

## 低分子右旋糖酐氨基酸注射液致过敏性休克的危险因素分析

夏红霞<sup>1</sup> 张雅稚<sup>2</sup> 王芳<sup>1</sup> 王玲<sup>2</sup>

(湖北文理学院附属医院,襄阳市中心医院 1. 普外科;2. 药学部 湖北襄阳 441021)

**摘要 目的:**探讨低分子右旋糖酐氨基酸注射液致过敏性休克(AS)的危险因素,为临床安全用药提供参考。**方法:**收集2010年1月~2018年11月我院上报的278例低分子右旋糖酐氨基酸注射液致不良反应(ADR)个案报告,按照AS诊断标准分为AS组(45例)和非AS组(233例),采用单因素( $\chi^2$ 检验)及多因素(Logistic回归)分析法对患者年龄、性别、过敏史、血清总蛋白水平、手术治疗、肾功能、肝功能、原患疾病、日用剂量、累积用药时间和联合用药等相关因素进行分析。**结果:**278例低分子右旋糖酐氨基酸注射液的ADR病例中发生AS 45例,构成比为16.19%。单因素分析显示,患者年龄、血清总蛋白水平、手术治疗、血清肌酐清除率、累积用药时间与AS相关。多因素分析显示,累积用药时间较长(>5 d)、低蛋白血症(<60 g·L<sup>-1</sup>)、老龄(≥65岁)、肌酐清除率低(≤30 ml·min<sup>-1</sup>)和手术治疗是低分子右旋糖酐氨基酸注射液致AS的独立危险因素,其OR值分别为2.68,2.39,2.12,2.02和1.89。45例AS患者经停药,予以肾上腺素、地塞米松、异丙嗪等,同时及时予以吸氧、补液等干预措施,最后44例痊愈出院,1例死亡。**结论:**临床实践中应重点关注有AS危险因素的患者,以保证低分子右旋糖酐氨基酸注射液的临床安全用药,减少AS发生率。

**关键词** 低分子右旋糖酐氨基酸注射液;药品不良反应;过敏性休克;危险因素

**中图分类号:**R977.8 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)03-0163-04

## Risk Factors of Anaphylactic Shock Caused by Dextran 40 and Amino Acid Injection

Xia Hongxia<sup>1</sup>, Zhang Yazhi<sup>2</sup>, Wang Fang<sup>1</sup>, Wang Ling<sup>2</sup>

1. Department of General Surgery, 2. Department of Pharmacy, Xiangyang Central Hospital, Hospital Affiliated of Hubei University of Arts and Sciences, Xiangyang 441021, Hubei, China

**ABSTRACT Objective:** To investigate risk factors of anaphylactic shock (AS) caused by dextran 40 and amino acid injection, to provide a reference for clinical safety medication. **Methods:** Among 278 cases of adverse drug reaction (ADR) induced by Dextran 40 and Amino Acid Injection were collected from our hospital from January of 2010 to November of 2018, which divided into AS group (45 cases) and non-AS group (233 cases) according to AS diagnostic criteria. Relevant factors such as age, gender, allergic history, serum total protein level, surgical treatment, renal function, liver function, primary disease, daily dose, cumulative medication time, and combination medication were analyzed by univariate ( $\chi^2$  test) and multiple factors (Logistic regression). **Results:** AS was one of the serious ADR of dextran 40 and amino acid injection, its incidence was 16.19% in this investigation. Univariate analysis showed that the patient's age, serum total protein levels, perioperative period, serum creatinine clearance, medication with AS. And multiple factors analysis showed that prolong administration (>5 d), hypoproteinemia (<60 g·L<sup>-1</sup>), aging (≥65 years), renal insufficiency (≤30 ml·min<sup>-1</sup>) and surgical treatment were independent risk factors of AS, and the OR values respectively were 2.68, 2.39, 2.12, 2.02 and 1.89. The 45 cases of AS patients were stopped drug, and given epinephrine, dexamethasone, promethazine and so on, meanwhile given timely interventions such as oxygen intake and rehydration, at last the 44 patients were cured and discharged. One patient died and 2.22% of patients with AS. **Conclusion:** Clinical practice should focus on patients with independent risk factors to ensure clinical safe use of dextran 40 and amino acid injection.

**KEY WORDS** Dextran 40 and amino acid injection; Adverse drug reaction; Anaphylactic shock; Risk factors

过敏性休克(anaphylactic shock, AS)是一种严重的、威胁生命的全身多系统速发型过敏反应,其

具有发病迅速、症状危重、死亡率高等特点。低分子右旋糖酐氨基酸注射液由右旋糖酐40和11种复

合氨基酸组成的复方制剂,同时具备肠外营养支持、扩充血容量、改善微循环、抗栓等多重功效,广泛用于各种休克、血管栓塞性疾病、肢体再植和血管外科手术等<sup>[1]</sup>,随着其在临床的大量使用,其所致药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)越来越被临床所关注,特别是 AS 严重影响其临床应用。文献报道,低分子右旋糖酐氨基酸注射液致过敏反应的发生率约为0.03%~4.7%,其中 AS 的发生率约为0.008%~0.6%,高于青霉素致 AS 的发生率<sup>[2]</sup>。王丽华等<sup>[3]</sup>报告 817 例低分子右旋糖酐的 ADR 中有 154 例为 AS,其所占比例高达18.8%。低分子右旋糖酐氨基酸注射液我院广泛用于失血性休克、心脑血管血栓性疾病、泌尿系统疾病、消化系统疾病、外科手术治疗等,其致 AS 较为常见,为临床用药带来一定风险。本文采用病例对照研究,对可能引起药物 AS 的相关因素采用单因素及多因素统计方法,筛选出可能引起低分子右旋糖酐氨基酸注射液致 AS 的危险因素,为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

从我院 ADR 报告系统中提取 2010 年 1 月~2018 年 11 月上报的低分子右旋糖酐氨基酸注射液致 ADR 的报告 278 份,纳入标准:①采用国家药品不良反应监测中心制定的 ADR 关联性评价标准(肯定、很可能、可能、可能无关、无法评价、待评价)评价为肯定、很可能、可能的报告;②患者基本资料完整;③患者具有低分子右旋糖酐氨基酸注射液用药指征(各种休克、血管栓塞性疾病、肢体再植和血管外科手术等);④用法用量符合说明书要求。将纳入研究的病例根据 AS 诊断标准分为过敏性休克组(AS 组)和非过敏性休克组(非 AS 组),其中 AS 组为 45 例,非 AS 组为 233 例。AS 诊断标准<sup>[4]</sup>:在接触药物过程中出现血压急剧下降至休克水平,即 80/50 mmHg 以下,伴患者出现意识障碍,在休克出现之前或同时,常有一些与过敏相关的症状。

### 1.2 分析方法

采用自制的 Excel 数据表,对收集到两组 ADR 病例的基本资料进行整理,包括患者性别、年龄、既往药物过敏史、血清总蛋白水平、手术治疗、肝肾功能、原患疾病、用药剂量、累积用药时间、联合用药、抢救措施、转归等。低分子右旋糖酐氨基酸注射液致 AS 可能的相关因素与赋值见表 1。

表 1 低分子右旋糖酐氨基酸注射液致 AS 可能的相关因素与赋值

危险因素	赋值
性别	男=0,女=1
年龄	≥65岁=0,<65岁=1
既往药物过敏史	有=0,无=1
血清总蛋白水平	≥60 g·L <sup>-1</sup> =0,<60 g·L <sup>-1</sup> =1
手术治疗	是=0,否=1
肾功能	>30 ml·min <sup>-1</sup> =0,≤30 ml·min <sup>-1</sup> =1
肝功能	≥60 U·L <sup>-1</sup> =0,<60 U·L <sup>-1</sup> =1
原患疾病	心脑血管疾病=0,泌尿系统疾病=1,消化道疾病=2,其他=3,运算时以哑变量方式赋值
日用剂量	500ml=0,250 ml=1
累积用药时间	≥5d=0,<5d=1
联合用药	是=0,无=1

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析处理,计数资料采用构成比(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验进行统计学分析。有统计学差异的单因素纳入 Logistic 逐步回归分析( $\alpha_{入}=0.10, \alpha_{出}=0.15$ )进行多因素分析,计算比值比(OR)及 95% 置信区间(CI)。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 单因素分析

我院低分子右旋糖酐氨基酸注射液致 AS 的病例为 45 例,占全部 ADR 病例的 16.19% (45/278)。单因素分析显示,两组患者的年龄、血清总蛋白水平高低、手术治疗比例、血清肌酐清除率高低、累积用药时间长短比较,差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。

### 2.2 多因素分析

将以上影响因素作为自变量,采用 Logistic 回归分析进行多因素分析,见表 3。结果显示,累积用药时间较长(>5d)、低蛋白血症(<60 g·L<sup>-1</sup>)、老龄(≥65 岁)、肌酐清除率低(≤30 ml·min<sup>-1</sup>)和手术治疗是低分子右旋糖酐氨基酸注射液致过敏性休克的独立危险因素。

### 2.3 干预措施与转归

发生 AS 的病例立即停用低分子右旋糖酐氨基酸注射液,予以肾上腺素、地塞米松、异丙嗪等,同时及时吸氧、补液等,严密监测血压、脉搏、呼吸、尿量等情况,同时监护可能诱发的其他疾病,并对症治疗。经抢救,44 例患者脱离危险,1 例因诱发呼吸衰竭抢救无效死亡,占 AS 患者的 2.22%。

表 2 低分子右旋糖酐氨基酸注射液致 AS 危险因素的单因素分析 [ n(%) ]

因素		AS 组 (n=45)	非 AS 组 (n=233)	$\chi^2$	P
性别	男	29(64.44)	153(65.67)	0.162	0.871
	女	16(36.56)	80(34.33)		
年龄(岁)	≥65	28(62.22)	102(43.78)	2.448	0.009
	<65	17(37.78)	131(56.22)		
既往过敏史	有	12(26.67)	51(21.89)	0.698	0.482
	无	33(73.33)	182(78.11)		
血清总蛋白水平(g · L <sup>-1</sup> )	≥60	20(44.44)	153(65.67)	2.637	0.008
	<60	25(55.56)	80(34.33)		
手术治疗	是	27(60.00)	95(40.77)	2.398	0.019
	否	18(40.00)	138(59.23)		
肌酐清除率(ml · min <sup>-1</sup> )	>30	19(42.22)	141(60.52)	2.241	0.022
	≤30	26(57.78)	92(39.48)		
ALT( U · L <sup>-1</sup> )	≥40	26(57.78)	139(59.66)	0.229	0.807
	<40	19(42.22)	94(40.34)		
原患疾病	心脑血管疾病	27(60.00)	140(60.09)	0.287	0.772
	泌尿系统疾病	9(20.00)	47(20.17)	0.032	0.976
	消化道疾病	5(11.11)	32(13.73)	0.469	0.638
	其他	4(8.89)	14(6.01)	0.706	0.481
日用药剂量(ml)	500	30(66.67)	151(64.81)	0.242	0.809
	250	15(33.33)	82(35.19)		
累积用药时间(d)	>5	28(62.22)	98(42.06)	2.452	0.011
	≤5	17(37.78)	135(57.94)		
联合用药	有	35(77.78)	174(74.68)	0.443	0.657
	无	10(22.22)	59(25.32)		

表 3 低分子右旋糖酐氨基酸注射液致 AS 的 Logistic 回归分析

相关因素	偏回归系数(β)	OR	95% CI	P
老龄(≥65岁)	1.583	2.12	(1.56,3.89)	0.028
低蛋白血症(≤60 g · L <sup>-1</sup> )	1.945	2.39	(1.78,4.37)	0.012
手术治疗	2.153	1.89	(1.14,3.08)	0.043
肌酐清除率低(≤30 ml · min <sup>-1</sup> )	2.608	2.02	(1.06,3.68)	0.031
累积用药时间较长(>5d)	1.847	2.68	(1.38,5.21)	0.037

### 3 讨论

低分子右旋糖酐氨基酸注射液主要成分为右旋糖酐 40 和复方氨基酸,均具有抗原性,可引起过敏反应,两者引起 AS 为 I 型速发型过敏反应,抗体主要是 IgE;其发生率与相对分子质量有关,相对分子质量越大过敏反应发生率就越高<sup>[5]</sup>。本研究分别采用单因素及多因素研究低分子右旋糖酐氨基酸注射液致 AS 的影响因素,结果显示肌酐清除率低(≤30 ml · min<sup>-1</sup>)、手术治疗、低蛋白血症(≤30 g · L<sup>-1</sup>)、用药时间(>5d)和老龄(≥65岁)是其导致 AS 的独立危险因素,而既往过敏史、原患疾病、用药剂量、联合用药等因素在本次调查中未显示能使其发生 AS 的危险度增加,但基于目前临床医师对低

分子右旋糖酐氨基酸注射液安全用药知识的提高,对存在既往药物过敏史的患者避免使用该药。

杨燕妮等<sup>[6]</sup>报道低分子右旋糖酐氨基酸注射液致 AS 等严重 ADR 可能与患者性别、年龄有关,男性发生例数多于女性,45 岁及其以上的中老年人占 71.8%;陈锡创等<sup>[7]</sup>报道老龄、妊娠状态、原患疾病为肝胆胰脾、胃肠道等消化道疾病、联合用药等是低分子右旋糖酐氨基酸注射液发生 AS 死亡的独立危险因素。唐风川等<sup>[8]</sup>报道低分子右旋糖酐氨基酸注射液致 AS 可能与患者的过敏体质、药物辅料中的食糖、超说明书用药、多种药物混合用药、输液速度过快及用药时间过长等因素有关。

本研究显示,肌酐清除率低是低分子右旋糖酐氨基酸注射液致 AS 的独立危险因素 [OR = 2.02, 95% CI(1.06,3.68)],低分子右旋糖酐氨基酸注射液经肾脏快速排泄,当肌酐清除率低时,该药体内消除半衰期延长,使体内血液浓度大于肾功能正常者,处于低分子右旋糖酐氨基酸暴露于高剂量之下,从而增加 AS 发生风险;其次为手术治疗 [OR = 1.89, 95% CI(1.14,3.08)],目前低分子右旋糖酐氨基酸注射液被广泛应用于麻醉禁食患者中,文献显示,导致麻醉、手术中过敏反应的原因除各种药物外,还有空气、插管用的乳胶手套、气管导管等<sup>[9]</sup>,当多种可致过敏性反应的因素累积,更易使低分子右旋糖酐

氨基酸注射液诱发 AS。李维等<sup>[10]</sup>报道手术治疗使用低分子右旋糖酐氨基酸注射液致 AS 发生率为 0.6%, 但再次使用者的发生率为 2.5%, 说明低分子右旋糖酐氨基酸注射液致 AS 与手术治疗有关, 特别是因手术治疗而多次给药。低蛋白血症、累积用药时间较长和老龄也是低分子右旋糖酐氨基酸注射液致 AS 的危险因素。低蛋白血症者机体抵抗力下降, 同时使肌酐清除率降低和药物溶解在血液里面, 导致血液中药浓度增加, 从而增加 AS 发生风险。老龄是 AS 发生较为重要的危险因素, 可能是因为中老年患者多合并一些慢性疾病, 身体机能下降, 对各种药物代谢、排泄功能降低, 因此易发生 AS。说明书推荐连续用药时间为 4~5 d, 也有文献报道疗程以 7~14 d 为宜, 过量可诱发心力衰竭, 尤其是老年人, 但对于血管栓塞性疾病一般 250~500 ml, 每日或隔日一次, 7~10 次为 1 个疗程<sup>[11]</sup>。

综上所述, AS 是低分子右旋糖酐氨基酸注射液的严重的 ADR 之一, 本研究结果显示肌酐清除率低、手术治疗、低蛋白血症、累积用药时间较长和高龄会使其发生 AS 的风险增加, 警示临床该类患者临床应用应谨慎, 以降低发生 AS 的风险。文献报道, 患者在输注低分子右旋糖酐氨基酸注射液前应做皮试, 同时还应警惕皮试发生 AS 的可能<sup>[11,12]</sup>。AS 发生的时间多在 0~30 min 之内, 因此, 在静脉滴注 30 min 内更应密切观察患者的反应, 并备好急救措施, 确保安全用药。

## 参 考 文 献

- 1 骏仁, 桑国卫. 临床用药须知[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 385
- 2 李婷, 瞿慧君, 卫英. 低分子右旋糖酐氨基酸注射液致过敏性休克一例[J]. 药学服务与研究, 2012, 12(3): 240-241
- 3 王丽华, 孙艳, 王羽凝. 817 例低分子右旋糖酐的不良反应[J]. 中国药物应用与监测, 2007, 5(1): 42-44
- 4 楼滨城. 过敏性休克的急救[J]. 医药导报, 2011, 30(1): 1-4
- 5 张莉, 段小菊, 王哲, 等. 低分子右旋糖酐氨基酸注射液致严重过敏性休克 1 例[J]. 中国药物应用与监测, 2016, 13(1): 56-58
- 6 杨燕妮, 冯雪梅, 楚莉辉, 等. 85 例右旋糖酐 40 注射剂致严重不良反应报道分析[J]. 临床合理用药, 2016, 9(6): 175-178
- 7 陈锡创, 洪远, 叶建林. 右旋糖酐 40 致过敏性休克死亡危险因素 Logistic 回归分析[J]. 医药导报, 2014, 33(9): 1243-1246
- 8 唐凤川. 低分子右旋糖酐致过敏性休克 154 例文献分析[J]. 广西医学, 2008, 30(4): 556-557
- 9 李荷. 围术期低分子右旋糖酐氨基酸注射液过敏反应 1 例[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(21): 3373-3375
- 10 李维, 夏中元. 麻醉期间低分子右旋糖酐氨基酸注射液致重度过敏性休克 5 例[J]. 医药导报, 2008, 27(12): 1533-1535
- 11 陈品秀. 右旋糖酐 40 皮试预防变态反应[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(7): 914-915
- 12 史永红, 吴广礼, 李伟. 右旋糖酐 40 皮肤过敏试验致过敏性休克 1 例[J]. 疑难病杂志, 2002, 1(2): 119-120

(2018-09-30 收稿 2018-12-20 修回)