

乙肝疫苗接种致不良反应445例文献分析

沈洁*(南京市第二医院药剂科,南京 210003)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0651-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.26

摘要 目的:探讨乙肝疫苗接种致不良反应(ADR)发生的特点及一般规律,以引起计划免疫工作者及临床医务工作者的重视并加以相关防范,减少死亡或误诊的发生。方法:检索中国知网1979—2014年公开报道的有关乙肝疫苗接种致ADR的个案病例,并进行分类统计、分析。结果:共检索到185篇符合标准的文献,合计445例。在本次统计的病例中,ADR发生于0~1岁的婴幼儿的比例较高,达到31.36%;ADR多发生于用药1h内;血源性乙肝疫苗以过敏反应为主,达31.15%;重组乙肝疫苗多为接种反应,占34.52%,过敏反应仅占7.47%。结论:乙肝疫苗接种致ADR的发生原因较多,临床应加以重视,接种时和接种后都应密切监测,以减少ADR的发生并利于及时抢救。

关键词 乙肝疫苗;不良反应;文献分析

445 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Hepatitis B Vaccine: Literature Analysis

SHEN Jie(Dept. of Pharmacy, Nanjing Second Hospital, Nanjing 210003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the general characteristics and regularity of adverse drug reactions (ADRs) induced by hepatitis B vaccine, and to provide reference for the study of hepatitis B vaccine-induced ADR. METHODS: ADR cases induced by hepatitis B vaccine reported in CNKI from 1979 to 2014 were retrieved and analyzed statistically. RESULTS: 185 standard literatures were retrieved, involving a total of 445 cases. In these statistical cases, 31.36% ADR occurred in 0-1 years old children, with high proportion; most ADR occurred within 1 h after medication. Plasma derived hepatitis B vaccine mainly induced allergic reactions, up to 31.15%; recombinant hepatitis B vaccine mainly induced the reaction of vaccination, accounting for 34.52%; 7.47% were allergic reaction. CONCLUSIONS: ADRs induced by hepatitis B vaccine might be resulted from many factors, which should be given fully attention in the clinic. ADRs monitoring should be strengthened during and after vaccination in order to reduce the occurrence of ADR and rescue timely.

KEYWORDS Hepatitis B vaccine; ADR; Literature analysis

乙型肝炎(以下简称“乙肝”)是由乙肝病毒引起的,以肝脏炎性病变为主,并可引起多器官损害的一种传染病。目前,慢性乙肝及其并发症缺乏满意的治疗效果,采用乙肝疫苗是预防和控制乙肝最经济、最有效的手段,同时降低了肝癌的发生率^[1]。但是随着计划免疫的实施^[2],由于接种乙肝疫苗人群的扩大、疫苗质量和接种者个体因素等多方面原因,导致疫苗接种引起的不良反应(ADR)逐渐增多,特别是近年来乙肝疫苗致死事件的发生,引起了各界广泛关注。因此,本文拟对1979年以来国内文献报道的乙肝疫苗致ADR进行统计、分析,探讨其ADR发生的特点及一般规律,以引起计划免疫工作者及临床医务工作者的重视并加以相关防范,减少死亡或误诊的发生。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“乙肝疫苗”“乙型肝炎疫苗”为关键词,“1979—2014”为年限,在中国知网(CNKI)中检索关于乙肝疫苗接种致ADR的文献报道,并逐篇查找相关期刊发表的个案报道。

1.2 文献纳入标准

凡是在1979年至今的各种中文期刊中公开报道的有关乙肝疫苗接种致ADR的个案病例报道均属纳入范畴,删除对同一病案的重复报道和综合报道,最终采用的个案文献报道185篇,共计445例。

1.3 分析方法

*药师,硕士研究生。研究方向:医院药学。电话:025-83626153。
E-mail:shenjie5821298@126.com

对上述文献采用回顾性研究方法,分别对乙肝疫苗接种致ADR病例所涉及的患者性别、年龄、过敏史、用药情况、ADR发生时间、ADR类型及主要临床表现等进行分类统计与分析。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

445例ADR病例中,有65例未注明性别,故实际统计数据为380例,其中男性193例,占50.79%;女性187例,占49.21%。56例未注明年龄不作统计之外,年龄最小者1d,最大者76岁,具体年龄分布见表1。

表1 乙肝疫苗所致ADR病例的年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's age in hepatitis B vaccine-induced ADR cases

项目	年龄				合计
	<1月	1月~1岁	>1~18岁	>18岁	
例数	51	71	121	146	389
构成比,%	13.11	18.25	31.11	37.53	100

2.2 既往药物过敏史

在445例ADR病例中,只有4例注明有既往药物过敏史,其余均未提及。

2.3 ADR发生的时间分布

在445例ADR病例中,有163例未注明发生时间,故不作统计;对其余282例ADR发生时间进行统计,具体发生时间分布见表2。

2.4 ADR发生类型及主要临床表现

根据乙肝疫苗 ADR 报道,将乙肝疫苗分为血源性乙肝疫苗和重组乙肝疫苗^[3],其中有 42 例 ADR 病例无法确定乙肝疫苗的类型,其余 403 例的按照血源性乙肝疫苗和重组乙肝疫苗进行统计,具体见表 3 和表 4。

表 2 乙肝疫苗致 ADR 发生的时间分布

Tab 2 Distribution of occurrence time of ADR induced by hepatitis B vaccine

项目	ADR 发生时间					合计,例
	<1 h	1~8 h	>8~24 h	>24~7 d	>7 d	
例数	105	38	48	71	20	282
构成比,%	37.23	13.48	17.02	25.18	7.09	100

表 3 血源性乙肝疫苗致 ADR 的发生情况

Tab 3 ADR induced by plasma derived hepatitis B vaccine

发生类型	临床表现	例数	构成比,%
一般反应	接种反应	36	29.51
异常反应	过敏性休克	18	14.75
	过敏反应	38	31.15
	紫癜	6	4.92
	银屑病	5	4.10
	荨麻疹	2	1.64
	支气管哮喘	1	0.82
	颅内高压	1	0.82
	惊厥	1	0.82
	格林-巴利氏综合征	3	2.46
	急性脊髓神经炎	3	2.46
	急性结膜炎	1	0.82
	妊娠流产	4	3.28
	肾脏损害	2	1.64
	肝脏损害	1	0.82
	合计		122

3 讨论

3.1 ADR 与性别及年龄的相关性

由表 1 可知,乙肝疫苗所致 ADR 可发生在任何年龄组,其中 >18 岁的成人、>1~18 岁的青少年和 <1 岁的婴儿各约占 1/3,并未体现出年龄的增长对疫苗的耐受性提高的趋势。但 <1 岁的婴儿占到了 31.36% 的比例,提示在婴儿注射时需严密观察,随时做好急救准备。在统计的案例中,男、女比例各占一半,并未体现出性别差异。

3.2 ADR 发生的时间

统计结果表明,于注射后 1 h 内发生 ADR 的患者占了 37.23%,而在注射 7 d 后发生 ADR 的比例仅占 7.09%,提示在接种疫苗后 1 h 应注意观察患者,如遇不适,可立即进行急救。

3.3 ADR 类型及临床表现

由表 3 可知,血源性乙肝疫苗的 ADR 中过敏反应发生率较高,占了 31.15%;过敏性休克发生率也较高,达到了 14.75%。由表 4 可知,重组乙肝疫苗的 ADR 种类较多,除一般接种反应发生率较高外,其他 ADR 发生率均低于 10%,较常见的 ADR 有死亡、过敏反应、紫癜、癍症、过敏性休克等;但是应看到死亡的发生率达到了 9.25%,因此在目前广泛进行乙肝疫苗的接种时,接种人员应仔细观察和了解患者的情况,以便及时处理。

3.4 特殊病例分析

病例 1:在重组乙肝疫苗的 ADR 中,有偶合维生素 K 缺乏的案例^[4-8],这些案例多发生于婴儿时期,由于人乳中的维生素 K 含量仅为牛乳中的 1/4,且母乳喂养的婴儿肠道内细菌合

表 4 重组乙肝疫苗所致 ADR 的发生情况

Tab 4 ADR induced by recombinant hepatitis B vaccine

发生类型	临床表现	例数	构成比,%
一般反应	接种反应(硬结、水疱、晕针)	97	34.52
异常反应	过敏性休克	13	4.63
	过敏反应(皮疹等)	21	7.47
	紫癜	21	7.47
	银屑病	1	0.36
	荨麻疹	5	1.78
	支气管哮喘	4	1.42
	死亡	26	9.25
	无菌性化脓	11	3.91
	血尿	2	0.71
	血管神经性水肿	1	0.36
	格林-巴利氏综合征	1	0.36
	急性脊髓神经炎	4	1.42
	末梢、周围神经炎	7	2.49
	细胞溶解	1	0.36
	肝脾肿大	1	0.36
	癍症	18	6.41
	皮下脂肪萎缩	1	0.36
	葡萄膜炎	1	0.36
阿瑟反应	2	0.71	
纤维组织细胞瘤	1	0.36	
急性肾小球肾炎	1	0.36	
Kaposi 水痘样疹	1	0.36	
偶合	流行性感冒	22	7.83
	维生素 K 缺乏症	17	6.05
	淋巴瘤	1	0.36
合计		281	100

成维生素 K 较少,因此单纯母乳喂养的婴儿易患维生素 K 缺乏症^[9]。特别是乙肝疫苗第 2 针接种时间是满 1 月龄的婴儿,此时正处于维生素 K 缺乏症的高发期,接种疫苗后容易从针孔往外出血,且流血不止。本病的主要治疗方法是尽快补充维生素 K,轻症患者可以肌肉注射,较重患者可以静脉滴注,严重患者应静脉推注。维生素 K 缺乏症偶合重组乙肝疫苗 ADR 的发生率高达 6.05%,提示医师在为婴儿接种第 2 针乙肝疫苗时应询问儿童饮食和身体状况,同时告知家长如婴儿出现反应及时到接种单位就诊。

病例 2^[10]:1 例 2 岁的患儿,注射乙肝疫苗后次日发热(38℃),双眼红痛、畏光、流泪、视物模糊。进行眼部检查发现,双眼睫状肌充血、房水浑浊、虹膜纹理不清、瞳孔缩小不规则、眼底窥不清。诊断为双眼急性虹膜睫状体炎,给予散瞳,静脉滴注地塞米松、头孢噻肟钠,持续用药 1 周后痊愈。葡萄膜炎是一组累及葡萄膜、视网膜血管及玻璃体的炎性疾病,多见于中青年,其炎症反复发作,常因严重并发症而致盲。葡萄膜炎的病因较复杂,多由自身免疫反应引起,其诊断主要依赖临床表现及病史,稍有疏忽可导致误诊。本病例在临床上罕见,加上患儿年龄小,语言难以沟通,病情容易被忽视,极易误诊为眼部结膜炎。

4 结语

我国于 1992 年将乙型肝炎疫苗预防接种纳入儿童计划免疫管理以来,乙肝疫苗接种率有了较大提高。虽然普遍认为乙肝疫苗的 ADR 很少见,但随着接种率的提高,ADR 的报道越来越多,尤其是过敏性休克难以防范。通过对报道的乙肝疫苗可能致 ADR 的了解,可加强医务人员对乙肝疫苗接种致

双黄连注射剂致27例患者死亡文献分析

熊运珍*, 雷招宝#(丰城市人民医院药剂科, 江西 丰城 331100)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0653-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.27

摘要 目的:为临床安全使用中药注射剂提供参考。方法:以“双黄连”“死亡”“致死”“休克”“过敏反应”“严重”等为检索词进行搭配组合,检索中国知网(CNKI)期刊全文数据库(1979—2013年)、万方医学网(1998—2013年)中双黄连注射剂致死病例报告,下载病例报告原文,并统计与分析双黄连注射剂致死的原因或危险因素。结果:共检索到双黄连注射剂致死病例27例,均为静脉滴注给药,其中22例存在混合或先后联合用药情况,22例患者死于过敏性休克。结论:基层医务人员处置过敏性休克的能力不足、药物混合静脉滴注、联合用药以及药品监管漏洞是致死的重要原因。谨慎选择用药人群、严格掌握用药适应证、单独静脉滴注、加强患者用药后30 min内的不良反应观察、就地规范救治以及严格规范监管是避免双黄连注射剂致死的根本措施。

关键词 双黄连;中药注射剂;死亡;药品不良反应;药品不良事件

Literature Analysis of 27 Death Cases Caused by Shuanghuanglian Injection

XIONG Yun-zhen, LEI Zhao-bao (Dept. of Pharmacy, Fengcheng Municipal People's Hospital, Jiangxi Fengcheng 331100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the related factors of death cases caused by Shuanghuanglian injection and provide reference for safe use of drugs. METHODS: Reports of death caused by Shuanghuanglian injection were retrieved and downloaded from CNKI (1979-2013) and Wanfang Medical Network (1998-2013), and related factors of death were statistically analyzed. RESULTS: There were totally 27 deaths cases caused by Shuanghuanglian injection, and 22 cases died from anaphylactic shock. CONCLUSIONS: The vital causes of death were primary medical staff lack of capacity in the disposal of anaphylactic shock, intravenous infusion of mixed drugs, drug combination and drug regulatory loopholes. The fundamental measures to avoid death caused by Shuanghuanglian injection are as follows: the careful selection of medication group, strict indications control, intravenous infusion alone, ADR monitoring within 30 min after treatment, the standardized rescue and treatment and strict regulation of the drug.

KEYWORDS Shuanghuanglian; TCM injection; Death; ADR; ADE

双黄连注射剂临床应用广泛,其药品不良反应/事件(ADR/ADE)报道较多,有致死亡的报告^[1]。笔者现检索国内数据库收录的关于双黄连注射剂致死的病例报告,旨在为临床安全使用中药注射剂提供参考。

1 资料与方法

ADR的认识,从而严格掌握乙肝疫苗接种的禁忌证,避免ADR的发生或偶合而使接种者的原有疾病加重。

参考文献

- [1] Chang MH, Hadzic D, Rouassant SH, et al. Acute and chronic hepatitis: working group report of the second world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2004, 39: s584.
- [2] 许涤沙, 刘大卫, 李克莉, 等. 全国2005—2009年乙型肝炎疫苗疑似预防接种异常反应监测分析[J]. *中国疫苗和免疫*, 2011, 17(2): 109.
- [3] 苏杨, 刘大卫. 乙型肝炎疫苗预防接种安全性综述[J]. *中国疫苗和免疫*, 2010, 16(1): 76.

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0795-6600073。E-mail: fcs1zb@163.com.

通信作者:主任药师。研究方向:药品不良反应监测、合理用药与科研管理。电话:0795-6600073。E-mail: fcs1zb@163.com.

1.1 资料来源

以“双黄连”“死亡”“致死”“休克”“过敏反应”“严重”等为检索词进行搭配组合,检索中国知网(CNKI)期刊全文数据库(1979—2013年)、万方医学网(1998—2013年)中双黄连注射剂致死病例报告,并下载病例报告原文。

- [4] 李慧梅. 接种乙型肝炎疫苗偶合晚发性维生素K缺乏1例报告[J]. *中国计划免疫*, 2007, 13(6): 589.
- [5] 张振开, 汤杰. 新生儿接种乙肝疫苗后偶合维生素K缺乏病并发颅内出血1例[J]. *应用预防医学*, 2008, 14(2): 79.
- [6] 黄全永. 接种乙肝疫苗偶合晚发性维生素K缺乏症1例报告[J]. *预防医学论坛*, 2010, 16(3): 287.
- [7] 薄祥国, 王维忠, 张廷番. 接种第2针乙肝疫苗后偶合维生素K缺乏症1例报告[J]. *预防医学论坛*, 2011, 17(3): 289.
- [8] 陈必励, 张昌浩. 1例接种乙肝疫苗偶合巨细胞病毒感染及维生素K缺乏病分析[J]. *海峡预防医学杂志*, 2013, 19(6): 96.
- [9] 闫秀娟, 孙莲英, 曾昭长, 等. 4例接种乙肝疫苗偶合维生素K₁缺乏症病例分析[J]. *中国热带医学*, 2008, 8(7): 1 230.
- [10] 王莉莉. 注射乙肝疫苗致双眼葡萄膜炎误诊1例[J]. *广西医学*, 2008, 6(6): 126.

(收稿日期:2014-04-30 修回日期:2014-09-03)

(编辑:李 劲)