

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)

1.2 统计与分析方法

纳入标准:患者性别、年龄、原患疾病、给药途径、用药剂量、联合用药、死亡结论等资料较完整的病例报告。剔除标准:综述文献和重复病例报告。统计纳入病例报告中患者的性别、年龄、原患疾病、药物与食物过敏史、给药途径、用药剂量、联合用药品种、用药与死亡地点、ADR/ADE发生与死亡时间、死亡诊断、死亡前临床症状与体征等。然后对引起死亡的原因或危险因素进行分析。

2 结果^[2-5]

2.1 性别与年龄分布

双黄连注射剂致27例患者死亡的病例中,患者性别与年龄分布见表1。

表1 死亡病例性别与年龄分布

Tab 1 Age and gender distribution of death case

年龄,岁	男性,例	女性,例	不详,例	合计,例	构成比,%
<10	4	2	0	6	22.22
11~17	2	0	0	2	7.41
18~60	5	8	0	13	48.15
>60	1	2	0	3	11.11
不详	0	0	3	3	11.11
合计,例	12	12	3	27	
构成比,%	44.44	44.44	11.11		100

2.2 原患疾病与过敏史

由于个别患者患有多种疾病,故统计的原患疾病超过27例/次,具体为感冒7例,上呼吸道感染6例,发热咳嗽、扁桃腺炎、支气管炎各3例,病毒性腮腺炎、慢性咽炎、肺气肿、肠道感染、肺源性心脏病、冠心病及诊断不明确(呼吸急促、头痛、口干)各1例,原患疾病未交待3例。未报告药物与食物过敏史22例,无药物与食物过敏史2例,有青霉素过敏史2例,有多种药物(品种不明)过敏史1例。

2.3 给药途径、用药剂量、稀释溶剂与滴注速度

27例均为静脉滴注给药。给药剂量:0.6 g 1例,1.2 g 4例,2.0 g 1例,2.4 g 2例,3.0 g 1例,12 ml 1例,20 ml 5例,40 ml 5例,60 ml 4例,80 ml 1例,剂量不明2例。稀释溶剂:5%葡萄糖注射液100~500 ml 14例,10%葡萄糖注射液100~250 ml 2例,0.9%氯化钠注射液100~500 ml 3例,葡萄糖氯化钠注射液100~250 ml 2例,溶剂不明6例。滴注速度:30滴/min 2例,40滴/min 1例,60滴/min 2例,75滴/min 1例,其余未交待滴注速度。

2.4 联合用药

与稀释溶剂单独应用15例,22例存在混合或先后联合用药情况。混合或先后使用的药物统计见表2。

2.5 用药与死亡地点、ADR发生与死亡时间

用药地点:家中1例,私人诊所12例,乡镇医院4例,二级医院3例,三级医院2例,用药地点不明5例。死亡地点:送医院途中2例,私人诊所5例,乡镇医院3例,厂矿医院1例,二级医院7例,三级医院3例,死亡地点不明6例。ADR发生与死亡时间见表3。

2.6 临床症状、体征与死亡原因

患者死之前的临床症状与体征表现多样化,但以过敏性休克的临床表现为主。死亡原因:过敏性休克22例,冠心病性猝死1例,心肌梗死发作1例,未给出死亡结论3例。由于患者以死于私人诊所、乡镇医院、送医院途中、地点不明者居多(16

表2 混合或先后使用的药物统计

Tab 2 Statistics of mixed or successively used drugs

药品名称	使用方式	例/次
青霉素	混合静脉滴注	1
	分开静脉滴注(在先)	1
清开灵注射液	混合静脉滴注	1
头孢拉定	混合静脉滴注	2
头孢曲松	混合静脉滴注	1
头孢呋辛	分开静脉滴注(在先)	1
头孢他啶	分开静脉滴注(在先)	1
克林霉素	分开静脉滴注(在先)	1
利巴韦林	混合静脉滴注	1
	分开静脉滴注(在先)	1
地塞米松	混合静脉滴注	1
	分开静脉滴注(在先)	1
复方氨基比林	肌肉注射(在先)	1
西咪替丁	分开静脉滴注(在先)	1
17-复方氨基酸注射液	分开静脉滴注(在后)	1
生脉注射液	分开静脉滴注(在后)	2
柴胡注射液	肌肉注射(在先)	1
复方氨林巴比妥注射液	肌肉注射(在先)	1
风湿宁注射液	肌肉注射(在先)	1
冠心宁注射液	分开静脉滴注(在后)	1

表3 ADR发生与死亡时间分布

Tab 3 Time of occurrence and death distribution of ADR

ADR发生时间	例数	死亡时间	例数
≤5 min	9	≤60 min	7
>5~30 min	11	>1~2 h	5
>30~100 min	6	>2~3 d	3
输液结束后	1	不明	12

例),故部分患者死亡前的临床症状与体征描述不全。报告中描述超过4次的临床症状和体征有:口唇(面)发绀13例,抽搐8例,呼吸困难13例,呼吸急促4例,冷汗(大汗淋漓)4例,意识丧失9例,血压下降[降至0或<80/50 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)]12例,呕吐4例,心悸4例,心慌5例,寒战(发冷)5例,面色苍白7例,脉搏≥100次/min 5例。

5例进行了尸体解剖和组织病理学检查,发现多器官及组织黏膜出血点,肺、肝、肾、脑等重要脏器充血、出血、水肿,支气管和细支气管内黏液性分泌物堵塞,肺、胃肠、脾、肾间质等有嗜酸性粒细胞浸润,1例检测血清免疫球蛋白E(IgE)水平312 IU/ml(参考值0~100 IU/ml)^[6-10]。

3 讨论^[11-18]

3.1 死亡原因或危险因素分析

分析认为,死亡与患者性别、年龄、给药途径和用药剂量(按照每kg体质量1 ml或60 mg^[1]计算,仅4例儿童存在过量使用的情况^[2,11],但并未在药物全部进入体内以后发生过敏性休克)等关系不大,但在用药人群与适应证、稀释溶剂的选择、联合用药、抢救措施以及药品管理等方面存在不少问题。

3.1.1 用药人群与适应证选择方面存在问题 基层医疗机构医师一般习惯对感冒、上呼吸道感染使用双黄连注射剂,而不对患者进行辨证施治。双黄连注射剂对风寒感冒者忌用,对脾胃虚寒及过敏体质者慎用^[1]。对双黄连注射剂有过敏史者、高敏体质或对同类产品有严重过敏史者、严重心功能不全者禁用^[1-2]。本文2例有青霉素过敏史者,3例支气管炎^[12]患者(过敏体质)使用了双黄连注射剂^[6,10],肺气肿^[17]、肠道感染^[18]、肺源

性心脏病^[18]、冠心病^[18]及诊断不明确(呼吸急促、头痛、口干)^[18]的患者等使用双黄连注射剂就值得商榷。

3.1.2 联合用药方面存在问题 双黄连注射剂使用说明书在注意事项中指出:本品应单独使用,严禁与其他药物混合配伍使用。并明确指出,双黄连注射剂不能与氨基糖苷类、大环内酯类、氟喹诺酮类、头孢曲松、维生素C、利巴韦林等药物配伍使用。但统计发现有双黄连注射剂与青霉素^[9]、清开灵注射液^[10]、头孢拉定、头孢曲松、利巴韦林等混合静脉滴注^[17]。特别是与青霉素、清开灵注射液这种高致过敏性休克的药物混合静脉滴注更是禁忌。生脉注射液、克林霉素、17-复方氨基比林、柴胡注射液、复方氨基酸注射液等均是高致过敏性药物,联合应用存在安全隐患,因此双黄连注射剂应尽量避免与这些药物联合使用。

3.1.3 稀释溶剂的选择存在问题 双黄连注射剂使用说明书推荐的最佳稀释溶剂的pH值为6~8,使用pH值低于4.0的5%~10%葡萄糖注射液稀释时易产生浑浊或沉淀,故禁止使用。建议用0.9%氯化钠注射液稀释。与复方葡萄糖注射液同用,双黄连注射剂疗效降低。笔者发现,双黄连注射剂使用0.9%氯化钠注射液作为稀释溶剂者仅3例,而使用含葡萄糖的注射液作为稀释溶剂的多达18例。这是今后临床医务人员应特别要注意的问题。

3.1.4 基层医务人员处理严重ADR的能力严重不足 统计发现,患者死于私人诊所、乡镇医院、送医院途中、地点不明者居多(16例),说明私人诊所医师、患者及其家属在处理严重ADR(特别是过敏性休克抢救)方面缺乏经验,同时基层医疗机构的药品及设备严重不足。患者用药后发生过敏性休克应就地争分夺秒地进行抢救,否则将失去抢救最佳时机^[19],即使送至二级或三级医院也无回天之力(死于二、三级以上医院的患者多达10例)。1例患者在发生过过敏性休克以后尽管进行了心肺复苏,但没有注射肾上腺素、地塞米松等药物,致使患者死亡^[17]。是不懂抢救药物的使用还是缺乏抢救药物?值得深思。更有1例患者由于私人诊所医师违反医疗常规,竟在患者家中给患者静脉滴注双黄连注射剂,然后离开,致使患儿出现过敏性休克后家长不知如何处置,结果死于送医院途中^[11]。有的患者出现过过敏性休克后早期救治不充分,在送至乡镇医院的30 min以内未实施进一步的有效救治,致使患者出现心脏骤停^[10]。

3.1.5 药品监管方面存在问题 卫生行政部门和药品监管部门针对基层医疗机构医务人员(特别是乡村医师)的培训与监管不够,对其是否具备抢救药源性过敏性休克的药品和器械检查不到位,致使其缺乏临床用药经验,处置ADR/ADE的能力明显不足。

3.2 安全用药建议

为保证患者安全使用双黄连注射剂,特提几点安全用药建议供参考:(1)严格按双黄连注射剂使用说明书用药,禁止非适应证用药,慎重选择用药人群,对该药及同类制剂有过敏史者禁用,过敏体质者慎用。(2)应单独静脉滴注,不可与其他药物混合静脉滴注。(3)乡镇医院及以下的医疗机构(私人诊所、村卫生所、小型工厂的医务所和规模较小的社区卫生服务机构)不宜配备和使用双黄连注射剂,因为这类机构的医务人员应对ADR/ADE处置能力明显不足,抢救药品及器械配备不全,设施与设备难以适应抢救工作的要求。(4)使用双黄连注射剂之前进行皮肤过敏试验很有必要。(5)医疗机构的医务人员(特别是护士)要加强对患者用药后30 min以内的观察,发现情况及时报告,冷静应对。(6)卫生行政部门和药品监管部门要加强双黄连注射剂的管理,制订出其临床应用规范,防止

滥用。同时加强医务人员安全用药知识的培训,提高其应对ADR/ADE的能力,保证患者的用药安全。(7)一旦患者发生双黄连注射剂所致的过敏性休克后,应就地争分夺秒地进行抢救,如心肺复苏、注射肾上腺素和地塞米松等,切不可随意转诊,耽误最佳抢救时机。

4 结语

近几年来,医药工作者对双黄连注射剂的ADR极为重视,报告也逐年增加。笔者分析发现,基层医疗机构的医务人员应对严重ADR突发事件的处置能力低下,不恰当地混合静脉滴注及联合用药,药品监管方面存在漏洞等是导致双黄连注射剂致患者死亡的重要原因。因此,正确选择用药人群与用药适应证、单独静脉滴注、加强用药观察、就地规范救治以及严格规范的监管是避免双黄连注射剂致死亡发生的根本措施。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·临床用药须知: 中药卷[S]. 1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 13-15.
- [2] 赵冬梅, 吕镇东. 双黄连致过敏性休克2例[J]. 医药导报, 1994, 13(1): 41.
- [3] 张国华, 汪德文, 陈怀芳. 静脉滴注双黄连粉针剂引起过敏性休克尸检1例[J]. 中国法医学杂志, 1996, 11(4): 203.
- [4] 雷华国. 双黄连注射液静脉滴注致死1例[J]. 急诊医学, 2000, 9(6): 366.
- [5] 李桂英, 王跃波. 双黄连粉针药物过敏致死1例[J]. 中国药事, 2001, 15(2): 143.
- [6] 谷兰卿. 双黄连致过敏性休克死亡1例[J]. 临沂医学学报, 2001, 23(3): 221.
- [7] 陈志刚. 静脉滴注双黄连注射液致休克死亡1例[J]. 滨州医学院学报, 2002, 25(1): 28.
- [8] 郑增春, 孙向梅. 静脉滴注双黄连过敏致死1例[J]. 中国乡村医药, 2002, 9(3): 35.
- [9] 吴玉坤, 付玉娟, 陈艳霞. 静脉输入双黄连注射液诱发心肌梗死发作致死1例[J]. 中国乡村医药, 2002, 9(12): 41.
- [10] 杜一顺, 周健, 侯胡玲, 等. 静脉滴注清开灵、双黄连引起过敏性休克2例[J]. 中国法医学杂志, 2002, 17(2): 84.
- [11] 鞠忠玲, 赵小玲, 罗德劲. 双黄连粉针剂致严重过敏反应2例[J]. 山西中医, 2002, 18(6): 41.
- [12] 艾尼, 卡米力江. 双黄连注射液致过敏性休克3例[J]. 中国基层医药, 2004, 11(7): 817.
- [13] 尹爱群, 王军栋, 安勤玲. 双黄连注射液不良反应致死1例[J]. 中国药事, 2007, 21(10): 864.
- [14] 于量. 全国3名患者注射多多药业双黄连后死亡[N]. 钱江晚报, 2009-09-19.
- [15] 吴佳瑞, 张冰. 双黄连注射剂致过敏性休克流行病学特点[J]. 中成药, 2007, 29(5): 638.
- [16] 刘新军, 张兆志, 王玉红, 等. 双黄连过敏性休克致多脏器衰竭死亡1例[J]. 临床荟萃, 2010, 25(18): 1644.
- [17] 董春雷, 沈佳莉. 头孢拉定与双黄连注射剂联合应用致患者死亡1例处方分析[J]. 中国民康医学, 2010, 22(7): 封3.
- [18] 张赞玲, 阎敏, 龙丽萍, 等. 双黄连注射剂致严重不良反应/事件相关因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(11): 1704.

(收稿日期: 2014-03-20 修回日期: 2014-04-20)

(编辑: 李 劲)