

## · 病例报道 · 病案分析 ·

# 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠 注射液致过敏性休克 死亡 1 例

罗佳 姚敦武 曹丽芝 宋剑萍

(湖南省肿瘤医院药学部 长沙 410013)

**关键词** 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液;过敏性休克;死亡;药品不良反应

**中图分类号**:R977.8 **文献标识码**:B

**文章编号**:1005-0698(2019)03-0209-02

## 1 病例资料

患者女,54岁,因“双乳肿块”于2016年10月17日收入我院乳腺外科。入院诊断:左乳肿块;导管内乳头状瘤?纤维腺瘤?双侧乳腺增生并囊性增生。患者既往体健,无特殊用药史,无食物药物过敏史。入院体检:T 36.1℃,P 92次/min,R 20次/min,BP 129/85mmHg。入院后完善相关检查,三大常规、肝肾功能、电解质、血糖血脂、凝血功能、肿瘤标志物、胸片、B超结果未见明显异常,心电图示窦性心律,部分导联ST-T改变。10月25日在全麻下行双乳肿块扩大切除术。入手术室后18:55予乳酸钠林格注射液500ml ivd建立静脉通路,常规心电图监护。予丙泊酚中/长链脂肪乳注射液30mg 静脉泵入诱导并维持麻醉,咪达唑仑注射液5mg iv 镇静,枸橼酸舒芬太尼注射液60μg 静脉泵入镇痛,注射用顺苯磺酸阿曲库铵30mg 静脉泵入肌松,予可视喉镜下经口顺利插入气管导管,呼吸机控制呼吸。术中切除双乳肿物送检,缝合皮肤,术中出血30ml。19:35予羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液(青岛首和金海制药有限公司,批号:D160311021)500ml ivd扩容,19:45输注该组药物约200ml后,患者心率增快,达150次/min,BP 100/60mmHg,血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)100%。19:47心率骤降至65次/min,BP 80/65mmHg,SpO<sub>2</sub>100%。予多巴胺2mg iv 无效,血压继续下降到60/20mmHg,心率骤降至35次/min。考虑药物过敏反应,立即停止输注羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液,予肾上腺素1mg、地塞米松10mg iv 并开始胸外按压,暂停胸外按压瞬间为室颤波。继续胸外按压、除颤、肾上腺素2mg iv ×4次,并输注甲泼尼龙抗过敏、甘露醇脱水,碳酸氢钠纠酸,冰帽减少脑耗氧。20:10复律,心电图示窦速,HR 111次/min,BP 165/98mmHg,SpO<sub>2</sub>87%。20:16再次出现室颤,再

次予以胸外按压、除颤、肾上腺素2mg iv ×5次,20:36心电图示窦速,HR 114次/min,BP 150/102mmHg,SpO<sub>2</sub>94%。20:40患者再次室颤,予以胸外按压、除颤、肾上腺素4mg iv ×3次,恢复窦速,HR 112次/min,BP 85/45mmHg,SpO<sub>2</sub>85%。患者窦速维持至21:26,出现室颤,胸外按压,21:35复律,HR 103次/min,BP 77/52mmHg,SpO<sub>2</sub>80%,存在自主呼吸、体动、瞳孔散大、对光反射不明显。21:55患者HR 99次/min,BP 121/51mmHg,于22:00带气囊辅助呼吸、高压氧瓶、床旁心电图监护转入ICU。入ICU时神志昏迷,双侧瞳孔散大,约5mm,均无对光反射。心电图监护示:HR 115次/min,BP 105/56mmHg(无创血压数值,持续泵入肾上腺素2.2μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>维持血压),SpO<sub>2</sub>98%(呼吸机辅助呼吸:SIMV模式,FI<sub>O<sub>2</sub></sub>100%),四肢冰冷,全身皮肤青紫,入室后予以泵入去甲肾上腺素及肾上腺素维持血压,可触及大动脉搏动,脉搏触摸不清,难以置入动脉置管,难以抽取动脉血气。入室后立即准备中心静脉穿刺置管,在消毒铺单过程中,触摸不清患者的颈动脉搏动(22:15),心电图监护显示心室律由115次/min逐渐减慢至40次/min,并进一步减慢,无创血压监测不出,立即予以静脉注射肾上腺素,同时行胸外心脏按压,增大肾上腺素及去甲肾上腺素用量,但血压仍难以测出,心电图显示为室颤,立即给予心脏电除颤,继续胸外心脏按压,并肾上腺素1mg iv。经上述处理后,患者血压心律未恢复。继续心脏按压,电击除颤,加大升压药物剂量,纠正酸中毒。并间断给予肾上腺素1mg,患者自主心律仍未恢复,23:00无创血压测不出,脉搏氧饱和度测不出(呼吸机控制呼吸下),心电图显示为按压波,双侧瞳孔散大,对光反射消失,又经反复多次给予肾上腺素,电击除颤,持续胸外按压75min,患者自主心跳始终未恢复。23:30,心电图示全心停搏,抢救无效,宣布临床死亡。事后经专业机构尸检并出具的司法鉴定书显示:患者喉头高度水肿,喉头、气管、肺、脾、肝、小肠等多器官散在嗜酸性粒细胞浸润,双肺水肿、瘀血等病理学改变,符合急性过敏反应死亡。

## 2 讨论

本例患者入院前及住院期间身体状况良好,生命体征平稳,相关检查未示明显异常,因此患者死亡可排除原发疾病所致。患者有手术指征,无手术禁忌,术前常规使用乳酸钠林格注射液扩容,丙泊酚中/长链脂肪乳、咪达唑仑、枸橼酸舒芬太尼、顺苯磺酸阿曲库铵等药物诱导麻醉;麻醉后手术期间患者生命体征平稳,手术进行顺利。在手术快结束时,静脉滴注羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液过程中,患者出现心率加快再减慢,血压急剧下降,并出现室颤,考虑药物所致过敏性休克。其不良反应的发生与羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液的使用有明显的的时间相关性。本品说明书提示

可能发生类似中度流感的症状、心动过缓、心动过速、支气管痉挛、非心源性肺水肿等过敏(样)反应。查阅文献发现,羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液所致过敏反应并不少见,且无明显性别差异,病例报告以40岁以上中老年人群居多,不良反应发生时间多集中于用药30min以内,不良反应累及多个器官或系统,包括皮肤及其附件、消化系统、全身性反应、呼吸系统反应等,症状主要有皮肤潮红、皮疹、瘙痒、胸闷、咳嗽、呼吸困难等<sup>[1-3]</sup>,严重者致血压下降、发绀等过敏性休克等症<sup>[4-6]</sup>,经停药、抗过敏、补液、升压等处理后症状好转或痊愈,未见ADR死亡病例报道。患者术前、术中也使用了扩容、麻醉、镇静、镇痛、肌松等药物,上述药物中,丙泊酚中长链脂肪乳成分复杂,主要成分为丙泊酚,常见不良反应有低血压和呼吸抑制,制剂中大豆油、中链三酰甘油、纯化卵磷脂等辅料易引起过敏反应,文献报道此药引发的过敏反应占全麻药过敏反应的66.7%<sup>[7]</sup>;顺苯磺酸阿曲库铵为神经肌肉阻滞药,不良反应有皮肤潮红或皮疹、心动过缓、低血压和支气管痉挛,也可观察到不同程度的过敏反应<sup>[8,9]</sup>。舒芬太尼为阿片类镇痛药,咪达唑仑为苯二氮草类镇静药,这两种药起效快,代谢迅速;乳酸钠林格注射液为晶体补液制剂,上述3种药物过敏反应罕见。有研究显示在麻醉过程中,由于各种药物应用所引发的交叉反应,患者发生过敏反应的发生率为1.5/1 000<sup>[10]</sup>,多为I型过敏反应,因此本患者也不能完全排除丙泊酚中长链脂肪乳、肌松药等导致过敏反应的可能。根据药品不良反应关联性评价标准,此例患者过敏性休克发生与羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液关联性评价为:可能。结合尸检鉴定报告,最终死亡原因为:过敏性休克致呼吸循环衰竭。

羟乙基淀粉(HES)为胶体类血容量补充药,是以玉米或土豆淀粉中的支链淀粉为原料,经过适度的水解、糊化、羟乙基化并进一步加工精制而成。主要用于预防和治疗各种原因造成的低血容量,包括失血性、烧伤性及手术中休克等、血栓闭塞性疾患等。根据其平均相对分子质量、羟乙基化程度和羟乙基化部位的不同,将HES制剂分为三代,目前在我国上市销售的HES类药品包括:第一代HES羟乙基淀粉20氯化钠注射液、羟乙基淀粉40氯化钠注射液;第二代HES羟乙基淀粉200/0.5氯化钠注射液;第三代HES羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液和羟乙基淀粉130/0.4电解质注射液。研究显示胶体类扩容药中羟乙基淀粉类变态反应发生率低于明胶及右旋糖酐制剂<sup>[11]</sup>,其中以羟乙基淀粉130/0.4过敏反应发生率较低<sup>[12]</sup>,可能是其化学结构与糖原相似,极少产生IgG和IgM抗体,对人类几乎没有抗原性。但在临床应用中此类药品引起的寒战、发热、呼吸困难、胸闷、皮疹等过敏(样)反应甚至过敏性休克等严重不良反应却并不少见<sup>[13]</sup>,导致过敏(样)反应的机制目前尚不清楚,瘙痒、皮疹等皮肤反应可能与药物蓄积于网状内皮系统有关<sup>[14]</sup>,全身性过敏反应机制还需进一步研究探讨。由于羟乙基淀粉类药物所致不良反应临床表现以速发性过敏反应为主且具有难预测性,因此在使用此类制剂时,医护人员需明确其适应证及可

能发生的不良反应,并详细了解患者的用药史及过敏史;初始的10~20ml,应缓慢输入,并密切观察,防止可能发生的过敏性样反应,同时做好急救准备;在发生过敏反应时症状轻微者可停药观察,过敏性休克者予以肾上腺素、糖皮质激素等抗过敏、补充血容量、升压药等抗休克治疗,心跳呼吸骤停时予以人工气道、心外按压等急救措施,以防机体不可逆损伤的发生。有资料显示,还可在羟乙基淀粉临床应用前进行组胺及IgG这两项过敏指标的监测,用以预测变态反应发生的可能性<sup>[15]</sup>。

参 考 文 献

- 1 陈玉皇,唐永林,王希臻. 羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液致荨麻疹[J]. 药物不良反应杂志,2007,9(4):290
- 2 李红. 静滴羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液致迟发过敏反应1例[J]. 医学理论与实践,2011,24(23):2806
- 3 林一飞,王芳,薛明. 羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液致过敏反应2例[J]. 总装备部医学学报,2010,12(1):60
- 4 梁芝萍,邢诺. 中分子羟乙基淀粉130/0.4致过敏性休克一例[J]. 华北国防医药,2009,21(4):32
- 5 王玉杰,亓振国,王锋,等. 术中羟乙基淀粉130/0.4溶液导致过敏性休克抢救成功1例[J]. 河北医学,2015,21(11):1932-1933
- 6 刘海燕. 羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液引起过敏性休克1例[J]. 医学理论与实践,2017,30(10):1416
- 7 Metres PM, Laxenaire MC, Alia F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000[J]. Anesthesiology,2003,99(3):536-545
- 8 宋颖,段宏伟. 苯磺酸阿曲库铵组胺释放致过敏反应1例[J]. 健康必读(下旬刊),2012,(11):417-417
- 9 王婷婷,黄绍强. 剥皮试验确诊顺式苯磺酸阿曲库铵致过敏性休克一例[J]. 临床麻醉学杂志,2014,30(6):535
- 10 王博杰,郭超,李春晶,等. 围麻醉期过敏反应发生率及危险因素分析:一项2012—2017年回顾性调查[J]. 北京大学学报,2018,50(1):193-199
- 11 Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, and mechanisms—a French multicenter prospective study[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 1994, 13(3): 301-310
- 12 孙忠实. 风口浪尖的羟乙基淀粉[J]. 药物不良反应杂志,2013,15(4):181-182
- 13 周晓丹,葛斌,袁继勇. 含羟乙基淀粉类药品致不良反应43例文献分析[J]. 中国药房,2015,26(8):1085-1088
- 14 Dieterich HJ, Kraft D, Sirtl C, et al. Hydroxyethyl starch antibodies in humans: incidence and clinical relevance[J]. Anesth Analg, 1998, 86(5): 1123-1126
- 15 宗卫峰,汪玉馨,刘洋,等. 羟乙基淀粉40氯化钠注射液过敏实验研究[J]. 中国比较医学杂志,2017,27(1):64-66

(2018-09-30 收稿 2018-12-19 修回)