

胸腺激素类药致少见不良反应分析

刘丛海*, 彭绍贤, 赵春梅, 鲁侠, 王毅(达州市中心医院, 四川达州 635000)

中图分类号 R969.3;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0916-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.19

摘要 目的:探讨胸腺激素类药致少见药品不良反应(ADR)的特点及规律,为临床合理用药提供依据。方法:以胸腺肽、胸腺肽 α_1 、胸腺五肽、胸腺肽注射液、注射用胸腺肽等为主题词、关键词,对2004年1月—2013年8月报道胸腺激素类药致少见ADR的文献进行分析。结果:纳入研究文献59篇,病例77例。胸腺激素类药致过敏性休克56例,其中死亡2例;精神抑郁4例;关节痛4例;月经失调3例;室上性心动过速3例;急性脱髓鞘性脑病2例;腓神经炎1例;脓疱疹1例;咯血1例;哮喘1例等少见ADR。结论:胸腺激素类药致少见ADR的原因可能与用药人的体质、给药途径、用药剂量、用药品种及超说明书用药有关。

关键词 胸腺激素;药品不良反应;安全用药;分析

Analysis of Thymic Hormones-caused Rare ADR

LIU Cong-hai, PENG Shao-xian, ZHAO Chun-mei, LU Xia, WANG Yi(Dazhou Municipal Central Hospital, Sichuan Dazhou 635000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regularity of thymic hormone-caused rare ADR, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: Thymosin, thymosin α_1 , thymopentin, thymosin injection, injection of thymosin as the theme/keyword report during Jan. 2004—Aug. 2013 thymic hormone drugs cause rare ADR literature analysis. RESULTS: 59 research literatures were included, involving 77 cases. There were 56 cases of thymic hormone-induced anaphylactic shock, including 2 cases of death, 4 cases of mental depression, 4 cases of joint pain, 3 cases of menstrual disorders, 3 cases of supraventricular tachycardia, 2 cases of acute demyelinating encephalopathy, a case of philippians neuritis, a case of impetigo, a case of hemoptysis, a case of asthma, etc. CONCLUSIONS: Thymic hormone-caused rare ADR may be related to patient's constitution, route of administration, dosage, drug varieties and off-label drug use.

KEYWORDS Thymus hormones; ADR; Safety of drug use; Analysis

胸腺激素类免疫调节剂包括胸腺肽、胸腺五肽、胸腺肽 α_1 等,它们具有调节T淋巴细胞发育、分化和成熟的作用,同时能修复受损的T淋巴细胞,在人体免疫系统中发挥着重要作用。胸腺肽是动物胸腺提取物,含有各种胸腺激素,而胸腺五肽和胸腺肽 α_1 是人体胸腺激素中重要的活性组分,由人工合成,有效成分确切,作用机制清楚。为了掌握胸腺激素类药致少见药品不良反应(ADR)情况,笔者通过检索相关文献并分析。

1 资料与方法

2名临床药师以胸腺肽、胸腺肽 α_1 、胸腺五肽、胸腺肽注射液、注射用胸腺肽等为主题/关键词,对《中国期刊全文数据库》和万方数据库进行检索(2004年1月—2013年8月)。查阅原始资料,剔除同一病例不同期刊重复报道、报道过于简单及综述性文献的病例后,共获得59篇报道,共计77例。应用流行病学和文献计量学方法对患者的性别、年龄、用法用量、给药方法、ADR临床表现、ADR处理及结果进行统计分析。

1.1 性别与年龄分布

77例中,男性41例(53.25%),女性36例(46.75%)。年龄最小者8个月,年龄最大者77岁;<20岁3例(3.90%),21~60岁55例(71.43%),60岁以上的共19例(24.68%)。

1.2 原患疾病及过敏史

增强机体免疫力17例,恶性肿瘤14例,乙型肝炎12例,呼吸系统疾病11例,皮肤疾病4例,结核性胸膜炎3例,肝硬化3

例,风湿性关节炎3例,带状疱疹2例,泌尿系统感染2例,甲亢2例,骨髓异常增生1例,再生障碍性贫血1例,结核性胸膜炎1例,慢性外阴营养不良1例。

77例患者无药物过敏史47例(61.04%),有药物过敏史11例(14.29%),19例(24.68%)不详。

1.3 给药途径

77例患者中有8例提到做过皮试。通过静脉滴注给药46例,占59.74%;肌肉注射给药24例,占31.17%;皮下注射给药6例,占7.79%;局部封闭用药1例,占1.30%。

1.4 给药剂量

静脉滴注病例中,用药最大剂量为200 mg,最小剂量为16 mg;肌肉注射病例中,用药最大剂量为50 mg,最小剂量为6 mg;皮下注射病例中,给药剂量每次5~20 mg,每周2次;局部封闭用药病例,5 mg。用5%葡萄糖注射液配制有23例,用0.9%氯化钠注射液配制有53例,用10%葡萄糖注射液配制有1例。

2 结果

2.1 ADR种类分布情况

胸腺激素类药少见ADR发生。引发ADR者以胸腺肽为主,其次为胸腺肽 α_1 和胸腺五肽,见表1。

2.2 ADR发生时间

2.2.1 过敏性休克发生时间。ADR发生时间分布广,最短出现过敏休克症状的<1 min,最长的患者接受皮下注射15周(第29次)后出现ADR,见表2。

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0818-2655106。E-mail:lchzxcjh@126.com

表1 胸腺激素类药致少见ADR品种分布情况

Tab 1 Distribution of the types of thymic hormone causing ADR

药品种类	例数	比例, %
胸腺肽	71	92.21
胸腺肽 α_1	5(休克1例)	6.49
胸腺五肽	1	1.30
合计	77	100

表2 胸腺激素类药致过敏性休克发生时间分布情况

Tab 2 Distribution of occurrence time of thymic hormone-caused anaphylactic shock

时间, min	例数	构成比, %
<1	3	5.36
1~5	37	66.07
6~30	15	26.79
>30	1	1.79
合计	56	100

2.2.2 其他少见ADR发生时间。胸腺激素类药其他少见ADR发生时间一般比较迟缓,大多数发生在2d~2个月左右,见表3。

表3 胸腺激素类药致其他少见ADR发生时间分布情况

Tab 3 Distribution of occurrence time of thymic hormone-caused rare ADR

ADR 种类	药品名称	用法用量	发生时间
精神抑郁	胸腺肽	肌肉注射/静脉滴注	2~21 d
室上性心动过速	胸腺肽	静脉滴注	用药10 ml
月经失调	胸腺肽 α_1	肌肉注射	当月经提前或推迟
急性脱髓鞘性脑病	胸腺肽	肌肉注射	10~21 d
致关节痛和腓神经炎	胸腺肽	肌肉注射	2~3 d
哮喘	胸腺肽	静脉滴注	20 ml
脓疱疹	胸腺肽	封闭	4周
咯血	胸腺五肽	肌肉注射	用药2 d

2.3 ADR类型及临床表现

77例ADR中,以变态反应、神经系统等较多,见表4。

表4 胸腺激素类药致少见ADR的类型及主要临床分布

Tab 4 Types and distribution of thymic hormone-caused rare ADR

累及器官或系统	例数	构成比, %	主要临床表现
变态反应			
过敏性休克 ^[1-3]	56	72.73	头晕、心慌、胸闷、气急、咽部异物感、血压骤降
支气管哮喘 ^[4]	1	1.30	气喘、呼吸困难、双肺布满哮鸣音
神经系统			
急性脱髓鞘性脑病 ^[5]	2	2.60	睡眠增多、语无伦次
精神抑郁及性格改变 ^[6-9]	4	5.19	情绪低沉、抑郁寡欢、焦虑不安、失眠
心血管系统			
室上性心动过速 ^[10-11]	3	3.90	胸闷、气促、呼吸困难
内分泌系统			
月经失调 ^[12-13]	3	3.90	经期提前或推迟
消化系统	1	1.30	
咯血 ^[14]	1	1.30	咯鲜血
其他			
致关节痛和腓神经炎 ^[15-16]	5	6.49	全身关节肌肉痛、下肢疼痛明显并伴有麻木感
脓疱疹 ^[17]	1	1.30	散在分布、略高出皮肤的类圆形红色斑块
合计	77	100	

3 讨论

3.1 胸腺激素类药致少见ADR发生的可能原因

3.1.1 胸腺激素类药致少见ADR与用药人体质的关系。本文统计,胸腺激素类药致少见ADR与人体质无明显关系,其中17例(22.08%)是健康人群为提高免疫力预防疾病而用药。经

检验,年龄和性别差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.1.2 胸腺激素类药致少见ADR与用法用量的关系。胸腺激素类药致少见ADR的发生,通过静脉滴注给药46例,占59.74%;肌肉注射给药24例,占31.17%。静脉滴注发生率远高于肌肉注射,这可能和所纳入研究病例住院患者多有关。

3.1.3 胸腺激素类药致少见ADR与超说明书用药的关系。苏永珍等^[17]报道1例女性因外阴瘙痒采用胸腺肽注射液20 mg加利多卡因注射液5 mg,细针局部封闭导致过敏反应,在胸腺肽注射液的说明书无此用法。张赞玲等^[18]报道1例男性因肝癌采用注射用胸腺肽与复方苦参配伍静脉滴注致过敏性休克死亡。说明书中明确说明18岁以下慎用,但仍有3例患儿使用导致ADR发生。

3.1.4 胸腺激素类药致少见ADR与胸腺激素类药品品种的关系。胸腺肽是动物胸腺提取物,含有各种胸腺激素,而胸腺五肽和胸腺肽 α_1 是人体胸腺激素中重要的活性组分,由人工合成,有效成分确切,作用机制清楚。故胸腺肽致少见ADR高于胸腺五肽和胸腺肽 α_1 。

3.2 胸腺激素类药致少见ADR的特点

胸腺激素类药致少见的过敏性休克,具有发生快、症状严重的特点,大多为多系统损害,典型症状为胸闷、胸痛、气促、呼吸困难、大汗淋漓、头痛、头晕、烦躁不安等。

其他少见ADR发生时间较慢,在2d~2个月左右,主要为关节痛、月经失调、室上性心动过速、哮喘、急性脱髓鞘性脑病、精神抑郁、咯血及脓疱疹等ADR。症状轻者只需停药,较重者对症处理,可慢慢好转。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局.药品不良反应信息通报(第41期)关注胸腺肽注射剂的严重过敏反应[EB/OL].(2011-10-25)[2013-10-13].<http://www.sda.gov.cn>.
- [2] 陆茵萍.胸腺肽静脉滴注致过敏性休克2例[J].临床合理用药,2012,5(3B):24.
- [3] 李燕思,司梁宏.注射用胸腺肽致严重过敏反应1例[J].药学与临床研究,2013,21(3):293
- [4] 姚德厚,周雪勤.小牛胸腺肽诱发中、重症支气管哮喘各1例报道[J].西南军医,2006,8(2):92.
- [5] 朱光竹.注射用胸腺肽致过敏性哮喘4例[J].中原医刊,2007,34(23):88.
- [6] 李坚,谢汝萍,肖卫忠,等.胸腺肽致中枢神经系统脱髓鞘病2例[J].药物不良反应杂志,2004,6(6):406.
- [7] 李坚,肖卫忠,赵淑清,等.注射胸腺肽后发生急性脱髓鞘性脑病1例[J].中国新药杂志,2003,12(11):959.
- [8] 欧桂香.胸腺肽注射致性格改变1例报告[J].中国医药导报,2009,6(14):125.
- [9] 李晓辉,吴晓鹭.胸腺肽致精神抑郁2例报告[J].中国临床药理学杂志,2001,4(1):50.
- [10] 奚雪梅,周宝鑫.胸腺肽致室上性心动过速1例[J].保健医学研究与实践,2009,6(3):96.
- [11] 窦武宇.注射用胸腺肽引起心律失常1例[J].西北药学杂志,1998,13(3):108.
- [12] 孙凤霞.胸腺素 α_1 引起月经失调[J].药物不良反应杂志,2003,5(3):191.
- [13] 郝春蕾.胸腺肽注射液引起月经失调2例[J].药物不良反应杂志,2004,6(5):346.
- [14] 裴志勇,曹丹阳.胸腺肽类制剂致咯血1例[J].中国综合

抗菌药物致白细胞减少164例分析

李敏*,王红新#,徐晓丹,吴婷婷,苏阳美,张璇(中国人民解放军总医院血液科,北京 100853)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0918-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.20

摘要 目的:了解常用抗菌药物致白细胞(WBC)减少发生的特点,为临床安全、合理用药提供参考。方法:采用计算机和手动检索1994—2013年在中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方等数据库及百度、谷歌中报道抗菌药物致WBC减少的个案报道,将所得病例按患者年龄、性别、给药途径、原患疾病、发生时间、表现、转归进行归纳分析。结果:共纳入136篇合格文献,164例病例,其中男性70例,女性94例;19~50岁患者发生率最高,占64.02%;以静脉给药最多,占86.59%;出现最短时间为2 d,最长为50 d,其中在1~6 d内占71.95%;共涉及12类33种药品,其中氟喹诺酮类和硝基咪唑类最多,分别占19.51%和15.85%;致WBC减少的前5位的药物分别为左氧氟沙星、万古霉素、阿奇霉素、奥硝唑、阿米卡星;WBC减少值主要在 $(2\sim 4)\times 10^9 L^{-1}$ 间,占68.29%;所有病例经停药或给予升WBC等对症治疗后WBC均恢复至正常值,无死亡报道。结论:临床应重视抗菌药物致WBC减少的监测和报告工作,减少其的发生。

关键词 抗菌药物;白细胞减少;药品不良反应

Analysis of 164 Cases of Antibiotics-induced Leukopenia

LI Min, WANG Hong-xin, XU Xiao-dan, WU Ting-ting, SU Yang-mei, ZHANG Xuan (Dept. of Hematology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the characteristics of antibiotics-induced leukopenia, and to provide reference for the safety and rationality of drug use. **METHODS:** Retrieved from CNKI, VIP and Wanfang database, Google and Baidu reports by computer and hand, reports of antibiotics-induced leukopenia were summarized and analyzed in respects of patient's age, gender, route of administration, primary disease, occurrence time of ADR, clinical manifestations and outcomes. **RESULTS:** A total of 136 eligible literatures were involved, including 164 cases, 70 male and 94 female; 19-50 years old patients occupied the highest proportion, accounting for 64.02%; most cases were caused by intravenous administration, accounting for 86.59%; the shortest occurrence time of ADR was 2 d, while the longest was 50 d, among which 71.95% occurred within 1-6 d; a total of 12 categories and 33 kinds of drugs were used, most of which were fluoroquinolones and nitroimidazole, accounting for 19.51% and 15.85%; top 5 drugs were levofloxacin, vancomycin, ornidazole, amikacin and azithromycin; the decrease of WBC ranged $(2-4)\times 10^9 L^{-1}$, accounting for 68.29%; after stopping taking medicine or symptomatic treatment, WBC recovered to normal and there was no reports of deaths. **CONCLUSIONS:** Great importance should be attached to ADR monitoring and reporting about antibiotics-induced leukopenia, to provide reference for rational drug use in the clinic and reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS Antibiotics; Leukopenia; ADR

药品不良反应(ADR)是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应^[1]。外周血白细胞计数(WBC)是实验室常规检测项目,也是临床最常用来诊断和判断感染的基本指标^[2],成人WBC正常值为 $(4.00\sim 10.00)\times 10^9 L^{-1}$,低于 $4.00\times 10^9 L^{-1}$ 为WBC减少。感染是引发WBC升高的主要病因之一,抗菌药物是治疗或预防感染的主要药物,用药目的是控制WBC在正常值范围之内,但临床中经常遇到抗菌药物致原来升高或正常的WBC值低于正常值的情况发生,给临床医师带来困惑和判断障碍。本文对抗菌药物致WBC减少ADR的文献资料进行统计分析,以为临床用药提供参考。

1 资料与方法

采用计算机检索1994—2013年在中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方等数据库及手动检索百度、谷歌中报道抗菌药物致WBC减少的个案报道,语种为汉语,所有个案报道根据我国ADR因果关系评价标准均为肯定或很可能,抗菌药物用法用量、溶媒、给药途径等均符合药品说明书的要求。排除:(1)非个案报道;(2)报道资料不全;(3)重复报道;(4)药物用法用量、溶媒、给药途径等其中一项符合药物说明书的要求。

经检索共筛选出符合标准的文献资料共136篇,包括164例病例,其中感染治疗性用药78例,围手术期预防性用药86

临床,2007,23(4):234
[15] 刘恩生.胸腺肽注射剂致关节痛和腓神经炎[J].药物不良反应杂志,2004,6(5):345.

* 护师。研究方向:血液科护理。电话:010-55499453。E-mail: train.singal@163.com

通信作者:主管护师。研究方向:血液科护理。电话:010-55499453

[16] 张玉萍,谢平,张玉秋,等.19例胸腺肽不良反应报告分析[J].药物不良反应杂志,2004,6(1):52.

[17] 苏永珍,凌云.胸腺肽注射剂引起脓疱疹[J].药物不良反应杂志,2005,7(4):311.

[18] 张赞玲,林志强.注射用胸腺肽与复方苦参配伍静脉滴注致过敏性休克死亡1例[J].中南药学,2009,7(9):715.

(收稿日期:2013-10-31 修回日期:2014-01-10)