活质量、降低病死率有重要的意义^[1-2]。二巯丙磺钠(DMPS)注射液是驱铜效果较好的络合剂之一,但在使用中常发生过敏反应,给患者驱铜治疗带来困难^[1]。笔者对某院2013—2015年住院患者使用DMPS注射液驱铜治疗中所致的过敏反应报告进行综合分析,探讨其临床特点和规律,以期为该药品不良反应(ADR)诊断、治疗和监测提供依据。

1 资料与方法

* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0551-62838553。E-mail: Ymh2003@126.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0551-62838553。E-mail: wyzhmail@163.com

1.1 资料来源

本文数据来源于某院2013年1月—2015年12月ADR/药品不良事件(ADE)数据库中上报的数据,以怀疑药品名称为“二巯丙磺钠注射液”为检索词提取ADR/ADE报表。筛选标准:按照ADR关联性评价6级标准^[3]进行关联性评价,结果为肯定、很可能、可能。

1.2 方法

将获取有DMPS注射液致过敏反应ADR/ADE报表中的患者性别、年龄、ADR类型、药物过敏史、用药时间、给药剂量、给药途径、ADR过程、治疗与转归等有效信息录入Microsoft Excel表格,进行统计分析。

1.3 统计学方法

采用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<$

0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

共获取DMPS注射液驱铜治疗致过敏反应的ADR/ADE报表131例。131例患者中,女性61例,占46.56%;男性70例,占53.44%。年龄最小4岁,最大51岁,平均年龄(23.26±9.63)岁;其中,年龄20~29岁的患者最多,共54例,占41.22%;患者年龄多集中在10~39岁,共115例,占87.79%。131例患者均诊断为HLD,有药物过敏史者15例,占11.45%,其中6例患者有DMPS注射液过敏史。患者年龄与性别分布见表1。

表1 患者年龄与性别分布

Tab 1 Age and gender of patients

年龄,岁	性别,例(%)	
	男性	女性
<10	7(5.34)	2(1.53)
10~19	23(17.56)	15(11.45)
20~29	27(20.61)	27(20.61)
30~39	11(8.40)	12(9.16)
40~49	2(1.53)	3(2.29)
50~59	0(0)	2(1.53)
合计	70(53.44)	61(46.56)

2.2 给药途径与剂量

131例患者中,仅1例为肌肉注射给药,其余均为静脉滴注,每日1次;最大剂量1g,最小剂量5mg,平均剂量(0.66±0.46)g。二巯丙磺钠注射液使用剂量分布见表2。

表2 二巯丙磺钠注射液使用剂量分布

Tab 2 Distribution of DMPS injection dosage

剂量,g/d	例数(%)
≤0.25	18(13.74)
0.375~0.5	47(35.88)
0.625~0.75	38(29.01)
0.875~1	28(21.37)
合计	131(100)

2.3 发生时间分布

DMPS注射液驱铜治疗连续使用6d为1个疗程,间歇2d,期间补充钙、锌等微量元素,之后可进行下一疗程。过敏反应多集中出现在第1、2疗程,共94例,占71.76%。过敏反应出现在第1疗程的患者中,有24例患者(51.06%)有DMPS注射液用药史。过敏反应发生时间见表3。

表3 过敏反应发生时间

Tab 3 Occurrence time of allergic reaction

疗程	例数(%)
1	47(35.88)
2	47(35.88)
3	19(14.50)
4	14(10.69)
5	3(2.29)
6	1(0.76)
合计	131(100)

2.4 过敏反应累及器官/系统与临床表现

累及器官/系统分类参照国家ADR监测中心编译的《WHO药品不良反应术语集》^[4]。过敏反应累及器官/系统以皮肤及附件损害例次最多,占85.90%;其次为全身系统损害,占12.33%。过敏反应累及器官/系统及临床表现见表4(注:由

于1例患者过敏反应可累及多个器官/系统,故合计例次>ADR例数)。

表4 过敏反应累及器官/系统及临床表现

Tab 4 Organs/systems involved in allergy reaction and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现(例次)	构成比, %
皮肤及附件损害	皮疹(97)、瘙痒(77)、生殖器瘙痒(2)、皮肤溃破(1)、口唇肿胀(15)、口腔黏膜溃烂(1)、眼睑水肿(2)	85.90
全身系统损害	发热(27)、乏力(1)	12.33
胃肠系统损害	恶心(2)、呕吐(1)	1.32
中枢及外周神经系统损害	头痛(1)	0.44
合计	227	100

131例患者中,仅有皮肤及附件损害的101例,占77.10%;仅有全身系统损害的4例,占3.05%;同时存在皮肤及附件损害和全身系统损害的有23例,占17.56%;同时存在皮肤及附件损害和胃肠系统损害的有2例,占1.53%;同时存在皮肤及附件损害和神经系统损害的有1例,占0.76%。

皮肤及附件损害出现在全身、躯干、四肢、手足、面部等部位时,临床主要表现为皮疹或瘙痒,以出现在四肢的患者最多,有42例次,占27.45%,其次为躯干、全身、手足、口唇和面部等;皮肤及附件损害出现在眼睑、口唇等部位时,临床表现为红肿伴瘙痒,严重的出现破溃,可与皮疹同时发生,也可单独发生。97例皮疹患者中,1例为口周、双手背皮肤出现大疱样皮损,部分溃破,其余多为散在或密集红色斑疹或斑丘疹,有的出现相互融合,伴或不伴瘙痒。皮肤及附件损害部位见表5。

表5 皮肤及附件损害部位

Tab 5 Parts of skin and its appendages disorders

部位	例次(%)
四肢	42(27.45)
躯干	34(22.22)
全身	26(16.99)
手足	21(13.73)
口唇	15(9.80)
面部	11(7.19)
生殖器	2(1.31)
眼睑	2(1.31)
合计	153(100)

全身系统损害临床表现主要为发热,以中高热多见,最低37.6℃,最高39.7℃,平均(38.84±0.57)℃,多与皮疹或瘙痒同时出现。

2.5 过敏反应治疗与转归

131例患者出现过敏反应后均停用DMPS注射液,采用抗过敏治疗,予抗组胺药物如赛庚啶、异丙嗪、西替利嗪等,糖皮质激素类药物如地塞米松等,并予炉甘石洗液止痒等。患者出院时,痊愈122例,好转9例,转归良好;症状持续时间最少<1d,最长17d,平均(4.20±2.89)d。60例(45.8%)患者在2~4d内症状消失,115例(87.79%)患者在7d内症状消失。待患者过敏症状消失后,因病情需要多采用预防过敏继续驱铜治疗或脱敏治疗后继续驱铜治疗。21例患者抗过敏治疗后出院,67例患者预防过敏继续驱铜治疗,其中3例再发过敏反应;43例患者脱敏治疗,其中5例再发过敏反应。症状持续时间见表6。

表6 症状持续时间

Tab 6 The persistent period of symptoms

持续时间,d	例数(%)
≤1	21(16.03)
2~4	60(45.80)
5~7	34(25.95)
8~10	13(9.92)
>10	3(2.29)
合计	131(100)

2.6 严重的ADR

严重的ADR分型按照《药品不良反应报告和监测管理办法》分为6种情况^[6]。131例ADR/ADE报告中,33例为严重的ADR,占25.19%,其中7例有药物过敏史;98例为一般的ADR,其中8例有药物过敏史。严重的ADR患者中药物过敏史比例高于一般的ADR患者,两者比较差异有统计学意义($\chi^2=4.146, P=0.042$)。26例严重过敏反应患者采用预防过敏或脱敏治疗继续驱铜,其中5例失败;84例一般过敏反应患者采用预防过敏或脱敏治疗继续驱铜,其中3例失败,两者比较差异有统计学意义($\chi^2=7.219, P=0.007$)。严重的ADR患者症状持续时间平均为(5.26±3.67)d,一般的ADR患者症状持续时间平均为(3.85±2.49)d,两者比较差异有统计学意义($t=2.450, P=0.016$)。33例严重的ADR中,有17例临床表现为皮疹合并高热,占严重不良反应的51.52%。

3 讨论

过敏反应是DMPS注射液治疗过程中较为常见的ADR。吴舒梅等^[6]报道,DMPS注射液驱铜治疗致过敏反应的发生率为18.34%,高于驱汞和驱砷治疗的文献报道的发生率^[7-9]。HLD患者使用DMPS注射液驱铜治疗所致过敏反应可导致患者住院时间延长;并导致进一步驱铜治疗困难,甚至部分过敏患者无法继续完成治疗;严重的可影响患者生命安全。以上情况给患者带来身体和经济上的双重负担,应引起重视。

文献报道DMPS注射液致过敏反应与疗程有关^[6-9]。本调查发现过敏反应多集中出现在第1、2疗程,其中出现在第1疗程中的患者半数以上有DMPS注射液用药史,与文献^[6]报道一致。因此,在使用前应详细询问患者用药史,使用过程中加强监测,尤其应关注第1、2疗程。

皮疹、瘙痒为DMPS注射液致过敏反应最主要的临床表现,其次为发热,发热多与皮疹或瘙痒同时出现,与文献^[6-7]报

道一致。过敏反应表现为口唇肿胀的报道较少,吴舒梅等^[6]报道42例发生过敏反应的患者中1例出现口唇肿胀。本调查发现,口唇肿胀15例次,发生例次较多,严重的出现破溃,可与皮疹同时发生,也可单独发生,为DMPS注射液致过敏反应较为特殊的临床表现。

有关DMPS注射液致皮疹反应机制,文献报道不一^[6-8]。吴舒梅等^[6]认为与药物作用和剂量有关;袁娟等^[7]认为属于迟发型变态反应;陈美祥等^[8]认为速发型变态反应与迟发型变态反应同时存在。因此,DMPS注射液所致皮疹反应机制复杂,有待进一步研究。

本次调查发现严重的ADR患者药物过敏史比例高于一般的ADR患者,提示有药物过敏史患者更易发生严重过敏反应。严重过敏反应在持续天数、继续驱铜治疗失败率等方面长于或高于一般过敏反应,提示医师使用DMPS注射液前应详细询问患者过敏史,加强严重过敏反应的识别,及时治疗。

参考文献

- [1] 汪刘根,蔡永亮.肝豆状核变性治疗进展[J].中医临床杂志,2013,25(3):250.
- [2] 徐三清,刘艳,周华,等.二巯基丙磺酸钠与青霉胺交替治疗肝豆状核变性的随访研究[J].中国医院药学杂志,2010,30(1):54.
- [3] 陈颖,朱向珺,李瑛.2007—2011年国家避孕药品不良反应报告关联性评价分析[J].中国药房,2013,24(14):1303.
- [4] 国家药品不良反应监测中心.WHO药品不良反应术语集[M].北京:中国医药科技出版社,2003:103.
- [5] 卫生部.药品不良反应报告与监测管理办法[S].2011-07-01.
- [6] 吴舒梅,胡文彬,杨任民.二巯丙磺钠的过敏反应及其治疗方法[J].安徽中医学院学报,2006,25(6):45.
- [7] 袁娟,肖雄斌,李颖,等.二巯基丙磺酸钠驱铜治疗所致药疹33例临床分析[J].中国职业医学,2013,40(6):531.
- [8] 陈美祥,林丽颖,林洁.二巯基丙磺酸钠驱汞治疗引起过敏反应及治疗探讨[J].海峡预防医学杂志,2009,15(1):82.
- [9] 储蕙.二巯基丙磺酸钠驱汞治疗引起药疹反应199例分析[J].环境与职业医学,2010,27(3):158.

(收稿日期:2016-01-29 修回日期:2016-05-20)

(编辑:晏妮)

国家卫生计生委主任李斌会见日本厚生劳动大臣盐崎恭久

本刊讯 2016年7月13日,国家卫生和计划生育委员会主任李斌在京会见日本厚生劳动大臣盐崎恭久及其代表团一行,双方就中日两国卫生领域合作相关内容进行了讨论。

李斌介绍了建设健康中国及推进医养结合、促进健康老龄化方面的情况,回顾了中日两国近年来在卫生领域开展的交流合作。她指出,人口老龄化、传染病防控、抗生素耐药是双方面临的共同挑战,合作前景广阔,希望今后两国在双边、区域合作机制以及世界卫生组织框架下,进一步加强在上述领域的交流合作。

盐崎恭久大臣赞成李斌主任关于进一步加强两国在卫生领域开展交流合作的建议,赞赏中方在推动解决抗生素耐药问题方面所做的贡献,希望在2016年下半年召开的G20峰会及中日韩卫生部长会议期间,就有关卫生合作事宜进行深入探讨。

盐崎恭久大臣是应人力资源社会保障部邀请,来京参加G20劳工就业部长会议的。日本驻华大使横井裕,国家卫生计生委国际司、疾控局、医政医管局负责同志参加了会见。