

使用紫杉醇注射液致过敏反应危险因素分析

蔡红*,王怡鑫,程凯(四川省肿瘤医院,成都 610041)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-3012-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.12

摘要 目的:探讨化疗药物紫杉醇注射液致过敏反应的相关危险因素,为有效预防过敏反应的发生提供参考。方法:回顾性分析2012年我院输注紫杉醇注射液致过敏反应的62份临床病历,并随机抽取输注紫杉醇注射液未发生过敏反应的102份病历作为对照,对紫杉醇注射液致过敏反应的可能危险因素进行单因素分析及多因素非条件Logistic回归分析。结果:单因素分析结果显示,药物配制浓度、药物过敏史、滴速和预处理方法几个因素未发生与发生过敏反应组间的差异有统计学意义($P<0.05$);多因素非条件Logistic回归分析结果显示,上述4个因素均为紫杉醇注射液致过敏反应的危险因素。结论:使用紫杉醇注射液过程中,应当对其致过敏反应的药物配制浓度、药物过敏史、滴速和预处理方法几个危险因素给予关注和干预,以有效预防过敏反应发生。

关键词 紫杉醇注射液;过敏反应;危险因素;分析

Analysis of Risk Factors of Paclitaxel Injection-induced Allergic Reactions

CAI Hong, WANG Yi-xin, CHENG Kai (Sichuan Tumor Hospital, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate related risk factors of Paclitaxel injection-induced allergic reaction, and to provide reference for the prevention of the reaction. METHODS: 62 clinical medical records of Paclitaxel injection-induced allergic reaction were analyzed retrospectively in our hospital in 2012; 102 medical records without Paclitaxel injection-induced allergic reaction were included as control; the single factor analysis and multivariate logistic regression analysis were conducted for the potential risk factors of Paclitaxel injection-induced allergic reaction. RESULTS: Results of single factor analysis showed that there was statistical significance in the concentration of the preparation, history of drug allergy, dropping speed and pretreatment methods between allergic reaction group and without allergic reaction group ($P<0.05$); multivariate regression analysis showed that 4 above factors were risk factor to Paclitaxel injection-induced allergic reaction. CONCLUSIONS: During the application of Paclitaxel injection, great importance should be attached to and intervention should be carried out for the risk factors, including the concentration of preparation, history of drug allergy, pretreatment methods and dropping speed, so as to prevent allergic reactions effectively.

KEYWORDS Paclitaxel injection; Allergic reactions; Risk factor; Analysis

妊娠中期、临产前ALT水平比较,差异均无统计学意义。两组妊娠期妇女妊娠中期、临产前HBV-DNA水平均显著低于同组妊娠前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。观察组新生儿HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb阳性者数均显著低于对照组,两组比较差异均有统计学意义。两组妊娠期妇女治疗期间均未见明显不良反应发生。

综上所述,拉米夫定联合HBIG阻断HBV母婴传播较单用HBIG疗效更显著,且安全性较好。但是,由于本研究纳入观察的样本量较小、时间较短,此结论以及对新生儿有无长期影响等,均有待大样本、多中心、长时期研究进一步验证和观察。

参考文献

- [1] 宋婷婷,单芙蓉,程锦泉,等.乙肝疫苗和免疫球蛋白阻断乙肝母婴传播效果研究[J].中华疾病控制杂志,2011,15(6):497.
- [2] 闫永平,徐德忠,王文亮,等.胎盘乙型肝炎病毒感染与宫内传播的关系[J].中华妇产科杂志,1999,34(7):392.
- [3] Long M, Jia W, Li S, et al. A single-center, prospective and randomized controlled study: Can the prophylactic

use of lamivudine prevent hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive breast cancer patients during chemotherapy?[J]. *Breast Cancer Res and Treat*, 2011, 127(3):705.

- [4] 曾艳梅,陈蓉,娄国强,等.拉米夫定阻断乙肝病毒宫内感染停药策略探讨[J].医学研究杂志,2013,42(2):87.
- [5] 周影,赵勇,包淑平,等.乙肝免疫球蛋白阻断高乙肝病毒载量孕妇母婴传播研究[J].辽宁医学院学报,2013,34(3):19.
- [6] 郭永泽,李淑霞,葛素兰,等.拉米夫定阻断HBsAg、HBeAg双阳性孕妇母婴传播的临床研究[J].临床合理用药杂志,2008,1(1):8.
- [7] 曾宪凤,罗小金.孕晚期使用乙肝免疫球蛋白对阻断乙肝病毒母婴传播的效果研究[J].华夏医学,2013,26(1):98.
- [8] 叶程军,汪鑫,张福生.乙肝免疫球蛋白联合拉米夫定治疗乙肝病毒携带者48例临床观察[J].中国现代医生,2010,48(35):176.
- [9] 李春明,谭友文,朴学军,等.HBeAg阳性B、C基因型乙肝妊娠期妇女使用拉米夫定治疗的病毒抑制效应对比分析[J].复旦学报:医学版,2007,34(3):418.

(收稿日期:2014-03-22 修回日期:2014-07-13)

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:028-85420338。E-mail:caihongyl@163.com

紫杉醇是一种油水难溶的药物,其注射液溶媒为聚氧乙 烯蓖麻油,是一种性能非常优良的非离子表面活性剂,具有良 好的增溶能力和乳化能力,能解决大多数难溶性药物的低溶 解度问题。但是,患者静脉注射含聚氧乙 烯蓖麻油的制剂后 却易出现诸多不良反应,包括过敏反应、中毒性肾损害、神经 毒性、心脏血管毒性等,其中最典型的例子就是紫杉醇注射 液^[1]。美国的一项研究发现,在1997年至2007年间,共有287 例过敏反应病例提交给了美国食品与药品管理局(FDA)不良 反应报告系统,其中有109例患者(占38%)的死亡都是由于使用 了以聚氧乙 烯蓖麻油为溶媒的紫杉醇注射液^[2]。使用以聚 氧乙 烯蓖麻油为溶媒的紫杉醇注射液致过敏反应与多种因素 有关,包括使肥大细胞去颗粒、释放组织胺或激活补体等^[3-4]。 本研究中,笔者通过对我院使用紫杉醇注射液致过敏反应的 病历进行回顾性分析,期望找出其中的相关危险因素,以为指 导临床用药、有效预防过敏反应的发生提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2012年1—12月我院输注紫杉醇注射液致过敏反应 的所有病历共62份,并随机抽取输注紫杉醇注射液未发生过 敏反应的102份病历作为对照。

1.2 调查方法

采用回顾性分析方法,翻阅患者病历资料,统计性别、年 龄、药物过敏史、原患疾病、药物配制浓度、滴速、预处理方法 等方面信息^[5-6]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计分析。计量资 料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。以是否发生过敏反应为 因变量,以“1.2”项涉及的各个因素为自变量进行单因素分 析。对单因素分析中未发生与发生过敏反应组间差异有统计 学意义($P < 0.05$)的因素进行多因素非条件Logistic回归分析^[7]。

2 结果

2.1 病例一般情况

共调查病例164例,其中发生过敏反应例62例(占 38.27%),未发生102例(占61.73%)。患者平均年龄为 (55.09 ± 10.33岁),其中女性83例(占50.6%),男性81例(占 49.39%);原患疾病方面,肺癌20例(占12.20%),头颈鼻咽癌 39例(占23.78%),宫颈癌53例(占32.32%),乳腺癌24例(占 14.63%),其他癌症28例(占17.07%);68例采用葡萄糖注射液 作为溶媒(占41.46%),96例采用氯化钠注射液作为溶媒 (占58.54%);有药物过敏史者20例(占12.19%),无药物过 敏史者144例(占77.81%);滴速21~30滴/min者58例(占 35.36%),滴速10~20滴/min者106例(占64.64%);平均药物 配制浓度为(0.69 ± 0.20)mg/ml。

2.2 单因素分析结果

将数据分为发生过敏反应组和未发生过敏反应组,对可 能危险因素中的两组数值变量年龄和药物配制浓度进行 t 检 验;对其他逻辑变量进行 χ^2 检验。 t 检验结果显示,药物配制浓 度未发生与发生过敏反应组间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。 χ^2 检验结果显示,药物过敏史、滴注速度、预处理方法 未发生与发生过敏反应组间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。 其余各变量未发生与发生过敏反应组间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。单因素分析结果详见表1、表2。

表1 紫杉醇注射液致过敏反应的可能危险因素的 单因素分析结果(计量资料, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Single factor analysis for the potential risk factors of Paclitaxel injection-induced allergic reaction (measurement data, $\bar{x} \pm s$)

因素	组别	例数	平均值	t	P
年龄,岁	未发生	102	54.11 ± 11.93	1.974 8	0.139 9
	发生	62	56.59 ± 9.79		
药物配制浓度,mg/ml	未发生	102	0.64 ± 0.22	1.934 7	0.000 0
	发生	62	0.78 ± 0.13		

表2 紫杉醇注射液致过敏反应的可能危险因素的 单因素分析结果(计数资料)

Tab 2 Single factor analysis for the potential risk factors of Paclitaxel injection-induced allergic reaction (enumeration data)

因素	组别	未发生,例	发生,例	χ^2	P
性别	男	52	29	0.272 9	0.601 3
	女	50	33		
原患疾病(0:肺癌,1:头颈鼻咽癌,2:宫颈癌,3:乳腺癌,4:其他癌症)	0~4	11, 27, 33, 14, 17	9, 12, 20, 10, 11	1.619 2	0.805 3
溶媒	氯化钠注射液	42	26	0.009 2	0.923 8
	葡萄糖注射液	60	36		
药物过敏史	有	2	18	26.391 7	0.000 0
	无	100	44		
滴速	10~20滴/min	84	22	37.057 3	0.000 0
	21~30滴/min	18	40		
预处理方法(0:不规范,1:较规范,2:严格按照说明书)	0~2	24, 59, 19	32, 24, 6	13.722 1	0.011

2.3 多因素分析结果

以单因素分析所得的结果为基础,以药物配制浓度、药物 过敏史、滴速、预处理方法为自变量进行多因素非条件Logistic 回归分析,因素及赋值情况见表3;多因素分析结果见表4。

表3 因素及赋值情况

Tab 3 Factors and assignment

因素	变量	赋值说明
发生过敏	Y	0:否,1:是
药物配制浓度,mg/ml	X_1	直接纳入
药物过敏史	X_2	0:否,1:是
滴速	X_3	0:10~20滴/min,1:21~30滴/min
预处理方法	X_4	0:不规范,1:较规范,2:严格按照说明书

表4 紫杉醇注射液致过敏反应的可能危险因素的 多因素分析结果

Tab 4 Multivariate analysis for the potential risk factors of Paclitaxel injection-induced allergic reaction

因素	变量 系数	标准 误差	统计量	自由度	P	相对 风险	相对风险的95%可信区间	
							下限	上限
药物过敏史	2.292	0.896	6.543	1	.011	9.895	1.709	57.298
滴速	1.885	0.450	17.552	1	.000	6.589	2.727	15.917
药物配制浓度	5.069	1.303	15.126	1	.000	159.011	12.360	2 045.605
预处理方法	-0.712	0.321	4.915	1	.027	.491	.261	.921
常量	-4.539	1.052	18.619	1	.000	.011		

3 讨论

紫杉醇注射液致过敏反应可能危险因素的 单因素分析 中,未发生过敏反应组平均年龄为(54.11 ± 11.93)岁,发生过

过敏反应平均年龄为(56.59±9.79)岁, *t*检验结果表明组间差异无统计学意义,可见年龄对是否发生过敏反应影响不大。但是,由于我院为肿瘤专科医院,大多数肿瘤患者都集中在45~60岁,因此年龄是否会对过敏反应的发生有一定影响,还需观察更多的患者。性别方面,未发生与发生过敏反应组男女比例类似,故性别对过敏反应的发生影响不大。原患疾病方面,宫颈癌患者较多,其次为头颈鼻咽癌,第三为乳腺癌,这与这些病种使用TP方案(紫杉醇+铂类)较多有关,但未发生与发生过敏反应组各类癌症的总体分布情况接近。溶媒选择方面,选用葡萄糖注射液略多于选择氯化钠注射液,但未发生与发生过敏反应组溶媒的总体使用情况接近。

药物配制浓度方面,大多数TP方案的紫杉醇注射液常用量为180~210 mg,个别用量达240 mg,且大多数使用250 ml氯化钠注射液或葡萄糖注射液配制,因此其质量浓度多数为0.72 mg/ml或0.84 mg/ml,而其说明书的推荐质量浓度为0.3~0.96 mg/ml。单因素分析结果表明,发生过敏反应组的平均药物配制浓度显著高于未发生过敏反应组,说明较高的药物配制浓度可能更容易导致过敏反应发生,属于可能危险因素之一。药物过敏史方面,有药物过敏史的20例患者发生过敏反应共18例,占90.00%,发生率远远高于无药物过敏史的患者,说明有药物过敏史可能是紫杉醇注射液致过敏反应的危险因素之一。滴速方面,单因素分析结果表明,滴速较快组过敏反应发生率显著高于滴速较慢组,说明滴速也是紫杉醇注射液致过敏反应的可能危险因素之一。提示在临床上,护士需特别注意该药不可滴注过快,其说明书推荐的滴速为30~60滴/min,护士可根据配制的液体量,在推荐的时间范围内适当减慢滴速,可能会避免一些过敏反应的发生。预处理方法方面,单因素分析结果表明,预处理方法规范程度越高,过敏反应发生率越低,各组过敏反应发生率差异有统计学意义,说明预处理方法同样是紫杉醇注射液致过敏反应的可能危险因素之一。事实上,紫杉醇注射液的说明书详细说明了预处理的流程和方法,而在临床上,由于各种原因,部分医师和护士并没有很好地执行说明书上的预处理流程,由此导致过敏反应的发生。

对上述4个单因素分析筛选出的可能危险因素的多因素非条件Logistic回归分析结果表明,它们均对过敏反应的发生有显著影响。由表3可知,有药物过敏史的患者发生过敏反应的风险是没有药物过敏史患者的9.895倍;采用较快滴速时发

生过敏反应的风险是采用较慢滴速的6.589倍;高浓度紫杉醇注射液发生过敏反应的风险是低浓度紫杉醇注射液的159.011倍;预处理方法对过敏反应发生的影响较小,但仍然有统计学意义,规范预处理方法发生过敏反应的风险是不规范预处理方法的49.1%。可见,要减少紫杉醇注射液临床使用中过敏反应的发生,须特别重视紫杉醇注射液的配制浓度、滴注速度和患者药物过敏史,并严格按照说明书进行预处理。

此外,当紫杉醇注射液过敏反应发生后,应积极应对处理。紫杉醇注射液致过敏反应多数为I型变态反应,轻度过敏反应常见的症状为皮肤潮红、荨麻疹,严重过敏反应表现为呼吸困难、低血压、休克,甚至出现血管神经性水肿等^[8]。在我院关于紫杉醇注射液的过敏反应报告中,几乎所有的过敏反应都发生在用药最初的20 min内。因此,在用药的最初20 min内护士应在患者身边监护,密切观察患者的体温、脉搏、呼吸、血压变化,一旦发生异常,可及时应用药物对症支持治疗,以保障患者用药安全。

参考文献

- [1] 郑策,梅丹,王兰,等.关注制剂中辅料的不良反应[J].中国药学杂志,2005,40(9):644.
- [2] 王华锋.要重视聚氧乙烯蓖麻油引发的不良反应[EB/OL].(2009-10-15)[2014-01-20].http://www.yybnet.com/site1/zgyyb/html/2009-10/15/content_28308.htm.
- [3] Pfoch L, Mahler V, Sticherling M. Drug-eluting coronary stents: hypersensitivity reactions to paclitaxel. A case report[J]. *Dermatology*, 2009,218(1):52.
- [4] Zidan J, Hussein O, Abzah A. Oral premedication for the prevention of hypersensitivity reactions to paclitaxel[J]. *Med Oncol*, 2008,25(3):274.
- [5] 谭玉芬.36例患者紫杉醇过敏反应原因分析及对策[J].检验医学与临床,2011,8(16):2019.
- [6] 刘朝晖,曾聪彦.79例紫杉醇注射液致过敏反应文献分析[J].中国药物应用与监测,2010,7(2):100.
- [7] 郑大梅,陈欧.妇科术后切口感染危险因素 logistic 回归分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(5):1071.
- [8] 陈翠霞.紫杉醇过敏反应的临床观察与对策[J].中医临床研究,2010,2(13):43.

(收稿日期:2014-01-23 修回日期:2014-07-09)

国家卫生和计划生育委员会副主任陈啸宏一行赴广西调研

本刊讯 2014年7月9—11日,国家卫生和计划生育委员会副主任陈啸宏一行赴广西进行“公立医院价格监测与成本核算重点课题”调研,了解公立医院医药价格改革情况、贯彻落实2012年版《全国医疗服务价格项目规范》情况以及全国医疗服务价格和成本监测工作推进情况。调研采取座谈会、现场考察等方式进行。调研组听取了自治区卫生计生委主任、党组书记李国坚关于广西医药价格改革情况的汇报,与区卫生计生委、发改委、物价局、财政厅、人社厅等部门负责人座谈,自治区副主席李康参加了座谈会。调研组还分别与南宁市、武鸣县卫生计生委、物价、财政等相关部门负责人以及广西医科大学第一附属医院、自治区人民医院、广西中医药大学

第一附属医院、自治区妇幼保健院、南宁市第一人民医院、武鸣县人民医院等负责人以及医务人员进行了座谈,并深入武鸣县婚育服务中心、武鸣县府城镇卫生院开展实地调研。

陈啸宏充分肯定了区卫生计生委在自治区党委、政府领导下,在积极推进公立医院医药价格改革,认真贯彻落实2012年版《全国医疗服务价格项目规范》、稳步推进医疗服务价格和成本监测工作、推进医药卫生体制改革等方面取得的成绩;鼓励广大医务人员主动投身改革,结合实际提出完善政策措施的意见建议;要求各级卫生计生委继续做好医药价格改革和成本监测工作,深入推进公立医院改革。