

狂犬病人免疫球蛋白不良反应的文献分析

季冬英*(杭州市余杭区疾病预防控制中心,杭州 311100)

中图分类号 R969.3;R457.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)18-1694-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.18.22

摘要 目的:了解狂犬病人免疫球蛋白致不良反应(ADR)发生的特点,以供临床参考。方法:采用文献回顾性研究方法,对“中国知识资源总库”2004—2012年报道的34例狂犬病人免疫球蛋白ADR进行综合分析。结果:患者男、女比例(52.94% vs. 47.05%)无明显差异,10岁以下患者发生ADR的比例(47.06%)高于其他年龄段,咬伤部位位于四肢的比例(67.65%)高于其他部位,ADR以全身性损害(52.94%)和神经系统损害(44.12%)为主。结论:临床应加强狂犬病人免疫球蛋白的ADR监测,提高临床安全用药意识,确保患者用药安全、有效。

关键词 狂犬病人免疫球蛋白;不良反应;过敏性休克;血管迷走神经反射

Analysis of Literatures on ADR Induced by Human Rabies Immunoglobulin

Ji Dong-ying(Hangzhou Yuhang District Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 311100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To know about the characteristics of ADR induced by human rabies immunoglobulin so as to provide reference for the clinical use. METHODS: By literature review, 34 cases of ADR induced by human rabies immunoglobulin, reported by CNKI during 2004—2012, were analyzed comprehensively. RESULTS: There was no significant difference between the proportion of female and male patients (52.94% vs. 47.05%). The proportion (47.06%) of patients under 10 years old was higher than that of other age groups. The proportion (67.65%) of patients who had been bitten in the limbs was higher than that of other groups. Main ADR were systemic damage (52.94%) and neurological damage (44.12%). CONCLUSIONS: It is necessary to strengthen the monitoring for ADR induced by human rabies immunoglobulin and improve the awareness of safe drug use in the clinic to ensure safe and effective use of drugs.

KEYWORDS Human rabies immunoglobulin; ADR; Allergic shock; Vasovagal reflex

狂犬病是由狂犬病病毒引起的一种致死性传染病,它可防可控不可治。根据《狂犬病暴露预防处置工作规范(2009年版)》规定,狂犬病Ⅱ级暴露者(免疫功能低下或暴露位于头面部,且致伤动物不能确定健康者)和Ⅲ级暴露者应当注射被动免疫制剂。狂犬病人免疫球蛋白(HRIG)作为一种相对安全的被动免疫制剂广泛应用于狂犬病的预防,但近年来其不良反应(ADR)时有报道。为提高临床安全用药意识,保障公众用药安全,本文对国内相关文献报道的HRIG的ADR进行回顾

性统计、分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“狂犬病人免疫球蛋白”为关键词,检索“中国知识资源总库”2004—2012年所有HRIG的文献资料,剔除其中报告资料不完整、综述性文献与重复发表的文献,筛选出患者年龄、性别、过敏史、咬伤部位、用药经过、ADR临床症状等资料记录完整的个案原始临床报道。结果得到相关文献29篇,共计病

注意中药制剂的合理使用。

由表4可知,223例报告中以皮肤及其附件损害最常见,占37.22%,其次分别为消化系统损害(26.01%)和神经系统损害(13.90%)。这与皮肤及其附件暴露于体表,其反应易于发现、诊断有关。但对于一些需要临床进一步生化检测或多方面考察的ADR,如肝损害、肾损害、血液系统损害、心脑血管损害等,则需要临床医护人员高度警惕,加强临床用药全过程监测。

虽然完全防止ADR是不可能的,但减少ADR发生具有一定可行性。临床用药过程中可以通过下面几点来降低ADR发生率:(1)注意患者的体质及既往用药史:对于老人和儿童的用药要仔细谨慎,严格掌握适应证和剂量;同时用药前应详细询问患者的用药史及是否有药物过敏史,以防止ADR的重复发生。(2)注意给药方法及配伍:临床上应根据患者病情选择合适的给药方式,尽量减少静脉给药方式的比例;同时要减少

多种药物的配伍,如中药注射剂应单独使用,以减少ADR的发生。(3)加强抗感染药的合理使用:减少或避免预防用药时间过长、联合用药过多、疗程过长等情况;通过药敏试验来指导抗生素的使用,避免滥用。(4)加强ADR事件监测报告及上报后的反馈工作,提供和完善药物的安全性资料,避免或减轻潜在的ADR,降低ADR发生率,保障公众用药安全。

参考文献

- [1] 谢金洲.药品不良反应与监测[M].1版.北京:中国医药科技出版社,2004:399.
- [2] 戴昆怡,梁雪茵,肖翔林,等.556例药品不良反应报告分析[J].海峡药学,2009,21(8):189.
- [3] 程素华.我院235例药品不良反应报告分析[J].中国药房,2010,21(30):2864.
- [4] 杨华,林焕泽,吴秀荣.茂名地区2007—2009年抗菌药物致不良反应报告分析[J].中国药房,2011,22(6):534.

(收稿日期:2013-07-10 修回日期:2013-08-10)

*药师,硕士研究生。研究方向:狂犬病疫苗和免疫球蛋白的临床应用。电话:0571-86138695。E-mail:jdyu@126.com

例34例。

1.2 方法

采用描述性研究方法,对筛选出的34例病例从涉及的患者情况、咬伤部位、ADR累及器官或系统及临床表现等方面进行分类、统计与分析。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

34例ADR患者中,男性18例(占52.94%),女性16例(47.05%)。发生ADR患者的年龄与性别分布见表1。

表1 发生ADR患者的年龄与性别分布

Tab 1 Distribution of patient's age and gender in ADR cases

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
<10	7	9	16	47.06
10~40	8	4	12	35.29
>40	3	3	6	17.65
合计	18	16	34	100

2.2 患者过敏史

34例ADR患者中,有药物过敏史描述者仅有3例,占8.82%。

2.3 咬伤部位

34例ADR患者中,咬伤部位分布情况见表2。

表2 咬伤部位分布情况

Tab 2 Distribution of bite site

咬伤部位	例数	构成比,%
四肢	23	67.65
头面部	9	26.47
躯干	2	5.88
合计	34	100

2.4 ADR累及器官或系统及临床表现

ADR累及器官或系统及临床表现见表3。

表3 ADR累及器官或系统及临床表现

Tab 3 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

ADR累及器官或系统	例数	构成比,%	临床表现
全身性	18	52.94	荨麻疹及各种皮疹、面色苍白、血压下降、过敏性休克
神经系统	15	44.12	恶心呕吐、头晕或意识改变、头痛、神志模糊、烦躁、昏迷
其他	1	2.94	血尿
合计	34	100	

3 讨论

3.1 ADR与患者年龄、性别

34例ADR患者中,发生ADR的患者以10岁以下的最多,可能是这个年龄组人群对过敏原刺激反应敏感,对疼痛的耐受性较差。

3.2 ADR与咬伤部位

由于手足部位皮下脂肪少,肌肉不丰满,血管神经极其丰富,进行HRIG浸润注射时,产生的疼痛感相对较强烈,从而发生ADR的可能性也较大。

3.3 ADR类型

3.3.1 血管迷走神经反射(VVRs)。VVRs主要导致神经系统损害,临床表现为恶心呕吐、头晕或意识改变、头痛、神志模糊、烦躁、昏迷等。

精神紧张是诱发VVRs的重要因素。狂犬病作为一种人畜共患的中枢神经系统急性传染病,人一旦感染发病,死亡率几乎为100%。患者对狂犬病的恐惧和对治疗过程的未知使其精神过度紧张,导致心率加快、心肌缺血缺氧,引起前列腺素或缓激肽释放,从而刺激心肺感受器、兴奋迷走神经。HRIG采用伤口周围局部浸润注射,在注射过程中伴随着疼痛,特别是在手足等皮下脂肪少、肌肉不丰满的部位注射时,痛感更明显。这种疼痛刺激作用于皮层中枢和下丘脑,使迷走神经张力突然增加,导致内脏和肌肉等处小血管强烈反射性扩张,引起血压急剧下降,心率迅速减慢^[1]。患者伤口出血、饥饿或补水不足等导致血容量不足,引起下丘脑视上核和视旁核神经元分泌血管加压素,导致血管平滑肌收缩,使血管刺激敏感,易引起VVRs^[2]。

3.3.2 过敏性休克。人体对某些生物制品(如异体血清)或药品(如青霉素、含碘造影剂)过敏而产生的一种急性全身性反应。其是由于速发型抗原抗体反应中所释放的组胺、血清素和其他的血管活性物质所引起的血管舒缩功能紊乱,从而使血管壁渗透性增加、血浆外渗、血容量骤减、组织灌注不足而引起休克。如患者,女性,33岁,因被流浪狗咬伤右小腿接种HRIG。在注射完第3针时患者突然出现面色苍白、大汗淋漓、口唇紫绀、呼吸急促、双目紧闭、四肢湿冷、神志不清等症状,立即给予抗休克、抗过敏、激素和吸氧等治疗,10 min后症状缓解,3 h后生命体征稳定^[3]。HRIG由于安全有效不需做皮试,已取代了原来的抗狂犬病血清,但HRIG毕竟是一种异体蛋白成分,仍可能残留极微量的致敏因子,所以少数过敏体质的人可能会诱发过敏反应,如不及时抢救,常可在5~10 min内死亡,应引起临床重视^[4]。

3.3.3 罕见病例分析。因接种HRIG引起血尿1例患者^[5],女性,6岁,因被老鼠抓伤右手大拇指1 h后接种HRIG和狂犬病疫苗,1 d后患者出现尿频、血尿。查体:患儿神清、精神状态好,体温37℃,脉搏84次/min,呼吸18次/min,扁桃体无充血、心肺正常,血常规示白细胞正常,中性粒细胞百分比78%,淋巴细胞百分比22%,小便常规白细胞(+),红细胞(+++)。给予抗感染、抗过敏、止血治疗。3 d后,患儿尿频、尿急、血尿症状消失,复查小便常规正常。因接种HRIG而引起血尿未见文献报道,可能与患者本身的个体差异有关。

3.4 ADR的预防

3.4.1 备齐急救药品、器材。VVRs和过敏性休克都是急性反应,本病例组中多数患者在注射过程中或注射后10 min内即出现反应,应事先备齐急救药品、器材,可以在ADR发生的第一时间进行抢救,以挽救患者生命,降低ADR对患者的危害。

3.4.2 加强沟通。在注射HRIG前应对患者进行心理干预,减少患者的恐惧、焦虑情绪,待其情绪平稳后再注射。医务人员应了解患者身体状况,询问过敏史,对过敏体质的患者可以在注射前口服扑尔敏等抗过敏药物预防,避免在患者饥饿、疲劳状态下进行注射。

3.4.3 预防疼痛。浸润注射过程中操作人员手法要轻巧,动作要娴熟,注射部位要相对固定好,防止针头刺入太深、移位或滑脱。对创口较大及对疼痛特别敏感或对疼痛有恐惧心理的患者,可先行给予麻醉处理再注射。

3.4.4 密切观察。在注射过程中应严密观察患者意识、面色、呼吸等并监测血压、脉搏。一旦患者出现不适即停止注射,情

激素替代疗法治疗更年期综合征的研究进展

曾春燕^{1*}, 叶云^{1,2#} (1. 泸州医学院药学院, 四川 泸州 646000; 2. 泸州医学院附属医院药剂科, 四川 泸州 646000)

中图分类号 R984;R977.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)18-1696-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.18.23

摘要 目的:为激素替代疗法(HRT)治疗更年期综合征提供参考,解决妇科内分泌改变引发的更年期问题,提高更年期妇女生活质量。方法:就近年来更年期综合征的发病机制及HRT的临床进展进行综述。结果与结论:激素水平的改变是引起更年期综合征的主要原因,临床采用外源性雌孕激素替代补充治疗能够取得一定的治疗效果。同时需加强对妇产科及其他科室医护人员的HRT教育培训,增加媒体对大众绝经相关知识的宣传,提高人群的重视程度,并开展更多相关的临床药理学试验研究,为临床的实际操作提供更多有力的证据。

关键词 激素替代疗法;更年期;绝经;雌激素

每个女性在生命的进程中都会经历一个生理衰变的过渡期,其本质是女性卵巢功能逐渐衰退从而影响雌激素水平与原有生理状况的偏差,产生一系列以神经功能调节紊乱、内分泌紊乱、生理代谢功能障碍等为主的症状,称为更年期综合征。主要临床表现:阵发性潮热、月经紊乱、尿频、尿失禁、情绪改变、失眠多梦、心烦不宁、骨质疏松、皮肤干燥及生殖系统的改变。激素替代疗法(Hormone replacement therapy, HRT)是目前缓解更年期综合征最有效的治疗方法之一,它主要是通过补充外源激素替代原本机体激素分泌的不足,改善更年期妇女的生活质量(QOL),延缓衰老,提高神经认知,同时也是绝经后妇女保健不可缺失的有效措施^[1]。现将近几年HRT的研究进展综述如下,以为临床制订合理的治疗方案提供参考。

1 更年期综合征发病机制

1.1 内分泌学说

更年期是女性性成熟期向老化期转化的过渡点,目前学者们一般认为更年期的本质是卵巢-下丘脑-垂体系统发生老化,卵巢激素分泌功能下降,下丘脑-垂体功能亢进引起了雌二醇(E₂)下降后的促卵泡成熟激素(FSH)、促黄体生成素(LH)上升,引起体内内分泌系统平衡的改变。处于这个时期的妇女一时无法适应体内内分泌系统失去的平衡,从而引起与自主神经功能紊乱有关的不适应症状。黄薇等^[2]认为雌激素水平及代谢的异常是导致更年期妇女心理和生理不适的主要原因。罗跃嘉^[3]和他的团队通过系统回顾心理学、神经科学和内分泌学领域内的研究成果,认为更年期女性情绪的变化

是神经、内分泌、免疫三个系统之间相互影响及调控的关系。近年来研究证实,更年期妇女体内激素水平改变的同时能够导致中枢神经系统神经递质如去甲肾上腺素、肾上腺素、阿片肽等的活性发生变化^[4],导致促性腺激素释放激素分泌异常和血管舒缩不稳定,诱发一系列症状的产生。

1.2 细胞凋亡

细胞的凋亡对机体内雌激素浓度的环境有着一定依赖性,所以更年期妇女体内激素水平的改变与细胞的凋亡有着密切的关系,因为处于这一生理阶段的卵巢粒细胞的凋亡是受Bcl-2、Bax基因调控的^[5],卵巢粒细胞的凋亡会导致卵泡发育的停止。更年期综合征便是由这种粒细胞的凋亡产生的雌激素减少导致促性腺激素受体的减少引起的。相关研究结果提示,不同浓度的雌激素对细胞凋亡有着不同的影响,高浓度的雌激素水平可以降低细胞的增殖反应能力,而生理水平的雌激素则可以保护细胞免于凋亡,而孕激素能够促进Bax基因的表达对细胞的凋亡起调控作用。

1.3 自由基

目前越来越多的学者从基础研究中开始关注自由基在细胞损伤中的作用,自由基的产生和清除是随机体的生理代谢呈现动态平衡,这个平衡一旦被破坏,则可诱发一系列导致细胞损伤的反应。这也是英国学者Harman提出自由基含量与衰老有着密切的关系。有试验证明更年期血清中脂质过氧化物的存在量高,超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性都有显著降低。这些都体现了围绝经期内分泌的改变,相关器

况严重者,采取相应的急救措施。注射完后留院观察30 min,未出现急性ADR方可离开。

参考文献

[1] 胡仙林.人狂犬病免疫球蛋白注射后反应16例分析[J].浙江预防医学,2009,21(3):29.

* 硕士研究生。研究方向:临床药物抗肿瘤药物方向。E-mail:450268828@qq.com

通信作者:主任药师,教授,硕士研究生导师。研究方向:临床药物抗肿瘤药物方向。电话:0830-3161611。E-mail:yeyun8622@163.com

[2] 邱银玲,王培英,臧永运.人狂犬病免疫球蛋白注射发生血管迷走神经反射的处理体会[J].医学信息,2011,24(3):1418.

[3] 李朝宏,柯昌显.注射狂犬病人免疫球蛋白致过敏性休克1例[J].中国医药前沿,2013,8(4):69.

[4] 喻红玲,杨玉蓉.接种狂犬病人免疫球蛋白致过敏性休克1例[J].公共卫生与预防医学,2008,19(4):43.

[5] 彭文彬.肌注加伤口封闭抗狂犬病免疫球蛋白引起血尿1例[J].江苏预防医学,2008,19(1):53.

(收稿日期:2013-10-19 修回日期:2013-11-20)