

# 注射用尖吻蝮蛇血凝酶与复方右旋糖酐 40 注射液 连续输注致严重过敏样反应 1 例

王威丽<sup>1,2</sup>, 赵玉林<sup>1</sup>, 张阳<sup>1</sup>, 宋沧桑<sup>1,2\*</sup>

(1. 昆明市第一人民医院药学部, 云南 昆明 650000;

2. 大理大学药学院, 云南 大理 671000)

**[摘要]** 目的: 通过对 1 例注射用尖吻蝮蛇血凝酶与复方右旋糖酐 40 注射液连续输注致严重过敏样反应的病例进行分析, 探讨其发生变态反应的原因, 为临床安全用药提供参考。方法: 采用回顾性方法分析该病历的诊治过程, 结合国内外文献, 对其诱发严重过敏样反应的关联性及其发生机制进行探讨。结果: 连续输注注射用尖吻蝮蛇血凝酶与复方右旋糖酐 40 注射液可能会引起严重过敏样反应, 其原因与二者均具有强抗原性密切相关。结论: 提示广大临床医务人员应高度重视药品连续输注所产生的不良反应, 保障患者临床用药的安全性及有效性。

**[关键词]** 注射用尖吻蝮蛇凝酶; 复方右旋糖酐 40 注射液; 药品不良反应; 连续输注

**[中图分类号]** R972.7; R994.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-3593(2021)02-0138-03

## A Case of Severe Allergic Reaction Caused by Continuous Infusion of Hemagglutinin and Compound Dextran 40 Injection

WANG Wei-li<sup>1,2</sup>, ZHAO Yu-lin<sup>1</sup>, ZHANG Yang<sup>1</sup>, SONG Cang-sang<sup>1,2\*</sup>

(1. Kunming First People's Hospital Department of Pharmacy, Yunnan Kunming 650000, China;

2. College of Pharmacy, Dali University, Yunnan Dali 671000, China)

**[Abstract]** **Objective:** Through the analysis of a case of severe allergic reaction caused by continuous infusion of hemagglutinin and compound dextran 40 injection for injection, the causes of adverse reactions were discussed, which provided reference for rational and safe clinical use of drugs. **Methods:** The diagnosis and treatment process of the real medical record was analyzed retrospectively, and the correlation, mechanism and attention of the allergic reaction were discussed. **Results:** The hemagglutinin of Agkistrodon halys for continuous infusion and compound dextran 40 injection may cause severe allergic reaction, which is closely related to both of them. **Conclusion:** It is suggested that the majority of clinical medical staff should attach great importance to the adverse reactions caused by continuous infusion of two drugs to ensure the safety and effectiveness of clinical medication.

**[Key Words]** Haemocoagulase agkistrodon; Compound dextran 40 injection; Adverse drug reactions; Continuous infusion

注射用尖吻蝮蛇血凝酶 (Heamocoagulase agkistrodon, HCA) 是从尖吻蝮蛇蛇毒中提取分离出的一种血凝酶生物制品<sup>[1]</sup>, 药用辅料为右旋糖酐 20 (Dextran 20)。该药对于外科手术中浅表创面渗血具有良好的止血作用<sup>[2]</sup>。复方右旋糖酐 40 (Dex-

tran 40) 又称为低分子右旋糖酐<sup>[3]</sup>, 静脉滴注后可显著提高患者血浆胶体渗透压, 发挥扩充血容量的功效, 临床上常将其用于血管外科手术后, 以及各种休克的治疗<sup>[4]</sup>。但值得注意的是, 上述两药均具有强抗原性, 容易造成不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 的发生<sup>[5,6]</sup>。为进一步探讨其安全性, 本文就 1 例 HCA 与 Dextran 40 连续输注而发生的严重过敏样反应病例报道如下, 以期临床医护人员安全用药提供参考。

### 1 临床资料

患者, 男, 55 岁, 因“发现右膈窝包块 3 年, 疼痛 1

**[基金项目]** 云南省卫生科技计划项目 (项目名称: 临床药师参与精准药学服务在华法林抗凝治疗中的作用研究, 项目编号: 2018NS0169)

**[作者简介]** 王威丽, 女, 在读硕士, 研究方向: 临床药学, 药物基因组学。E-mail: 1270450388@qq.com

\* **[通讯作者]** 宋沧桑, 女, 主任药师, 教授, 研究方向: 临床药学, 药物基因组学。E-mail: songcs163@163.com

周”于2020年7月27日收治入院。既往体健,无药物、食物过敏史。入院时:体温 $36.6^{\circ}\text{C}$ ,心率 $104\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$ ,呼吸 $20\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$ ,血压 $152/103\text{mmHg}$ 。血常规、凝血功能、肝肾功能未见明显异常。入院后查体可见右膈窝 $3\text{cm}\times 4\text{cm}$ 包块,包块固定,质软,周围轻压痛与周围组织分界明显。膝关节磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)提示:膈窝多发囊肿。患者诊断明确,存在明显手术指征,无明显手术禁忌证,于2020年7月29日行右膈窝囊肿切除术,手术过程顺利,术中失血 $50\text{mL}$ ,未输血,手术时长 $30\text{min}$ 。术后约 $4\text{h}$ 给予注射用尖吻蝮蛇血凝酶 $2\text{U}$ (北京康辰药业有限公司,批号 $22003162$ ,国药准字 $\text{H20080633}$ ) +  $0.9\%$ 氯化钠注射液 $50\text{mL}$ (昆明南疆制药有限公司,批号 $\text{B2003070}$ ,国药准字 $\text{H20073213}$ ),静脉滴注,输注速度 $60\text{滴}\cdot\text{min}^{-1}$ ;并于 $15\text{min}$ 后更换输液为复方右旋糖酐 $40$ 注射液 $500\text{mL}$ (山东华鲁制药有限公司,批号 $\text{RA20031404}$ ,国药准字 $\text{H20100123}$ ),以 $60\text{滴}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉滴注,输注大约 $10\text{min}$ ,患者突然出现面色苍白,呼吸困难等症状。监测生命体征:心率 $110\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$ ,呼吸 $20\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$ ,血压 $132/82\text{mmHg}$ ,血氧饱和度 $82\%$ ,立即停止输液,给予鼻导管吸氧( $2\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ )、心电监测、血氧饱和度监测。 $30\text{min}$ 后患者自诉心慌、畏寒、并伴有恶心感,心率 $122\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$ ,呼吸 $20\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$ ,血氧饱和度 $86\%$ ,继续吸氧治疗,并行急诊抽血完善相关检查,严密监测患者病情变化。实验室检查结果:血红蛋白 $138\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,血小板计数 $508\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ,白细胞计数 $13.34\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ,中性粒细胞百分率 $87.2\%$ ,嗜酸性粒细胞百分率 $0.2\%$ ,嗜碱性粒细胞百分率 $0.4\%$ 。约 $2\text{h}$ 后患者心率逐渐减慢,血氧饱和度增加,心慌、寒颤等症状逐渐减轻。

## 2 讨论

HCA已作为一种止血性药物广泛应用于临床。据目前研究显示,该药ADR发生率极低<sup>[7]</sup>,但近年来,随着处方量的增加,其ADR的报道也日渐增多。通过对中国知网、PubMed等中英文数据库进行检索,从建库起至2020年11月30日。该药ADR的报道主要以皮肤瘙痒、恶心、呕吐、呼吸困难以及过敏性休克等居多<sup>[8-12]</sup>,偶见血压升高<sup>[13]</sup>、血浆纤维蛋白减少<sup>[14]</sup>、急性心肌梗死<sup>[15]</sup>等个案报道。此外,扩容性药物Dextran 40亦会引起过敏反应的发生。杨燕妮等<sup>[16]</sup>就85例Dextran 40注射液致严重不良反应的病例进行分析探讨,结果显示:其ADR涉及多个方面,主要以全身性损害以及呼吸系统损害为主,临床

症状体现为过敏性休克、过敏样反应、寒战、发热、胸闷、呼吸困难等。其中以过敏性休克最为突出,占严重报道数的 $36.5\%$ 。但目前所查阅的资料中尚未发现有关HCA与Dextran 40连续输注引起严重过敏样反应的个案报道。

### 2.1 关联性评价

本例患者因行膈窝囊肿切除术后,连续输注HCA与Dextran 40对症治疗。静脉滴注 $10\text{min}$ 左右,突发呼吸困难,心率加快,血氧饱和度下降等症状,根据原卫生部颁发的《药品不良反应报告和监测管理办法》进行ADR严重等级判定<sup>[17]</sup>,该病例可定性为严重过敏样反应。立即予停药、吸氧等应对措施, $2\text{h}$ 后患者症状改善,说明ADR发生与用药时间具有明显的相关性,考虑为Ig E介导的速发型过敏反应。但该患者此后并未使用过以上两种药物,因此是否会再次发生ADR情况尚不明确。另有研究表明<sup>[18,19]</sup>,HCA与Dextran 40二者均会导致如皮肤瘙痒、呼吸困难、寒颤、恶心、呕吐等变态反应,但至今为止尚未有两药连续输注诱发过敏反应的报道。因此考虑该患者ADR的发生可能与其中的某一种药物相关,但亦不能排除两药连续输注的影响。

### 2.2 发生不良反应的机制分析

HCA于2009年3月作为国家I类新药在我国获得许可,批准用于预防和治疗各种出血性疾病,是目前国内唯一完成全部氨基酸测序的蛇毒血凝酶类生物制品<sup>[20]</sup>。据报道<sup>[21]</sup>,该药可通过水解纤维蛋白原使其变为纤维蛋白而增强机体凝血功能。但由于其本身属于异种蛋白,且药用辅料为Dextran 20,亦具有强抗原性,可通过免疫机制而诱发机体发生ADR<sup>[21]</sup>。

Dextran 40是临床上常用的扩容药物,广泛应用于各种休克及外科手术的治疗过程中。国内外研究显示<sup>[22,23]</sup>,该药可刺激机体产生特异性Ig E抗体,并使其吸附于肥大细胞表面,当致敏原与特异性Ig E抗体结合后,细胞随即释放出组胺、5-羟色胺等扩血管物质,导致患者血管扩张,毛细血管通透性增加,机体回心血量及心输出量减少而出现心慌、呼吸困难等过敏反应。该患者术后连续输注以上两药进行治疗,其二者均具有强抗原性,连续使用会相应增加患者发生ADR的风险,因此建议临床使用时需提高警惕,保障患者用药的有效性与安全性。

### 2.3 临床建议

为避免日后再次出现此类不良反应/事件的发生,用药前应注意以下几点:①用药前仔细阅读药

品说明书,严格按照药物适应证、用法用量规范用药。②治疗前详细询问患者既往过敏史,并在用药后观察 30 min。③严格按照说明书控制药品滴注速度,避免不良反应/事件的发生风险。④连续输注的药品应详细了解其主要成分及辅料等相关情况,避免抗原性较强的两药连续输注。⑤若一旦出现过敏反应,需立即停止用药,并积极给予对症治疗。

### 参考文献

- [1] 王立云,龚磊,赵吉兰. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克的药学监护[J]. 中国药房,2016,27(29):4152-4155.
- [2] 于明帅,张科. 尖吻蝮蛇血凝酶临床止血作用及安全性研究进展[J]. 四川医学,2015,36(1):106-108.
- [3] Jayaprasad K, Mathew J, Thankappan K, et al. Safety and efficacy of low molecular weight dextran ( dextran 40) in head and neck free flap reconstruction [J]. *Reconstr Microsurg*, 2013, 29(7): 443-448.
- [4] Sleightholm R, Watley D, Wahlmeier S, et al. The Efficacy of Dextran-40 as a Venous Thromboembolism Prophylaxis Strategy in Cytoreductive Surgery and Hypothermic [J]. *Intraperitoneal Chemotherapy*, 2017, 83(2):134-140.
- [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] Shiratori T, Sato A, Fukuzawa M, et al. Severe Dextran-Induced Anaphylactic Shock during Induction of Hypertension-Hypervolemia-Hemodilution Therapy following Subarachnoid Hemorrhage [J]. *Case Rep Crit Care*, 2015, 2015:967560.
- [7] 白凤芝,李桂芳,孙录. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏反应 1 例[J]. 中国实验诊断学,2016, 20(12):2142-2143.
- [8] Xu YY, Ma XH, Zhang SJ. Hemocoagulase agkistrodon-induced anaphylactic shock: A case report and literature review [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2016, 54(2):129-34.
- [9] 林荣富,陈建福. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克临床分析[J]. 海峡药学,2019,31(12):234-237
- [10] 程刚英,周庆,刘珏,等. 尖吻蝮蛇血凝酶致高热、呼吸困 1 例[J]. 中国药物应用与监测,2018,15(4):256-258.
- [11] 吴晶,于立丽. 40 例注射用尖吻蝮蛇血凝酶不良反应报告分析[J]. 药学与临床研究,2016,24(4):339-340.
- [12] 陈宏,杨茹怡. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶致速发型超敏反应 1 例[J]. 药物流行病学杂志,2013,22(12):684-685.
- [13] 吴晶,于立丽. 40 例注射用尖吻蝮蛇血凝酶不良反应报告分析[J]. 药学与临床研究,2016,24(4):339-340.
- [14] 刘清泉,陈智,周丹青,等. 不同止血药物对老年经尿道前列腺电切患者的疗效及安全性分析[J]. 中华老年医学杂志,2016,35(8):850-853.
- [15] 朱朋胤,朱兴年. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶致急性心肌梗死 1 例[J]. 中南药学,2018,16(11):1659-1660.
- [16] 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]. 临床合理用药杂志,2016,9(18):175-177.
- [17] 中华人民共和国卫生部 81 号令. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011.
- [18] 杨茹怡,陈宏. 尖吻蝮蛇血凝酶不良反应文献分析[J]. 药物流行病学杂志,2014,23(10):633-635.
- [19] Ma RW, Kwan JM, Ma DD, et al. Acute life-threatening cardiovascular toxicity with umbilical cord blood infusion: the role of dextran [J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(9):722-724.
- [20] Li H, Huang Y, Wu X, et al. Effects of hemocoagulase agkistrodon on the coagulation factors and its procoagulant activities [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018,23(12):1385-1398.
- [21] 罗树军,魏昌伟,张菊霞,等. 尖吻蝮蛇血凝酶不同给药方式对心脏瓣膜置换术患者出血量的影响[J]. 北京医学,2020,42(2):125-128.
- [22] Wetzel L, Kozek-Langenecker S. Allergic reaction after dextran [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012,56(1):132.
- [23] Zdolsek HJ, Vegfors M, Lindahl TL, et al. Hydroxyethyl starches and dextran during hip replacement surgery: effects on blood volume and coagulation [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011,55(6):677-685.
- [24] 石晓琳,张珩. 滴注低分子右旋糖酐与复方丹参注射液致不良反应 1 例[J]. 西北药学杂志,2007,43(5):276-278.

(收稿日期:2020-01-08)