

中图分类号: R95; R972^{*}.2

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)17-0131-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.17.027



1 例胺碘酮注射液致围术期过敏性休克病例报道与分析^{*}

赵欢喆, 陈娟, 陈秋玲, 彭玲玲[△]

(广东省深圳市人民医院·暨南大学第二临床医学院·南方科技大学第一附属医院, 广东 深圳 518020)

摘要:目的 分析胺碘酮注射液致围术期过敏性休克的临床特征、过敏反应机制和临床管理方案,为围术期用药提供警示。方法 分析1例围术期使用胺碘酮注射液后出现过敏性休克患者的诊疗过程,探讨其药品不良反应的发生机制和临床管理方案。结果 分析患者的临床表现和用药时间,结合胺碘酮注射液诺氏(Naranjo's)评分为7分,考虑其很可能是引起患者过敏性休克的药物。结论 胺碘酮注射液可能引起过敏性休克,围术期用药时需予以重视。

关键词:胺碘酮注射液;围术期;过敏性休克;药品不良反应

Perioperative Allergic Shock Induced by Amiodarone Injection: A Case Report and Analysis

ZHAO Huanzhe, CHEN Juan, CHEN Qiuling, PENG Lingling

(Shenzhen People's Hospital · The Second Clinical Medical College, Jinan University · The First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong, China 518020)

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics, allergic reaction mechanism, and clinical management plan of perioperative anaphylactic shock induced by Amiodarone Injection, and to provide a warning for perioperative medication. **Methods** The diagnosis and treatment process of a case of anaphylactic shock following the use of intravenous amiodarone injection during the perioperative period was analyzed to investigate the mechanism of drug adverse reactions and clinical management strategies. **Results** Based on the patient's clinical manifestations and the timing of medication, combined with Naranjo's score of seven points for Amiodarone Injection, it was considered that the drug was very likely to induce anaphylactic shock. **Conclusion** Amiodarone Injection may induce anaphylactic shock and should be taken seriously during the perioperative medication.

Key words: Amiodarone Injection; perioperative period; anaphylactic shock; adverse drug reaction

围术期过敏反应是临床急症,难以预测且进展迅速,严重者死亡率为3.5%~4.8%^[1]。由于短时间内合并多重用药,处于麻醉状态的患者不能自主报告症状等,围术期过敏反应的诊断及病因评估较一般过敏反应更复杂和困难^[2]。及时识别并正确治疗围术期过敏反应为临床工作带来了巨大挑战。胺碘酮是一种临床广泛使用的抗心律失常药物,其常见药品不良反应(ADR)有心动过缓、低血压等,而过敏性休克属十分罕见的ADR。本研究中报道了1例围术期胺碘酮注射液致过敏性休克的案例,以为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患者,男,63岁,身高163 cm,体质量50 kg,因“呕吐伴停止排便1周”于2022年5月15日入院。1周前开始无明显诱因出现反复恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,伴发热(最高体温38.6℃),伴停止排气、排便。于外院就诊,腹部计算机断层扫描(CT)示:十二指肠水平段远端-空肠近段肠壁增厚并肠腔狭窄。胃镜检查示:十二指肠降部与水平部交界扭曲,镜端不能通过。予禁

食、补营养液、抗感染等处理后,症状好转不明显,为进一步治疗至我院胃肠外科就诊,门诊以“肠梗阻”收治入院。

患者既往高血压史10余年,最高血压170/100 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),未口服降血压药物治疗,自诉血压控制可(具体不详)。2年前因冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)行冠脉支架置入术(前降支中段2枚支架),平时口服阿司匹林抗血小板聚集、瑞舒伐他汀调脂、雷贝拉唑护胃。曾于2021年7月8日在全身麻醉(简称全麻)下行腹腔镜左半结肠癌根治术。既往无药物、食物过敏史。

入院体格检查示:体温36.2℃,脉搏82次/分,呼吸20次/分,血压132/89 mmHg。嘱患者禁食,予胃肠减压、肠外营养、雷贝拉唑护胃、拉氧头孢抗感染治疗。5月16日,心电图检查示:心房颤动(简称房颤)伴快速心室率,伴室内差异性传导;偶发室性早搏。5月18日,胃镜检查示:十二指肠水平部梗阻。5月20日,正电子发射计算机层成像(PET-CT)未见明确肿瘤复发依据。

^{*}基金项目:广东省深圳市医学重点学科建设经费资助项目[SZ XK059];广东省药学会科学研究基金项目[2024ERAS21]。

第一作者:赵欢喆,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zhaohuanzhe5156@163.com。

[△]通信作者:彭玲玲,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)Penglingling_00@163.com。

5月25日,上消化道碘水造影示:空肠近端完全梗阻。患者肠梗阻原因不明确,拟在全麻下行腹腔镜探查术明确病因。

2 治疗经过

5月27日 17:25,患者入手术室。心电监护示:房颤伴快速心室率,血压 131 / 84 mmHg,脉搏 110 次 / 分。

17:30,开始麻醉,静脉滴注右美托咪定 20 μg [0.5 μg / (kg·h) 静脉泵注维持],静脉注射顺阿曲库铵 14 mg、舒芬太尼 20 μg、依托咪酯脂肪乳 20 mg,静脉滴注丙泊酚 50 mg / min,吸入 2% 七氟烷,静脉泵注去甲肾上腺素 0.03 μg / (kg·min),静脉滴注拉氧头孢 2 g 预防感染。

18:00,患者心律仍为房颤伴快速心室率,血压 170 / 102 mmHg,脉搏 162 次 / 分,静脉注射胺碘酮 75 mg、去甲肾上腺素 30 μg。

18:05,患者心律变为室上速,脉搏 155 次 / 分,伴低血压 45 / 23 mmHg,反复静脉注射去甲肾上腺素 100 μg + 200 μg + 400 μg + 800 μg,症状无明显改善。

18:10,超声心动图检查示:心脏泵血功能差。

18:25,发现患者全身皮疹,考虑发生过敏性休克的可能性大。

18:30 — 19:19,予肾上腺素 0.03 μg / (kg·min) 静脉泵注。18:35 和 18:40,分别静脉注射肾上腺素 0.01 mg。18:35,开始静脉注射葡萄糖酸钙 1 g、地塞米松 10 mg、甲泼尼龙 80 mg。18:35 — 19:05,静脉滴注氯化钾 5 g。18:55,患者全身皮疹基本消失,血压 110 / 70 mmHg,脉搏 70 次 / 分。考虑手术及麻醉风险极大,取消手术,19:19,离开手术室,转入重症监护室(ICU)。

麻醉医师联系临床药师,咨询可能的过敏原因。临床药师对围术期用药进行诺氏(Naranjo's)评分(表1),

其中总分 ≥ 9 分为“肯定”,5 ~ 8 分为“很可能”,1 ~ 4 分为“可能”,≤ 0 分为“可疑”。结合国家药品不良反应监测中心采用的关联性评价方法,考虑胺碘酮引起过敏性休克的可能性大。

入ICU后,对患者行心电监护,予去甲肾上腺素维持血压,去乙酰毛花苷控制心率,继续胃肠减压、吸氧、抗感染、护胃、肠外营养、纠正电解质紊乱等对症处理。5月31日,患者转回胃肠外科。6月7日,再次行腹腔镜探查术,术中见空肠起始部纤维条索样新鲜粘连带,与横结肠系膜及后腹膜粘连,空肠起始段远端粘连带形成,致空肠近端疝入卡压形成U型闭袢型梗阻,未见缺血坏死,遂行肠粘连松解术。术前 30 min,静脉滴注拉氧头孢 2 g 预防感染,术中用药包括右美托咪定、顺阿曲库铵、依托咪酯、舒芬太尼、丙泊酚、七氟烷、瑞芬太尼、罗哌卡因。手术顺利,术后返回胃肠外科。6月13日,患者恢复佳,办理出院。

3 讨论

3.1 药物关联性评价

患者麻醉过程中出现血压急剧下降,予去甲肾上腺素后无明显改善,发现皮疹后考虑为过敏性休克,加用肾上腺素、地塞米松、葡萄糖酸钙等药物后缓解,过敏性休克诊断明确。患者发病前先后使用了右美托咪定、顺阿曲库铵、舒芬太尼、依托咪酯、丙泊酚、七氟烷、去甲肾上腺素、拉氧头孢、胺碘酮。Naranjo's 评分结果显示,胺碘酮为 7 分,评为“很可能”;顺阿曲库铵、依托咪酯、丙泊酚、拉氧头孢均为 1 分,评为“可能”。详见表1。根据国家药品不良反应监测中心采用的关联性评价方法,对本例患者的药物关联性评价如下:1)患者静脉注射胺碘酮约 20 min 后出现血压急剧下降、皮疹,用药与 ADR 发生时间具有明显相关性;2)胺碘酮药品说明书

表1 Naranjo's 评分标准与患者用药的 Naranjo's 评分(分)

Tab. 1 The Naranjo's scoring criteria and the Naranjo's scores for the patient's medication (point)

相关问题	问题分值			得分								
	是	否	未知	右美托咪定	顺阿曲库铵	舒芬太尼	依托咪酯	丙泊酚	七氟烷	去甲肾上腺素	拉氧头孢	胺碘酮
1. 以前有类似的报道吗?	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	1
2. 药品不良反应(ADR)是否在使用可疑药物后发生的?	2	-1	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3. ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
4. ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	2	-1	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0
5. 是否存在其他原因引起该 ADR?	-1	2	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	2
6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8. 随剂量增加(或减少)ADR 是否加重(或减轻)?	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9. 患者是否曾暴露于该药或同类药出现类似反应?	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10. 是否存在任何客观证据证明该反应?	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
得分				0	1	0	1	1	0	0	1	7

提示过敏性休克为其罕见 ADR,符合已知的 ADR 类型;3) ADR 发生后,停用胺碘酮,并积极予抗过敏药物治疗,患者症状好转;4) 患者后续未再使用胺碘酮,但在第 2 次手术时仍使用了右美托咪定、顺阿曲库铵、舒芬太尼、依托咪酯、丙泊酚、七氟烷、去甲肾上腺素、拉氧头孢,未出现不适;5) 患者术前在胃肠外科治疗未出现过敏,原患疾病也无法解释过敏性休克发生的原因。故胺碘酮和过敏性休克的关联性评价为“很可能”。

综合 2 种评估结果,临床药师判断本例患者的过敏性休克为胺碘酮引起的可能性较大,为患者第 2 次手术的用药提供了参考。

3.2 围术期过敏反应的临床特征与处理

本研究中国术期指患者从接受麻醉医师的第 1 剂给药开始至手术结束转入病房或 ICU 的治疗过程^[3-4]。围术期过敏反应在世界各地的发生率不相同,美国约为 0.16‰,欧洲为 0.80‰~1.36‰^[5-7]。这种差异产生的原因包括每个国家不同的报告机制、概念定义、纳入病例的非标准化诊断、药物使用习惯差异、使用人群的易感性差异等^[6]。围术期过敏反应发生率及其致病因素需完备的监测系统和区域合作才能确定^[4],我国对围术期过敏反应发生情况的调查研究较少,且目前尚无确切的全国统计数据。

围术期过敏反应的常见临床表现包括快速出现的循环系统、呼吸系统问题,约 50% 的病例仅表现为独立的心血管事件^[8-9]。但手术过程中发生低血压、心动过速、心动过缓等多与过敏无关,而是麻醉导致,特别是当患者既往存在心血管疾病时。皮肤黏膜反应是过敏反应的常见标志,围术期过敏反应有可能不会出现,或因手术铺巾而被忽略^[9-10]。且荨麻疹、血管性水肿仅在循环血容量和灌注恢复时才会表现明显^[4,11]。因此,围术期过敏反应的识别较其他过敏反应更困难。在做出推定诊断前,多依赖于排除常见原因^[4]。本例患者有心血管病史,使用镇静药、镇痛药、肌肉松弛药、胺碘酮等多种药物后出现血压骤降,不排除药物对循环系统的影响,反复使用去甲肾上腺素解救无效,在发现皮疹后才纠正诊断为过敏反应。建议当术中出现对常规治疗无反应的低血压或支气管痉挛,或意外发生心血管衰竭时,应考虑是否发生了过敏反应^[12]。

根据改良的 Ring 和 Messmer 四级分类法^[13-14],该患者属 III 级过敏反应。对于 II~IV 级及伴泛发性荨麻疹、红斑的 I 级过敏反应,应分析过敏原因^[15]。症状出现前 1~2 h 患者接触过的所有物质都可能是潜在的致敏因素^[15-16]。通过检测血清类胰蛋白酶水平、药物皮肤过敏试验、测定特异性免疫球蛋白 E(IgE) 抗体、药物激发试验可帮助查找过敏原及推断免疫学机制^[9,17-18]。但目前对于开展检测的时间尚未形成统一意见^[18-19]。因我院检验科开展项目的局限性,该患者术后未完善过敏原检测。

围术期过敏反应的治疗策略包括消除过敏原、监测生命体征、抗休克治疗(肾上腺素、液体复苏、血压控制)、抗过敏治疗。肾上腺素是治疗围术期过敏性休克的唯一首选药物,不能被糖皮质激素和抗组胺药物替代,且没有绝对禁忌^[14,20]。肾上腺素静脉给药剂量由过敏反应的严重程度决定,在心血管监测条件下进行剂量滴定,若尚未建立静脉通道,初始时可在大腿外侧肌肉注射给药^[14,21]。该患者在怀疑发生过敏性休克后,及时予肾上腺素滴定抢救是转归良好的关键。

3.3 胺碘酮注射液致过敏反应的机制

胺碘酮注射液致过敏性休克的报道少见,检索万方、中国知网、维普、PubMed 等数据库中自建库起至 2023 年 9 月 30 日的相关文献,共报道 35 例患者,仅 1 例发生在围术期^[22]。美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)在 1969 年至 2024 年共上报胺碘酮注射液致过敏反应 9 例,触发时间为给药后数秒至 90 min,其中 6 例患者症状出现时间不超过 10 min,症状包括低血压、支气管痉挛、呼吸困难、皮疹、瘙痒、血管性水肿、发绀、意识障碍等^[23]。目前,胺碘酮注射液致过敏反应的机制尚不明确,可能与胺碘酮、碘成分、辅料聚山梨酯-80/苯甲醇相关。这些成分可诱导机体产生 IgE 抗体与肥大细胞上的 FcεRI 受体结合,胺碘酮可诱导机体产生 IgG 抗体与肥大细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和血小板上的 FcεR II 受体结合,还能直接与肥大细胞特异性 G 蛋白偶联受体 X2(MRGPRX2)结合。通过上述 3 种途径,胺碘酮注射液可触发肥大细胞或其他细胞脱颗粒,释放组胺、5-羟色胺等物质,从而导致过敏反应^[24-27]。

本例患者曾于 2021 年 7 月在我院行增强 CT 检查,使用造影剂碘帕醇、碘普罗胺,未诉不适。研究发现,碘或碘化造影剂过敏患者对胺碘酮过敏的发生率低于 1%,故推测碘元素不是过敏原,碘造影剂溶液的高渗性可能是诱发过敏的因素^[28]。虽然交叉过敏率低,但在胺碘酮药品说明书中,碘过敏仍被列为禁忌。BATOOL 等^[29]报道了 1 例长期口服胺碘酮的患者入院后使用胺碘酮注射液发生过敏性休克,出院后恢复口服胺碘酮,耐受良好,考虑胺碘酮注射液的辅料可能是引起过敏的原因。有研究发现,聚山梨酯-80/苯甲醇可通过 IgE 依赖性途径或 IgE 非依赖性途径诱导过敏反应^[24,30]。但本例患者未完善药物皮肤过敏试验、IgE 检测等试验,暂无法探讨其具体的过敏反应机制。

4 小结

围术期过敏反应涉及多重用药及特殊生理状态,是一种罕见的具有挑战性、潜在威胁生命的事件,通过对临床特征、过敏反应机制和管理方案的了解,医护人员可做好充分准备,控制事件结果。临床药师参与 ADR 监测,可体现自身的专业价值,保障围术期患者用药的安全性与合理性。

参考文献

- [1] VAN CUILENBORG VR, HERMANIDES J, BOS ED, et al. Perioperative approach of allergic patients [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2021, 35(1): 11 – 25.
- [2] MELCHORS BLB, GARVEY LH. Investigation of perioperative hypersensitivity reactions: An update [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2020, 20(4): 338 – 345.
- [3] MANIAN DV, VOLCHECK GW. Perioperative Anaphylaxis: Evaluation and Management [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2022, 62(3): 383 – 399.
- [4] SAVIC LC, GARVEY LH. Perioperative anaphylaxis: diagnostic challenges and management [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020, 33(3): 448 – 453.
- [5] BERROA F, LAFUENTE A, JAVALOYES G, et al. The incidence of perioperative hypersensitivity reactions: A single – center, prospective, cohort study [J]. *Anesth Analg*, 2015, 121(1): 117 – 123.
- [6] GONZALEZ – ESTRADA A, AVILA – CASTANO K, IRIZARRY – ALVARADO JM, et al. Incidence of perioperative hypersensitivity reactions: A single – center, prospective, US cohort experience [J]. *J Allergy Clin Immunol Glob*, 2022, 2(1): 88 – 92.
- [7] SAVIC LC, KAURA V, YUSAF M, et al. Incidence of suspected perioperative anaphylaxis: A multicenter snapshot study [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3(3): 454 – 455.
- [8] HSU BK, HEPNER DL. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Perioperative Drugs and Radiocontrast Media [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(3): 587 – 592.
- [9] SCHROEDER MJ, KRAFT CT, JANIS JE, et al. Diagnosis and Treatment of Perioperative Allergic Complications: A Practical Review [J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2024, 12(4): e5734.
- [10] DEWACHTER P, MOUTON – FAIVRE C, HEPNER DL. Perioperative anaphylaxis: What should be known? [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015, 15(5): 21.
- [11] EBO DG, CLARKE RC, MERTES PM, et al. Molecular mechanisms and pathophysiology of perioperative hypersensitivity and anaphylaxis: A narrative review [J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(1): e38 – e49.
- [12] VOLCHECK GW, HEPNER DL. Identification and Management of Perioperative Anaphylaxis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(7): 2134 – 2142.
- [13] RING J, MESSMER K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes [J]. *Lancet*, 1977, 1(8009): 466 – 469.
- [14] TRAN R, PEDERSEN K, KOLAWOLE H, et al. Australian and New Zealand Anaesthetic Allergy Group / Australian and New Zealand College of Anaesthetists perioperative anaphylaxis management guideline 2022 [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2024, 52(3): 147 – 158.
- [15] GARVEY LH, EBO DG, MERTES PM, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions [J]. *Allergy*, 2019, 74(10): 1872 – 1884.
- [16] GARVEY LH, MELCHORS BB, EBO DG, et al. Medical algorithms: Diagnosis and investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions [J]. *Allergy*, 2020, 75(8): 2139 – 2142.
- [17] EBO DG, FABER M, ELST J, et al. In Vitro Diagnosis of Immediate Drug Hypersensitivity During Anesthesia: A Review of the Literature [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(4): 1176 – 1184.
- [18] GARVEY LH, DEWACHTER P, HEPNER DL, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: An international overview and consensus recommendations [J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(1): e50 – e64.
- [19] VAN DER POORTEN MM, WALSHOT M, FABER M, et al. Reliability of Early and Late Testing for Suspected Perioperative Hypersensitivity [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(4): 1057 – 1062.
- [20] MCLEAN – TOOKE AP, BETHUNE CA, FAY AC, et al. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? [J]. *BMJ*, 2003, 327(7427): 1332 – 1335.
- [21] 徐军美, 戴茹萍, 张燕玲, 等. 围术期严重过敏反应处理流程院内规范 [J]. *中南药学*, 2024, 22(4): 831 – 833.
- [22] 郝玉玲, 李大通, 王鹏伟, 等. 35例胺碘酮注射液致过敏性休克病例报告分析 [J]. *中国合理用药探索*, 2024, 21(4): 18 – 23.
- [23] TANG M, NUNNA N, ZHONG Q. Amiodarone – Induced Anaphylaxis [J]. *J Pharm Pract*, 2025, 38(1): 168 – 179.
- [24] LI Y, DUAN JL, XIA H, et al. Macromolecules in polysorbate 80 for injection: an important cause of anaphylactoid reactions [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2022, 23(1): 52.
- [25] COORS EA, SEYBOLD H, MERK HF, et al. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005, 95(6): 593 – 599.
- [26] JÖNSSON F, DE CHAISEMARTIN L, GRANGER V, et al. An IgG – induced neutrophil activation pathway contributes to human drug – induced anaphylaxis [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(500): eaat1479.
- [27] SAHUD MA, CAULFIELD M, CLARKE N, et al. Acute thrombocytopenia in patients treated with amiodarone is caused by antibodies specific for platelet membrane glycoproteins [J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(2): 260 – 267.
- [28] LAKSHMANADOSS U, LINDSLEY J, GLICK D, et al. Incidence of amiodarone hypersensitivity in patients with previous allergy to iodine or iodinated contrast agents [J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(7): 618 – 622.
- [29] BATOOL A, BATOOL K, HABIB H, et al. Anaphylactic Shock as a Rare Side Effect of Intravenous Amiodarone [J]. *Cureus*, 2022, 14(1): e21118.
- [30] PALACIOS CM, VENTURINI DM, LOBERA LT, et al. Anaphylaxis Due to the Excipient Polysorbate 80 [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2016, 26(6): 394 – 396.

(收稿日期: 2024 – 10 – 10; 修回日期: 2025 – 06 – 10)