

舒肝宁注射液致过敏反应的文献分析

陈亚淳¹, 陈长蓉¹, 罗元国^{2*}

1. 重庆市涪陵中心医院, 重庆 408099

2. 重庆市中药研究所, 重庆 400065

摘要:目的 分析舒肝宁注射液致过敏反应的病例及相关文献,为临床医护人员使用舒肝宁注射液提供对策建议。方法 检索中文科技期刊全文数据库(维普)、中国学术期刊(网络版)、万方数字化期刊全文库和大医医学搜索数据库以及 NGC、NICE、Cochrane、Pubmed,对2000—2019年因舒肝宁注射液致过敏反应的文献报道和重庆市涪陵中心医院1例舒肝宁注射液致过敏性休克病例进行分析。结果 舒肝宁注射液过敏反应病例中男性多于女性,年龄主要集中于≥61岁。有3例过敏史患者和3例哮喘史患者。10 min内发生的不良反应有9例,构成比为40.9%。20 mL用药剂量的构成比最大,为54.5%;溶媒主要为5%葡萄糖注射液和10%葡萄糖注射液。有1例联合配伍使用。过敏反应累及的器官/系统主要包括皮肤、循环系统、呼吸系统等,具体临床表现主要为皮疹、瘙痒和心率异常等。结论 临床应高度重视舒肝宁注射液致过敏反应的风险,熟悉舒肝宁注射液致过敏反应的特征和影响因素,用药前详细询问哮喘史,开始输入的30 min严密巡视,用药中加强观察,避免发生严重后果。

关键词:舒肝宁注射液;过敏;哮喘;不良反应;文献分析

中图分类号:R976

文献标志码:A

文章编号:1674-5515(2020)06-1235-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.038

Literature analysis of allergic reaction induced by Shuganning Injection

CHEN Ya-chun¹, CHEN Chang-rong¹, LUO Yuan-guo²

1. Fuling Center Hospital of Chongqing City, Chongqing 408099, China

2. Chongqing Institute of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400065, China

Abstract: Objective To analyze the cases and related articles of allergic reaction induced by Shuganning Injection, and to provide suggestions for clinical medical staff to use Shuganning Injection. **Methods** Literatures about allergic reaction induced by Shuganning Injection were collected from Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP), Chinese Academic Journal (online), Wangfang Database, University Medical Search Database, NGC, NICE, Cochrane, and Pubmed from 2000 to 2019, and the case of Fuling Center Hospital of Chongqing City were analyzed statistically. **Results** Male were more than female in the cases of allergic reaction induced by Shuganning Injection, and they were above 61 years old. There were 3 cases of patients with history of allergy and 3 cases of patients with history of asthma. There were 9 cases of allergy within 10 min, accounting for 40.9%. Most dose of medication was 20 mL, accounting for 54.5%. The solvent were 5% Glucose Injection and 10% Glucose Injection. There was only one cases of use in combination. The organ/system involved by allergic reaction mainly consisted of the skin, circulatory system, and the respiratory system, and the specific clinical manifestations were mainly rash, pruritus, and abnormalities in heart rate. **Conclusion** In clinical practice, the risk of allergy caused by Shuganning Injection should be attached great importance to, and the characteristics and influencing factors of allergic reactions should be known well with. Before medication, the history of asthma should be inquired about, and tight patrol should be carried in the first 30 minutes, and observation should be strengthened

收稿日期: 2020-03-28

基金项目: 重庆市技术创新与应用发展专项 (cstc2019jscx-msxmX0082)

作者简介: 陈亚淳, 男, 本科, 主要从事临床药学研究。E-mail: 1073831214@qq.com

*通信作者 罗元国, 男, 本科, 主要从事中药研究。E-mail: 79348010@qq.com

during medication, in order to avoiding serious consequences.

Key words: Shuganning Injection; allergies; asthma; adverse reaction; literature analysis

舒肝宁注射液为复方制剂,由黄芩苷、茵陈、栀子、板蓝根和灵芝的提取物制成,具有清热解毒、利湿退黄、益气扶正、保肝护肝的功效,在临床中使用较广泛^[1-2]。其说明书提示输入后可发生各种类型过敏反应,如皮疹、皮肤瘙痒、发热、面红等,查阅国内外文献显示目前舒肝宁过敏反应均为相关零散病例报道^[3-16],未见文献综合性分析舒肝宁过敏反应。本文旨在报道重庆市涪陵中心医院因输注舒肝宁注射液引起的过敏性休克 1 例,并结合检索的“舒肝宁过敏反应”相关文献进行分析,并提出对策和建议,从而为广大医务工作者正确使用舒肝宁,预防过敏反应提供参考。

1 资料与方法

以“舒肝宁”“过敏”“哮喘”“不良反应”等为关键词,检索中文科技期刊全文数据库(维普)、中国学术期刊(网络版)、万方数字化期刊全文库和大医医学搜索数据库,搜集 2000—2019 年因舒肝宁注射液致过敏反应的文献报道。以“shuganning, allergy”等为关键词,检索 National Guideline Clearinghouse (NGC)、National Institute for Health and Excellence (NICE)、Cochrane、Pubmed。本院有 1 例患者输入舒肝宁注射液配制的溶液 8 min,约 20 mL 时,患者突发呼吸困难、气促、面色紫绀,立即停用舒肝宁注射液,更换输液装置,予以 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静滴,静脉注射地塞米松 10 mg、0.9% 氯化钠注射液 10 mL 十多索茶碱 0.2 g。随后患者马上出现呼吸心跳骤停,意识丧失,大动脉搏动消失,双瞳等大等圆,直径约 4 mm,对光反射消失。立即行胸外心脏按压,简易呼吸器辅助呼吸,肾上腺素 1 mg 和阿托品 0.5 mg 静推,考虑过敏性休克、重症支气管哮喘发作,转入 ICU 立即给予患者有创呼吸机辅助通气,心电监护,抗炎、止喘,支气管镜吸痰等治疗,病情逐渐好转。6 d 后患者神志清楚,生命体征平稳,拔出气管插管导管,给予鼻导管吸氧 3 L/min,转入呼吸科治疗 15 d 后,痊愈出院。通过查阅全文,分别对患者性别、年龄、用法用量、溶媒使用、过敏反应发生时间、累及器官/系统及转归等信息进行统计,并结合本院病例进行分析。

2 结果

文献共检索到 21 例病例发生过敏反应^[3-16],加

上本院发生的过敏性休克病例 1 例,总共纳入研究 22 例。

2.1 患者基本情况

22 例舒肝宁注射液过敏反应病例中,男性 13 例(占比 59.1%),女性 9 例(占比 40.9%)。年龄主要集中于 ≥61 岁,构成比为 36.4%,患者的年龄分布见表 1。

2.2 患者的过敏史/哮喘史

在 22 例病例中,有 3 例过敏史患者和 3 例哮喘史患者,它们与严重过敏反应的关系见表 2。

2.3 过敏反应的发生时间

22 例病例中,10 min 内发生的不良反应有 9 例,构成比为 40.9%。过敏反应发生时间与过敏严重程度分布见表 3。

2.4 用药剂量和溶媒使用情况

22 例不良反应病例均为静脉输注,20 mL 用药剂量的构成比最大,为 54.5%;溶媒主要为 5% 葡萄糖注射液和 10% 葡萄糖注射液,用药剂量和溶媒使用情况见表 4。

表 1 患者年龄分布

Table 1 Age distribution of patients

年龄/岁	n/例	构成比/%
≤20	1	4.5
21~30	2	9.2
31~40	2	13.6
41~50	3	22.7
51~60	1	13.6
≥61	4	36.4

表 2 患者的过敏史/哮喘史

Table 2 History of allergy/asthma of patients

病史	过敏程度/例		合计/例
	过敏性休克/死亡(%)	其他	
过敏史	有	2 (66.7)	3
	无	2 (9.1)	8
	不清	3 (13.6)	11
哮喘史	有	3 (100.0)	3
	不清	4 (21.1)	19

表3 过敏反应发生时间分布

Table 3 Occurrence time distribution of allergic reactions

发生时间	过敏严重程度/例		合计/例	构成比/%
	过敏性休克/死亡	其他		
≤10 min	5	4	9	40.9
10~30min	1	3	4	18.2
30 min~2 h	0	5	5	22.8
2~24 h	0	2	2	9.1
24~72 h	0	1	1	4.5
不详	1	0	1	4.5
合计	7	15	22	100.0

2.5 联合用药

22例病例,其中有1例联合配伍,是将舒肝宁注射液和左氧氟沙星注射液加入10%葡萄糖注射液250 mL中,发生了过敏反应。

2.6 过敏反应累及器官/系统及其转归

过敏反应累及的器官/系统主要包括皮肤、循环系统、呼吸系统等,具体临床表现主要为皮疹、瘙痒和心率异常等,见表5。

3 讨论

3.1 舒肝宁注射液中各成分对其致过敏的影响

舒肝宁注射液是由多种中药材提取物组成,成分复杂。其致过敏的因素可能包括以下几个方面:

表4 用药剂量和溶媒使用情况

Table 4 Usage of dosage and solvent

用量/mL	溶媒				n/例	构成比/%
	0.9%氯化钠注射液	5%葡萄糖注射液	10%葡萄糖注射液	不详		
4	1	0	0	0	1	4.6
10	1	1	1	0	3	13.6
20	0	6	5	1	12	54.5
30	0	1	1	0	2	9.1
60	0	0	1	0	1	4.6
不详	0	0	0	3	3	13.6
合计	2	8	8	4	22	100.0

表5 过敏反应累及器官/系统及临床表现

Table 5 Anaphylaxis involves organs/systems and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现(例)	n/例	构成比/%
皮肤	皮疹(10)、瘙痒(9)	19	86.4
循环系统	胸闷(5)、心率异常(6)、血压上升(3)、心跳骤停(2)	16	72.7
呼吸系统	气促(6)、呼吸困难(3)	9	40.9
神经系统	头痛(3)、烦躁不安(2)、神志模糊(1)	6	27.3
全身性损坏	寒战(2)、发热(1)、大汗(4)、口唇发绀(4)、四肢厥冷(1)	12	54.5
消化系统	呕吐(1)	1	4.5

(1) 绿原酸是茵陈的提取物^[17],研究表明绿原酸可能是引发中药注射剂过敏反应的一个独立危险因素^[18-19]。(2) 郜娜等^[20]研究发现黄芩苷能导致豚鼠出现过敏反应,并与特异性IgE和IgG抗体有关。(3) 王志国等^[21]研究发现栀子提取物可能是引起类过敏反应的有关物质。(4) 丁玉峰等^[22]研究表明中药注射剂所含的活性成分、未提纯的杂质、制剂赋形剂以及产生的分解产物,均可导致过敏。舒肝宁

注射液中的这些成分作为可能的致敏原,其进入人体后,可以刺激机体产生相应的抗体或致敏淋巴细胞,从而产生过敏反应。

3.2 性别和年龄与舒肝宁注射液致过敏的关系

在22例病例中,男女比例为1.4:1,男性病例比女性病例略高。60岁以上患者稍多,分析原因可能为随着我国老龄化社会逐渐到来,老年患者较多,且老年人各种器官功能衰退,肝功能不好的病例相

对增加, 正符合舒肝宁注射液的适应症。

3.3 过敏史/哮喘史对患者的影响

舒肝宁注射液说明书明确规定: 过敏者禁用。但是, 本研究分析的 22 例病例中, 11 例未见“过敏史”描述, 这表明临床医生对过敏史不够重视, 有 3 例过敏史记录的患者^[4-6], 1 例过敏症状轻微^[4], 另外 2 例合并哮喘的患者发生严重过敏反应, 1 例过敏性休克^[5], 1 例死亡^[6]。可能由于本文收集的数据, 部分病程记录无过敏史描述等原因, 过敏史对患者过敏严重程度的影响差异无统计学意义, 进一步分析资料也未发现患者过敏史与舒肝宁注射液致过敏的关系。

表 2 表明哮喘史对患者过敏反应严重程度的影响差异有统计学意义。22 例病例中, 共 3 例患者有哮喘史, 其中 2 例发生过敏性休克, 1 例患者经抢救无效死亡, 其余 19 例患者没有记录是否有哮喘史。可见哮喘患者一旦发生过敏反应, 后果严重的概率高, 严重威胁患者的生命。分析原因可能为哮喘患者大多为变应性体质, 对众多的变应原敏感^[23]。其急性发作常因接触变应原或治疗不当引起, 可在数分钟内危及生命^[24]。而舒肝宁注射液是多种中药材提取物组成, 成分复杂, 可能包含致哮喘患者急性发作的变应原, 导致患者发生严重反应而危及生命。因此, 临床医护人员在使用舒肝宁前, 应该详细询问患者“有无哮喘史”, 对哮喘患者慎用或禁用, 以防患者发生过敏性休克等严重后果的危险。

3.4 舒肝宁注射液致过敏以速效型为主

表 3 结果显示 9 例患者在 10 min 内发生过敏反应, 4 例在 10~30 min 发生, 半小时内发生的人数占到 59.1%, 可见舒肝宁注射液引起的过敏反应以速效型为主。另外, 7 例发生严重过敏反应的患者(包括 5 例过敏性休克和 2 例死亡), 有 5 例发生时间在 10 min 以内, 1 例 30 min 以内, 1 例没有记录明确的时间。可见, 舒肝宁注射液引发过敏反应具有发病迅速、疾病程度严重的特点, 临床中应加强对其使用患者用药过程前 30 min 的监控, 发现患者不适, 及时处理, 以保障患者用药安全。

3.5 用量和溶媒对舒肝宁注射液致过敏的影响

按说明书要求, 舒肝宁注射液用量 10~20 mL, 用 10% 葡萄糖注射液 250~500 mL 稀释后静脉滴注, 1 次/d。本文收集的 22 例病例中, 舒肝宁注射液用量为 4~60 mL, 李海玲^[7]报道 4 mL 舒肝宁注射液用 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 稀释后输注, 导

致患者发生过敏性休克, 最后死亡的严重不良事件, 其用量低于说明书用法。本文报告的病例其用量为 20 mL, 符合药品说明书用量, 溶媒为 5% 葡萄糖注射液, 不符合说明书要求。但是, 杨峰等^[25]研究表明 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液三者均可作为舒肝宁注射液的溶媒。研究结果发现舒肝宁注射液与 10% 葡萄糖注射液配伍, 不溶性微粒不符合质量标准, 不宜配伍应用; 舒肝宁注射液与 0.9% 氯化钠注射液配伍的微粒数符合标准; 与 5% 葡萄糖注射液配伍 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒数符合标准, 但 $\geq 10 \mu\text{m}$ 的微粒数不符合标准, 经一次性输液器滤过后符合标准; 舒肝宁注射液等中药注射剂与溶媒混合后不溶性微粒的总数多于药液与溶媒里不溶性微粒的总数之和^[26-28]。康玉冰等^[29]研究表明临床静脉滴注舒肝宁注射液等中成药时, 需要使用精密过滤输液器, 以有效去除各种不溶性微粒。

因此, 舒肝宁注射液使用剂量在 4~60 mL, 都可能发生过敏反应, 应使用有滤过装置的输液器。溶媒选择 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液和 10% 葡萄糖注射液都有一定的合理性。

3.6 过敏反应累及器官/系统及其转归

表 5 显示, 过敏反应累及的器官/系统主要包括皮肤、循环系统、呼吸系统等, 其中出现皮疹、瘙痒患者占比为 86.3%。22 例病例中有 1 例患者经停药后自愈, 19 例经积极抢救、抗过敏及对症治疗后痊愈, 2 例抢救无效死亡^[6-7]。进一步分析文献发现, 加上本院报告病例共有 5 例发生了过敏性休克^[5, 8-10], 加上 2 例死亡患者^[6-7], 发生严重不良反应的患者占过敏患者的比例为 31.8%。

3.7 用药监护和用药教育方案

因舒肝宁注射液致过敏以速效型为主, 且严重病例占比高达 31.8%。因此, 建议: (1) 在输注舒肝宁注射液前, 医务人员认真学习舒肝宁注射液的相关药物知识, 详细阅读药品说明书, 了解该药的适应症、禁忌症及不良反应等内容, 尤其应熟悉舒肝宁注射液致过敏的影响因素和临床表现, 详细询问患者食物和药物过敏史, 对易过敏人群应给予重点关注, 支气管哮喘病史患者禁用或慎用舒肝宁注射液。(2) 输注舒肝宁注射液前, 还需备好抗过敏反应的药品及抢救设备, 一旦出现过敏反应, 立即停止输液, 并更换输液管道, 保留静脉通路, 严重患者进行抗休克、抗过敏抢救。(3) 输注时间尽量选择在工作日, 以便于陪护和医护人员早期发现患者

病情变化, 及时处理。(4) 需对患者进行用药前健康教育, 告知常见的不良反应, 嘱其发生相关症状后, 及时通知医护人员。(5) 输注要求参考输血规范, 在输注舒肝宁注射液 15 min 内, 速度宜慢, 以减少高敏体质输入药物的量。且开始输入的 30 min 内医护人员严密巡视, 密切观察病情变化, 主动询问患者有无不适, 以早期发现药物反应, 早期处理, 减轻患者的严重不良后果。(6) 根据国家食品药品监督管理局 2008 年 12 月 24 日发布的《中药注射剂临床使用基本原则》^[30], 舒肝宁注射液应单独使用。(7) 输注舒肝宁注射液时, 建议使用可以有效去除各种不溶性微粒的一次性精密滤过输液器。(8) 生产厂家对舒肝宁注射液溶媒的选择及稳定性应进一步研究, 同时对舒肝宁注射液与哮喘史患者的关联性进行调查, 确定是否把哮喘史纳入禁用范围。

参考文献

[1] 金小渊, 雷宇, 王洪, 等. 舒肝宁注射液对药物中毒患者肝脏的保护作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(3): 310-312.

[2] 张瑾. 舒肝宁注射液对顺铂中毒小鼠肝脏损伤的保护作用 [J]. 中国药房, 2016, 27(7): 920-922.

[3] 左利媛. 静滴舒肝宁注射液致过敏反应 1 例 [J]. 临床军医杂志, 2010, 38(6): 895.

[4] 饶双超, 陈密, 姜卫中. 舒肝宁注射液致过敏反应典型案例分析 [J]. 中南药学, 2014, 12(9): 943.

[5] 鲁义东, 王玉山, 程钢. 临床用药典型病案分析 [J]. 抗感染药学, 2009, 6(3): 196-198.

[6] 林腾, 陈志勇, 钱叶梅. 舒肝宁注射液致严重过敏反应死亡 1 例分析 [J]. 铜陵职业技术学院学报, 2017, 16(4): 55-56.

[7] 李海玲. 临床药师参与 1 例药品过敏并发感染性休克的案例分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(6): 558-560.

[8] 张丽俊, 林萍. 舒肝宁注射液致过敏性休克 1 例 [J]. 西北国防医学杂志, 2011, 32(3): 195.

[9] 王丽华, 于连卉. 静点舒肝宁致过敏性休克 1 例抢救及护理体会 [J]. 中国保健杂志, 2007, 15(18): 102.

[10] 梁岩, 耿传信, 周学锋. 舒肝宁注射液致过敏反应 2 例 [J]. 中国执业药师, 2011, 8(11): 18-19.

[11] 黄朝前, 徐伟军, 赵志刚. 舒肝宁注射液致过敏反应 3 例 [J]. 药品评价, 2004, 1(3): 236.

[12] 姚焕君, 朱萍. 静脉滴注舒肝宁注射液致过敏反应 1

例 [J]. 护理实践与研究, 2007, 4(6): 98.

[13] 王岱, 李玫. 舒肝宁注射液致过敏反应 3 例报告 [J]. 吉林医学, 2012, 33(34): 7613-7614.

[14] 徐爱红. 静滴舒肝宁致过敏 2 例报告 [J]. 中国社区医师, 2012, 14(5): 256.

[15] 庄娥, 徐妮, 翟明华, 等. 静滴舒肝宁注射液致过敏反应 1 例 [J]. 临床护理杂志, 2005, 4(6): 59.

[16] 王声祥, 卢丹丹, 任艳平. 静脉滴注舒肝宁注射液致过敏反应 2 例报告 [J]. 医学信息, 2015, 28(17): 346.

[17] 曹锦花. 茵陈的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(6): 489-494.

[18] 何洲, 屈会化, 王雪茜, 等. 绿原酸作为半抗原的致敏性研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(10): 667-669, 680.

[19] 彭博, 贺蓉, 徐启华, 等. 绿原酸对 RBL-2H3 细胞脱颗粒作用的研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(7): 912-917.

[20] 郜娜, 高远, 田锋奇, 等. 黄芩苷的豚鼠致敏作用及其可能的作用机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(6): 857-862.

[21] 王志国, 王丹巧, 吴兆恩, 等. 清开灵注射液引发 Beagle 犬类过敏反应的实验研究 [J]. 中医杂志, 2010, 51(4): 362-364.

[22] 丁玉峰. 中药注射剂引起的变态反应及其影响因素 [J]. 中华医学杂志, 2007(4): 244-246.

[23] 叶任高, 陆再英, 谢毅, 等. 内科学 [M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 67.

[24] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 31.

[25] 杨峰, 高学坤, 朱松, 等. 某院舒肝宁注射液临床使用情况及合理性评价 [J]. 安徽医药, 2017, 21(11): 2100-2102.

[26] 林小明, 黄敏, 谢培德. 舒肝宁注射液与 3 种注射液配伍稳定性研究 [J]. 中南药学, 2019, 17(5): 734-737.

[27] 林小明, 黄敏, 谢培德. 舒肝宁注射液与 10% 葡萄糖注射液配伍稳定性研究 [J]. 实用药物与临床, 2019, 22(4): 421-425.

[28] 蔡楚华. 6 种常用中药注射液与溶媒配伍前后不溶性微粒的测定 [J]. 中国药房, 2013, 24(27): 2560-2562.

[29] 康玉斌, 邱俏檬, 杨丽丽, 等. 中药输液微粒的来源、不良反应及预防措施的研究进展 [J]. 护理研究, 2010, 24(29): 2643-2644.

[30] 国家食品药品监督管理总局. 关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知 [EB/OL]. (2008-12-24) [2017-11-15]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0056/35302.Html>.