

· 临床研究 ·

76 例药物过敏性休克临床分析

廖莉,文香,李芹

(重庆市沙坪坝区人民医院 400030)

摘要:目的 探讨药物过敏性休克早期临床表现和抢救措施。方法 收集该院 2002 年 4 月到 2012 年 4 月药物过敏性休克临床资料 76 例。对患者年龄、个人及家族过敏史、药物种类、临床表现、治疗措施、转归等进行回顾性分析研究。结果 抗菌药物、中成药是引起过敏性休克的前二类药物;药物过敏性休克的发生,与患者性别、年龄无关,与个人及家族过敏史有关;经抢救,74 例临床痊愈,2 例死亡,病死率 2.6%,转归与肾上腺素使用时间密切相关。结论 药物引起的过敏性休克一旦发生,须早期诊断并立即肌内注射肾上腺素抢救患者生命。

关键词:药物过敏性休克;首发症状;抢救措施;肾上腺素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.12.014

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)12-1355-02

Analysis of 76 cases with allergic shock induced by drugs

Liao Li, Wen Xiang, Li Qin

(People's Hospital of Shapingba District, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To explore the early clinical manifestations and rescue measures of anaphylactic shock induced by drugs. **Methods** Seventy-six cases which occurred in this hospital from April 2002 to April 2012 were collected and analyzed the age, allergic history, drug types, clinical manifestations, treatments and outcomes of anaphylactic shocks by different drugs. **Results** Allergic shock induced by antibiotics, Chinese patent medicines were the top 2 of all drugs which were involved in cases. There was no effect on the occurrence of anaphylactic shock by age and gender, but closely related to the allergic history. After emergency treatment, 74 patients recovered, 2 died, the mortality rate was 2.6%. The outcomes closely related to the time of epinephrine using. **Conclusion** Drug-induced anaphylactic shock in the event, to be early diagnosis and immediate intramuscular injection of epinephrine to rescue the lives of patients.

Key words: drug-induced anaphylactic shock; early clinical manifestations; emergency treatment; epinephrine

过敏性休克是临床上不可预测的、突然发生的、威胁生命的严重过敏反应^[1]。有报道,在美国加利福尼亚过敏性休克的发病率为 19.9 次事件/10 万人,在哮喘患者中,过敏性休克的发生率则高达 109 次事件/10 万人^[2]。药物是引起过敏性休克最常见原因,并且在死亡病例中,有 57% 是药物引起^[3]。为了探讨药物过敏性休克早期诊断、抢救措施,对本院 76 例药物过敏性休克临床资料进行回顾性分析研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2002 年 4 月至 2012 年 4 月药物过敏性休克患者 76 例,其中,男 35 例,女 41 例。年龄 8 月至 68 岁,其中,≤14 岁 18 例,15~45 岁 45 例,46~60 岁 8 例,>60 岁 5 例。涉及疾病种类:上呼吸道感染 28 例,下呼吸道感染 35 例,肠道感染 5 例,尿路感染 1 例,妇科感染 2 例,皮肤感染 1 例,术后用药 2 例,鹅口疮 1 例,健康者(患者陪伴)1 例。

1.2 方法 纳入标准参照“急诊内科学”过敏性休克诊断标准^[4]:(1)接触过敏源;(2)突然发生的全身性反应;(3)难以用药品本身的药理作用和其他休克解释。采用回顾性描述分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行统计分析,计数资料采用率表示,组间比较采用 Fisher 确切概率法检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 76 例药物过敏性休克致敏药物分布 76 例药物过敏性休克共涉及有 10 类药物,其中以抗菌药物类居首,其次是中成药,分别占 56.6% 和 17.1%。抗菌药物中又以青霉素(17

例)、头孢他啶(8 例)、氨苄西林(3 例)排前三;中成药中主要为双黄连(7 例)、穿琥宁(5 例)。其他的导致本研究药物过敏性休克的还有免疫调节剂、循环系统药物、血液系统药物、呼吸系统药物等,均较分散。

2.2 给药途径 76 例药物过敏性休克致敏药物均为注射剂,65 例静脉滴注,3 例静脉注射,3 例肌内注射,2 例皮内注射,2 例局部麻醉,1 例为患者陪伴在护士配制药物过程中吸入。

2.3 个人及家族过敏史 76 例药物过敏性休克患者中有个人过敏史 13 例(占 17.1%),有家族过敏史 21 例(占 27.6%),否认过敏史 38 例(占 50%),病史不清 4 例(占 5.3%)。一对母女在 3 个月内分别出现左氧氟沙星和青霉素过敏性休克。34 例过敏性疾病中:哮喘 5 例,湿疹 3 例,过敏性鼻炎 16 例,既往药物过敏 7 例,食物过敏 3 例。

2.4 过敏性休克发生时间 过敏性休克在接触致敏药物后 30 min 内发生的有 69 例(占 90.8%),其中,≤5 min 37 例(占 48.7%),6~30 min 32 例(占 42.1%),而 31~60 min 发生休克的 6 例(占 7.9%),61~120 min 的仅有 1 例(占 1.3%)。

2.5 临床表现 药物过敏性休克患者在用药过程中突然出现面色苍白、呼吸困难、脉搏细速、血压急剧下降等典型表现之前,有一些早期症状,即首发症状。在本报道的 76 例患者首发症状中,有 1 位患者在用药后 5 min,突发腰部不适,胀痛,3~4 min 后出现循环和呼吸系统的症状。同时 76 例药物过敏性休克患者都有多个系统受累的表现。见表 1。

2.6 抢救措施 全部病例均在过敏性休克发生后立即停用致

敏药物、更换输液器、给氧,平卧并抬高下肢 15°,有呼吸道梗阻表现者予以端坐位等常规抢救措施。均给予肾上腺素肌注,同时给予抗组胺药异丙嗪、糖皮质激素(地塞米松/琥珀酸氢化可的松/甲基强的松龙),并生理盐水扩容。其中有 3 例使用多巴胺和(或)间羟胺、多巴酚丁胺升压,2 例气管插管正压辅助机械通气,2 例实施心脏按压。

表 1 76 例药物过敏性休克首发症状及累及脏器分布

累及系统	首发症状	n	累及脏器例数[n(%)]
循环系统	胸闷	15	75(98.7)
	发绀	3	
	出冷汗	4	
	心前区疼痛	1	
呼吸系统	呼吸困难	12	68(89.4)
	吼喘	6	
	连续不断刺激性干咳	2	
消化系统	腹痛	6	24(31.6)
	呕吐	4	
	恶心	2	
	腹泻	1	
皮肤黏膜	皮疹	10	21(27.6)
	结膜充血	1	
	水样鼻涕	1	
神经系统	抽搐	2	19(25.0)
	意识丧失	1	
	头晕	4	
泌尿系统	腰痛	1	1(1.3)

2.7 转归 76 例药物过敏性休克经抢救,神志清醒,呼吸困难、发绀好转,血压渐回升,生命体征趋于平稳,病情明显好转者出现在肾上腺素使用后 30 min 内有 72 例(占 94.7%),其中,≤5 min 8 例,占 10.5%,6~15 min 29 例,占 38.2%,16~30 min 35 例,占 46.1%;31~60 min 2 例,占 2.6%。临床治愈 74 例,治愈率 97.4%,有 2 例死亡,分别发生在过敏性休克出现后 3~4 h,死亡率 2.6%。经 Fisher 确切概率法检测,10 min 内注射(0~5 min 和 6~10 min)与 10~30 min 注射(11~15 min 和 16~30 min)死亡率比较,差异有统计学意义($P=0.000$)。肾上腺素使用时间与药物过敏性休克转归情况,见表 2。

表 2 76 例过敏性休克肾上腺素使用时间及时转归(n)

使用时间(min)	总例数	转归	
		治愈	死亡
0~5	69	69	0
6~10	5	5	0
11~15	1	0	1
16~30	1	0	1

3 讨论

药物过敏性休克属于 I 型过敏反应,是由特异性的变应原再次作用于特应性个体,导致一系列生物活性介质释放,作用于全身多个系统,引起的严重过敏反应^[1]。

本文报道 76 例药物过敏性休克涉及 10 类药物,抗菌药物

位居第一,占 56.6%,其中以青霉素最为常见,占 39.5%,与国内外报道相同^[5-7]。其次,中成药是引起药物过敏性休克的第二大诱因,占 17.1%,与中药制剂含有多种具有抗原性的物质有关,能够刺激机体发生过敏性休克^[8-9]。本报道大多数患者为静脉给药,可能因静脉给药时,作为抗原的药物分子更容易完整的进入体内,刺激人体发生过敏反应。而且与报道一致^[10],本组 76 例药物过敏性休克患者 33 例(44.7%)有过敏病史,提示其发生与患者的特异性体质关系密切。

药物过敏性休克发生快,50%在接触过敏原 5 min 内发病,90%在 30 min 内发病,仅有 10%~20%在 30 min 以上发病^[4],与本组统计一致。但是药物过敏性休克的首发症状常不典型,除最易受累的循环系统、呼吸系统和皮肤黏膜的表现以外,还常表现为全身各个系统受累表现,故一旦出现不能用基础疾病解释、与正在使用的药物药理作用无关的症状时,就需警惕过敏性休克的发生。一旦发生,病情进展迅速,严重者可导致死亡,其中呼吸道梗阻和循环衰竭,是死亡的两大原因,本报道 2 例死亡病例均死于循环衰竭,因此须争分夺秒迅速缓解呼吸道梗阻和循环衰竭^[11]。肾上腺素作为抗休克一线首选药物^[11],能够收缩小动脉和毛细血管前括约肌,降低毛细血管通透性,扩张冠状动脉,同时有强大的扩张支气管功能^[6],从而迅速缓解过敏性休克呼吸循环症状。在我国临床抢救药物过敏性休克时常采用皮下注射,而西方国家优先采取肌肉注射^[10],有研究发现肌肉注射肾上腺素能够取得于静脉注射相同的起效速度,而且能够维持与皮下注射相近的维持时间^[12]。本文 76 例药物过敏性休克均采用肌肉注射肾上腺素,治愈 74 例,其肾上腺素使用时间均在 10 min 内;而死亡 2 例,分别在休克发生后 10~15 min 和 30 min 才使用肾上腺素,经统计,在药物过敏性休克发生后 10 min 内使用肾上腺素患者病死率较 10 min 以后使用肾上腺素患者病死率显著降低,与文献报道相同^[13]。所以肾上腺素使用越早,患者预后越好,并且应该在休克纠正以后,最少留院观察 4~6 h^[14]。

综上所述,临床上引起过敏性休克的药物繁多,而且往往以不典型症状首发,这就要求我们医务工作者,需仔细询问患者过敏史,合理选择药物和用药途径,并密切观察患者用药后的反应,早期发现过敏症状,积极正确的采取救治措施,治疗上首选肾上腺素肌肉注射,以抢救患者生命。

参考文献:

- [1] Estelle F, Simons R, Frcpc MD. Anaphylaxis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(2 Suppl 2): S161-181.
- [2] Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, et al. Asthma and the prospective risk of anaphylactic shock and other allergy diagnoses in a large integrated health care delivery system[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2010, 104(5): 371-377.
- [3] Khan DA, Solensky R. Drug allergy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(2 Suppl 2): S126-137.
- [4] 张文武. 急诊内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 194-195.
- [5] Thong BY, Leong KP, Tang CY, et al. Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2003, 90(3): 342-347.
- [6] 杨宝峰, 苏定冯. 药理学[M]. 6 版. 北(下转第 1359 页)

TS 蛋白水平均呈负相关,即 TS 高表达的患者预后差^[10]。国外也有一些关于 S-1 的抗肿瘤治疗疗效与 TS mRNA 和 TS 蛋白水平关系的研究,结果不一:Miyazaki 等^[11]的研究表明 TS 蛋白的表达水平可以作为 S-1 化疗疗效的预测因子,但是 Fujiwara 等^[12]的人胃癌裸鼠模型的研究表明 S-1 的抗肿瘤活性与 TS 酶活性没有联系,Miyamoto 等^[13]用免疫组化的方法检测 TS 的表达时,S-1 的抗肿瘤活性与 TS 的表达无关。本研究表明,外周血中 TS 基因高表达的患者对 S-1 治疗的有效率较低,生存时间较短,提示 S-1 的抗肿瘤治疗疗效与 TS mRNA 水平呈负相关。

DPD 是 5-Fu 在体内分解代谢的限速酶。超过 85% 的 5-FU 被 DPD 灭活,而仅有 1%~3% 的 5-FU 进行合成代谢参与抗肿瘤效应,故分解代谢对于 5-Fu 的细胞毒性是一个决定因素,大量研究证实,DPD 的活性与 5-Fu 的疗效呈负相关^[14],但 S-1 中所含的吉美嘧啶能够抑制在 DPD 作用下的 5-Fu 的分解代谢,DPD 是否能作为 S-1 的化疗疗效的预测因素目前报道较少。本研究结果提示,S-1 的抗肿瘤作用与 DPDmRNA 的表达无明显的关系,提示 S-1 的抗肿瘤作用不受 DPD 基因表达的影响,这与 S-1 中含有 DPD 酶的抑制剂吉美嘧啶是否有关尚需进一步研究。

参考文献:

[1] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海:上海医科大学出版社,2000.

[2] Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, et al. Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumorselective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators[J]. *Anticancer Drugs*,1996,7(5):548-557.

[3] Yamada Y, Hamaguchi T, Goto M, et al. Plasma concentrations of 5-fluorouracil and F-beta-alanine following oral administration of S-1, a dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidine, as compared with protracted venous infusion of 5-fluorouracil[J]. *Br J Cancer*,2003,89(5):816-820.

[4] Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, et al. Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts[J]. *Jpn J Cancer Res*,1987,78(7):748-755.

[5] 代培永,王世伟,张春荣,等. 三维适形放疗联合替吉奥治疗局部晚期贲门腺癌疗效观察[J]. *山东医药*,2011,51(1):58-59.

[6] 张金淑. 替吉奥治疗晚期胃癌 30 例[J]. *中国药业*,2011,20(7):73-73.

[7] 董静波,李雁,翁国爱,等. 替吉奥联合奥沙利铂治疗进展期胃癌安全性评价[J]. *肿瘤学杂志*,2011,17(4):253-256.

[8] Langenbach RJ, Danenberg PV, Heidelberger C. Thymidylate synthetase; mechanism of inhibition by 5-fluoro-20-deoxyuridylate[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,1972,48(6):1565-1571.

[9] Peters GJ, van der Wilt CL, van Triest B, et al. Thymidylate synthase and drug resistance[J]. *Eur J Cancer*,1995,3(1A):1299-1305.

[10] Lenz HJ, Leichman CG, Danenberg KD, et al. Thymidylate synthase mRNA level in adenocarcinoma of the stomach; a predictor for primary tumor response and overall survival[J]. *J Clin Oncol*,1996,14(1):176-182.

[11] Miyazaki I, Kawai T, Harada Y, et al. A predictive factor for the response to S-1 plus cisplatin in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*,2010,16(36):4575-4582.

[12] Fujiwara H, Terashima M, Irinoda T, et al. Superior anti-tumour activity of S-1 in tumours with a high dihydropyrimidine dehydrogenase activity[J]. *Eur J Cancer*,2003,39(16):2387-2394.

[13] Miyamoto S, Boku N, Ohtsu A, et al. Clinical implications of immunoreactivity of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in gastric cancer treated with oral fluoropyrimidine (S-1) Study Group of S-1 for Gastric Cancer[J]. *Int J Oncol*,2000,17(4):653-658.

[14] Terashima M, Irinoda T, Fujiwara H, et al. Roles of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in tumor progression and sensitivity to 5-fluorouracil in human gastric cancer[J]. *Anticancer Res*,2002,22(2A):761-768.

(收稿日期:2012-12-09 修回日期:2013-03-03)

(上接第 1356 页)

京:人民卫生出版社,2004:5.

[7] Thong BY. Update on the management of antibiotic allergy[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*,2010,2(2):77-86.

[8] Du ZB, Zhu Y, Tan H, et al. Twenty autopsy cases of anaphylactic shock induced by cephalosporins[J]. *Fa Yi Xue Za Zhi*,2011,27(2):125-128.

[9] 李廷谦. 中药注射剂不良反应及临床合理用药[J]. *中国循证医学杂志*,2010,10(2):111-115.

[10] Simons FE, Gu X, Simons KJ, et al. Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2001,108(5):871-873.

[11] Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter:

2010 update[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2010,126(3):477-480.

[12] Bautista E, Simons FE, Simons KJ, et al. Epinephrine fails to hasten hemodynamic recovery in fully developed canine anaphylactic shock[J]. *Int Arch Allergy Immunol*,2002,128(2):151-164.

[13] Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*,2010,10(4):354-361.

[14] Kirkbright SJ, Brown SG. Anaphylaxis-recognition and management[J]. *Aust Fam Physician*,2012,41(6):366-370.

(收稿日期:2012-12-15 修回日期:2013-03-17)