

破伤风抗毒素致不良反应2 636例文献分析[△]

余超*,徐玉茗#,徐瑾,万凯化,袁兴东,李穗,周鹏(江西省药品不良反应监测中心,南昌 330046)

中图分类号 R978 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5072-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.09

摘要 目的:探讨破伤风抗毒素(TAT)致不良反应(ADR)的一般规律及特点,为临床合理用药提供参考。方法:检索国内外公开发表的TAT致ADR的文献,并就收集到的2 636例ADR相关信息进行统计和分析。结果:记录了性别、年龄的患者中,TAT致ADR男性高于女性,以15~35岁为主,约占70.32%(289/411);溶剂为注射用水的约占28.28%(56/198);用药30 min内发生ADR占5.84%(154/2 636),以皮肤及附件损害、循环系统损害及全身反应为主;临床表现主要为荨麻疹、皮肤瘙痒、胸闷、过敏性休克等。死亡病例10例,留有后遗症7例,其余患者经积极对症治疗后均好转或痊愈。结论:TAT致过敏反应尤其是过敏性休克的比例较高,但罕见的听觉和前庭功能障碍、视力损伤、白细胞升高等ADR仍应引起重视,建议临床加强用药监测,严格按说明书用药,促进合理用药。

关键词 破伤风抗毒素;不良反应;文献分析;合理用药

Literature Analysis of 2 636 Cases of Adverse Drug Reaction Induced by Tetanus Antitoxin

YU Chao, XU Yuming, XU Jin, WAN Kaihua, YUAN Xingdong, LI Sui, ZHOU Juan (Jiangxi Provincial ADR Monitoring Center, Nanchang 330046, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate general regularity and characteristics of tetanus antitoxin (TAT) induced by ADRs, in order to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: Domestic and foreign literatures on ADRs induced by TAT were retrieved, and related information of 2 636 case of ADR were analyzed statistically. RESULTS: Among patients whose gender and age were recorded, male with ADR induced by TAT was more than female, mainly aged 15-35 years old, accounting for 70.32% (289/411); 28.28% (56/198) used water for injection; ADR occurred within 30 min after medication in 5.84% (154/2 636) cases; main ADR were lesion of skin and its appendents, circulatory system damage, systemic reaction damage. Main clinical manifestations were urticaria, rash, chest tightness and anaphylactic shock, etc. Ten cases died and 7 cases had sequelae; the rest were all recovered and cured after symptomatic treatment. CONCLUSIONS: TAT has a higher proportion of allergic reactions, especially anaphylactic shock, but great importance should be attached to rare auditory and vestibular dysfunction, visual impairment, elevated white blood cell count and other ADR. It is suggested to strengthen medication monitoring and used drugs strictly in accordance with drug package inserts so as to promote rational drug use.

KEYWORDS Tetanus antitoxin; ADR; Literature analysis; Rational drug use

破伤风抗毒素(Tetanus antitoxin, TAT)系由破伤风类毒素免疫动物(以马为主)的血浆,经胃酶消化后纯化制成的液体抗毒素球蛋白制剂^[1],是各类外伤后预防破伤风感染的有效药物,具有起效快、疗效肯定、易操作、经济等优点,在临床中应用广泛。但由于TAT内含有动物血清等异种蛋白,易诱发过敏反应,一旦发生过敏性休克,可致死亡,极具危险性^[2]。为此,笔者收集和分析了TAT致不良反应(ADR)的一般规律、特征及其安全性,旨在为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

计算机检索配合手工检索 Medline、EMBase、Cochrane Library、Springer ADIS Journal、ISI Web of Knowl-

edge databases、OVID等英文数据库和中国期刊全文数据库(CJFD)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、中文科技期刊数据库等中文数据库,检索TAT致ADR的相关文献。检索时限为1990年1月1日—2016年8月20日。中文检索词:“破伤风抗毒素”“不良反应”“过敏反应”“副作用”“毒副作用”“异常反应”“安全性”;英文检索词:“Tetanus antitoxin (TAT)”“Antitetanus serum (sera) (ATS)”“Anti-tetanus serum (sera)”“Adverse effect*”“Adverse reaction*”“Adverse event*”“Drug effect*”“Drug toxicity (toxicities)”“Untoward reaction”“Skin reaction”“Local reaction”“General reaction”“Side reaction”“Side effect*”“Undesirable effect*”(*表示截词检索表达式)。排除标准:①文献资料为评论、Meta分析或综述;②合并用药致ADR,无法判断其因果关系;③如果出现某结果重复报道的文献(含同一作者关于相同题材的不同文献),选择最近或更全面的1篇报道文献,排除其他文献。

1.2 方法

[△] 基金项目:江西省自然科学基金资助项目(No.20142BAB205018)

* 主管药师。研究方向:药物流行病学。E-mail: yuchao9@gmail.com

通信作者:教授级高级工程师,硕士。研究方向:药事管理。E-mail: jxadr@126.com

根据纳入与排除标准,筛选检索到的文献,对研究数据进行提取,提取内容包括作者、发表年份、标题、文献来源、国家、研究时间、年龄、性别、原患疾病、过敏史、药物用法用量、ADR表现、ADR出现时间等信息。由两位研究者独立进行,并交叉核对,对有分歧而难以确定的文献,通过与第三位研究者共同讨论决定。

2 结果

共筛选出文献429篇,合计2 636例患者。

2.1 年龄分布

2 636例患者中,详细记录性别的有932例(男性628例,女性304例,但均未详细记录年龄信息);在411例记录了年龄的患者中,以15~35岁发生较高,为70.32%,详见表1。

表1 患者年龄分布

Tab 1 Distribution of patients' age

年龄,岁	小计	占详细记录患者百分比,%	构成比,%
≤15	88	21.42	3.34
<15~24	101	24.57	3.83
25~34	100	24.33	3.79
35~44	80	19.46	3.03
45~54	23	5.60	0.87
55以上	19	4.62	0.72
不详	2 225		84.41
合计	2 636	100	100

2.2 原患疾病

2 636例患者中,有1 942例为外伤用药,约占73.67%,包括开放性外伤、软组织挫伤等。详细记录了原患疾病的2 114例患者中,主要为软组织挫伤和动物咬伤,详见表2。

表2 原患疾病

Tab 2 Primary disease

原患疾病	类别	例数	构成比,%
烧伤和烫伤、炸伤	化学物质氢氟酸、热水、电烧伤	8	0.30
钝器伤	木屑、玻璃、木块	15	0.57
机械伤	意外事故、电锯、车祸、机器造成	18	0.68
利器伤	剪刀、缝衣针、铁钉、刀具铁片、铁丝	109	4.14
医用预防	产后预防、妇科检查、术前预防	3	0.11
动物咬伤	狗、猫等	8	0.30
治疗用	破伤风、扁平疣	11	0.42
外伤	开放性外伤、软组织挫伤等	1 942	73.67
不详		522	19.80
合计		2 636	100

2.3 过敏史

2 636例患者中,详细记录过敏史844例,其中包括无过敏史719例,过敏性体质25例,药物过敏97例,食物过敏3例,详见表3。

2.4 给药途径

2 636例患者中,给药途径不详224例,2 412例患者详细记录了TAT的给药途径,主要为肌内注射(78.60%),其中一次全量注射1 492例(56.60%),脱敏注射580例(22.00%),详见表4。

2.5 用药剂量

在1 513例详细记录用药剂量的患者中,用药剂量以1 500 IU较多(97.95%),详见表5。

表3 患者过敏史

Tab 3 Allergic history

过敏史	例数	占详细记录患者百分比,%	构成比,%
过敏体质者	25	2.96	0.95
TAT	29	3.44	1.10
磺胺类	20	2.37	0.76
链霉素	9	1.07	0.34
青霉素	36	4.26	1.37
头孢类	3	0.36	0.11
食物过敏	3	0.36	0.11
无过敏史	719	85.18	27.28
不详	1 792		67.98
合计	2 636	100	100

表4 给药途径

Tab 4 Route of administration

用法	例数	构成比,%
肌内注射		
一次全量注射	1 492	56.60
脱敏注射	580	22.00
皮内注射	323	12.25
皮下注射	12	0.46
静脉滴注	5	0.19
不详	224	8.50
合计	2 636	100

表5 用药剂量

Tab 5 Medication dosage

用药剂量,IU	例数	占详细记录患者百分比,%	构成比,%
1 500	1 482	97.95	56.22
5 000	12	0.79	0.46
1 350	11	0.72	0.42
3 000	5	0.33	0.19
7 500	1	0.07	0.04
2 500	1	0.07	0.04
1 365	1	0.07	0.04
不详	1 123		42.60
合计	2 636	100	100

2.6 溶剂使用情况

在198例详细记录溶剂使用情况的患者中,使用0.9%氯化钠注射液的有142例,使用注射用水的有56例,详见表6。

表6 溶剂使用情况

Tab 6 Solvent use

溶剂种类	用量	例数	占详细记录患者百分比,%	构成比,%
0.9%氯化钠注射液	0.3 mL	1	0.50	0.04
	0.4 mL	10	5.05	0.38
	0.9 mL	62	31.31	2.35
	用量不详	69	34.84	2.62
注射用水	0.9 mL	9	4.54	0.34
	用量不详	47	23.74	1.78
不详		2 438		92.49
合计		2 636	100	100

2.7 合并用药情况

2 636例患者中,有23例记录了合并用药情况,主要

为抗微生物药品及预防疫苗,分别为注射用头孢曲松钠 8 例,注射用头孢唑肟钠 4 例,注射用头孢哌酮 1 例,注射用头孢哌酮钠 1 例,头孢拉定胶囊 1 例,阿莫西林胶囊 3 例,狂犬病疫苗 2 例,破伤风类毒素 2 例,巨噬细胞集落刺激因子及胸腺肽 1 例。

2.8 ADR 发生时间

在 1 658 例详细记录 ADR 发生时间的患者中,用 30 min 后 (62.48%) 发生率较高,详见表 7。

表 7 ADR 发生时间

Tab 7 Occurrence time of ADR

发生时间	例数	占详细记录患者百分比%	构成比, %
常规注射或脱敏注射完毕后		2.89	
<5 min	48	6.39	1.82
5~30 min	106	62.48	4.02
>30 min	1 036	22.58	39.30
注射过程中	374	5.66	14.19
皮试后立即出现	94		3.57
不详	978		37.10
合计	2 636	100	100

2.9 ADR 主要类型、累及器官或系统及临床表现

2 636 例患者中, ADR 主要类型为血清病、过敏反应和过敏性休克; 临床表现主要为皮肤及其附件损害、循环系统损害及全身反应, 详见表 8、表 9。

表 8 ADR 主要类型

Tab 8 Main types of ADR

类型	例次	构成比, %
过敏性休克	470	16.13
血清病	1 299	44.59
过敏反应	1 108	38.04
其他反应	36	1.24
合计	2 913	100

2.10 转归

2 636 例患者中, 74.06% 患者经积极对症治疗后可好转或痊愈, 其中好转 214 例, 痊愈 1 640 例; 有 10 例患者死亡, 详见表 10。

3 讨论

3.1 患者年龄

在详细记录年龄的患者中, TAT 致 ADR 多发生于年轻人, 其中以 35 岁以下居多, 且男性多于女性, 这可能与男性比女性、年轻人比老年人更易受伤有关。

3.2 累及器官或系统及临床表现

TAT 致 ADR 主要类型为血清病, 同时严重的过敏性休克占比较高, 甚至可能引起死亡。TAT 致 ADR 的临床表现以皮肤及其附件损害 (23.12%) 为主, 主要为皮肤各种类型的皮疹, 尤以荨麻疹最为常见; 其次为循环系统损害 (20.80%), 以血压降低、脉搏细弱、口唇紫绀和面色苍白等休克症状较为多发, 甚至引起局部的出血, 如便血。呼吸系统损害 (12.30%) 多见于胸闷、呼吸困难、呼吸急促, 当并发喉头水肿、喉头阻塞感等严重 ADR 时, 能引起患者呼吸困难而死亡。全身反应 (17.19%) 多见于发热、出汗、瘙痒、淋巴结肿大等。中枢及外周神

表 9 ADR 累及器官或系统及临床表现

Tab 9 Organs/systems involved in ADR and main clinical manifestations

累及器官或系统	临床表现(例次)	例次	构成比, %
皮肤及附件损害	荨麻疹(474)、局部瘙痒(71)、面部水肿(71)、丘疹(70)、皮肤瘙痒(61)、皮疹(61)、浮肿(35)、伪足(34)、眼睑浮肿(27)、风团(25)、皮肤潮红(22)、红斑(16)、斑丘疹(14)、结膜充血水肿(12)、皮肤肿胀(9)、口唇浮肿(8)、局部肿胀(8)、皮肤湿冷(5)、眼部瘙痒(4)、红肿(4)、斑疹(3)、猩红热样皮疹(3)、眼睑潮红(3)、药物性皮炎(2)、口唇苍白(2)、口唇增厚(2)、充血疹(1)、耳垂红肿(1)、发红(1)、结膜炎(1)、局部水肿(1)、疱疹(1)、湿疹(1)、水泡蛻皮(1)、眼睑发紧(1)、瘀斑(1)	1 056	23.12
循环系统	面色苍白(189)、血压降低(187)、口唇紫绀(114)、脉搏细弱(109)、血压低于休克水平(71)、面色潮红(68)、心慌(50)、心率加快(27)、心悸(27)、脉搏细数(24)、血压为 0(11)、脉快(10)、血压测不到(9)、脉搏不清(9)、心律失常(8)、发绀(6)、心律不齐(5)、血管神经性水肿(5)、面色发绀(3)、室性早搏(2)、四肢紫绀(2)、心跳停止(2)、心音低钝(2)、口干(2)、血压升高(1)、便血(1)、窦性心动过速(1)、前胸部充血(1)、颈动脉搏动触不到(1)、口渴(1)、口苦(1)、心动过缓(1)	950	20.80
全身反应	瘙痒(206)、出汗(93)、发热(180)、肢端厥冷(44)、关节痛(28)、淋巴结肿大(42)、血清病(36)、乏力(21)、全身斑速发型反应(14)、全身风团(12)、肌肉疼痛(12)、冷汗(11)、有便意感(10)、过敏性休克(10)、寒颤(8)、胸痛(7)、四肢无力(6)、全身红肿(5)、水肿(5)、迟发型反应(5)、全身不适(3)、濒死感(3)、发冷(3)、全身红丘疹(2)、疼痛(2)、畏寒(2)、虚弱(2)、腹股沟淋巴结肿大伴疼痛(2)、小儿哭闹(2)、小儿拒奶(1)、盗汗(1)、发抖(1)、丘疹(1)、全身发冷(1)、全身乏力(1)、体温时高时低(1)、脊柱疼痛(1)、寒颤(1)	785	17.19
呼吸系统	胸闷(215)、呼吸困难(107)、呼吸急促(58)、气喘(57)、喉部阻塞(20)、咳嗽(15)、喉头水肿(14)、憋喘(14)、咽喉部异物感(12)、咽部瘙痒(10)、呼吸停止(7)、双肺哮鸣音(5)、咽喉水肿(5)、咽部不适(3)、咽部发紧(2)、胸部不适(3)、哮喘(2)、两肺哮鸣音及湿性啰音(2)、双肺湿啰音(1)、咽痛(1)、支气管痉挛(1)、窒息(1)、肺部湿啰音(1)、咯血(1)、急性肺水肿(1)、急性支气管炎(1)、咽部充血(1)、咳血痰(1)	560	12.30
注射部位反应	皮试部位和注射部位局部反应(205)、注射部位红肿(85)、皮试部位红肿硬结(28)、皮试部位水泡(20)、皮试部位红肿疼痛(20)、皮丘红肿硬结(15)、注射部位瘙痒(15)、注射部位红斑(14)、皮试部位红肿疼痛(13)、皮试部位红斑(10)、皮丘(8)、注射部位丘疹(8)、注射部位硬结(7)、注射部位疼痛(4)、注射部位肿胀(3)、皮试部位风团(3)、注射部位水疱(3)、注射部位发热(2)、注射皮丘红肿疼痛(2)、中央为白色紫色皮丘(1)、注射部位斑丘疹(1)、皮试部位潮红(1)	468	10.25
中枢及外周神经系统	烦躁(96)、头晕(70)、意识丧失(37)、昏迷(25)、四肢麻痹(20)、神志不清(17)、头痛(16)、四肢抽搐(11)、精神恍惚(8)、局部反射消失(8)、晕厥(7)、意识模糊(6)、抽搐(5)、口唇麻木(5)、表情痛苦(4)、神志丧失(3)、喉头痉挛(2)、表情淡漠(2)、阵发性室颤(1)、反射亢进(1)、头胀(1)、手指麻木(1)、声带麻痹(1)、嗜睡(1)、舌头外伸(1)、痉挛(1)、四肢肌张力增强(1)、压眶反射迟钝(1)	352	7.71
消化系统	呕吐(154)、恶心(90)、腹痛(57)、腹泻(4)、胃部不适(2)、口吐白沫(1)、里急后重(1)、胃痛(1)、小便失禁(1)	311	6.81
其他	视力模糊(13)、耳聋(7)、白细胞升高(6)、声音嘶哑(5)、耳鸣(3)、濒死感(2)、流泪(2)、目上翻(2)、脑部多部位硬化(1)、声音虚弱(1)、双目紧闭(1)、外周血浆细胞一过性增多至 30%(1)、牙关紧闭(1)、牙痛(1)、药源性过敏性肺炎(1)、张口困难(1)、变态反应性鼻炎(1)、变态反应性脑脊髓炎(1)、单侧颈神经根炎及左颈椎 5-8 和第一胸椎(1)、发声困难(1)、丙氨酸转氨酶升高(1)、舌硬(1)、肾绞痛(1)、过敏性胆管炎(1)、行走困难(1)	57	1.25
泌尿系统	蛋白尿(12)、大小便失禁(10)、排尿困难(2)、尿失禁(1)、少尿(1)	26	0.57
合计		4 567	100

经系统损害以头晕、烦躁等为主要表现, 严重时表现为意识丧失、昏迷等症状。消化系统损害 (6.81%) 表现为恶心、呕吐、腹痛。较少出现泌尿系统损害 (0.57%), 一

般表现为蛋白尿,严重时可引起急性肾衰竭。此外,TAT还能引起其他较为少见的反应,如神经炎、牙痛、变态反应性脑脊髓炎、耳鸣、脑部多部位硬化等^[3-4]。

表 10 患者转归情况

Tab 10 The outcome of patients

预后	例数	构成比/%
痊愈	1 640	62.22
好转	214	11.84
死亡	10	0.38
有后遗症	7	0.27
不详	765	29.02
合计	2 636	100

3.3 ADR与原患疾病、发生时间

2 636 例患者中,原患疾病主要为外伤(73.67%)。ADR发生时间最快在皮试后立即出现,常规注射或脱敏注射完毕 30 min 内出现的约占 4.02%。因此,应密切监测患者用药情况,一旦发生 ADR 应立即停药并采取相应措施。护理教科书中建议选用 0.9% 氯化钠注射液作为 TAT 皮试液的溶剂^[5];由于注射用水为低渗性液体,且 pH 值呈弱酸性,因此其溶于 TAT 注射后会使其毛细血管扩张,通透性增强,使局部组织出现红晕,皮丘变硬扩大。但临床上仍有部分医疗卫生机构选择灭菌注射用水作为 TAT 皮试液的溶剂。本研究中,有 198 例患者详细记录了溶剂的使用情况,包括 0.9% 氯化钠注射液(142 例)和注射用水(56 例),注射用水的使用可能对过敏反应的发生有一定影响。

3.4 建议

应用 TAT 时需注意以下情况:(1)重视 TAT 引起的过敏性休克,同时关注新的 ADR。皮内注射时及皮试反应显示阴性后肌内注射或者脱敏注射的过程中也均有发生过过敏性休克的可能,且治疗后休克症状有复发的可能^[6-7],多数症状较严重^[8],而危重病例以循环系统及呼吸系统症状较为常见。笔者查询文献发现,发生死亡的病例较为少见,但也应引起重视。临床使用 TAT 时,应详细了解患者的过敏史和注射史等基本情况,对过敏体质人群提高警惕,同时对罕见的听觉和前庭功能障碍、视力损伤、白细胞升高等 ADR 引起重视。(2)统一护理和操作标准。护理教科书与产品说明书的皮试配置方法存在差异^[5]。护理教科书记载的方法配制的皮试液浓度经证实常大于 2015 年版《中国药典》规定的 15 IU;而说明书的操作标准为将浓度控制在 15 IU 内^[9-11]。皮试液浓度越高,皮试阳性率越高,临床也证实按照护理教科书操作方法配制后的皮试阳性率比说明书高。因此,建议医护人员按照说明书的皮试液配置方式进行操作。

4 结论

TAT 可引起人体发生各种 ADR,甚至造成患者死亡。ADR 发生受多种因素影响,如 TAT 中异种蛋白的含量、用药剂量、给药途径、个体差异等^[12-13]。建议针对这些因素,进一步规范临床应用,提高生产企业质量标准,减少 TAT 致 ADR 的发生。

参考文献

- [1] 何庆凤.破伤风抗毒素脱敏注射致过敏反应 4 例报告[J].中华医学实践杂志,2003,2(3):257-258.
- [2] 李芬,才战军,孔令娜,等.饮酒时间对破伤风抗毒素皮试结果的影响[J].中华现代护理杂志,2011,17(35):4381-4382.
- [3] Danguy des Déserts M, Nguyen BV, Giacardi C, et al. Acetaminophen-induced hypotension after intravenous and oral administration[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2010, 29(4):313-314.
- [4] 翁育明.破伤风抗毒素致急性血管神经性水肿 1 例[J].福建医药杂志,1999,21(6):95.
- [5] 朱红.护理学基础[M].5 版.北京:人民卫生出版社,2011:320.
- [6] 程裕.破伤风抗毒素(TAT)致迟发型过敏性休克 1 例[J].中国临床医药研究杂志,2007,7(8):89.
- [7] 黄帮华,何萍.精制破伤风抗毒素皮试致迟发型过敏性休克 1 例[J].中国临床药理学杂志,2004,13(5):307.
- [8] 王健.破伤风抗毒素致过敏性休克 1 例[J].人民军医,2013,64(4):390.
- [9] 崔焱.护理学基础[M].11 版.北京:人民卫生出版社,2004:5.
- [10] 施雪雁,范爱飞,龚海琴,等.不同溶媒配制破伤风抗毒素皮试液对皮试结果的影响[J].中华现代护理杂志,2011,17(17):2086-2087.
- [11] 向虹宇,母发旭,汤小斌,等.破伤风抗毒素皮试液浓度及配制方法探讨[J].中国药房,2013,24(4):363-365.
- [12] Stubbe M, Mortelmans LJ, Desruelles D, et al. Improving tetanus prophylaxis in the emergency department: a prospective, double-blind cost-effectiveness study[J]. *Emerg Med J*, 2007, 24(9):648-653.
- [13] Kabura L, Ilibagiza D, Menten J, et al. Intrathecal vs. intramuscular administration of human antitetanus immunoglobulin or equine tetanus antitoxin in the treatment of tetanus: a meta-analysis[J]. *Trop Med Int Health*, 2006, 11(7):1075-1081.

(收稿日期:2017-03-29 修回日期:2017-10-24)

(编辑:陈宏)