

荆门市 680 例患儿使用喜炎平注射液致过敏性休克的危险因素分析

罗佳¹, 张曼¹, 范晔¹, 熊学丽^{1*}, 刘青², 白玉³

1. 荆门市第二人民医院 药学部, 湖北 荆门 448000

2. 荆门市石化医院 药学部, 湖北 荆门 448000

3. 荆门市第一人民医院 药学部, 湖北 荆门 448000

摘要: 目的 探讨儿童使用喜炎平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 回顾分析 2016 年 1 月—2018 年 10 月荆门市第一人民医院、荆门市第二人民医院和荆门市石化医院上报的 680 例儿童使用喜炎平注射液发生不良反应(ADR)的临床资料, 根据 AS 诊断标准分为 AS 组(128 例)和非 AS 组(552 例), 采用单因素(χ^2 检验)及多因素(Logistic 回归)对严重过敏反应的险因素进行分析。结果 儿童使用喜炎平注射液发生 AS 占 ADR 的 18.82%, 49.22% 发生在首次用药 30 min 内, 绝大部分患者经停药、吸氧、抗过敏等干预后其过敏症状逐渐改善, 最后均痊愈出院。单因素分析显示年龄、体质量指数、过敏史、入住 ICU、肾功能、联合用药种类数、联合中药注射剂、超剂量用药、输液浓度和预处理与 AS 相关。多因素分析显示预处理(输液前后冲管)、肌酐清除率 < 30 mL/min、入住 ICU、输液浓度 > 1 mg/mL、联用中药注射剂、超剂量用药和年龄 < 3 岁是儿童使用喜炎平注射液发生 AS 的独立危险因素。结论 临床实践中应重点关注有独立危险因素的患者, 以保证儿童患者使用喜炎平注射液临床安全用药。

关键词: 喜炎平注射液; 儿童; 药物不良反应; 过敏性休克; 危险因素

中图分类号: R287.5, R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)08-1617-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.026

Risk factors of anaphylactic shock caused by Xiyanping Injection in 680 children in Jingmen City

LUO Jia¹, ZHANG Man¹, FAN Ye¹, XIONG Xueli¹, LIU Qing², BAI Yu³

1. Department of Pharmacy, Jingmen Second People's Hospital, Jingmen 448000, China

2. Department of Pharmacy, Petrochemical hospital of Jingmen city, Jingmen 448000, China

3. Department of Pharmacy, Jingmen First People's Hospital, Jingmen 448000, China

Abstract: Objective To investigate risk factors of anaphylactic shock(AS)caused by Xiyanping Injection in children, and provide a reference for clinical safety medication. **Methods** Retrospectively analyze the clinical data of 680 children who were treated with Xiyanping Injection in Jingmen First People's Hospital, Jingmen Second People's Hospital and Jingmen Petrochemical Hospital from January of 2016 to October of 2018. According to AS diagnostic criteria, they were divided into AS group (128 patients) and non-AS group (552 patients). Univariate (χ^2 test) and multiple factors (Logistic regression) were used to select risk factors that related to AS. **Results** The incidence of AS in children Xiyanping Injection accounted for 18.82% of ADR. And 49.22% AS occurred within 30 minutes of the first medication. Most of patients gradually improved their allergy symptoms after drug withdrawal, oxygen inhalation, and anti-allergic interventions. Univariate analysis showed that the age, body mass index (BMI), history of allergies, admission to the ICU, number of combinations, combined Chinese medicine injections, overdose medication, infusion concentration, and pretreatment of patient associated with AS, and multiple factors analysis showed that pretreatment (infusion tube), creatinine clearance < 30 mL/min, admission to ICU, infusion concentration > 1 mg/mL, combination of traditional Chinese medicine injection, overdose medication and age < 3 years were independent risk factors. **Conclusion** Clinical practice should focus on patients with independent risk factors to ensure clinical safety use of Xiyanping Injection.

Key words: Xiyanping Injection; children; adverse drug reaction (ADR); anaphylactic shock; risk factors

收稿日期: 2018-12-05

第一作者: 罗佳, 女, 本科, 主管药师, 研究方向为临床药学。Tel: 13997912719 E-mail: liulina168168@126.com

*通信作者: 熊学丽, 女, 本科, 副主任药师, 研究方向为临床药学。Tel: 13872934152 E-mail: jmryyf@163.com

喜炎平注射液是纯中药注射剂,具有清热解毒、抗菌消炎的作用,广泛用于儿童呼吸系统感染、手足口病、感染性腹泻等疾病的治疗,是卫生部《手足口病诊疗指南(2010年版)》推荐药品之一^[1]。刘璇等^[2]报道武汉地区32家医院喜炎平注射液销售金额从2010年的第7位上升至2012年的第2位。李婉慧等^[3]也报道哈励逊国际和平医院喜炎平注射液的销售金额从2013年的第5位上升至2017年的第2位。由于制剂工艺不完善及临床不规范用药,使中药注射剂成为不良反应(ADR)的高发类别。王艳萍等^[4]报道0~10岁儿童是喜炎平注射液发生严重过敏反应及过敏性休克的高危人群,占总ADR发生率的25.43%。国家食品药品监督管理总局药品不良反应信息通报(第48期)指出,应警惕喜炎平注射液的严重过敏反应^[5]。

黄伟泉^[6]报道喜炎平注射液致ADR与患者年龄、药物质量、联合用药、药物用量等因素有关。刘万银等^[7]研究显示年龄<3岁、有过敏史、超剂量给药、溶媒、给药途径及合并用药是儿童使用喜炎平注射液发生ADR的危险因素。前期文献调研中尚未检索到关于喜炎平注射液致儿童发生过敏性休克危险因素的相关研究。荆门市第一人民医院、荆门市第二人民医院为国家级三级甲等医院,荆门市石化医院为三级甲等中医医院,3家医疗机构是荆门市规模最大、技术力量最雄厚的医疗中心,年住院儿童患者约占荆门市所有医疗机构的80%以上,这3家医疗机构中喜炎平注射液的用药特点在荆门市具有一定代表性。本文采用单因素及多因素统计分析的方法,对这3家医院的儿童患者使用喜炎平注射液致过敏性休克的危险因素进行研究,为合理使用该制剂,降低过敏性休克发生率提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

从荆门市第一人民医院、荆门市第二人民医院和荆门市石化医院的ADR报告系统中提取2016年1月—2018年10月上报的儿童使用喜炎平注射液(2 mL:50 mg/支)致ADR 680例。根据过敏性休克(anaphylactic shock, AS)诊断标准,将纳入病例分为AS组和非AS组,其中AS组128例,非AS组552例。过敏性休克诊断标准^[8]: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(1 mmHg=0.133 kPa)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 研究方法

采用自制Excel数据表,收集患者的一般资料(性别、年龄、体质量指数、过敏史、入住ICU、肾功能)、联合用药(联合用药种类数、是否联用中药注射剂)、原患疾病(呼吸道疾病、手足口病或水痘、细菌痢疾、其他)、喜炎平给药剂量、溶媒(氯化钠注射液/NS、葡萄糖注射液/GS、其他)、输液浓度、预处理方法(输液前后冲管)。根据药品说明书及参考相关文献^[7,9-10],对喜炎平注射液致过敏性休克可能的危险因素与赋值见表1。

表1 可能的危险因素与赋值

Table 1 Possible risk factors and assignment	
危险因素	赋值
性别	男=0, 女=1
年龄/岁	<3=0, ≥3=1
体质量指数(kg·m ⁻²)	<18.5=0, 18.5=1
过敏史	有=0, 无=1
入住ICU	是=0, 无=1
肾功能/(mL·min ⁻¹)	≤30=0, >30=1
联用药物种数	≥3=0, <3=1
联用中药注射剂	是=0, 无=1
原患疾病	呼吸道疾病=0, 手足口病/水痘=1, 痢疾=2, 其他=3
溶媒种类	氯化钠注射液=0, 葡萄糖注射液=1, 其他=2
超剂量用药	是=0, 无=1
输液浓度/(mg·mL ⁻¹)	是=0, 无=1
预处理	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 χ^2 检验进行统计学分析。有统计学差异的单因素纳入Logistic回归进行多因素分析,计算比值比(OR)及95%置信区间(95%CI)。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 过敏性休克临床体征及预后

过敏性休克占总ADR的18.82%(128/680),63例在首次用药30 min内发生,占49.22%(63/128);38例发生在用药2~7 d,占29.69%(38/128);27例发生在用药7 d以后,占21.09%(27/128)。1例抢救无效死亡,其余患者经停药、吸氧、抗过敏等干预后其过敏症状逐渐改善,最后均痊愈出院。

2.2 单因素分析

儿童使用喜炎平注射液致AS危险因素的单因素分析,见表2。分析结果显示,两组在年龄、体质指数、过敏史、入住ICU、肾功能、联合用药种类数、联合中药注射剂、给药剂量、输液浓度和预处理存在显著性差异($P<0.05$)。

2.3 多因素分析

将单因素分析具有统计学差异的因素带入Logistic回归进行多因素分析,见表3。结果显示,预处理(输液前后冲管)、肌酐清除率($<30\text{ mL/min}$)、入住ICU、输液浓度($>1\text{ mg/mL}$)、联用中药

注射剂、超剂量用药和年龄(<3 岁)是喜炎平注射液引起过敏性休克的独立危险因素。

3 讨论

3.1 喜炎平注射液致过敏性休克的严重性

喜炎平注射液在临床上广泛用于儿童呼吸系统感染、手足口病、感染性腹泻等疾病的治疗,尤其在防治手足口病方面起到重要作用^[11-12]。但是,因为其生产或使用中的把控不严,2017年9月23日,国家食品药品监督管理总局(CFDA)发布关于江西青峰制药有限公司喜炎平注射液质量问题的通告(2017年第153号)指出,江西青峰制药有限公司

表2 喜炎平注射液致SA危险因素的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of risk factors for AS of Xiyanping Injection

Table 2 Univariate analysis of risk factors for AS of Arterial Injection											
组别	n/例	性别/例		年龄/例		体质量指数/例		过敏史/例		入住ICU/例	
		男	女	<3岁	≥3岁	<18.5	≥18.5	有	无	有	无
AS组	128	65	63	76	52	57	71	21	107	63	65
非AS组	552	238	314	241	311	192	360	52	500	211	341
χ ² 值		1.572	3.125			1.986		1.986		2.277	
P值		0.118	0.000			0.042		0.042		0.019	

组别	n/例	肌酐清除率/例		联合用药/例		联用中药注射剂/例		超剂量用药/例		输液浓度/例	
		≤30	>30	≥3种	<3种	有	无	有	无	>1	≤1
AS组	128	67	61	97	31	77	51	45	83	57	71
非AS组	552	224	328	366	186	241	322	124	428	131	421
χ ² 值		2.410		2.012		3.028		2.896		4.558	
P值		0.021		0.039		0.002		0.003		0.000	

组别	n/例	原患疾病/例				溶媒种类/例			预处理/例	
		呼吸道疾病	手足口病/水痘	细菌痢疾	其他	NS	GS	其他	有	无
AS组	128	65	21	38	4	43	52	33	62	66
非AS组	552	322	81	127	22	183	221	148	368	184
χ ² 值		1.522	0.492	1.581	0.471	0.112	0.120	0.271	3.810	
P值		0.116	0.618	0.098	0.645	0.918	0.893	0.797	0.000	

表3 喜炎平注射液致过敏性休克危险因素的Logistic回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of AS with Xiyanping Injection

危险因素	OR值	95%CI	P值
年龄(<3岁)	1.77	1.18~2.82	<0.05
体质指数(<18.5 kg·m ⁻²)	0.66	0.45~0.98	>0.05
过敏史	0.92	0.85~1.05	>0.05
入住ICU	3.28	1.87~5.56	<0.05
肌酐清除率(<30 mL·min ⁻¹)	1.53	1.04~2.25	<0.05
联合用药(>3种)	0.63	0.40~0.98	>0.05
联合中药注射剂	2.11	1.36~3.78	<0.05
超剂量用药	1.52	1.25~2.63	<0.05
输液浓度(>1 mg·mL ⁻¹)	2.58	1.71~3.36	<0.05
预处理(输液前后冲管)	4.20	2.32~7.61	<0.05

喜炎平注射液在甘肃(涉事批号:2017041303)、黑龙江(涉事批号:2017042303)、江苏(涉事批号:2017061003)因发生多起寒战、发热等严重ADR而被召回^[13]。2017年11月30日,江西省食品药品监督管理局发布《关于同意江西青峰药业有限公司恢复喜炎平注射液生产和销售的公告(2017年第55号)》^[14]。荆门市第一人民医院、荆门市第二人民医院、荆门市石化医院根据CFDA相关通告信息,对库存喜炎平注射液进行核对,未发现上述3批涉事喜炎平注射液在医疗机构使用,同时对其他批次喜炎平注射液及时予以退回厂家的处理,直到喜炎平注射液恢复生产和销售后再次在荆门市医疗机构使用。

中药注射剂是中药引发过敏反应的主要剂型,极易引发过敏性休克等严重ADR,金银花、穿心莲、黄芩、连翘、栀子等为临床高致敏的可疑中药材,且栀子、鱼腥草、板蓝根、穿心莲等为致过敏性休克发生的高风险药材^[15]。喜炎平注射液的有效成分为穿心莲内酯磺化物,金勇^[16]对195例喜炎平注射液致ADR进行分析,结果显示一般过敏反应约占21.13%,严重过敏反应(包括过敏性休克)占27.23%。因此,对儿童患者使用喜炎平注射液发生严重过敏反应的危险因素进行研究,是保障儿童用药安全的主要措施。

3.2 喜炎平注射液致过敏性休克危险因素分析

本研究结果显示,输液前后冲管、肌酐清除率<30 mL/min、入住ICU、输液浓度>1 mg/mL、联用中药注射剂、超剂量用药和年龄<3岁是喜炎平注射液引起过敏性休克的独立危险因素。其中输液前后冲管的OR值最大(4.20),说明该因素是儿童患者使用喜炎平注射液致严重ADR最大的危险因素。中药注射剂成分复杂,而且未知成分很多,与多种药物存在明显或潜在的配伍禁忌,从而导致严重过敏反应发生。在静脉输液过程中,当第1种药液即将输完,需要连续静脉滴注第2种输液药物时,莫非氏滴管和输液器内中仍存有一部分的第1种药液余量,而第2种药液已滴入莫非氏滴管内,两种药液混合相溶,容易发生配伍反应^[17],输液前后冲管可将上组药液中的残留药液冲洗干净,防止与下组药物相混,以避免发生配伍反应。程娇等^[18]报道输液前后冲管能显著降低紫杉醇注射液致过敏反应发生率。温宇凤等^[19]报道冲管能显著降低中西药连续输液时儿童患者的一般ADR和严重ADR发生

率。因此,儿童患者使用喜炎平时应选用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液冲洗输液管。多种药物联合用药可导致药物ADR发生率增加已在学术界得到共识,特别是中药注射剂成分复杂,其中的动植物蛋白、鞣质、多糖等都是引起过敏反应的成分,此外制剂中的添加剂、增溶剂等及药物本身氧化、还原形成的杂质均可致过敏反应,多种药物联合用药可增加这些易致过敏成分的种类和数量,从而引发严重过敏反应^[20]。

3.3 本研究结果在临床实践中的应用

荆门市第一人民医院、荆门市第二人民医院、荆门市石化医院3家医疗机构均根据本研究结果制订了《中药注射剂(喜炎平注射液)临床用药规范》:(1)喜炎平注射液不得在门诊使用;(2)儿童患者使用喜炎平注射液必须请中医科或中医内科会诊辩证后方可使用;(3)3岁以下患者慎用喜炎平注射液;(4)喜炎平注射液必须单独使用,不得与其他药物混合,且在用药前后必须选用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液冲管;(5)喜炎平注射液用药前必须对发生过敏性休克的风险进行评估,且做好发生过敏性休克的抢救措施。

综上,过敏性休克是喜炎平注射液严重ADR之一,其发生与多种因素有关,临床用药中应对于入住ICU、有过敏史、肾功能不全、年龄小于3岁的患者,应给予以更多关注,当出现疑似过敏反应时,应停用药物,以降低AS的发生率。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010版)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 19(19): 9-11.
- [2] 刘璇, 刘东. 武汉地区32家医院2010—2012年清热解毒中药注射剂应用调查[J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(13): 661-663.
- [3] 李婉慧, 李辉, 李莉, 等. 2013—2017年哈励逊国际和平医院儿科清热解毒类中药注射剂用药分析[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 686-690.
- [4] 王燕萍, 焦凯, 何忠芳. 喜炎平注射剂不良反应文献的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24): 236-239.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应信息通报: 第48期: 关注喜炎平注射液的严重不良反应[EB/OL]. (2012-06-25) [2018-12-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/72891.html>.
- [6] 黄伟泉. 喜炎平注射液不良反应分析与合理用药探讨[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(14): 129-130.
- [7] 刘万银, 李艳辉, 池宗伟. 儿科患者使用喜炎平注射液

- 致不良反应危险因素分析[J]. 现代药物与临床, 2016, 19(10):1297-1300.
- [8] 楼滨城. 过敏性休克的急救[J]. 医药导报, 2011, 30(1): 1-4.
- [9] 王立丹, 张晓燕, 杜梅, 等. 血必净注射液致重症过敏反应的临床特征及危险因素分析[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(12): 1420-1423.
- [10] 秦金霞, 张曼, 秦琴, 等. 住院患者静脉滴注克林霉素致急性肾损伤危险因素分析[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(1): 75-79.
- [11] 田小燕, 李元霞. 利巴韦林和喜炎平联合治疗小儿轻度手足口病的效果分析[J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 409-412.
- [12] 王一民, 吕朗, 范海伟, 等. 喜炎平注射液联合抗生素治疗成人社区获得性肺炎疗效和安全性的Meta分析[J]. 中草药, 2018, 49(2): 468-476.
- [13] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于山西振东安特生物制药有限公司红花注射液和江西青峰药业有限公司喜炎平注射液质量问题的通告(2017年第153号)[EB/OL]. (2017-09-23) [2018-12-01]. <http://smar.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/177901.html>.
- [14] 江西省食品药品监督管理局. 关于同意江西青峰药业有限公司恢复喜炎平注射液生产和销售的公告(2017年第55号)[EB/OL]. (2017-11-30)[2018-12-01]. <http://www.jxfda.gov.cn/News.shtml>.
- [15] 林明宝. 中药引发过敏反应的危险因素及中成药致敏成分研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [16] 金勇. 喜炎平注射剂安全性相关因素分析[J]. 中医学报, 2014, 28(5): 706-708.
- [17] 王加新. 静脉输液中不同药液之间冲管液安全剂量测定[J]. 吉林医学, 2017, 38(6): 1182-1184.
- [18] 程姣, 龚晓英, 李春华, 等. 某院抗肿瘤药静脉输液过程调查分析[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(24): 2213-2217.
- [19] 温宇凤, 毛斌妹, 申桂兰, 等. 冲管对中西药之间药品不良反应发生率的影响[J]. 华西医学, 2013, 26(5): 967-969.
- [20] 汪艳, 李爱民, 张忠义. 中药注射剂致重症过敏反应研究进展及致敏原筛查策略探究[J]. 中国药学杂志, 2008, 43(13): 961-964.