

# 地佐辛注射液致过敏性休克合并急性肺水肿 1例

李 聪, 吴耀禄\*

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月26日

## 摘 要

分析1例地佐辛注射液致过敏性休克合并急性肺水肿的临床特点和相关因素, 为临床安全用药提供参考。1例非哺乳期乳腺炎患者在首次使用地佐辛注射液后, 出现面色苍白, 大汗淋漓, 呼吸急促, 血氧饱和度降低、心率加快, 意识丧失等症状, 随后患者咳粉红色泡沫痰, 考虑为药物过敏引起的过敏性休克合并急性肺水肿, 经积极抢救后患者痊愈出院。地佐辛注射液为低敏性药物, 但临床治疗过程中应警惕罕见的严重不良反应。该病例报道对地佐辛罕见的不良反应做出总结、讨论, 以为临床研究提供参考。

## 关键词

地佐辛注射液, 不良反应, 过敏性休克, 急性肺水肿

## One Case of Anaphylactic Shock Complicated by Dezocine Injection Combined with Acute Pulmonary Edema

Cong Li, Yaolu Wu\*

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 26<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

The clinical characteristics and related factors of acute pulmonary edema complicated by anaphylactic shock complicated by dezocine injection were analyzed to provide reference for clinical

\*通讯作者。

safety. After using Dezocine injection for the first time, a patient with non-lactating mastitis developed symptoms such as pallor, sweating profusely, shortness of breath, decreased blood oxygen saturation, increased heart rate, loss of consciousness, etc. Later, the patient coughed pink foam sputum, which was considered as anaphylactic shock complicated with acute pulmonary edema caused by drug allergy. After active rescue, the patient recovered and was discharged. Dezocine injection is a hypoallergenic drug, but rare serious adverse reactions should be vigilant during clinical treatment. This case report summarizes and discusses the rare adverse effects of dezocine to provide reference for clinical studies.

## Keywords

Dezocine Injection, Adverse Reactions, Anaphylactic Shock, Acute Pulmonary Edema

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

地佐辛(Dezocine)是一种阿片类药物,于20世纪70年代由美国Wyeth-Ayerst实验室研发,第一篇与地佐辛相关的论文发表于1978年的Anesthesia & Analgesia,证明了其可用于术后止痛[1]。1989年地佐辛注射液经美国FDA批准上市,1999年地佐辛注射液撤出美国市场,1999年中国开始开展地佐辛药理学和毒理学动物实验研究,2009年,地佐辛获批在中国上市[2]。随着我国医疗水平的快速发展,地佐辛现作为一种新型阿片受体拮抗剂,主要用于术后、内脏和癌性镇痛,一般采用肌肉注射或静脉注射,平均终末半衰期为2.4 h,镇痛效果与吗啡相似或略高于吗啡,但精神依赖性较轻,不良反应发生率较低[3],不良反应发生一般症状较轻,一般临床表现为头晕目眩、恶心呕吐、皮肤瘙痒、皮疹、红斑,出汗、寒战等。地佐辛在国内可安全有效地用于外科术后镇痛,其罕见的严重不良反应报道甚少。我们现报告1例地佐辛注射液致过敏性休克合并急性肺水肿的患者。

## 2. 病历资料

### 2.1. 患者情况

患者,女,32岁,2023年5月15日因“右乳房红肿、胀痛3月余”入院。患者3月余前无明显诱因出现右侧乳房胀痛不适,局部红肿伴皮温增高,在当地诊所给予抗感染治疗1周,效果不佳。1天前患者自觉红肿较前明显严重,疼痛剧烈,难以忍受,来我院门诊就诊,门诊以“右侧非哺乳期乳腺炎”之诊断入院。入院时患者精神饮食可,睡眠佳,大小便正常,近期体重无明显变化。既往无高血压、糖尿病和肝炎等病史、无药物不良反应发生史及药物过敏史,无家族史。查体:T 36.4℃,BP 95/62 mmHg,RR 20次/分,HR 71次/分,身高165 cm,体重40 Kg, BMI 14.7 kg/m<sup>2</sup>。心肺腹查体未见异常,双侧乳房对称,发育良好,皮肤无水肿、皮疹、破溃,无皮肤褶皱,无酒窝征及橘皮样改变。乳头无畸形、凹陷及糜烂,乳晕颜色无异常,无湿疹样改变。左侧乳腺质软,无不规则增厚,无触痛。右侧乳腺内上象限可触及一范围约5.0 cm × 6.0 cm肿物,局部皮温增高,压痛阳性,可触及明显波动感。双侧乳头无溢液,双侧腋窝及锁骨上下区未触及异常肿大淋巴结。入院乳腺超声(2023-05-15)示:右乳内上象限可见不规则低至无回声区,范围约6.5 cm × 4.8 cm × 2.6 cm,考虑乳腺炎并脓肿形成。

## 2.2. 用药情况及不良反应描述

患者于 2023 年 5 月 15 日 15:30 在局麻下行右侧乳腺脓肿切开引流术, 手术过程顺利。2023 年 5 月 16 日 10:00 患者因伤口换药无法忍受疼痛给予静脉注射地佐辛注射液 5 mg, 约 5 min 后出现面色苍白, 大汗淋漓, 呼吸急促等症状, 随后患者处于嗜睡状态, 测随机血糖 6.0, BP 60/40 mmHg, HR 100 次/分, 急诊 ECG 提示: 1) 窦性心律; 2) 大致心电图正常。考虑为药物引起过敏性休克的可能, 故给予地塞米松 5 mg 静推, 肾上腺素 1 mg 静推, 建立双静脉通路, 平衡盐 1000 mL 快速静滴, 同时给予面罩吸氧、心电监测、血氧饱和度检测。重症医学科会诊后给予 5% 葡萄糖 500 mL + 多巴胺 40 mg 静脉滴注, 10 min 后患者意识逐渐恢复, 血压维持在 106/60 mmHg, 血氧饱和度维持在 92%~95%, 心率维持在 80~90 次/分。20 min 后患者再次出现呼吸困难, 并出现咳嗽咳痰症状, 所咳痰液为粉红色泡沫痰, 复测血压 106/72 mmHg, 血氧饱和度 80%, 心率 110 次/分, 听诊双肺湿啰音, 急查动脉血气分析示: PH 7.307, PO<sub>2</sub> 56 mmHg, PCO<sub>2</sub> 41 mmHg, 考虑肺水肿的可能, 给予呋塞米 10 mg 静推, 症状未见好转。转入重症医学科后行床旁超声显示: 双侧肺部弥漫性 B 线影。床旁胸片可见双侧下肺散在斑片模糊影。给予面罩吸氧 10 L/min 及间断无创呼吸机辅助呼吸, 约 15 min 后血氧饱和度波动于 95% 以上。随后继续给予评估床旁心脏超声, 评估容量, 适当补液, 同时给予激素、血管活性药物抗休克、抗感染等对症支持治疗。1 h 后患者胸闷、呼吸困难逐渐减轻, 2 h 后患者痰量开始减少, 逐步适当降低无创通气参数, 5 h 后患者自觉症状改善明显, 仍予以多巴胺维持血压, 夜间生命体征稳定。2023 年 5 月 17 日患者偶有痰中带血, 半卧位时略有气促、胸闷, 血压仍低, 在多巴胺维持下波动于 95/60 mmHg 左右。2023 年 5 月 18 日患者一般情况尚可, 无呼吸困难及咳嗽咳痰, 撤除多巴胺后血压维持在 90/55 mmHg 左右, 血氧饱和度维持在 95% 左右, 心率维持在 80 次/分左右。转出重症医学科后, 患者试进流食后未见恶心呕吐及呼吸困难等症状。2023 年 5 月 23 日复查胸部 CT 较之前明显好转。患者胸闷、呼吸困难、咳嗽、咳痰等症状消失后出院。

## 3. 讨论

### 3.1. 地佐辛的镇痛机制

阿片类受体广泛分布于人体内, 主要有  $\kappa$ 、 $\mu$ 、 $\delta$  三种受体。 $\kappa$  受体有脊髓镇痛和轻度镇静、呼吸抑制的效应;  $\mu$  受体可分为  $\mu_1$  受体和  $\mu_2$  受体,  $\mu_1$  受体的效应为脊髓镇痛,  $\mu_2$  受体与呼吸抑制、恶心、呕吐等不良反应有关;  $\delta$  受体与焦虑和心血管反应有关[3]。地佐辛可部分激动  $\mu$  受体, 对  $\delta$  受体也有一定作用, 是一种混合型阿片受体激动剂。然而, 地佐辛在  $\kappa$  受体上的作用却存在争议。有相关文献认为地佐辛对  $\kappa$  受体完全激动[4], 但 Renyu Liu 等[5]通过对  $\kappa$  受体进行 G 蛋白活化研究, 验证了地佐辛是  $\kappa$  受体的拮抗剂而不是激动剂。目前缺乏关于其对  $\kappa$  阿片受体的活性的体内数据, 地佐辛诱导的镇痛是否部分是  $\kappa$  受体作用及有关  $\kappa$  受体相关的副作用尚不清楚。在临床中, 地佐辛注射液在发挥中枢镇痛作用的同时, 也会引起呼吸抑制、嗜睡、低血压、恶心、呕吐等副反应。与传统药物相比, 地佐辛有起效快、镇痛效果好、作用持续时间长、成瘾性低等优点[5]。案例中患者为乳腺脓肿切开引流术后镇痛, 根据 2020 版《佐辛临床镇痛专家共识》, 本例患者有应用地佐辛注射液临床治疗指征。

### 3.2. 关联性评价

1) 时间相关性。患者在静脉注射地佐辛注射液后, 出现约 5 min 后出现面色苍白, 大汗淋漓, 呼吸急促等症状, 随后患者处于嗜睡状态, 有时间相关性。

2) 是否为已知的不良反应(Adverse reactions ADR)。地佐辛注射液药品说明书不良反应有: a) 胃肠道系统: 恶心、呕吐发生率为 3%~9%; b) 中枢神经系统: 镇静发生率为 3%~9%; 头晕、眩晕发生率为

1%~3%; c) 皮肤: 注射部位反应发生率为 3%~9%; d) 其它不良反应发生率 < 1%。说明书中并无其致过敏性休克的相关记载。检索中国知网、万方、PubMed 等数据库, 刘胜群等[6]报道了地佐辛肌注后患者休克二例。严定强等[7]在对地佐辛注射液不良反应发生风险因素的研究中收集了 2013 年 1 月~12 月南京鼓楼医院使用地佐辛注射液患者 3257 例, 其中发生不良反应有 56 例, 有 1 例为过敏性休克, 属于严重不良反应。由此可见, 地佐辛注射液所致过敏性休克反应符合该药的已知 ADR 类型。

3) 去激发反应。患者出现不良反应后, 立即给予地塞米松、肾上腺素、多巴胺、心电监护、吸氧等抢救措施后, 症状逐渐缓解, 此后停止使用地佐辛注射液, 继续使用其它药物未出现类似症状, 从疾病发作特点和救治措施角度看, 与过敏性休克一致。

4) 再激发反应。由于可能存在对患者造成不同程度的病理损害等诸多问题, 所以无法作再激发试验。在后续治疗过程中停用地佐辛注射液, 继续使用其他药物, 未出现过敏反应, 同时基本可排除非哺乳期乳腺炎因素的影响。

因此, 考虑过敏性休克是由地佐辛诱发, 关联性评价为“很可能”。

### 3.3. 过敏性休克的机制分析

本例患者自诉既往无药物和食物过敏史, 首次使用地佐辛注射液后出现过敏性休克及急性肺水肿的症状, 属于过敏反应中较为罕见的急危重症。案例中使用的地佐辛注射液是扬子江药业集团有限公司生产的, 规格为 1 mL:5 mg, 产品质量有保证, 主要成分为地佐辛, 辅料为: 氯化钠、乳酸、焦亚硫酸钠、丙二醇。肌注推荐成人单剂量为 5~20 mg, 临床中的初剂量一般为给 10 mg, 根据病人自身状况, 可以隔 3~6 h 小时给药一次, 最多剂量不超过 120 mg。静注初剂量为一般 5 mg。以后可每隔 2~4 小时给药 2.5~10 mg。地佐辛起效时间为 15~30 min, 可维持 6 h 有效。地佐辛主要经肝脏代谢, 在肝脏中与葡萄糖醛酸和(或)硫酸盐结合, 经肾脏排泄, 也可能有少部分经肝肾以外的组织或器官代谢。

地佐辛诱发过敏性休克的机制尚不清楚, 国内有关学者[8]认为可能地佐辛注射液辅料中含有焦亚硫酸钠, 该患者可能是对焦亚硫酸钠过敏。另外可能由于患者平时身体消瘦, 入院以来睡眠欠佳, 处于过度焦虑状态, 在伤口疼痛的刺激下, 引起血管活性物质的释放, 周围血管扩张, 全身有效循环血量减少而引起休克。

### 3.4. 急性肺水肿的机制分析

急性肺水肿(acute pulmonary edema, APE)是指由于各种病因导致肺间质或肺泡腔内液体增多的病理状态。APE 一般可分为心源性肺水肿(cardiogenic pulmonary edema, CPE)和非心源性肺水肿(noncardiogenic pulmonary edema, NCPE) [9]。CPE 常伴有心脏病史, 该患者既往体健, 多考虑为 NCPE。NCPE 病因常见的有感染性肺炎、胃内容物吸入、有机磷中毒、过敏反应、张力性气胸、脓毒症等。地佐辛注射液可能诱发过敏反应, 发生过敏反应时会释放大量组织胺、5-羟色胺、激肽等活性物质, 直接作用于肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞壁, 致使其受损, 导致通透性增加, 肺泡间质内的液体增多, 从而导致肺水肿, 引起相关症状。另外, 患者入院手术后身体较虚弱, 在焦虑、紧张等影响因素下, 机体处于应激状态, 使交感神经过度处于兴奋状态, 儿茶酚胺分泌增多, 全身血管收缩、左心室射血量减少, 进入肺循环血液增多, 使毛细血管滤过压增高。液体积聚在肺泡间质, 形成肺水肿[9]。

## 4. 小结

自地佐辛上市以来, 其发生的不良反应较为少见。本例患者在静脉注射地佐辛后短时间内出现过敏性休克, 随后出现急性肺水肿症状, 属于严重不良反应中较为罕见的急危重型。关于地佐辛诱发过敏性

休克的原因尚不清楚, 相关报道较少, 但极有可能危及生命, 临床医生应引起高度重视。因此, 我们建议在临床中使用地佐辛注射液应注意: 1) 使用地佐辛注射液前必须详细询问患者既往过敏史, 对阿片类镇痛药及硫酸盐过敏的病人禁用; 2) 医护人员应严格核查药品生产日期及有效期, 观察药品有无肉眼可见的变化, 确保药品用量安全并严格遵循用药说明书上的用法、用量、适应症及禁忌症; 3) 对于首次使用地佐辛注射液的患者, 建议将其加入葡萄糖溶液或氯化钠溶液中进行缓慢静脉滴注, 一旦发生不良反应, 应立即停药, 并采取对症治疗, 必要时进行对症抢救治疗, 以免发生严重后果。此外, 地佐辛注射液说明书中无过敏性休克的不良反应的记载, 我们建议相关厂家或部门完善相关说明“极个别出现过敏性休克”的内容。针对本案例患者, 我们倡导医院要定期给医护人员宣讲用药安全相关方面的知识及抢救流程, 最大限度地降低药品不良事件的发生率。

## 参考文献

- [1] Fragen, R.J. and Caldwell, N. (1978) Comparison of Dezocine (WY 16, 225) and Meperidine as Postoperative Analgesics. *Anesthesia & Analgesia*, **57**, 563-566. <https://doi.org/10.1213/00000539-197857050-00010>
- [2] 赵紫楠, 李婷, 李超, 李可欣, 田超, 谭玲. 地佐辛注射液的快速卫生技术评估[J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(7): 14-18.
- [3] Huang, L., Yan, X. and Yi, M. (2023) Hypertensive Crisis Merging with Paroxysmal Supraventricular Tachycardia after Dezocine Injection during Cesarean Delivery: A Case Report. *SAGE Open Medical Case Reports*, **11**. <https://doi.org/10.1177/2050313X231160980>
- [4] 严定强, 唐咏梅. 73例地佐辛注射液不良反应分析[J]. 药学与临床研究, 2014, 22(5): 465-467.
- [5] Liu, R., Huang, X.P., Yeliseev, A., Xi, J. and Roth, B.L. (2014) Novel Molecular Targets of Dezocine and Their Clinical Implications. *Anesthesiology*, **120**, 714-723. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000076>
- [6] 刘胜群, 刘喆, 付丽, 等. 地佐辛肌注后患者休克二例[J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(1): 68.
- [7] 严定强, 朱怀军, 彭婕, 等. 地佐辛注射液不良反应发生风险因素分析[J]. 药学与临床研究, 2015, 23(2): 191-193.
- [8] 冷丽丽. 地佐辛注射液致喉头水肿 1例[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(21): 2725-2726. <https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.21.018>
- [9] 侯安存. 常见肺水肿及神经源性肺水肿[C]//2009全国儿科中西医结合学术会议. 2009全国儿科中西医结合学术会议论文集. 2009: 11-13.