

哌拉西林及其复方制剂致过敏性休克的病例报道及文献分析[△]

黄雅群^{1,2*}, 文睿婷^{1#}, 于芝颖¹, 张春燕¹, 任晓蕾¹, 封宇飞¹(1.北京大学人民医院药剂科, 北京 100044; 2.北京大学医学部药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

中图分类号 R978.1¹;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)01-0082-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.01.15

摘要 目的:探讨哌拉西林及其复方制剂致过敏性休克的临床特点,为该严重不良反应的防治提供参考。方法:分析北京大学人民医院(以下简称“我院”)1例哌拉西林舒巴坦致过敏性休克病例,同时在Medline、中国知网、万方数据库、维普网中,检索建库起至2020年7月报道的哌拉西林单药及其复方制剂致过敏性休克不良反应的相关文献,对纳入患者的性别与年龄分布、既往过敏史、原发疾病及治疗情况、皮试情况、哌拉西林及其复方制剂给药方式及剂量、过敏性休克发生时间及主要表现、治疗措施及转归情况进行分析,并提出防治建议。结果:我院1例患者为肝部分切除术后转入重症监护病房,使用哌拉西林舒巴坦预防术后感染致患者发生过敏性休克。检索数据库共获得哌拉西林单药及其复方制剂致过敏性休克的相关文献28篇(涉及患者28例)。在所有的29例患者中,男性12例、女性17例,年龄以50~59岁居多(6例,20.69%);3例患者有过敏史(食物、乳胶手套等),患者原发疾病多为感染性疾病或围术期使用该药;22例患者(75.86%)在用药前进行了皮试且结果均为阴性。27例通过静脉途径给药的患者的可能致敏药物包括哌拉西林、哌拉西林舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦,给药剂量根据原发疾病及严重程度有所差异,其中14例患者(55.56%)在给药0~5 min内出现休克症状;主要表现为系统性过敏反应症状,主要累及循环系统。除2例死亡外,其余患者经治疗后症状均缓解。结论:过敏史及皮试结果对哌拉西林及其复方制剂所致过敏性休克的预示作用有限;在使用该类药物期间需密切监测患者生命体征变化,做好过敏性休克抢救准备,及时采取应对措施。

关键词 哌拉西林;舒巴坦;他唑巴坦;过敏性休克;不良反应

Piperacillin and Its Compound Preparation-induced Anaphylactic Shock: A Case Report and Literature Analysis

HUANG Yaqun^{1,2}, WEN Ruiting¹, YU Zhiying¹, ZHANG Chunyan¹, REN Xiaolei¹, FENG Yufei¹(1. Dept. of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Dept. of Pharmaceutical Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical characteristics of anaphylactic shock induced by piperacillin and its compound preparation, and to provide reference for prevention and treatment of the severe ADR. **METHODS:** A case of anaphylactic shock induced by piperacillin and sulbactam were analyzed in our hospital, meanwhile ADR literatures about piperacillin alone and its compound preparation-induced anaphylactic shock were collected from Medline, CNKI, Wanfang database and VIP during the inception to Jul. 2020. Gender and age of patients, allergic history, primary disease and treatment, skin test, administration route and dosage of piperacillin and its compound preparation, occurrence time and main manifestations of anaphylactic shock, treatment measure and prognosis were analyzed, then prevention and treatment suggestions were put forward. **RESULTS:** The patient in this case was transferred to the ICU after partial hepatectomy. The use of piperacillin and sulbactam to prevent postoperative infection caused anaphylactic shock. A total of 28 literatures about anaphylactic shock induced by piperacillin and its compound preparations were collected from the database (involving 28 patients). Among totally 29 patients, there were 12 male and 17 female; the majority of patients were 50-59 years old (6 cases, 20.69%). Three patients had allergic history (food, latex gloves, etc.), and most of the primary diseases were infectious diseases or the drug used in perioperative period. Skin tests were carried out in 22 patients (75.86%) before medication and the results were negative. The possible allergenic drugs of 27 cases which were administered by intravenous route included piperacillin, piperacillin sulbactam and piperacillin tazobactam. The dosage was different according to the primary disease and severity. 14 patients (55.56%) developed anaphylactic shock within 5 minutes after drug exposure. The main symptoms were systemic allergic reaction, mainly involving the circulatory system. Except for two

death cases, the other patients' symptoms were relieved after treatment. **CONCLUSIONS:** Allergic history and skin test results may have limitation in predicting anaphylactic shock induced by piperacillin and its compound preparation. Close monitoring needs to be taken in patients during these

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81503050)

* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:010-88325127。

E-mail:huangyaqun227@163.com

通信作者:副主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:临床药理学。电话:010-88325127。E-mail:tzwxm@bjmu.edu.cn

medications. Rescue therapy should be prepared in advance and countermeasures need to be carried out promptly in case of anaphylactic shock.

KEYWORDS Piperacillin; Sulbactam; Tazobactam; Anaphylactic shock; ADR

哌拉西林(Piperacillin)为半合成的氨基苄类青霉素,其抗菌谱广、杀菌能力强,对革兰氏阴性菌,尤其是铜绿假单胞菌具有很强的抗菌作用^[1]。随着 β -内酰胺酶耐药菌株的出现,哌拉西林常与 β -内酰胺酶抑制剂(如舒巴坦4:1或他唑巴坦8:1)组成复方制剂,广泛用于全身多系统感染性疾病的治疗。哌拉西林及其复方制剂常见的不良反应包括腹泻、恶心、呕吐等胃肠道反应及皮疹等过敏反应,过敏性休克发生率较低但程度较重^[2]。本文报道了北京大学人民医院(以下简称“我院”)1例哌拉西林舒巴坦致过敏性休克病例,并在此基础上回顾国内外已报道的哌拉西林及其复方制剂致过敏性休克的文献进行统计分析,以期为该严重不良反应的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例资料与转归

患者,女,48岁,因“发现肝占位1月余”于2019年1月4日入我院。既往乙型肝炎“大三阳”10余年;无食物药物过敏史。入院后诊断为肝癌,于2019年1月11日全身麻醉下行肝部分切除术,术中失血1 500 mL。当日术后带气管插管转入重症监护病房(ICU),予连接呼吸机辅助呼吸,补液、镇痛、抑酸、保肝等对症治疗。入ICU时,患者心率(HR)为85次/min,呼吸频率(RR)为12次/min,血压(BP)为122/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),血氧饱和度(SpO₂)为100%;血常规结果显示:血红蛋白(Hb)为77 g/L,血小板(PLT)为89×10⁹ L⁻¹。当日18:05给予血浆400 mL输注,过程顺利,无明显不良反应。患者手术切口为Ⅱ类切口,由于手术创面大、术中出血多,按照《围手术期预防应用抗菌药物指南》^[3]要求,术后在肝胆系统给予浓度较高的哌拉西林舒巴坦(青霉素皮试阴性后)预防手术部位感染。对患者予哌拉西林舒巴坦5 g(溶于100 mL生理盐水)于18:30开始进行静脉滴注。19:05患者突发BP下降,BP为84/40 mmHg,HR为85次/min,SpO₂为96%。因患者术中出血量大,考虑其低血容量性休克的可能性较大,遂加快输液速度,给予血浆400 mL、红细胞400 mL,并给予去甲肾上腺素2.5 μg/(kg·min),泵入。19:20时,患者BP为48/20 mmHg,HR为95次/min,SpO₂为94%,给予垂体后叶素2 U/h泵入;19:30时,患者BP为60/26 mmHg,HR为95次/min,SpO₂为95%,给予去氧肾上腺素0.2 mg,静脉注射;19:35时,患者BP为61/28 mmHg,HR为108次/min,SpO₂为95%,再次给予去氧肾上腺素0.2 mg,静脉注射。期间,患者查体腹软,未见引流量快速增多的情形,行床旁彩超未见明确腹腔活动性出血;床旁超声心动检查未见心脏异常。19:55时,患者BP升至115/55

mmHg,HR为120次/min,SpO₂为95%,将去甲肾上腺素用量减至0.5 μg/(kg·min),停用垂体后叶素,减慢输液速度,并再次给予血浆400 mL、红细胞400 mL。1月12日02:30时,给予第2剂哌拉西林舒巴坦5 g,静脉滴注;02:50时,患者再次出现血压下降,BP为80/40 mmHg,给予去甲肾上腺素、垂体后叶素泵入,加快输液速度。后追溯用药,发现2次低血压事件前均输注哌拉西林舒巴坦,且查体患者周身发红,不排除因哌拉西林舒巴坦引起的过敏性休克。经治疗后,患者BP为120/60 mmHg,给予去甲肾上腺素小剂量泵入,根据血压调整用量。1月12日07:00时,患者HR为99次/min,BP为131/64 mmHg,RR为17次/min,SpO₂为100%,血流动力学较前平稳,神志恢复,氧合较前好转,酌情逐渐减停血管活性药物,并逐步降低呼吸机支持条件后脱机拔管。血常规结果显示:白细胞计数为11.50×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞百分比为83.2%。2项指标均有所上升,考虑有手术部位感染的可能。因患者对哌拉西林舒巴坦过敏,改用在肝、胆系统内浓度较高的头孢哌酮舒巴坦抗感染治疗。1月14日,患者呼吸、血液循环稳定,皮疹消失,HR为75次/min,BP为153/81 mmHg,RR为16次/min,SpO₂为100%。血常规结果显示:Hb为113 g/L,PLT为68×10⁹ L⁻¹。患者转入肝胆外科普通病房继续治疗。此后患者恢复尚可,一般状况良好,于1月23日出院。

本例患者为肝部分切除术后,转入ICU进行密切监护和治疗。患者术中出血1 500 mL,出血量大,且青霉素皮试为阴性,故患者在第1次给予哌拉西林舒巴坦后血压下降时,未考虑为过敏性休克,而认为是低血容量性休克。哌拉西林舒巴坦第2次给药后,患者再次出现血压降低,给予去甲肾上腺素和垂体后叶素等相应治疗后,患者血压上升,逐渐好转。患者发生全身皮肤发红症状及低血压事件与使用哌拉西林舒巴坦的时间关系紧密,再次用药后上述不良反应重复出现,停药后症状缓解,因此考虑过敏性休克的发生与使用哌拉西林舒巴坦相关。

患者入住ICU期间的用药情况汇总见表1,生理指标变化见图1。

1.2 文献检索策略

计算机检索Medline、中国知网、万方数据库、维普网等国内外数据库,在各数据库中检索自建库起至2020年7月公开发表的关于哌拉西林单药及复方制剂致过敏性休克的中英文文献。英文检索词为“Piperacillin”“Anaphylactic shock”“Anaphylaxis”“Adverse drug reaction”;中文检索词为“哌拉西林”“过敏性休克”“过敏反应”“变态反应”“不良反应”。排除资料不完整及重复发

表1 患者入住ICU期间的用药情况汇总

Tab 1 Summary of drug use of the patient during ICU stay

药品	给药时段(时间点)	用法用量	用药原因
5%葡萄糖注射液 500 mL+15%氯化钾注射液 1.5 g	1月11日(16:00)	静脉滴注	补钾
葡萄糖酸钙注射液 1.0 g	1月11日(16:00)	静脉滴注	抗过敏
硝酸异山梨酯注射液 30 mL	1月11日(16:00)-1月14日	2 mg/h, 泵入	扩张冠状动脉
乳酸钠林格注射液 500 mL	1月11日(16:10)	静脉滴注	补液扩容
重酒石酸去甲肾上腺素注射液 2 mg +5%葡萄糖注射液 49 mL	1月11日(16:24-19:22)	0.05 μg/(kg·min), 泵入	升压
重酒石酸去甲肾上腺素注射液 2 mg +5%葡萄糖注射液 49 mL	1月11日(19:22-19:55)	2.5 μg/(kg·min), 泵入	升压
重酒石酸去甲肾上腺素注射液 2 mg +5%葡萄糖注射液 49 mL	1月11日(19:55)-1月12日(16:00)	0.5 μg/(kg·min), 泵入	升压
注射用泮托拉唑钠 40 mg	1月11日-1月12日	q12 h, 静脉滴注	抑酸
注射用乌司他丁 10万单位	1月11日-1月12日	q8 h, 静脉滴注	改善循环
0.9%氯化钠注射液 100 mL+血浆 400 mL	1月11日(18:05)	静脉滴注	补液扩容
哌拉西林舒巴坦 5 g+0.9%氯化钠注射液 100 mL	1月11日(18:30)	静脉滴注	预防手术部位感染
血浆 800 mL	1月11日(19:05)	静脉滴注	补液扩容
悬浮红细胞 2 U+ 20%人血白蛋白 60 g	1月11日(19:10)	静脉滴注	补充相应成分
0.9%氯化钠注射液 25 mL+垂体后叶注射液 5 mL	1月11日(19:22-19:55)	2 U/h, 泵入	升压
悬浮红细胞 2 U	1月11日(19:25)	静脉滴注	纠正贫血
盐酸去氧肾上腺素注射液 0.2 mg	1月11日(19:30)	静脉注射	升压
盐酸去氧肾上腺素注射液 0.2 mg	1月11日(19:35)	静脉注射	升压
0.9%氯化钠注射液 500 mL	1月11日(20:00)	静脉滴注	补液扩容
悬浮红细胞 2 U	1月11日(22:00)	静脉滴注	纠正贫血
多烯磷脂酰胆碱注射液 10 mL+5%葡萄糖注射液 100 mL	1月12日(00:00)	静脉滴注	保肝
5%葡萄糖注射液 100 mL+复合辅酶注射液 800 U	1月12日(01:00)	静脉滴注	保肝
悬浮红细胞 2 U	1月12日(01:30)	静脉滴注	纠正贫血
哌拉西林舒巴坦 5 g+0.9%氯化钠注射液 100 mL	1月12日(02:30)	静脉滴注	预防手术部位感染
0.9%氯化钠注射液 25 mL+垂体后叶注射液 5 mL	1月12日(02:50-03:20)	2 U/h, 泵入	升压
5%葡萄糖注射液 250 mL	1月12日(04:30)	静脉滴注	补液扩容
0.9%葡萄糖氯化钠注射液 500 mL	1月12日(05:00)	静脉滴注	补液扩容
15%氯化钾注射液 4.5 g	1月12日(06:08-16:00)	3 mL/h, 泵入	补钾
5%葡萄糖注射液 250 mL	1月12日(10:00)	静脉滴注	补液扩容
头孢哌酮舒巴坦 3 g+0.9%氯化钠注射液 100 mL	1月12日(12:00)	静脉滴注	抗感染

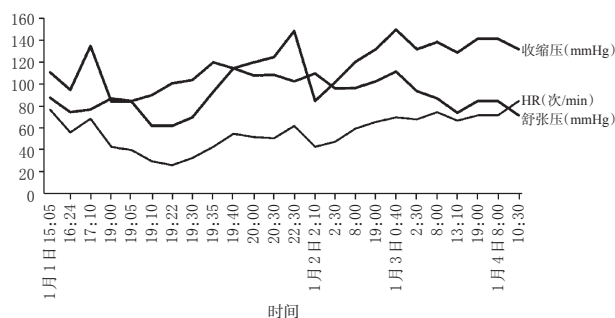


图1 患者入住ICU期间的心率和血压变化情况

Fig 1 Changes of heart rate and blood pressure of the patient during ICU stay

表的文献和综述,对纳入文献的全文相关病例信息提取后进行统计分析。

1.3 统计与分析

结合文献检索结果与“1.1”项下我院报道的1例患者,对所有患者的性别与年龄分布、既往过敏史、原发疾病及治疗情况、皮试情况、哌拉西林及其复方制剂给药方式及剂量、过敏性休克发生时间及主要表现、治疗措施及转归情况进行统计与分析。

2 结果

共检索到符合条件的文献28篇,涉及哌拉西林及其

复方制剂致过敏性休克的患者28例。其中英文文献4篇,涉及患者4例;中文文献24篇,涉及患者24例。上述文献报道病例加上本院报告的1例共计29例。

2.1 患者性别与年龄分布

29例患者中,男性12例、女性17例;年龄最小者4岁8个月^[4],年龄最大者88岁^[5],各年龄段均有该不良反应发生,且以50~59岁患者居多(6例,20.69%)。具体年龄及性别分布见表2。

表2 患者年龄与性别分布

Tab 2 Distribution of patient's age and gender

年龄,岁	性别,例		总例数	构成比,%
	男性	女性		
≤20	0	1	1	3.45
20~29	0	4	4	13.79
30~39	0	2	2	6.90
40~49	2	3	5	17.24
50~59	2	4	6	20.69
60~69	4	1	5	17.24
70~79	2	1	3	10.34
80~89	2	1	3	10.34
合计	12	17	29	100

2.2 既往过敏史

29例患者中,14例无药物或食物过敏史,其中2例强调无青霉素类药物既往过敏史。3例患者有过敏史:1

例为食物过敏史(具体食物不详)^[6];1例为海鲜等多种食物过敏史且有药物过敏史(具体不详),但该例患者近1年内曾多次应用过头孢他啶注射液且皮肤过敏试验结果都为阴性^[7];另1例患者对乳胶手套过敏^[9]。其余12例患者过敏史不详。

2.3 原发疾病及治疗

患者原发疾病不一,多为感染性疾病如支气管炎^[9-10]、胃肠炎^[11]、咽炎^[7,12-13]、肺炎^[14-16]等。除本次报道的1例外,还有3例患者为围术期使用哌拉西林或其复方制剂:2例患者为剖宫产术后使用哌拉西林注射液或哌拉西林钠他唑巴坦钠进行抗感染治疗^[17-18];另1例为下段食管癌切除术前使用哌拉西林他唑巴坦预防感染^[19]。

2.4 皮试情况

22例患者在使用哌拉西林或其复方制剂前进行了皮试且结果均为阴性,其中19例进行了青霉素皮试,1例除青霉素皮试外还进行了哌拉西林他唑巴坦(4.5 mg/mL)药物原液皮试^[20];1例患者进行了哌拉西林原液皮试^[11];1例患者进行了哌拉西林钠他唑巴坦钠皮试^[16]。此外,1例报道为护士在进行哌拉西林他唑巴坦注射液配制过程中因吸入该药物发生过敏性休克,之后进行青霉素G和哌拉西林他唑巴坦(2.5 mg/mL)的皮肤点刺试验,两者结果均为阳性^[8]。另有1例报道为护士给予患者哌拉西林注射液后护士发生过敏性休克,之后进行80种常见的吸入剂和食物过敏原的皮肤点刺试验,结果均为阴性^[21]。剩余5例患者皮试情况不详。

2.5 哌拉西林及其复方制剂给药方式及剂量

29例患者中,除2例为护士在配液或给药过程中因吸入或皮肤接触哌拉西林或其复方制剂发生过敏性休克外,其余27例患者的药物接触均为静脉给药途径。在1例静脉注射的病例中,将哌拉西林他唑巴坦2.25 g加入10 mL/支0.9%氯化钠注射液中稀释后直接对患者进行静脉注射^[19]。根据该药说明书,应再进行进一步稀释后才可进行静脉给药,故该案例中哌拉西林他唑巴坦的药物浓度过高、给药速度过快可能与过敏性休克的发生有关。具体给药剂量因患者原发疾病及疾病严重程度而异,6例患者未明确剂量。在5例静脉给药途径使用哌拉西林单药的患者中,有3例用量超过说明书建议的单次最大剂量(3~4 g)。静脉途径给药患者的给药剂量详见表3。

2.6 过敏性休克发生时间

29例患者中,1例为护士在配制哌拉西林他唑巴坦时,因接触到药物而在几分钟内出现过敏性休克^[8];1例为护士给予患者哌拉西林注射液10 min后,护士发生了过敏性休克^[21];通过静脉途径给药的27例患者中,在给药后0~5 min内出现休克症状者有14例,在6~15 min内出现症状者有4例,在16~30 min内出现症状者有4例,在31~60 min后出现症状者有2例^[22],症状出现时间

不明确的有3例,具体见表3。

表3 哌拉西林及其复方制剂静脉给药剂量及过敏性休克发生时间

Tab 3 Intravenous dosage of piperacillin and its compound preparation and time of anaphylactic shock

怀疑致敏药物	给药剂量,g/次(例数)	输注后出现休克症状的时间,min(例数)	总例数(占比,%)
哌拉西林	2(1),3(1),5(1),6(1),7(1)	0~5(3),16~30(2)	5(18.52)
哌拉西林舒巴坦	0.75(1),2.5(2),3(1),3.75(1),5(4),不详(1)	0~5(3),6~15(2),31~60(2),不详(3)	10(37.04)
哌拉西林他唑巴坦	2.25(2),2.5(2),3.375(2),3.75(1),4.5(3),不详(2)	0~5(8),6~15(2),16~30(2)	12(44.44)
合计			27(100)

2.7 过敏性休克主要表现

患者过敏性休克主要表现为系统性过敏反应症状,并累及全身多个系统。其中,循环系统反应占比最高(占93.10%),主要为血压下降、心率增快及外周循环障碍等休克的典型表现;68.97%的患者有胸闷憋气等呼吸困难表现;累及消化系统的例次数最少,占总例次数的31.03%,具体详见表4(由于同一患者可能出现涉及多个系统的临床表现,故总例次数多于总例数)。

表4 哌拉西林及其复方制剂过敏性休克的主要表现

Tab 4 Main manifestations of piperacillin and its compound preparation

累及系统	主要表现(例次数)	总例次数(占比,%)
循环系统	血压急剧下降(20),心悸(10),口唇发绀(11),四肢厥冷(11),面色苍白(8)	27(93.10)
呼吸系统	胸闷憋气(13),呼吸困难(10)	20(68.97)
皮肤、黏膜	大汗(6),皮肤潮红(2),皮肤红疹(4),荨麻疹(3),周身瘙痒(8)	18(62.07)
神经系统	意识障碍(13),头晕(4),大小便失禁(1)	16(55.17)
消化系统	恶心、呕吐(7),腹部疼痛(2)	9(31.03)

2.8 治疗措施及转归情况

29例患者中,2例患者虽经治疗但因过敏性休克病情较重最终死亡^[14,23],其余27例患者经治疗后均症状缓解。其中,11例患者使用肾上腺素、糖皮质激素和抗组胺药物治疗,11例患者使用肾上腺素和糖皮质激素治疗,1例患者仅使用地塞米松治疗^[15],1例患者使用地塞米松和异丙嗪治疗^[24],4例患者未明确具体使用药物;本次报道的1例患者因未明确休克原因,故未使用肾上腺素、糖皮质激素或抗组胺药物治疗。

3 讨论

3.1 哌拉西林及其复方制剂所致过敏性休克的临床特点

根据本次报道和文献调研汇总的29例病例分析,哌拉西林及其复方制剂所致过敏性休克可发生于各年龄段(4~88岁),以50~59岁患者居多。大部分患者无食品药品过敏史,75.86%(22/29)的患者在用药前进行了青霉素或药物原液皮试,结果均呈阴性,提示既往过敏史和用药前皮试结果对哌拉西林及其复方制剂所致过敏性休克预示作用有限。27例通过静脉途径给药的患

者中,0~5 min内出现过敏性休克的占51.85%(14/27),症状发生迅速,主要表现为血压急剧下降、意识障碍、呼吸困难、心率加快等,对抢救条件和速度的要求较高,对休克的原因需要迅速做出判断。本次报道的1例患者因手术过程中出血量大、入量偏少,起初考虑为低血容量性休克;积极扩容、升压后,患者症状较难控制且多次反复,提示医护人员应提高对药物不良反应的认识,在临床实践中做到迅速甄别,快速采取救治措施。临床药师可在工作中加强药物相关不良反应的宣教,使医护人员熟悉过敏性休克的临床表现和特点,减少误判的发生。

3.2 致敏药物及可能机制

β -内酰胺类抗生素被认为是引起药源性过敏性休克的主要药物之一,0.7%~10%的过敏性休克事件由青霉素类药物导致^[25]。青霉素类抗生素均含有母核结构6-氨基青霉烷酸,由噻唑环和 β -内酰胺环骈合而成,青霉素水溶液中的降解产物如青霉噻唑蛋白、青霉烯酸、6-氨基青霉烷酸高分子聚合物可作为抗原或半抗原引起过敏反应^[26]。由于 β -内酰胺酶抑制剂很少单独使用,关于其引起过敏反应的可能机制还有待深入研究。就本文报道的1例患者来看,该患者在使用哌拉西林舒巴坦后换用头孢哌酮舒巴坦继续抗感染治疗,未发生过敏反应,由此推断之前引起过敏性休克的可能致敏药物为哌拉西林。

哌拉西林的过敏反应通常表现为皮疹、皮肤瘙痒等,过敏性休克报道较少但严重程度较高^[2]。其机制通常为I型(速发型)变态反应,即机体初次接触致敏原后,B细胞转化为浆细胞产生免疫球蛋白(Ig)E;IgE分子可与嗜碱性粒细胞和肥大细胞膜表面的IgE受体结合,使机体致敏;当机体再次接触同种抗原时,抗原与吸附在靶细胞表面的IgE结合,使细胞活化脱颗粒,释放组胺、5-羟色胺等多种生物活性物质,作用于皮肤、血管、呼吸道、消化道等效应器官,引起平滑肌痉挛、毛细血管扩张、血管通透性增加、腺体分泌增多等^[25]。其临床表现为胸闷、呼吸困难、面色苍白、血压下降,甚至意识丧失、呼吸/心跳骤停,如不及时抢救可致死亡^[25]。

3.3 防治措施

虽然上述报道中皮试对哌拉西林所致过敏性休克未发挥预示作用,但目前仍无更好的针对性预测方法,建议患者在使用该类药物前进行青霉素或药物原液皮试。对于皮试阴性的患者,应再次选择患者最初使用的青霉素类药物,依照年龄给予相应剂量并观察1~2 h以确保患者不发生速发型变态反应,从而确认患者对此药不过敏。

根据世界变态反应组织(WAO)《关于过敏性休克的指南(2015版)》^[27],过敏性休克的一线治疗药物为肾上腺素,这是指南中唯一一种能够减少过敏性休克患者住院时长并降低死亡率的治疗药物。一旦确诊或强烈怀疑患者发生过敏性休克时,应在其大腿中部外侧肌内注

射肾上腺素(剂量为0.01 mg/kg,浓度为1 mg/mL;最大剂量为成人0.5 mg、儿童0.3 mg),5~15 min后若效果不理想可重复给药^[28]。二、三线治疗药物包括糖皮质激素和抗组胺药物(如H₁、H₂受体阻断剂),但不能起到“挽救生命”的作用,故不应单独用于治疗过敏性休克或作为过敏性休克的初始治疗药物。亚甲蓝多用于脓毒性休克^[27]。其他治疗措施还包括吸氧、机械通气等,同时进行补充体液以维持患者体内水电解质平衡、保护肾功能、保护胃黏膜等对症支持治疗。在25例报道中(4例治疗措施不详故排除),进行急救时糖皮质激素的使用率(96.00%)高于肾上腺素的使用率(88.00%),说明“肾上腺素作为过敏性休克的一线治疗药物”的认识在医务人员中还有待加强。

综上所述,虽然患者的皮试结果以及药物过敏史对于哌拉西林或其复方制剂所导致的过敏性休克反应预示作用有限,但目前无更优预测方案的前提下,在对患者使用哌拉西林或其复方制剂前,医务人员仍应详细询问患者的药物过敏史,同时要熟悉该类药物的药理作用、用法用量、不良反应、监护要点、注意事项等,并对患者进行青霉素或药物原液的皮试,以期最大程度地降低患者在使用该类药物后发生过敏性休克的风险。此外,患者在使用哌拉西林或其复方制剂期间,医师应密切关注患者的生命体征及病情变化,特别是手术后发生的休克,应对休克发生的原因进行甄别,减少误判的发生,并快速采取急救措施,以免延误病情。病区应备有抢救过敏性休克所需的医疗设备及药物,争取在发生休克的第一时间及时停用致敏药物并使用肾上腺素进行治疗,以提高患者的存活率和改善预后。

参考文献

- [1] 杨宝峰,苏定冯,叶菜英,等.药理学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:372.
- [2] 赵业清,徐传新.哌拉西林/他唑巴坦致不良反应23例文献分析[J].中国药房,2014,25(16):1501-1503.
- [3] 中华医学外科学分会,中华外科杂志编辑委员会.围手术期预防应用抗菌药物指南[J].中华外科杂志,2006,44(23):1594-1596.
- [4] 姜黎,李波,蔡亚南,等.注射用哌拉西林钠/舒巴坦钠致儿童过敏性休克1例[J].儿科药学杂志,2019,25(11):64-65.
- [5] 王华,田雪飞,银洪汝,等.哌拉西林钠他唑巴坦钠致过敏性休克1例[J].临床合理用药杂志,2016,9(19):67-70.
- [6] 吴清华,杜荣辉,张和武.哌拉西林/他唑巴坦致过敏性休克1例[J].医药导报,2011,30(11):1519.
- [7] 马超,于凝,张树荣.注射用哌拉西林钠/舒巴坦钠致过敏性休克1例[J].医药导报,2013,32(12):1668.
- [8] GASPARD-MARQUES J, FINELLI E, MARTINS PC, et al. Piperacillin-tazobactam anaphylaxis: a rare case of occupational disease[J]. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2017, 50(2):89-91.

多奈哌齐单用及与美金刚联用治疗中、重度阿尔茨海默病的临床对比研究^A

张金枝^{1*}, 刘真真¹, 王丽娟¹, 张 潇¹, 李晓佳²[1.四川省医学科学院·四川省人民医院(东院)神经内科, 成都 610101; 2.四川省医学科学院·四川省人民医院神经内科, 成都 610072]

中图分类号 R741.05;R964 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)01-0087-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.01.16

摘要 目的:探讨多奈哌齐单用及与美金刚联用治疗中、重度阿尔茨海默病(AD)的临床疗效和安全性。方法:选取2018年3月至2020年3月于四川省医学科学院·四川省人民医院(东院)就诊的100例中、重度AD患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组和治疗组,各50例。对照组给予多奈哌齐单药治疗(初始剂量为5 mg/d,睡前服用;4周后剂量改为10 mg/d,睡前服用,服药时间共为6个月)。治疗组患者在对照组治疗基础上联用美金刚治疗(初始剂量为5 mg/d,如无不良反应者每周剂量增加5 mg,直至增加至20 mg/d,服药时间共为6个月)。比较两组患者治疗前后蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、简易智力状态检查量表(MMSE)评分、日常生活能力量表(ADL)评分及治疗有效率和不良反应发生情况。结果:与同组治疗前比较,两组患者治疗后的MoCA、MMSE和ADL评分均显著升高($P<0.05$)。治疗后,与对照组比较,治疗组患者MoCA、MMSE、ADL评分和总有效率均显著升高($P<0.05$),而不良反应发生率显著降低($P<0.05$)。结论:多奈哌齐联合美金刚相较于多奈哌齐单药治疗中、重度AD具有更好的临床疗效,更有助于改善AD患者的神经功能,且安全性较好。

关键词 阿尔茨海默病;多奈哌齐;美金刚;临床疗效;安全性

- [9] 张大勇.哌拉西林钠配舒巴坦钠致过敏性休克1例[J].医药导报,2001,20(4):262.
- [10] 刘丽华.哌拉西林钠配舒巴坦钠致过敏性休克1例[J].解放军医药杂志,2003,15(6):433.
- [11] 郑军华.哌拉西林钠致迟发性过敏性休克1例分析[J].中国误诊学杂志,2008,8(31):7797.
- [12] 朱应武.哌拉西林舒巴坦特殊过敏反应1例[J].哈尔滨医药,2008,15(2):47.
- [13] 周兴其.青霉素类过敏性休克16例抢救及预防[J].中国乡村医药,2012(17):38.
- [14] 崔红霞,侯涛.哌拉西林钠/他唑巴坦钠致过敏性休克死亡1例[J].基层医学论坛,2016,20(27):3830.
- [15] 张清华,辛华雯.注射用哌拉西林/他唑巴坦致过敏性休克1例[J].药物流行病学杂志,2012,21(3):150-151.
- [16] 王子文,刘珺良,朱祖安.对1例使用哌拉西林钠他唑巴坦钠致过敏反应的患者进行诊治的经验总结[J].当代医药论丛,2019,17(10):228.
- [17] 杨国英,赵彬,李晓静.哌拉西林钠引起过敏性休克1例[J].中国药事,2006,20(12):769.
- [18] 张传洲,陈杰,赵俊,等.注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致产妇产后过敏性休克1例[J].中国药业,2020,29(11):95-96.
- [19] 向明凤,陈亮,胡大强.注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致过敏性休克1例[J].中国药业,2010,19(7):35.
- [20] RANK MA, PARK MA. Anaphylaxis to piperacillin-tazobactam despite a negative penicillin skin test[J]. Allergy, 2007,62(8):964-965.
- [21] JEONG EK, SEUNG HK, JOO HK, et al. A case of piperacillin-induced occupational anaphylaxis: detection of serum IgE to piperacillin-HSA conjugate[J]. J Korean Med Sci, 2011,26(5):682-685.
- [22] 李园,王春红,张艳芝,等.哌拉西林钠/舒巴坦钠致过敏性休克急性心肌梗死1例[J].药物流行病学杂志,2013,22(12):689.
- [23] 张燕芬,胡俊.注射用哌拉西林钠舒巴坦钠致过敏性休克1例[J].中国医药导刊,2019,21(10):602-604.
- [24] 朱军,冯云.哌拉西林钠舒巴坦钠致过敏性休克抢救1例[J].中国现代医药杂志,2012,14(8):94-95.
- [25] NEUGUT AI, GHATAK AT, MILLER RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology[J]. Arch Intern Med, 2001,161(1):15-21.
- [26] 周法庭,朱晓丹,波顺庆,等.β-内酰胺环和侧链结构诱导青霉素类抗生素过敏的研究进展[J].医学综述,2018,24(3):444-448.
- [27] SIMONS FER, EBISAWA M, SANCHEZ-BORGES M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines[J]. World Allergy Organ, 2015,8(1):193-204.
- [28] SIMONS FE, ARDUSSO LR, BILÒ MB, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis[J]. World Allergy Organ, 2011,4(2):13-37.

△基金项目:四川省卫生健康委科研项目(No.16PJ427)

*副主任医师,硕士。研究方向:帕金森综合征及痴呆。E-mail: scsycdzjz@163.com

(收稿日期:2020-08-24 修回日期:2020-11-09)

(编辑:刘明伟)