

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.16.032

注射用12种复合维生素致过敏反应2例及文献复习*

高旭,关胜江,赵会丛,马娟娟,陈丽娜,程杰[△]

(河北省中医院,河北 石家庄 050000)

摘要:目的 探讨注射用12种复合维生素致药品不良反应(ADR)的规律和特点。方法 分析河北省中医院2例应用注射用12种复合维生素致严重过敏反应患者的临床资料;检索并分析中国知网全文数据库、万方数据库、维普期刊全文数据库自建库至2020年6月的文献资料公开报道的注射用12种复合维生素所致ADR。结果 共检索到13篇文献,含15例不良反应报道。注射用12种复合维生素的ADR在各年龄段均有发生,男性多于女性,原患疾病以骨科疾病为主;ADR累及多个系统/器官,主要表现为皮肤及其附件损害,严重者可导致死亡;多发生在给药后10 min内,绝大多数经治疗后转归良好。结论 注射用12种复合维生素会导致患者死亡、过敏性休克等严重ADR,应合理用药,加强用药监护,避免或减少ADR的发生。

关键词:注射用12种复合维生素;药品不良反应;文献分析;合理用药

中图分类号:R95;R977.2

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)16-0122-03

Allergic Reaction Induced by 12 Kinds of Compound Vitamins for Injection: Two Case Reports and Literature Review

GAO Xu, GUAN Shengjiang, ZHAO Huicong, MA Juanjuan, CHEN Lina, CHENG Jie

(Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei, China 050000)

Abstract: **Objective** To investigate the general rules and clinical characteristics of adverse drug reactions (ADRs) induced by 12 kinds of Compound Vitamins for Injection. **Methods** The clinical data of two patients with severe allergic reactions induced by 12 kinds of Compound Vitamins for Injection in the Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine were analyzed. The ADRs induced by 12 kinds of Compound Vitamins for Injection reported by medical journals in the CNKI, Wanfang database and VIP databases from inception to 2020 were searched and analyzed. **Results** A total of 13 studies were retrieved, including 15 reports of ADRs. ADR induced by 12 kinds of Compound Vitamins for Injection occurred in all age groups, more males than females, and the primary diseases were orthopedic diseases. Multiple systems of organs were involved in ADRs, the main manifestations were skin and its accessories damage, and death was observed in severe ADRs. The onset time of most ADRs was within 10 min after medication and most ADRs had a good prognosis after treatment. **Conclusion** The 12 kinds of Compound Vitamins for Injection can induce severe ADRs, such as death and allergic shock. It is necessary to strengthen rational drug use and drug monitoring to avoid or reduce the occurrence of ADRs.

Key words: 12 kinds of Compound Vitamins for Injection; adverse drug reactions; literature analysis; rational drug use

注射用12种复合维生素属复方维生素制剂,含水溶性和脂溶性维生素,临床多用于经胃肠道营养摄取不足的患者。该药临床用量大,引起的药品不良反应(ADR)屡有报道,对其安全性的关注逐渐增多。本研究检索了中国知网全文数据库、万方数据库、维普期刊全文数据库自建库至2020年6月有关该制剂所致ADR相关个案报道文献资料。并收集我院应用该制剂导致严重过敏反应2例,纳入文献进行统计与分析。为该制剂的临床安全、合理用药提供参考。现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例1

患者,女,32岁,身高162 cm,体质量41.5 kg,体质量指数15.81 kg/m²。主因“慢性胃炎”于2019年3月

24日收入我院。否认食物、药物过敏史。体格检查示,体温36.2℃,心率66次/分,呼吸18次/分,血压117/75 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。贫血面容、神志清楚、体位自主,查体合作,腹平坦,全腹触之柔软,剑突下压痛,余未见异常。3月24日开始使用注射用12种复合维生素(山西普德药业有限公司,国药准字H20093720,批号为12181113,规格为每支5 mL)1支+5%葡萄糖注射液250 mL,静脉滴注;注射用兰索拉唑30 mg+0.9%氯化钠注射液100 mL,静脉滴注;注射用益气复脉(冻干)1.3 g+5%葡萄糖注射液250 mL,静脉滴注,均每天1次。3月28日停用注射用益气复脉(冻干),给予注射用丙氨酰谷氨酰胺10 g+复方氨基酸注射液(18AA)250 mL,静脉滴注,每天1次。口服蛋白琥珀酸铁口服溶液、益气

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目[2020004]。

第一作者:高旭,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)0311-69095502(电子信箱)xuxugao0871@sina.com。

[△]通信作者:程杰,女,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学,(电话)0311-69095316(电子信箱)323240022@qq.com。

维血胶囊改善贫血,茵连和胃颗粒、达立通颗粒和胃降逆。4月1日8:50静脉滴注注射用12种复合维生素2 min后,患者突然出现头晕、心慌、呼吸加快。立即停止输液,予以吸氧,静脉滴注0.9%氯化钠注射液,苯海拉明20 mg肌肉注射,血压130/90 mmHg,心率110次/分。症状未缓解。予地塞米松磷酸钠注射液5 mg入壶,1 min后胸闷缓解,头晕、心慌、呼吸急促减轻。8:55患者自述右侧上肢发麻,停用0.9%氯化钠注射液。9:05再次出现心慌、四肢抖动,血压132/89 mmHg,心率115次/分,予肌肉注射地西洋注射液6.6 mg,测得心率80次/分,体温37.3℃,呼吸急促症状缓解。9:15四肢抖动缓解,血压114/70 mmHg,心率85次/分,呼吸平稳。12:48再次出现呼吸急促、头晕、心慌,伴有四肢抖动,心率130次/分,血压140/90 mmHg,呼吸30次/分,血氧饱和度100%。予劳拉西泮1 mg舌下含服,3 min后患者呼吸急促、心慌缓解,头晕减轻;13:03患者四肢抖动缓解,心率92次/分,血压107/70 mmHg,呼吸20次/分,血氧饱和度100%,体温37.0℃。考虑注射用12种复合维生素致过敏反应,诱发癔症性抽搐。心脏彩超,头颅、胸椎磁共振(MRI),脑电图结果均未见异常。排除器质性病变。结合汉密尔顿抑郁量表评分,诊断为轻度抑郁。先后给予劳拉西泮、丙戊酸镁缓释片、草酸西酞普兰片等对症治疗。上述症状以右上肢为甚,发作频率由2~3次至偶有发作。1周后未再出现手抖、头晕、心慌等症状,2周后一般状况好转。

1.2 病例2

患者,男,31岁,因“急性胰腺炎”于2020年3月6日入院,入院当天予注射用12种复合维生素(批号为12190820,余参数不变)+10%葡萄糖注射液500 mL,静脉滴注,每天1次。约1 min后,突然出现腰背部疼痛加重、腹痛、全身发痒、皮疹、全身潮红、呼吸急促、不能平卧等症状,心率最高120次/分,呼吸30次/分。予0.9%氯化钠注射液冲管,肌肉注射苯海拉明注射液20 mg,地塞米松磷酸钠注射液5 mg入壶。患者烦躁、呼吸困难、四肢青紫,予吸氧、补液及盐酸肾上腺素注射液0.1 mg静脉注射,给药3次;予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg静脉注射2次。患者呼吸好转,尚可平卧,血氧饱和度88%,血压68/48 mmHg,给予10%葡萄糖注射液静脉滴注,10 min后测血糖9.1 mmol/L。继续予以吸氧,盐酸肾上腺素注射液0.5 mg深部肌肉注射,盐酸多巴胺入壶,患者呼吸好转,四肢青紫缓解,无皮肤瘙痒,仍有腰背部疼痛,血氧饱和度波动于97%~99%,血压86/52 mmHg。床旁心电图示,窦性心律不齐,偶发室性早搏,ST-T异常。继续予补液,0.9%氯化钠注射液250 mL+盐酸多巴胺60 mg,静脉缓慢滴注,血压99/59 mmHg,

血氧饱和度99%,呼吸21次/分,心率86次/分。患者全身潮红、皮疹逐渐消退,喉头水肿好转。次日患者一般状况可,无特殊不适。

2 文献资料

以“12种复合维生素”“不良反应”“副作用”为关键词,剔除资料不全、重复报告病例,共检索到12种复合维生素所致ADR报道13篇(15例)。纳入上述病例2例,共17例。分别对患者的年龄、性别、原患疾病、ADR发生时间、临床表现等进行统计与分析。结果见表1至表4。

表1 患者性别与年龄分布(n=17)

Tab. 1 Distribution of patients' gender and age(n=17)

年龄(岁)	男(例)	女(例)	合计(例)	构成比(%)
<18	3	1	4	23.53
18~45	5	1	6	35.29
45~65	3	3	6	35.29
>65	1	0	1	5.88

表2 不良反应出现时间分布(n=17)

Tab. 2 Occurrence time of ADRs(n=17)

出现时间	例数	构成比(%)
1~10 min	9	52.94
11~30 min	4	23.53
1~12 d	4	23.53

表3 患者原患疾病分布(n=17)

Tab. 3 Distribution of patients' primary diseases(n=17)

疾病类型	原患疾病	例数	疾病类型	原患疾病	例数
骨科疾病	左胫腓骨粉碎性骨折	1	胃肠疾病	慢性胃炎	1
	左肱骨干骨折术后	1		急性胰腺炎	1
	成人斯蒂尔病	1		急性阑尾炎术后	1
	右髌关节人工股骨头置换术	1	脑部疾病	直肠、乙状结肠溃疡	1
	右侧肋骨与肩胛骨骨折	1		头痛、头晕	1
	肋骨骨折	1		三叉神经痛术前	1
外科疾病	头部外伤	1	免疫系统疾病	皮炎	1
	全身多部位烧伤	1		慢性扁桃体炎	1
	左眼球破裂伤	1			

3 讨论

注射用12种复合维生素由维生素A棕榈酸酯、维生素D₃、维生素E、维生素C、维生素B₁、维生素B₂、维生素B₆、维生素B₁₂、叶酸、右泛醇、生物素、烟酰胺组成。其药品说明书指出“由于本品含有维生素B₁,某些过敏体质者可能会产生过敏反应。对烟酰胺敏感的个体可能出现面红、瘙痒或皮肤烧灼感”,但并未明确过敏症状,建议增加安全性信息提示。检索其上市以来的ADR相关报道共13篇(15例),停药后经对症处理大部分预后良好^[1],其中1例死亡,因此需重视严重ADR的发生风险。但由于缺少系统研究,其ADR的总体发生率不明确。本研究中ADR男女比例为2.4:1,男性多于女性。

表4 患者ADR临床表现($n=82$)

Tab. 4 Clinical manifestations of ADRs in patients ($n=82$)

累及系统/器官	临床表现	例次	构成比(%)
皮肤及其附件	瘙痒(4)、口唇发绀(4)、皮肤潮红(3)、皮疹(2)、斑疹(1)、大疱性表皮坏死松解型药疹(1)、红色皮疹(1)、结膜充血(1)、脸红(1)、面色苍白(1)、面色潮红(1)、全身乌紫(1)、上眼睑浮肿(1)、四肢青紫(1)、荨麻疹(1)	24	29.27
呼吸系统	胸闷(9)、呼吸困难(6)、呼吸急促(2)、气短(2)、憋气(1)、喉头水肿(1)	21	25.61
神经系统	头晕(4)、出汗(2)、濒死感(1)、大汗(1)、大汗淋漓(1)、烦躁(1)、全身麻木(1)、意识不清(1)	12	14.63
消化系统	恶心(5)、呕吐(3)、便秘(1)、腹痛(1)	10	12.20
心血管系统	心慌(4)、血压为0(2)、窦性心动过速(1)、心率加快(1)、血压下降(1)	9	10.98
运动系统	四肢抽搐(2)、浑身颤抖(1)、双眼上翻(1)、四肢肿胀感(1)	5	6.10
全身性损害	寒战(1)	1	1.22

从年龄构成上分析,各年龄段均有分布,但18~65岁成年人占70.59%,提示临床需关注成年男性使用注射用12种复合维生素时发生严重ADR的可能。但本研究纳入样本较少,故该制剂ADR的发生与性别的相关性有待进一步研究。

本研究中骨科、外科、胃肠科患者使用该制剂发生ADR较多,可能与该类患者多需进行手术,经胃肠道营养摄取不足有关。从ADR发生时间来看,大多数发生于首次用药10 min内(52.94%)。导致过敏反应的机制可能是患者对本品中的任何1种(维生素)成分过敏。特别是维生素B₁、维生素B₁₂,国内外均可见过敏反应报道^[2-4]。维生素B₁硫胺结构不稳定裂解释放出致敏原如噻唑等物质,诱发过敏反应^[5]。维生素B₁₂导致过敏的机制与免疫球蛋白E(IgE)介导的反应有关^[3]。维生素B₁的ADR表现如胸闷、呼吸急促等,大剂量使用还可能发生疲倦、烦躁、头痛、食欲下降、水肿及心律失常^[6]。维生素B₁可引起速发型过敏反应,提示临床对于用药初期特别是初次用药前10 min应加强巡视。

病例1于4月1日静脉滴注第一组该制剂时,出现头晕、胸闷、呼吸加快、四肢抖动等症状,立即停药,对症处理。患者发生ADR前,神志清楚,无焦虑抑郁症状。首次ADR发作时,无不良言语刺激,且停药后症状反复发作,持续几天才逐渐缓解。不能用病情进展解释。可能是该制剂影响患者情绪,诱发其焦虑抑郁。过敏反应持续时间长,反复发作,研究期间国内尚无该制剂诱发焦虑抑郁的相关报道。病例1发生ADR前已连续多日静脉滴注该制剂,与常见速发型过敏反应不同。李燕等^[5]报道,该制剂用药第9天出现胸闷、呼吸困难伴头晕;徐萌等^[7]报道,该制剂用药第12天发生喉头水肿,表现为脸红、憋气、口唇青紫、呼吸困难症状,均为迟发过敏反应。

提示连续多日使用时需关注迟发过敏反应的可能。

从ADR的临床表现来看,以皮肤及其附件为主(29.27%),主要表现为口唇发绀、皮肤潮红、皮疹、瘙痒等。其次是呼吸系统损害,表现为胸闷、呼吸困难。病例2出现严重过敏性休克,文献报道5例因过敏性休克危及生命^[8-11],1例因大疱性表皮坏死松解型药疹导致死亡^[12]。提示临床需特别关注该药引起的严重ADR,加强监测,避免严重后果的发生。

该制剂辅料聚山梨酯80为常见致敏原,可通过直接刺激肥大细胞和(或)嗜碱性粒细胞脱颗粒释放过敏介质诱发ADR^[9]。维生素类药物会引起神经系统病变,以及因过敏反应引起患者焦虑抑郁^[10]。本研究提示,医务工作者在用药前应详细了解患者的药物过敏史,慎用于过敏体质者,且迟发过敏反应在用药初期难以识别,在用药过程中需密切观察,加强巡视,特别是用药前10 min,一旦发生过敏反应,应立即停药,并对症处理,及时安抚患者,减少患者的紧张心理,重视慢性胃炎患者的用药反应,保证患者用药安全。

参考文献

- [1] 于宏,焦丰叶.注射用12种复合维生素致过敏反应11例[J].青岛医药卫生,2017,49(5):375-376.
- [2] 陈彪.维生素类药物致不良反应文献分析[J].医学信息,2007,20(10):1821-1823.
- [3] BILWANI F, ADIL SN, SHEIKH U, et al. Anaphylactic reaction after intramuscular injection of cyanocobalamin (vitamin B₁₂): a case report[J]. Journal of the Pakistan Medical Association, 2005, 55(5):217-219.
- [4] FOMIN AT. A case of anaphylactic shock following an intravenous injection of vitamin B₁[J]. Feldsher Akush, 1966, 31(10):32.
- [5] 李燕,袁明勇,郑玲利,等.由一例12种复合维生素不良反应引发的用药思考[J].实用药物与临床,2015,18(11):1368-1369.
- [6] 吕明,王正军,汪新体.注射用水溶性维生素的不良反应文献分析[J].中国药业,2013,22(2):75-76.
- [7] 徐萌,张恩施,梁立峰,等.12种复合维生素致急性喉头水肿2例[J].中国现代应用药学,2013,30(6):695.
- [8] 李磊,刘静,冯广铭,等.注射用12种复合维生素致过敏性休克2例[J].医药导报,2017,36(12):1436-1437.
- [9] 吕娟丽,王凤林,刘华,等.注射用12种复合维生素致过敏性休克1例[J].武警医学,2016,27(4):401-403.
- [10] 赵征,金京玉,邓小虎,等.注射用12种复合维生素致过敏性休克2例[J].中国药物应用与监测,2013,10(5):302-303.
- [11] 陆向红,易丹,李辉.注射用12种复合维生素致过敏性休克1例[J].中国药物警戒,2013,10(9):576.
- [12] 刘海燕,李婷婷.疑似注射用12种复合维生素致大疱性表皮松解1例[J].中国药物警戒,2017,14(6):378.

(收稿日期:2020-07-31;修回日期:2020-12-13)