

141例碘克沙醇不良反应报告分析

胡泊¹, 刘慧茹¹, 曹靓¹, 毛俊¹, 廖振东¹, 周珂¹, 李帆¹, 金涌², 孟祥云^{1*} (1. 合肥市第二人民医院药学部, 合肥 230026; 2. 安徽医科大学药学院抗炎免疫药物教育部重点实验室, 合肥 230032)

摘要 目的: 分析碘克沙醇注射液使用过程中出现的药品不良反应 (Adverse Drug Reaction, ADR) 的影响因素, 为临床更安全有效使用该类药物提供参考。方法: 收集2019年1月-2021年6月合肥市第二人民医院使用碘克沙醇注射液的患者信息, 筛选出其中发生ADR的141例患者。收集患者的人口学资料和一般临床资料, 包括年龄、性别、体重、给药途径、给药剂量、生产厂家、不良反应特征和结局等。使用单因素分析, 分析可能产生ADR的原因。使用单因素和多因素Logistic回归分析, 分析不同厂家生产的碘克沙醇ADR发生率的不同。结果: 在23282例使用碘克沙醇的患者中, 共有141例发生ADR, ADR总发生率为0.61%。单因素分析结果提示, 不同性别、不同年龄 (<70岁和≥70岁)、不同厂家和不同给药途径的患者ADR发生率存在统计学差异 ($P < 0.05$)。此外, A公司的ADR发生率最高 (0.81%), 通过单因素和多因素结果表明, 性别可能是造成不同厂家生产的碘克沙醇ADR发生率不同的主要原因。ADR发生总体以轻度 (79.43%)、急性 (85.82%) 为主。累及系统-器官153次, 以皮肤及其附件 (91.50%) 为主。结论: 医护人员应对碘克沙醇相关的ADR提高警惕, 做好防范措施, 提高用药安全性。

关键词: 碘克沙醇; 不良反应; 防范措施; 年龄; 用药安全性

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)02-0209-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.02.014

Analysis of 141 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Iodixanol

Hu Po¹, Liu Huiru¹, Cao Liang¹, Mao Jun¹, Liao Zhendong¹, Zhou Ke¹, Li Fan¹, Jin Yong², Meng Xiangyun^{1*} (1. Department of Pharmacy, Hefei No.2 People's Hospital, Hefei 230026, China; 2. Key Laboratory of Education Department of Anti-inflammatory and Immune Drugs, School of Medicine, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

Abstract Objective: To analyze the influencing factors of adverse drug reactions (ADR) during the use of iodixanol injection in order to provide references for safer and effective use of this kind of drug in clinics. **Methods:** Patients who have used iodixanol injections in Hefei No.2 People's Hospital from January, 2019 to June, 2021 were enrolled in this study, and 141 patients with ADR were selected. The demographic and general clinical data of these patients had been collected, including age, gender, weight, route of administration, dosage, manufacturers, adverse reaction characteristics and outcomes. Univariate analysis was used to analyze the

possible causes of ADR. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were applied to analyze the different incidences of ADR of iodixanols produced by different manufacturers. **Results:** Among 23282 patients using iodixanols, 141 cases developed ADR, and the total incidence of ADR was 0.61%. Univariate analysis showed that there were significant differences in the incidence of ADR among patients of different genders, ages (<70 years old and ≥ 70 years old), manufacturers and routes of administration ($P < 0.05$). In addition, the incidence of ADR of iodixanols produced by A Company was the highest (0.81%). The univariate analysis and multivariate analysis indicated that gender may be the main reason for the different incidences of ADR of iodixanols produced by different manufacturers. Most of the incidences were mild ADRs (79.43%) or acute ADRs (85.82%). System-organs happened 153 times, mainly involving skin and its accessories (91.50%). **Conclusion:** Medical staff should be vigilant about ADR related to iodixanol and take preventive measures to ensure the safety of medication.

Keywords: iodixanol; adverse reactions; preventive measures; age; medication safety

碘克沙醇注射液 (Iodixanol Injection) 是目前临床一线的造影剂, 因其具有非离子型、等渗、二聚体的特点, 不仅成像清晰而且不良反应发生率较其他品种低, 所以广泛用于各类造影和增强CT检查。尽管碘克沙醇注射液使用基本安全, 但一些个体在某些尚未明确原因的情况下, 仍然会发生不良反应。近年来, 随着碘克沙醇应用越来越广泛, 合肥市第二人民医院 (以下简称“我院”) 药学部收到的相关药品不良反应 (Adverse Drug Reaction, ADR) 报告也越来越多, 有大幅上升趋势。具体原因尚不清楚。本研究通过对收集到的ADR进行归纳总结并分析, 以期为临床合理规范使用碘造影剂提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索2019年1月-2021年6月我院药学部不良反应监测系统, 收集到的碘克沙醇注射液不良反应报道达141例, 在所有不良反应品种中数量居首位。

1.2 研究方法

把141份病例号上传我院HIS系统, 利用HIS系统按照以下内容进行分类统计: ①病人基本信息: 性别、年龄、体重、血肌酐值、碘过敏史、原患疾病、药品厂家、给药途径与给药剂量等; ②ADR相关信息: 报告类型、发生时间、累及系统器官及其临床表现、处理措施及转归等。

1.3 ADR判定标准

1.3.1 ADR症状的判定

依据2012年国家不良反应监测中心发布的《药品不良反应报告和监测工作手册》^[1]和Karch-

Lasagna评价法^[2]对收集的不良反应进行因果关系评价, 将关联程度为可能、很可能、肯定的判断为ADR症状纳入统计。判断为ADR的症状若在药品说明书中未查询到则视为新的ADR症状。若资料不全或未按照药品说明书中规定使用的视为无效样本, 不纳入统计。

1.3.2 ADR严重程度、发生时间的判定

根据《碘对比剂血管造影应用相关不良反应中国专家共识》^[3], 严重程度分为轻 (体征和症状具有自限性且无进展依据)、中 (体征和症状更明显)、重 (体征和症状通常会危及生命) 三度, 发生时间分为急发 (碘对比剂注射后1 h内)、迟发 (碘对比剂注射后1 h至1周内) 和晚发 (碘对比剂注射1周后) 三种。

1.3.3 肾损害的界定

最新的《肾病患者静脉注射碘对比剂应用专家共识》^[4]否定了对比剂肾病、对比剂引起的急性肾损伤等传统术语, 只认可了对比剂注射后急性肾损伤 (Contrast-induced Acute Kidney Injury, CI-AKI) 这一概念: 除其他因素外, 对比剂使用后48 h内血肌酐值升高 25%。符合这一定义判定为CI-AKI。

1.4 数据整理

所有数据均使用SPSS23.0进行数据统计分析。对于正态分布资料使用 (均数 \pm 标准差) 表示, 非正态分布资料使用四分位数间距表示。分类资料用率进行描述。影响因素分析, 先用单因素分析, 然后使用多因素Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 代表差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的人口学资料和基础特征

本研究回顾性分析了2019年1月-2021年6月我院使用碘克沙醇的患者23282例, 其中共有141例接受碘克沙醇的患者出现药物不良反应。男性76例, 女性65例, 年龄范围30~89

岁, 平均年龄(62.31 ± 12.76)岁; 平均体重(64.38 ± 12.52) kg, 其中 ≥ 80 kg的患者有10例(7.09%)。有吸烟史10例, 酗酒史和肾病史各1例, 无碘制剂过敏史患者; 原患疾病方面, 冠心病45例, 恶性肿瘤16例, 糖尿病4例, 癫痫2例等。见表1。

表1 患者人口学统计资料和基线特征

特征	所有使用碘克沙醇的患者数	ADR 患者
患者总数	23282	141
男性	14532	76
女性	8750	65
平均年龄范围	60.15 ± 13.49	62.31 ± 12.76
平均体重范围	63.18 ± 11.35	64.38 ± 12.52

2.2 影响ADR的单因素分析

单因素分析结果显示, 不同性别、不同年龄(<70 岁和 ≥ 70 岁)、不同厂家和不同给药途径的患者ADR发生率存在统计学差异($P < 0.05$),

但未发现不同体重(<80 kg和 ≥ 80 kg)、不同给药剂量和有无合并慢性病的患者ADR发生率存在统计学差异($P > 0.05$)。见表2。

表2 影响碘克沙醇 ADR 发生率的单因素分析

项目	ADR组 ($n=141$) 中 例数 (占比/%)	正常组 ($n=23141$) 中 例数 (占比/%)	χ^2	P
性别				
男	76 (53.90)	14456 (62.47)	4.205	0.040*
女	65 (46.10)	8685 (37.53)		
年龄/岁				
<65	74 (52.48)	10997 (47.52)	1.191	0.275
≥ 65	67 (47.52)	12144 (52.48)		
<70	101 (71.63)	14547 (62.87)	3.889	0.049*
≥ 70	40 (28.37)	8594 (37.13)		
体重/kg				
<80	131 (92.91)	21291 (92.01)	0.210	0.647
≥ 80	10 (7.09)	1850 (7.99)		
生产厂家				
A	54 (38.30)	8570 (37.03)	2.486	0.039*
B	56 (39.72)	6936 (29.97)		
C	31 (21.98)	7635 (33.00)		

续表 2

项目	ADR组 (n=141) 中 例数 (占比/%)	正常组 (n=23141) 中 例数 (占比/%)	χ^2	P
给药途径				
动脉给药	30 (21.28)	14643 (63.28)	6.238	0.025*
静脉给药	111 (78.72)	8498 (36.72)		
给药剂量/mL				
5~60	31 (21.98)	6572 (28.40)	1.332	0.269
61~100	81 (57.45)	11547 (49.89)		
101~150	19 (13.48)	2894 (12.51)		
151~300	10 (7.09)	2128 (9.20)		
合并慢性病 Δ				
是	120 (85.11)	15384 (66.48)	0.958	0.141
否	21 (14.89)	7757 (33.52)		

注：*代表 ADR 组与正常组存在统计学差异；

Δ 是指《2017 年国家慢性病目录》可以查询到的病种。

2.3 碘克沙醇生产厂家ADR发生率的单因素和多因素Logistic回归分析

该医院共有碘克沙醇生产厂家3家，分别是A公司、B公司和C公司。其ADR发生率分别为A公司0.81%，B公司0.63%，C公司0.41%。为比较3个生产厂家ADR发生率的差异，本研究对“性别”“年龄”“给药途径”“给药剂量”和“ADR占比”进行单因素分析，通过 χ^2 检验发现，3个生产厂家的

ADR发生率和性别存在统计学差异 ($P < 0.05$)；同时，在年龄、给药途径、给药剂量和ADR占比方面，3家生产企业不存在统计学差异 ($P > 0.05$)。见表3。

接着对“性别”“年龄”“给药途径”“给药剂量”纳入多因素回归分析，结果与单因素分析相同，不同性别与3个生产厂家的ADR发生率相关，且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表4。

表3 生产厂家 ADR 发生率的单因素分析

因素	厂家			χ^2	P
	A 100 mL: 32 g/瓶	B 100 mL: 32 g/瓶	C 50 mL: 16 g/瓶		
性别					
男	35	30	11	7.367	0.025*
女	21	24	20		
年龄 / 岁					
< 65	31	23	20	0.654	0.883
\geq 65	25	31	11		
< 70	29	45	27	0.572	0.691
\geq 70	27	9	4		

续表 3

因素	厂家			χ^2	P
	A 100 mL: 32 g/瓶	B 100 mL: 32 g/瓶	C 50 mL: 16 g/瓶		
给药途径					
动脉给药	12	11	7	4.975	0.148
静脉给药	44	43	24		
给药剂量 /mL					
5~60	15	8	9	2.876	0.237
61~100	18	39	14		
101~150	8	4	7		
151~300	6	3	1		
总人数 / 例	6992	8624	7666	10.253	0.062

注：* 代表存在统计学差异 ($P < 0.05$)。

表 4 生产厂家 ADR 发生率的多因素分析

因素	β	Wald	OR	95%CI	P
性别	0.603	15.978	1.827	1.365~2.465	< 0.001
年龄	0.256	0.492	2.341	0.635~0.943	0.166
给药途径	0.084	0.089	1.088	0.811~1.869	0.744
给药剂量	0.352	1.376	1.242	0.845~1.941	0.241

2.4 ADR发生时间与严重程度

141例报告中, ADR发生时间分为急发121例(85.82%)、迟发20例(14.18%), 无晚发病例。严重程度分为轻度112例(79.43%)、中度29例(20.57%), 无重度病例。具体见表5。

2.5 ADR累及系统-器官以及主要临床表现

141例报告中, ADR累及系统-器官主要在神经、心血管系统和皮肤及其附件等。主要临床表现为皮疹、瘙痒、头晕、头痛、皮肤潮红全身水肿等。具体见表6。

表 5 ADR 发生时间与严重程度

ADR 严重程度	ADR 发生时间			合计 / 例	占比 / %
	急发 / 例	迟发 / 例	晚发 / 例		
轻度	97	15	0	112	79.43
中度	24	5	0	29	20.57
重度	0	0	0	0	0
合计 / 例	121	20	0	141	100
占比 / %	85.82	14.18	0	/	100

表6 ADR累及系统-器官以及临床表现

累及系统-器官	临床表现	次数	构成比/%
皮肤及其附件	皮疹(59)、瘙痒(62)、过敏性皮炎(4)、红斑疹(1)、斑丘疹(4)、皮肤潮红(7)、局部红肿(3)	140	91.50
神经系统	头晕(2)、头痛(1)、麻木(3)	6	3.92
心血管系统	胸闷(2)、心慌(1)	3	1.96
全身	全身水肿(1)、出汗(1)、乏力(2)	4	2.61
合计	/	153	100

注：每例患者可能有多种临床表现，故临床表现次数之和大于总例数。

2.6 ADR转归

141例ADR报告中，碘克沙醇注射液均只使用一次，未再重复使用。经积极的对症治疗后，有131例痊愈，占92.91%；另有10例好转，占7.09%。治疗措施包括使用地塞米松5 mg iv qd、枸地氯雷他定片8.8 mg po qd、甲泼尼松龙40 mg iv qd等。

3 讨论

3.1 ADR与患者基本信息的关系

3.1.1 性别

本研究共纳入23282例使用碘克沙醇的患者，男性患者14532例，女性患者8750例。其中在141例出现ADR的报告中，男性76例，女性65例。男性ADR发生率为0.52%，女性ADR发生率为0.74%。通过单因素分析发现，在性别方面，患者ADR发生率存在统计学差异，这与其他报道^[5-6]一致。李海燕等^[7]指出，女性比男性的感觉更敏感、观察更仔细，更愿意表达自身的不适，同时女性的平均体重比男性低，表观分布面积小，易出现不良反应。另有研究^[8]称，雌激素是引起过敏反应的原因之一。这些可能是ADR女性发生率比男性高的原因。

3.1.2 年龄、体重

Zhang BC等^[9]对20185名使用碘克沙醇的中国患者进行了回顾性研究，发现年龄<65岁和体重≥80 kg是ADR发生的独立危险因素，小于65岁的患者组中较高的ADR发生率可能归因于年轻人免疫能力强，涉及免疫介导的过程导致过敏增加所致。本研究通过单因素和多因素分析发现，在年龄方面，以<65岁和≥65岁为界限分组，两组间ADR发生率的差异无统计学意义。而以<70岁和≥70岁

为界限分组，两组间ADR发生率的差异具有统计学意义。因此，提示作为独立危险因素年龄界值可以适当放宽至70岁。

然而在体重方面，以≥80 kg和<80 kg体重为界限分组，两组间ADR发生率的差异无统计学意义。因此，体重≥80 kg能否成为ADR发生的独立危险因素尚存争议。

3.2 ADR与生产厂家的关系

生产厂家方面，C公司ADR发生率最低，A公司最高。通过单因素分析发现，生产厂家是患者出现ADR的相关因素。再对不同的生产厂家进行单因素和多因素Logistic回归分析，结果均表明性别是引起不同生产厂家ADR发生率不同的重要因素。

从2018年开始，国家正式进入“4+7”带量采购的试点阶段，中标品种主要以通过质量与疗效一致性评价的国产仿制药为主，且常常采取“单一货源”的供应形式。这样做最大的好处就是通过仿制药替代原研药，大幅降低药品价格，让老百姓都买得起药。但同时存在的弊端也有很多：在临床疗效方面，仿制药只要求生物等效，并没有要求临床等效，这是仿制药的先天不足。另一方面，集采招标中存在哪个厂家报价越低，该厂家中标的几率就越大现象。这就引起了药企之间的恶性竞争，造成了中标药品的价格过低。中标厂家为了生存可能会在中标药品的其他方面做文章来降低成本，比如药品的运输、储存条件等。此外，在供应方面，由于中标品种基本采取“单一货源”供应形式，需求量大时常造成药品供应不足，许多病人经常因为买不到药而耽误治疗。另外，考虑疫情因素，若该厂家所在城市出现疫情，则该厂药品多半会陷入无人敢

要的窘迫境地。

3.3 ADR发生率和主要类型

我院碘克沙醇的使用总人数为23282例,其中ADR上报141例,计算得出ADR发生率为0.61%,总体以轻度(79.43%)、急性(85.82%)为主,与其他报道基本一致^[9-10]。

3.4 给药途径

Kopp AF^[11]研究指出,因为动脉比静脉的压力大,受药物本身黏度影响较小,所以动脉给药出现不良反应的几率较小。本次研究显示,动脉给药的ADR发生率为0.13%,静脉给药的ADR发生率为0.48%,动脉给药的ADR发生率小于静脉给药,这与Kopp AF的报道结果相符。

3.5 ADR相关机制探讨

《碘对比剂血管造影应用相关不良反应中国专家共识》^[1]指出:碘对比剂的ADR实质就是特异性/过敏样反应。本次上报的ADR临床表现如皮疹、瘙痒、皮肤潮红等绝大多数都属于过敏反应,符合上述机制。有报道^[12]称,过敏反应可能与循环系统中嗜碱性和嗜酸性粒细胞释放组胺及相关介质有关,其释放原因和途径仍需进一步研究。目前认为发生过敏的可能作用机制^[13]:嗜碱性粒细胞和肥大细胞活化后释放组胺;碘克沙醇为半抗原,可激发抗原-抗体反应;接触与补体系统的激活;凝血系统XII因子激活产生缓激肽;L-精氨酸转化为一氧化氮。

3.6 CI-AKI

在碘对比剂的选择上,碘克沙醇因其非离子型、等渗、二聚体等特点,一致得到相关指南的首选推荐。但根据最新的《肾病患者静脉注射碘对比剂应用专家共识》^[2]显示:碘克沙醇的黏度明显大于其他碘对比剂,潜在的肾毒性风险加大,这可能是引起CI-AKI的原因。针对这一问题,王心镜等^[14]发现了温度对碘克沙醇的黏度影响很大,当温度由20℃加热至37℃时,造影剂肾病的发生率显著降低。王胜奇等^[15]也发现,对于早期糖尿病肾病的患者,碘对比剂的黏度越低,ADR发生率越低。所以提示临床在使用碘克沙醇前,可以通过适当地提高温度来降低ADR的发生率。本次上报的141例ADR,没有关于肾损害的ADR报道。苗思萌等^[16]指出:水化法可以明显降低急性肾损伤的发生率。所以猜测没有出现CI-AKI的原因可能和我院碘克沙

醇使用前要求患者多喝水有关,提示临床可以用水化法避免肾功能的损伤。陈清洁等^[17]发现,CI-AKI产生的机制可能和碘造影剂对人肾小管上皮细胞(HK-2细胞)的损伤有关,而甘草酸制剂可以通过抑制高迁移率族蛋白B1(HMGB1)产生对HK-2细胞的保护,从而降低了CI-AKI的发生率。经过PASS系统进一步筛选,我院共有427例患者在使用碘克沙醇的同时联合使用了甘草酸制剂(包括异甘草酸镁注射液、甘草酸二铵胶囊和复方甘草酸苷针三种),在上报的141例ADR中却无一例联用了甘草酸制剂。这是一个很有趣的现象,可能支持了陈清洁的观点,但目前国内外未再有相关报道,缺乏足够的循证依据,还有待于继续深入研究。

4 结语

医护人员应对碘克沙醇相关的ADR提高警惕,做好防范措施,提高用药安全。

参考文献:

- [1] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[S]. 2012.
- [2] Karch F E, Lasagna L. Toward the Operational Identification of Adverse Drug Reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1977, 21 (3): 247-254.
- [3] 陈韵岱, 陈纪言, 傅国胜, 等. 碘对比剂血管造影应用相关不良反应中国专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22 (6): 341-348.
- [4] 中华医学会放射学分会质量控制与安全管理专业委员会. 肾病患者静脉注射碘对比剂应用专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2021, 55 (6): 580-590.
- [5] 张敏红, 王嘉诚. 椒江区54例非离子型碘造影剂不良反应报告回顾性分析[J]. 海峡药学, 2020, 32 (6): 222-224.
- [6] 明强, 苏杨, 刘伟静, 等. 临床应用碘对比剂碘克沙醇致迟发药物不良反应及危险因素分析[J]. 中国循环杂志, 2014, 29 (11): 903-906.
- [7] 李海燕, 王惠川, 闵慧, 等. 某医院2016-2019年造影剂相关不良反应77例分析[J]. 安徽医药, 2020, 24 (8): 1689-1692.
- [8] Narita S, Goldblum RM, Watson CS, et al. Environmental Estrogens Induce Mast Cell Degranulation and Enhance IgE-mediated Release of Allergic Mediators[J]. Environ Health Perspect, 2007, 115: 48-52.

- [9] Zhang BC, Hou L, Lv B, et al. Post-marketing Surveillance Study with Iodixanol in 20185 Chinese Patients from Routine Clinical Practices[J]. Br J Radiol, 2014, 87 (1034): 20130325.
- [10] Häussler MD. Safety and Patient Comfort with Iodixanol: a Postmarketing Surveillance Study in 9515 Patients undergoing Diagnostic CT Examinations[J]. Acta Radiol 2010, 51: 924-33.
- [11] Kopp AF, Mortelet KJ, Cho YD, et al. Prevalence of Acute Reactions to Iopromide: Postmarketing Surveillance Study of 74717 Patients[J]. Acta Radiol, 2008, 49: 902-910.
- [12] Meth MJ, Maibach HI. Current Understanding of Contrast Media Reactions and Implications for Clinical Management [J]. Drug Saf, 2006, 29 (2): 133-141.
- [13] 王军大, 李艳艳. 8例碘克沙醇静脉注射致不良反应报告分析[J]. 中国药业, 2016, 25 (17): 79-82.
- [14] 王心镜, 刘平玲, 曹雪, 等. 造影剂温度对经皮冠状动脉介入治疗患者造影剂肾病发病率的影响[J]. 心脏杂志, 2017, 29 (2): 198-201, 205.
- [15] 王胜奇, 汪爱丹. 碘佛醇、碘克沙醇和碘普罗胺对早期糖尿病肾病患者肾功能的影响[J]. 中国药物警戒, 2019, 16 (4): 199-202.
- [16] 苗思萌, 沈素, 温爱萍. 对比剂肾病防治的研究进展 [J]. 中国医刊, 2021, 56 (7): 710-713.
- [17] 陈清洁, 刘锐娜, 周莹, 等. 甘草酸对造影剂肾病细胞保护作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37 (10): 1189-1191.

(收稿日期 2021年7月28日 编辑 李亚徽)