

中图分类号: R969.3; R971⁺.8 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)17-0138-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.032



1例苯磺顺阿曲库铵致过敏性休克病例报道与分析*

于竹君, 李丹丹, 钟思雨, 王建莉[△]

(口腔疾病研究国家重点实验室·国家口腔疾病临床研究中心·四川大学华西口腔医院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨某口腔专科医院1例疑似苯磺顺阿曲库铵致过敏性休克患者的治疗过程与流程规范性。方法 回顾性分析该例患者的治疗经过,依据《药品不良反应报告与监测管理办法》中的药品不良反应(ADR)关联性评价标准,对过敏性休克与苯磺顺阿曲库铵的关联性进行评价,并总结过敏性休克抢救的规范性措施。结果 经关联性评价,考虑为苯磺顺阿曲库铵所致过敏性休克。发生过敏性休克后,立刻予吸氧、补液、予以肾上腺素和氯化可的松等抢救措施进行治疗,患者的血压逐渐恢复正常,当日继续手术,且手术顺利,术后3d出院,随访期间无不适。结论 医护人员应高度重视围术期麻醉用药,避免发生过敏性休克。可通过完善肌肉松弛药与抢救药物的用药选择,加强围术期患者各项生命体征的监护,做好过敏反应的识别、判断、积极救治准备等措施,保障患者用药安全。

关键词:苯磺顺阿曲库铵;过敏性休克;神经肌肉阻滞剂;口腔专科医院;药学监护

Anaphylactic Shock Induced by Muscle Relaxants: A Case Report and Analysis

YU Zhujun, LI Dandan, ZHONG Siyu, WANG Jianli

(State Key Laboratory of Oral Diseases · National Clinical Research Center for Oral Diseases · West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To investigate the treatment process and its standardization for a patient with suspected anaphylactic shock induced by cisatracurium besilate in a stomatological hospital. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the patient's treatment process. Based on the adverse drug reaction (ADR) association evaluation criteria in the *Adverse Drug Reaction Reporting and Monitoring Management Measures*, the association between anaphylactic shock and cisatracurium besilate was evaluated, and standardized measures for rescuing anaphylactic shock were summarized. **Results** After correlation evaluation, it was considered that the allergic shock was induced by cisatracurium besilate. After experiencing anaphylactic shock, the patient was immediately treated with rescue measures such as oxygen inhalation, fluid replacement, injection of adrenaline and hydrocortisone. The patient's blood pressure gradually returned to normal, and the surgery continued on the same day. The surgery went smoothly and the patient was discharged 3 d after surgery without any discomfort during the follow-up period. **Conclusion** Medical staff should attach great importance to perioperative anesthesia medication to avoid the occurrence of anaphylactic shock. Measures such as improving the selection of muscle relaxants and rescue drugs, strengthening the monitoring of various vital signs of patients during the perioperative period, identifying and judging allergic reactions, and actively preparing for treatment can be taken to ensure the patient's medication safety.

Key words: cisatracurium besilate; anaphylactic shock; neuromuscular blocking agent; stomatological hospital; pharmaceutical care

苯磺顺阿曲库铵是中效、非去极化的神经肌肉阻滞剂,起效迅速,在推荐剂量范围内的药代动力学特征可预测性好,药品不良反应(ADR)发生率低,是临床应用较广泛的肌肉松弛药。本研究中报道了某口腔专科医院发生的1例苯磺顺阿曲库铵致过敏性休克案例,分析了该院对其ADR预防、判断及抢救措施的规范性,并总结了后续改进措施,为提高口腔专科医院围术期应用肌肉松弛药的安全性提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患者,男,32岁,身高170 cm,体质量65 kg,因“发现腭部裂开32年”于2023年5月12日入院。入院体格检查示:体温(T)36.70℃,脉搏(P)97次/分,呼吸频率(R)

19次/分,血压(BP)121/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。专科体格检查示:头颅形态如常,左右对称,上颌骨发育较差;双侧鼻翼轻度塌陷,双侧鼻翼基脚外展,双侧鼻底凹陷,双侧上唇见轻微斜行手术瘢痕,双侧人中嵴不可见,双侧唇峰基本对称;口内见腭部自悬雍垂开裂至硬腭前部,犁骨居于裂隙中央,并与同侧牙槽突裂隙相通连。实验室检查未见异常。患者否认伴发疾病及过敏史,有手术治疗史,分别于2013年、2015年在外院接受唇裂手术及左肺手术(具体情况不详)。入院诊断:双侧完全性腭裂;双侧不完全性牙槽突裂;双侧唇裂术后鼻唇畸形。已完善术前检查,排除手术禁忌,拟于2023年5月16日静吸复合麻醉下行“双侧完全性腭裂整复术+

*基金项目:四川大学华西口腔医院软科学研究项目[RD-01-202309]。

第一作者:于竹君,女,满族,硕士,药师,研究方向为口腔临床药学,(电子信箱)juneyzj@126.com。

[△]通信作者:王建莉,女,硕士,副主任药师,研究方向为口腔药事管理学和药物经济学评价,(电子信箱)wangjianli0804@163.com。

腭咽成形术 + 后鼻孔成形术 + 咽喉壁组织瓣成形术”。

2 治疗经过

2023年5月16日,患者于13:50进入手术室,完善麻醉药品术前审核与准备后,于13:52开始麻醉诱导。依次予丙泊酚乳状注射液(四川国瑞药业有限责任公司,批号为2212312)120 mg,枸橼酸舒芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,批号为21A11201)15 μ g,地塞米松磷酸钠注射液(上海浦津林州制药有限公司,批号为23030231)10 mg,注射用苯磺顺阿曲库铵(南京健友生化制药股份有限公司,批号为C1C1610A)10 mg。

14:05行气管插管时发现口腔内有大量清亮分泌物,同时出现血压进行性下降,最低降至65/30 mmHg,心率(HR)60次/分,气道压21 cmH₂O,潮气量350 mL,血氧饱和度(SpO₂)98%,听诊右肺呼吸音低,闻及散在干湿罗音。考虑为过敏性休克,停止吸入麻醉,立即肌肉注射盐酸肾上腺素注射液0.3 mg,纯氧通气,建立外周静脉通道,导尿,动脉监测,并予氢化可的松注射液100 mg静脉滴注,盐酸肾上腺素注射液0.05 mg/(kg·h)持续泵入,以维持血压及液体冲击治疗。

15:00监测血压,已升至110/67 mmHg,HR 70次/分,气道压18 cmH₂O,潮气量480 mL,SpO₂ 99%,尿量50 mL。充分评估手术风险后于15:08继续手术,因发生过敏性休克,故取消咽喉壁组织瓣成形术。

16:27结束手术,手术历时1 h 19 min,术中出血20 mL,术毕安全,返回麻醉复苏室。术后予消炎、消肿、镇痛、补液等对症治疗,于2023年5月19日出院,随访期间无不适。

3 讨论

3.1 过敏性休克与苯磺顺阿曲库铵的关联性评价

本例患者在发生过敏性休克前使用的药物为丙泊酚、舒芬太尼、地塞米松、苯磺顺阿曲库铵,依据《药品不良反应报告与监测管理办法》中的ADR关联性评价标准从以下4个方面进行分析。

药物使用顺序:患者在予以丙泊酚、舒芬太尼和地塞米松后均未见异常症状,在予以苯磺顺阿曲库铵5 min后出现口腔分泌物大量增多、血压骤降等过敏性休克症状,故判断ADR的发生与苯磺顺阿曲库铵的关联性较高。

撤药反应和激发试验:患者出现过敏性休克后,立即停用怀疑致敏药物且术中未再使用,及时救治后症状好转,术后予地塞米松抗感染治疗时未再发生过敏反应,故过敏原可排除地塞米松,其余药物仍待评价。

历史数据和相关报道:目前未见舒芬太尼致过敏性休克案例报道,而丙泊酚与苯磺顺阿曲库铵均有案例报道^[1-5]。在2项关于麻醉期间I型过敏反应的调查中,法国与澳大利亚的研究结果均表明,神经肌肉阻滞剂是围术期过敏反应的主要原因,占比约为58.1%和

61.9%,麻醉诱导剂发生率分别为2.3%和10.4%,阿片类药物发生率分别为1.7%和2.6%^[6-7]。同时,法国的1项评估儿童麻醉过敏原的研究结果显示,与成人研究结果类似,60.78%(31/51)的患儿的过敏反应由神经肌肉阻滞剂导致^[8],是围术期发生过敏反应的主要因素之一。故考虑过敏性休克与苯磺顺阿曲库铵的相关性最高。

药物诱发过敏反应的发生机制:舒芬太尼在给予正常药物剂量时不会引起组胺释放,从而导致过敏性休克的发生。此外,丙泊酚制剂中的大豆油、卵磷脂等辅料可能诱发过敏反应。术后追问,本例患者无药物、食物过敏史。苯磺顺阿曲库铵可直接引起肥大细胞脱颗粒诱发过敏性休克,且发生率与使用剂量无相关性。因此,考虑苯磺顺阿曲库铵为怀疑药品,判断其与患者发生过敏性休克的因果关系为“可能有关”。

本例患者在发生过敏性休克前,曾于外院接受2次手术治疗,肌肉松弛药使用情况不详,自述未发生ADR。本次手术予苯磺顺阿曲库铵属非去极化神经肌肉阻滞剂,此类药物还有阿曲库铵、罗库溴铵、维库溴铵、米库氯铵等。这些药物的结构中均有季铵离子,可能是参与过敏反应及交叉过敏反应的关键部位,交叉过敏反应现象的发生率为60%~70%^[9-10]。澳大利亚的1项评估神经肌肉阻滞剂交叉过敏反应的研究结果显示,苯磺顺阿曲库铵与维库溴铵、罗库溴铵存在交叉过敏反应,发生率分别为6%和25%^[11]。另有研究发现,一些含季铵离子的食品、药品、化妆品、消毒剂或其他化学制剂对人体也有刺激性和致敏性^[12],这或许可为既往无神经肌肉阻滞剂暴露因素的患者首次使用即出现严重过敏反应提供解释。因此,推测本例患者是否因既往接触过神经肌肉阻滞剂或含季铵离子的药物或其他化学制剂导致过敏反应,但是否为在本次手术予苯磺顺阿曲库铵后诱发了严重过敏反应还有待继续研究。

3.2 过敏性休克抢救措施的规范性

本案例发生的过敏性休克是严重ADR,抢救不及时可能会危及患者生命,故采取规范的抢救措施是保障患者生命安全的红线。依据相关指南^[13-16],发生严重过敏反应0.5~2.0 h后,在有条件的情况下可检测血清类胰蛋白酶,并在症状好转后复查其基线水平,便于进行回顾性诊断。在处理严重过敏反应时,首选在大腿中部肌肉注射肾上腺素0.01 mg/kg,5~15 min后效果不佳可重复给药,或在建立静脉通道与监护后予以肾上腺素静脉注射。此外,应保持气道通畅、吸氧,必要时行气管插管或气管切开,建立静脉通道,静脉滴注晶体液以维持血压。严重过敏反应的二线治疗药物包括H₁受体拮抗剂(缓解皮肤黏膜症状),吸入用 β_2 受体激动剂(改善支气管痉挛、呼吸困难等症状),糖皮质激素(如氢化可的松琥珀酸盐,抗炎、抗过敏)。严重过敏反

应救治成功后,应至少在院监护12 h,并在离院时对患者进行如何避免再次接触过敏原、自我识别、紧急处理过敏反应等宣教。本案例中,医护人员快速识别ADR,停用可疑药物,积极吸氧、补液稳定循环,予以肾上腺素、氯化可的松等药物,保障患者的生命安全。但选用溶剂为乙醇的游离氯化可的松可能会导致血管扩张和降血压效应,故建议该院及时更新抢救药物目录,以避免上述情况发生。

据报道,在围术期对神经肌肉阻滞剂过敏患者实施深度麻醉或局部神经阻滞等措施,可避免再次使用肌肉松弛药^[17],但可能导致血流动力学不稳定或舒适度降低。目前,围术期与全身性过敏反应相关的药物中,除青霉素类药物外,其余药物的过敏原皮肤测试均缺乏临床验证。指南建议,除非不能推迟手术,否则应在发生严重过敏反应后延迟过敏测试^[15,18]。通常建议在发生过敏反应4~6周后对可疑药物及其替代药物进行过敏原皮肤测试,选择结果呈阴性或与可疑药物化学结构无相似性的药物作为替代,并做好抢救准备。本例患者术中发生过敏性休克经救治后继续手术,术后恢复良好,于术后3 d出院,嘱其6周后行过敏原皮肤点刺试验,患者因个人原因未能接受检查,故无法明确具体过敏原。

3.3 合理用药建议

该院为西南地区规模较大的三级甲等口腔专科医院,接受全身麻醉手术的住院患者和门诊患者数量庞大,在行气管插管的全身麻醉手术中,肌肉松弛药的选择与监测是影响患者健康的重要因素之一。该院肌肉松弛药种类较少,仅有苯磺顺阿曲库铵和氯化琥珀胆碱,查询近10年的ADR上报数据,未见肌肉松弛药相关ADR。而本次过敏性休克事件的发生,则提示医护人员应在临床用药前详细询问患者过敏史,对于存在肌肉松弛药过敏风险的患者,推荐进行过敏原皮肤测试;应遴选增加肌肉松弛药品种,及时更新抢救药品目录,满足患者的用药需求;应制订围术期过敏反应标准化的诊疗流程,加强医护人员培训,提高对过敏反应的识别与处理能力;加强医院信息系统的建设,将患者过敏史、合并用药等重点信息突出提示,便于医护人员高效识别、管理此类患者,提高安全用药水平。

围术期麻醉用药较复杂,发生过敏性休克将危及患者的生命安全,医护人员应予以高度重视。通过完善肌肉松弛药与抢救药物的用药选择,加强围术期各项生命体征监护,做好过敏反应的识别、判断、积极救治准备等措施,保障患者用药安全,做好发生过敏反应患者的出院后随访工作。

参考文献

[1] 次仁桑珠, 邝霞. 全麻诱导期疑似丙泊酚致过敏性休克一例[J]. 临床医学, 2019, 39(11): 125 - 126.

- [2] 周庆, 王灵君, 唐小平, 等. 无痛肠镜丙泊酚麻醉致过敏性休克1例[J]. 西南国防医药, 2014, 24(8): 885.
- [3] WANG N, ZHANG YZ, HU Y, et al. Serious bronchospasm induced by cisatracurium besylate: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(15): e25516.
- [4] 姚侠, 方琪宇, 姚宇, 等. 顺阿曲库铵导致的过敏性休克1例[J]. 系统医学, 2020, 5(17): 25 - 27.
- [5] 王焯, 黄兵. 苯磺顺阿曲库铵致过敏性休克[J]. 药物不良反应杂志, 2018, 20(2): 148 - 149.
- [6] BALDOBA, PHAMNH. *Drug Allergy Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure - Activity Relationships: 2nd ed* [M]. Cham: Springer Cham, 2020: 315 - 409.
- [7] FISHER MM, JONES K, ROSE M. Follow - up after anaesthetic anaphylaxis [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011, 55(1): 99 - 103.
- [8] KAEILA C, BRUNET - LANGOT D, LABBEZ F, et al. Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12 - year survey at a French pediatric center [J]. *Allergy*, 2005, 60(6): 828 - 834.
- [9] VOLCHECK GW, HEPNER DL. Identification and Management of Perioperative Anaphylaxis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(7): 2134 - 2142.
- [10] TACQUARD C, COLLANGE O, GOMIS P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2017, 61(3): 290 - 299.
- [11] LI J, BEST OG, ROSE MA, et al. Assessing cross - reactivity to neuromuscular blocking agents by skin and basophil activation tests in patients with neuromuscular blocking agent anaphylaxis [J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(1): e144 - e150.
- [12] PEYNEAU M, DE CHAISEMARTIN L, GIGANT N, et al. Quaternary ammonium compounds in hypersensitivity reactions [J]. *Front Toxicol*, 2022, 16(4): 973680.
- [13] 李晓桐, 翟所迪, 王强, 等. 《严重过敏反应急救指南》推荐意见 [J]. 药物不良反应杂志, 2019, 21(2): 85 - 91.
- [14] 中华医学会麻醉学分会. 肾上腺糖皮质激素围手术期应用专家共识(2017版) [J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(7): 712 - 716.
- [15] GOLDEN DBK, WANG J, WASERMAN S, et al. Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2024, 132(2): 124 - 176.
- [16] MURARO A, WORM M, ALVIANI C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update) [J]. *Allergy*, 2022, 77(2): 357 - 377.
- [17] JI SM, SONG J, CHOI G. Airway anesthesia with lidocaine for general anesthesia without using neuromuscular blocking agents in a patient with a history of anaphylaxis to rocuronium: a case report [J]. *J Dent Anesth Pain Med*, 2020, 20(3): 173 - 178.
- [18] 孟娟, 王良录. 围手术期严重过敏反应的病因诊断 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2017, 11(1): 74 - 85.

(收稿日期: 2023 - 10 - 23; 修回日期: 2024 - 05 - 13)