

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.12.010

2000年至2019年地塞米松磷酸钠注射液致过敏性休克文献分析*

王珊珊^{1,2}, 许静², 李曼², 李海涛^{1,Δ}

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023; 2. 南京医科大学附属儿童医院, 江苏 南京 210008)

摘要:目的 探讨地塞米松磷酸钠注射液致过敏性休克的一般规律和特点。方法 检索2000年至2019年中国医院数字图书馆中国医院知识仓库(CHKD)和万方数据库收录的中文医药卫生期刊中相关文献,并进行统计与分析。结果 共筛选出文献36篇,涉及相应过敏性休克36例,男女比例相当(52.78%比47.22%),其中死亡1例;休克多发生在给药30 min以内;静脉给药出现的休克明显多于肌肉注射给药(80.56%比19.44%);34例(94.44%)首次用药即出现过敏性休克症状;是否以溶剂稀释对其诱发过敏性休克的概率无显著影响。结论 地塞米松磷酸钠注射液致过敏性休克的相关因素较多,且后果严重,临床医师、药师应高度重视。

关键词:地塞米松磷酸钠注射液;过敏性休克;合理用药;文献分析

中图分类号:R95;R977.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)12-0038-03

Literature Analysis of Anaphylactic Shock Induced by Dexamethasone Sodium Phosphate Injection in 2000-2019

WANG Shanshan^{1,2}, XU Jing², LI Man², LI Haitao¹

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China 210023; 2. Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 210008)

Abstract: **Objective** To discuss the general pattern and the characteristics of anaphylactic shock induced by dexamethasone sodium phosphate injection. **Methods** The statistics of anaphylactic shock cases induced by dexamethasone sodium phosphate injection in Chinese medical and health journals included in the Chinese Hospital Knowledge Database(CHKD) and the Wanfang database from 2000 to 2019 were retrieved and statistically analyzed. **Results** A total of 36 literatures were screened, involving 36 cases of anaphylactic shock. The ratio of men to women was equal(52.78% vs. 47.22%), of which 1 case died; the shock occurred mostly within 30 min of administration; the shocks occurred by intravenous administration were significantly more than intramuscular injection(80.56% vs. 19.44%); 34 patients(94.44%) had anaphylactic shock symptoms at the first administration, and the probability of anaphylactic shock induced by solvent was not significant. **Conclusion** There are many factors related to anaphylactic shock caused by dexamethasone sodium phosphate injection, and the consequences are serious. Clinicians and pharmacists should pay great attention to it.

Key words: dexamethasone sodium phosphate injection; anaphylactic shock; rational drug use; literature analysis

地塞米松磷酸钠注射液主要用于治疗过敏性与自身免疫性炎症性疾病,通过减少血液循环的T淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞而抑制巨噬细胞对抗原的摄联和处理,促使蛋白质异化,抑制蛋白质合成,影响抗体合成,起到抗过敏作用^[1],故治疗过敏性疾病,如荨麻疹、支气管哮喘、光过敏、急性蹄叶炎、过敏性皮炎、过敏性湿疹等效果较好。为研究该制剂致过敏性休克的规律和特点,查阅2000年至2019年国内相关文献,对其引起的过敏性休克及死亡的报道进行统计、分析,为医护人员重视静脉抗过敏药物致过敏性休克的可能,并能及时、适当地处理提供借鉴。现报道如下。

1 资料与方法

选择中国医院数字图书馆中国医院知识仓库(CHKD)和万方数据库,以“地塞米松”为主题词,检索2000年至2019年收录的中文医药卫生期刊,查阅文章摘要,筛选出地塞米松磷酸钠注射液致过敏性休克文献178篇,查找原文,以国家药品不良反应监测中心发布

的《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》中“过敏性休克药品不良反应判定评价标准”为判定依据。过敏性休克应符合以下标准之一:1)血压下降为必需指标(收缩压降至90 mmHg以下,较基础血压降低20%或脉压小于20 mmHg),同时伴有呼吸系统、心血管系统、神经系统表现的1~2个指标;2)报告情况符合血压诊断标准,有抗过敏治疗经历,如肾上腺素治疗后好转;3)报告人认为是过敏性休克,而现有病例报告信息无明确证据反驳的^[2]。根据以上原则并剔除重复文章,共筛选出36篇,涉及期刊29种。利用文献计量学方法对患者的性别、年龄、原患疾病、过敏史、过敏性休克出现时间、给药途径、配伍用药、临床表现等进行统计与分析。

2 结果

2.1 患者年龄与性别分布

根据中国人口年龄结构分级,各年龄组病例数分布情况见表1(患者年龄范围1.5~68.0岁)。

*基金项目:江苏省自然科学基金[BK20170149]。

第一作者:王珊珊,女,大学本科,主管中药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)13770548609@163.com。

Δ通信作者:李海涛,男,博士研究生,教授,博士研究生导师,研究方向为药理学,(电子信箱)lihaitao0003@sina.com。

表1 患者年龄与性别分布($n=36$)

年龄	男(例)	女(例)	合计(例)	构成比(%)
0~6岁	2	1	3	8.33
7~17岁	2	4	6	16.67
18~40岁	12	7	19	52.78
41~65岁	2	4	6	16.67
≥66岁	1	1	2	5.56

2.2 原患疾病及过敏史

原患疾病中,呼吸系统疾病、皮肤疾病、血液科疾病、骨科疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、妇科疾病及其他的构成比分别为41.67%,25.00%,8.33%,5.56%,5.56%,5.56%,2.78%,详见表2。5例(13.89%)有药物过敏史,2例(5.56%)有食物过敏史,4例(11.11%)无过敏史,25例(69.44%)过敏史不详。

2.3 给药途径与过敏性休克发生时间分布

给药途径,肌肉注射7例(19.44%),静脉给药29例(80.56%),其中静脉注射16例(44.44%)、静脉滴注13例(36.11%)。34例(94.44%)首次用药即出现过敏性休克症状。休克发生时间,最短的为1例肝脏占位性病变患者(男,65岁),静脉注射10s后出现^[1];最长的为1例慢性支气管炎患者(女,66岁),为静脉滴注150 mL(成人正常滴速40~60滴/分,1 mL含10~20滴)后出现^[2]。详见表3。

2.4 溶剂选择及配伍用药

结果见表4。

2.5 临床表现与转归

1例(2.78%)经抢救无效死亡;29例(80.56%)出现面色苍白、口唇或全身发绀;有27例(75.00%)出现血压下降、测不到血压或脉搏细弱;26例(72.22%)出现气短、气促、喘息、呼吸困难、呼吸骤停、喉头紧锁或呼吸微弱;21例(58.33%)出现出汗、四肢厥冷、抽搐、颤抖;20例(50.56%)出现心慌、心悸、心音低钝、胸闷、心率增快或心跳停止;19例(52.78%)出现意识障碍、精神萎靡、烦躁不安、头昏;9例(25.00%)伴有皮肤瘙痒加重、潮红、皮疹;8例(22.22%)伴有恶心、腹痛、呕吐、口角流涎;2例(5.56%)出现大小便失禁、耳鸣、喉鸣;

表2 患者原患疾病情况[例(%), $n=36$]

疾病类型	主要诊断	人数
呼吸系统疾病	哮喘、支气管哮喘	7(19.44)
	支气管炎	4(11.11)
	上呼吸道感染	2(5.56)
	肺炎	2(5.56)
皮肤疾病	荨麻疹	4(11.11)
	过敏性皮炎	3(8.33)
	皮肤过敏	1(2.78)
	食物过敏	1(2.78)
血液科疾病	急性淋巴细胞白血病	2(5.56)
	贫血	1(2.78)
骨科疾病	腰椎间盘突出症	1(2.78)
	颈椎间盘突出症	1(2.78)
肝脏疾病	肝硬化腹腔积液	1(2.78)
	肝脏占位性病变	1(2.78)
肾脏疾病	肾结石、肾盂积液	1(2.78)
	双肾及输尿管结石	1(2.78)
妇科疾病	乳腺癌根治术后预防性化疗	1(2.78)
	阴道淋漓出血(半年)	1(2.78)
其他	发热	1(2.78)

表3 地塞米松磷酸钠注射液致过敏性休克发生时间

发生时间段(min)	用药中(例)	用药后(例)	合计(例)	构成比(%)
<5	4	2	6	16.67
5~10	11	5	16	44.44
11~30	3	2	5	13.89
>30	1	0	1	2.78
不详	5	3	8	22.22
合计	24	12	36	100.00

1例(2.78%)瞳孔散大、双目凝视、双目上吊或视力模糊。

3 讨论

3.1 相关影响因素分析

3.1.1 患者因素

由表1可知,地塞米松磷酸钠注射液所致过敏性休克的发生率以青年(18~40岁)较高(>50%);性别分布无显著差异。可见,药源性过敏性休克的发生与患者的性别无明显相关性,青年发生率较高,与用药人数较多

表4 溶剂选择及药物配伍情况

药物配伍	无溶剂(例)	5%GS(例)	10%GS(例)	50%GS(例)	NS(例)	甘露醇(例)	未提及(例)	合计[例(%)]
地塞米松注射液	18	2	3	2	3	1	1	30(83.33)
地塞米松注射液+炎琥宁注射液	0	1	0	0	0	0	0	1(2.78)
注射用头孢曲松钠+地塞米松注射液	0	0	1	0	0	0	0	1(2.78)
维丁胶性钙注射液+地塞米松注射液	1	0	0	0	0	0	0	1(2.78)
地塞米松注射液+维生素C注射液	0	1	0	0	0	0	0	1(2.78)
头孢唑肟粉针+地塞米松注射液	0	0	0	0	1	0	0	1(2.78)
盐酸林可霉素+地塞米松注射液	0	1	0	0	0	0	0	1(2.78)
合计[例(%)]	19(52.78)	5(13.89)	4(11.11)	2(5.56)	4(11.11)	1(2.78)	1(2.78)	36(100.00)

注:*用量为100 mL;每2 mL内含有钙剂1 mg及维生素D₂ 0.25 mg;GS为葡萄糖注射液,NS为0.9%氯化钠注射液。

及该群体相对其他年龄段用药谨慎性或对相关知识关注度偏低,以及患者机体的异质性相关。

3.1.2 药物因素

给药途径:地塞米松磷酸钠注射液各种给药途径均可引发药源性过敏性休克,但静脉给药远多于肌肉注射。静脉给药避开了首过效应,人体吸收药物迅速、完全,但注射液中可能存在的各种微粒均可能是致敏原。

溶剂稀释:调查病例中,溶剂稀释对地塞米松磷酸钠注射液诱发过敏性休克的概率无显著影响。

合并用药:36例过敏性休克病例中,6例存在合并用药。一般而言,配伍药物增加输液中的微粒和热源量,导致不良反应发生率上升。如需联合用药的,在换药时需先用5%葡萄糖注射液(GS)或0.9%氯化钠注射液(NS)冲洗输液管或更换新的输液器,并保持一定的时间间隔,避免由于药物相互作用而产生不良反应。

3.2 机制分析

过敏性休克绝大多数是典型的I型变态反应,即速发型超敏反应,常累及多个系统器官,主要由特异性IgE抗体介导的抗原抗体反应,过敏原进入人体诱发产生抗体免疫球蛋白E(IgE),肥大细胞和嗜碱性粒细胞的表面结合后,机体处于致敏状态,当相应过敏原再次进入机体,引起IgE抗体量依次增多,再次接触时发生剧烈反应的可能性也随之加大,故应告诫已致敏的患者避免接受类似过敏原^[3]。分析结果显示,地塞米松磷酸钠注射液引起的过敏性休克多出现在用药30 min内,且多在用药过程中出现,提示地塞米松磷酸钠注射液所致过敏性休克发病急、形势凶猛、危险性极大,一旦抢救不及时便会存在生命危险,故在应用该类药物治疗时应高度重视速发型过敏性休克的发生^[4]。临床治疗时应详细询问其病史,对有过敏体质、反复多次用药者必须密切观察。在连续用药过程中,如发现可疑皮疹、瘙痒等症状时,均有可能是过敏的早期征象,必须提高警惕,及时停药并处理^[5]。

3.3 合理用药建议

使用前仔细询问患者是否为过敏体质,如对多种药物、食物过敏或合成肾上腺皮质激素类药物过敏,则应慎用或禁用。

地塞米松是治疗过敏性疾病常用的重要药物,其引起的过敏性休克易被医务人员忽视,可能导致严重后果。如用地塞米松治疗其他药物引起的过敏性休克而导致休克症状进一步加剧时,应考虑地塞米松致过敏性休克的可能,此时应果断停用地塞米松而改用其他抗过敏药物替代治疗^[6]。

首次及多次使用地塞米松均需密切观察患者的反应,首次使用未发生过敏性休克,并不能说明以后不会发生,2例迟发型过敏性休克病例证明了这点^[7-8]。

因此,一旦出现过敏性休克的先兆症状(如皮疹、烦躁不安、呼吸困难、头晕等)或原有过敏性休克加重,应意识到地塞米松致过敏性休克的可能,及时发现并尽快救治^[9]。

避免与易致过敏性休克的药物(如青霉素、炎琥宁)合用,以免治疗时难以判断^[10]。故在药物警戒中曾提及头孢曲松与地塞米松混合使用更易发生严重过敏反应,可导致过敏性休克。因此,2种药品应避免混合使用^[11]。

过敏性休克的及时诊断是抢救成功的关键。一旦出现过敏性休克症状,应立即停用引起休克的药物,及时皮下注射肾上腺素,为抢救成功打下基础。肾上腺素具有强大的抗炎作用和较弱的免疫抑制作用,因而可抑制病理性免疫反应和免疫介导的炎症反应,从而成为抢救过敏性休克的首选药物,可重复应用^[12-13]。其他措施有及时补充血容量,吸氧,应用抗组胺药和血管活性药升高血压,保持呼吸道畅通,必要时行气管插管或气管切开。对于出现心跳、呼吸骤停者,应及时进行心肺复苏,不可轻易放弃抢救^[14]。

参考文献:

- [1] ANAGNOSTOU K. Anaphylaxis in Children: Epidemiology, Risk Factors and Management[J]. Current Pediatric Reviews, 2018, 14(3):180-186.
- [2] CASTELLS M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 40(2):321-333.
- [3] 陈树君. 药理学[M]. 北京:科学出版社, 2005:202-203.
- [4] 黄玉玲, 黄秀玲. 不同静脉给药方法对小儿应用地塞米松发生不良反应的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2012, 18(4):98.
- [5] 张德荣, 张秀容. 不同速度静脉注射地塞米松磷酸钠所致不良反应的观察[J]. 护理学杂志, 2007, 3(22):67-68.
- [6] 陈 扬, 崔 颖, 杨世明, 等. IgA缺乏型输血过敏反应研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(3):428-430.
- [7] 张昌立, 李 妹, 张晓东. 地塞米松致过敏性休克1例[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(10):2481.
- [8] 陈芝翠, 刘苏曼. 1例静滴地塞米松过敏患者的急救护理体会[J]. 当代护士(专科版), 2013(2):139-140.
- [9] 李秀娟, 王嘉锋, 邓小明. 白三烯B4受体1对免疫功能的调控作用及其机制[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(43):3485-3486.
- [10] 朱美勤. 地塞米松磷酸钠注射液治疗后常见不良反应表现及影响[J]. 临床研究, 2016, 24(12):228-229.
- [11] 冯亚楠, 刘欣欣, 吴桂芝, 等. 头孢曲松与地塞米松混合使用风险分析[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(6):360-363.
- [12] 王 滨, 王馨翊. 不同剂量糖皮质激素治疗过敏性休克的疗效比较[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(7):67-69.
- [13] 陈泽钰. 甲泼尼龙与地塞米松治疗过敏性休克50例临床疗效观察[J]. 医学信息, 2015, 2(22):90-91.
- [14] WHEATLEY LM, PLAUT M, SCHWANINGER JM, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136:262-271.

(收稿日期:2020-01-09)