

诊断、反馈、强化、激励、改进及长远发展七个方面发挥其对学生学习的促进作用^[1,10-12],因此它对学生学习兴趣的启发,自主学习能力的培养可能要在后期的学习、实践过程中才能慢慢体现出来^[5,13-16]。因此,在未来实施形成性评价的过程中,教师不应过分强调形成性评价的考核作用,而是注重其教育评价的根本属性,通过反馈将教师的教与学生的学有机结合起来,最终达到教学相长的目的。此外,教育机构应加强形成性评价的相关培训,加强教师对形成性评价内涵的深刻理解,推进形成性评价的规范实施,从而发挥其促进作用^[1]。

参考文献

- [1] 赵德成.教学中的形成性评价:是什么及如何推进[J].教育科学研究,2013(3):47-51.
- [2] 高洁,浦润,李日著,等.以形成性评价为导向改革病理生理学课程教学评价方式探讨[J].医学教育研究与实践,2017,25(6):906-908,969.
- [3] 张艳,王丽影,黄海艳,等.形成性评价考核模式在医学生物化学教学中的实施[J].基础医学教育,2019,21(2):101-103.
- [4] 朱巍,孙剑刚,邓毛子,等.临床医学专业医学微生物学形成性评价指标体系构建及实践[J].中国多媒体与网络教学学报,2019(1):100-101.
- [5] 胡敏,韩要武,钱琛,等.基于学生综合素质培养的形成性评价考核体系在病理学课程教学中的应用[J].中国高等医学教育,2019(1):63-64.
- [6] 袁芳.形成性评价在医学细胞生物学课程中的应用[J].课程教育研究,2018(2):155.
- [7] 姚巧玲,吴桂霞,李俊红,等.形成性评价在生理学教学中的应用初探[J].科技视界,2016(13):194-195.
- [8] 赵铭锋,吴淑华,刘鲁英.形成性评价在基础医学规模化班级教学中的应用探讨[J].中国高等医学教育,2013(5):28-29.
- [9] 袁伟.高校实践教学形成性评价的现存问题及对策研究[J].福建电脑,2018,34(9):80,86.
- [10] 方永奇.深刻认识形成性评价内涵 促进教学评价改革[J].中国高等医学教育,2018(6):71-72.
- [11] 白晶,牛实华.形成性评价中的有效反馈策略研究[J].黑龙江科学,2018,9(15):52-53.
- [12] 张征峥,邓郁青,高雪,等.形成性评价在医学免疫学教学中的应用[J].中国继续医学教育,2016,8(33):32-34.
- [13] 王添敏,邸学,张慧,等.以素质教育为导向的形成性评价在中药鉴定学教学中的应用[J].医学教育研究与实践,2017,25(4):531-533.
- [14] 于千翔,闫力.形成性评价在护理学专业教学中的研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(71):39-39,40.DOI:10.3969/j.issn.1671-3141.2015.71.023.
- [15] 刘海英,丁永年,卢雪玲.形成性评价在内科理论教学中的实践[J].新疆医科大学学报,2019,42(3):420-422.
- [16] 杨炼红,叶嘉颖,陈颖,等.形成性评价在神经科临床实习教学中的应用[J].岭南急诊医学杂志,2019,24(1):50-52.

(收稿日期:2019-04-28,修回日期:2019-07-15)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.08.055

◇ 药物警戒 ◇

某医院2016—2019年造影剂相关不良反应77例分析

李海燕^a,王惠川^b,闵慧^a,薛小荣^a

作者单位:西安市第四医院,^a药剂科,^b健康管理中心,陕西 西安710004

通信作者:王惠川,女,主任药师,研究方向为健康管理,E-mail:whc0862@sohu.com

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2018SF-319);西安市第四医院科研孵化基金—2018年度学科发展科技支持项目(FZ-19)

摘要:目的 分析造影剂在临床应用中不良反应的发生特点,为临床合理使用造影剂提供参考。方法 回顾性分析西安市第四医院2016年1月至2019年12月上报的造影剂相关不良反应(ADR)报告表,分析ADR病人的年龄、性别、严重程度、疾病分布、ADR的发生时间、累及系统/器官及主要临床表现,ADR的处理及结果等。结果 造影剂相关不良反应报告共77例,其中3例为严重不良反应。共涉及造影剂5个品种,居前三位的分别为碘海醇、碘佛醇及钆喷酸葡胺。>50~70岁年龄组ADR发生比例较高,占比为58.44%。药品不良反应主要发生在试敏(6例,85.71%)和给药后10 min以内(31例,49.21%),临床表现以皮肤及附件损害所占比例最大(43例,34.13%)、其次为消化系统损害(23例,18.25%),第三为循环系统损害(21例,16.67%)。结论 造影剂在临床使用时应加强对其用药风险评估及相关ADR的主动监测,确保临床用药安全。

关键词:造影剂/副作用; 过敏反应; 不良反应; 用药安全

Retrospective analysis of 77 cases of adverse drug reactions induced by contrast agent in a hospital from 2016 to 2019

LI Haiyan^a, WANG Huichuan^b, MIN Hui^a, XUE Xiaorong^a

Author Affiliation:^aDepartment of Pharmacy, ^bHealth Management Center, Xi'an Fourth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710004, China

Abstract: Objective To analyze problems of contrast agents used in clinic and the characteristics of contrast agent adverse drug reactions (ADRs), and provide a reference for rational use of contrast agents. **Methods** The adverse drug reaction (ADR) reports of contrast agents in the Fourth Hospital of Xi'an from January 2016 to December 2018 were retrospectively analyzed. The gender, age, severity, distribution of disease, occurrence time, affecting system and organs, main clinical manifestations, and ADR processing and results of ADR-related patients were analyzed. **Results** A total of 77 cases of contrast agent-induced ADRs, which were 3 cases of severe ADRs. The 77 cases of ADR involved 5 varieties of contrast agent, the top three were iohexol, ioversol and gadopentetate dimeglumine. The proportion of contrast agent-induced ADR was significantly higher in the group of >50-70 years of age, which was 58.44%. The ADR mainly occurred in skin test (6 cases, 85.71%) and 10 minutes after medication (31 cases, 49.21%), and the clinical manifestations was skin and local lesion (43 cases, 34.13%), followed by gastro-intestinal damage (23 cases, 18.25%) and circulation system damage (21 cases, 16.67%). **Conclusion** In the clinical use of contrast agents, it is necessary to strengthen the risk assessment of contrast agents and the monitoring of related ADR to ensure the safety of clinical medication.

Key words: Contrast agent/adverse effects; Anaphylaxis; Adverse drug reaction; Safe medication

造影剂为诊断用药,随着造影剂在临床的广泛使用,其不良反应(adverse drug reaction, ADR)也越来越引起关注。造影剂所致 ADR 多数情况下较轻微,如碘造影剂的过敏反应多为一过性发生,因而容易被忽视^[1]。但有些过敏反应发病急,后果难以预测,部分严重的 ADR 可导致休克甚至死亡。本研究分析造影剂相关 ADR 报告表,归纳总结造影剂相关 ADR 发生的临床特点及规律,并有针对性地提出预防措施,为降低临床用药风险提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 2016 年 1 月至 2019 年 12 月西安市第四医院上报的造影剂相关 ADR 报告表。进行造影检查前详细了解病人的病情及病史,详细询问药物过敏史,签署知情同意书。要求所有病人进行造影检查前 0.5~1 h 饮水 500 mL;进行造影检查后,每天饮水量不低于 2~3 L。报告纳入标准:将关联性评价为“肯定”“很可能”“可能”的 ADR 报告^[2]病例纳入统计。

1.2 评价指标 统计病人年龄、性别及所患疾病;ADR 的发生时间;ADR 累及系统/器官及主要临床表现;ADR 的处理及结果。并依据《药品不良反应术语使用指南》^[3](2016 版)对 ADR 名称进行规范化整理。

1.3 不良反应分级 根据《药品不良反应报告和监测管理办法》^[4],药品说明书中未载明的不良反应判定为新的药品不良反应。说明书中已有描述,但不良反应发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述不一致或者更严重的,也按照新的药品不良反应处理。因使用药品引起以下损害情形之一的反应判

定为严重药品不良反应:导致死亡;危及生命;致癌、致畸、致出生缺陷;导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤;导致住院或者住院时间延长;导致其他重要医学事件,如不进行治疗可能出现上述所列情况的。其余 ADR 反应判定为一般 ADR。

2 结果

2.1 一般情况 2016—2019 年共收集到造影剂相关 ADR 有效报告 77 份。使用造影剂后发生 ADR 的病人中男 32 例,女 45 例,男女比例 1:1.41;年龄范围为 5~80 岁,年龄(52.53 ± 13.57)岁;体质量范围为 20.00~79.00 kg,体质量(61.09 ± 9.43)kg。按照年份统计,2016—2019 年发生 ADR 例数分别为 19、23、17、18 例。按照 ADR 损伤程度统计,轻中度不良反应 74 例,重度不良反应 3 例。

77 例 ADR 共涉及造影剂 5 个品种,其中非离子型含碘造影剂 3 个品种,离子型造影剂 1 个品种,钆制剂 1 个品种。居前 3 位的分别为碘海醇 34 例(44.16%),碘佛醇 23 例(29.87%),钆喷酸葡胺 12 例(15.58%)。其他涉及的品种还包括碘克沙醇 5 例(6.49%),复方泛影葡胺 3 例(3.90%)。

2.2 原患疾病、年龄与性别分布 发生 ADR 的 77 病人原患疾病为脑梗死的有 16 例,占比最高(20.78%),其次是冠心病 15(19.48%),眩晕综合征 7 例(9.09%),高血压、心肌梗死、腹痛待查、糖尿病各 4 例,胆囊结石伴胆囊炎、不孕症各 3 例,短暂性脑缺血、宫颈癌、肺炎、支气管炎、颈椎病、结肠息肉、胃息肉、卵巢癌、胃底黏膜隆起、肾结石、泌尿道感染、

先天性胆脂瘤、肝癌、肺癌、蛛网膜下腔出血、子宫肌瘤、胶质瘤各1例。病人既往史中,吸烟史12例,饮酒史4例。

对77例发生ADR的各年龄段病人进行性别分析,具体分布情况见表1。

2.3 ADR的发生时间 造影剂致ADR出现时间分布较分散,试敏后、用药中、用药后均有ADR出现,最快在用药后10 s内出现ADR,最慢的1例病人于用药后2 d出现,见表2。

表1 发生不良反应(ADR)各年龄段病人的性别分布及构成比

年龄段	男性		女性		合计	
	例数	比例/%	例数	比例/%	例数	比例/%
≤10岁	1	3.12	0	0	1	1.30
>20~30岁	1	3.12	3	6.67	4	5.19
>30~40岁	1	3.12	7	15.56	8	10.39
>40~50岁	8	25.00	5	11.11	13	16.88
>50~60岁	11	34.38	12	26.67	23	29.87
>60~70岁	9	28.13	13	28.89	22	28.57
>70~80岁	1	3.12	5	11.11	6	7.79
合计	32	100.00	45	100.00	77	100.00

表2 不良反应(ADR)出现时间分布及构成比

出现阶段	例数	构成比/%	合计/%
试敏后			9.09
≤1 min	1	1.30	
>1~10 min	5	6.49	
>10~20 min	1	1.30	
用药中	7	9.09	9.09
用药后			81.81
≤10 min	31	40.26	
>10~30 min	13	16.88	
>30~60 min	4	5.19	
>60 min~1 d	10	12.99	
>1 d	5	6.49	

2.4 ADR累及系统/器官及主要临床表现 参照国家药品不良反应监测中心《药品不良反应术语使用指南》(2016年版),对77例ADR累及系统/器官及主要临床表现进行整理,见表3。

统计各造影剂发生过敏样反应的例数。将本研究所观察、收集的ADR与各造影剂药品说明书中已载明的ADR进行比较,统计新的ADR发生情况,见表4。

2.5 ADR的处理及结果 本研究所观察、收集的ADR临床表现大多数较轻微。轻中度的过敏反应,大部分无需特殊处理或经常规抗过敏措施,多能缓解。3例重度不良反应病人除停药外,给予吸氧、补液等抢救治疗后症状缓解。77例ADR报告中,绝大多数ADR在停用可疑药品或给予对症治疗后治愈

表3 不良反应(ADR)累及系统/器官及主要临床表现

累及系统/器官	例数	构成比/%	主要临床表现
皮肤及附件损害	43	34.13	皮疹(17),瘙痒(11),红疹(8),荨麻疹(7)
消化系统损害	23	18.25	恶心(15),呕吐(8)
循环系统损害	21	16.67	面部潮红(15),高血压(1),低血压(1),面色苍白(1),面部水肿(1),颜面青紫(1),头皮发麻(1)
神经系统损害	18	14.29	头晕(10),出汗(3),头痛(1),感觉异常(1),眩晕(1),意识丧失(1),意识模糊(1)
呼吸系统损害	8	6.35	打喷嚏(3),咳嗽(2),呼吸困难(1),呼吸急促(1),咽部不适(1)
全身性损害	9	7.14	过敏性休克(3),发热(3),呼之不应(2),寒战(1)
眼部	4	3.17	双眼结膜充血(2),复视(1),瞳孔散大(1)
合计	126	100.00	

注:由于某些病例ADR可能同时累及多个系统和器官,故发生ADR的例次多于病例数;表中括号内为病例数

表4 造影剂发生过敏样反应及新的不良反应(ADR)情况

名称	ADR例数	过敏样反应/例(%)	新的ADR例数	新的ADR症状
碘海醇	34	17(50.00)	3	全身僵硬、双侧瞳孔散大,胸闷,出汗
碘佛醇	23	16(69.57)	1	双眼结膜充血
碘克沙醇	5	5(100.00)	0	
钆喷酸葡胺	12	8(66.67)	1	双眼结膜充血
复方泛影葡胺	3	1(33.33)	2	面色苍白,出汗
合计	77	47(61.04)	7	

或好转,其中治愈占62.73%,好转占37.27%,无死亡病例。本研究观察到的3例过敏性休克典型病例。

3 讨论

从性别看,女性病人比男性多16.88%,与文献报道基本一致^[5-6]。女性多数比男性对药物敏感,可能因为女性体重一般低于男性,在使用治疗指数低的药物时为维持相同效应,女性需要更小剂量。此外,女性比男性有较高比例的脂肪和较低比例的水,也可能会影响药物的分布和作用^[7]。从年龄看,>50~70岁年龄组ADR发生比例较高,所占比例高达58.44%,与文献报道一致^[5,8]。说明随着年龄的增长,生理机能逐渐减退,药物代谢减慢,易发生药物蓄积,致使ADR发生率较高。

造影剂致ADR出现时间分布较分散,试敏后、用药中、用药后均有ADR出现,最快在用药后10 s之内出现,与文献报道一致^[5]。造影剂试敏、用药后10 min以内发生ADR所占比例分别为85.71%,49.21%,与文献报道一致^[9]。碘佛醇,钆喷酸葡胺,碘海醇,复方泛影葡胺,碘克沙醇于用药后30 min内发

生 ADR 所占比例分别为 73.91%, 66.67%, 55.88%, 33.33%, 20.00%。碘海醇于用药后 30 min 内发生 ADR 比例低于文献报道^[10]。5 例碘克沙醇引发的 ADR 中仅 1 例于用药后 30 min 内发生, 所占比例为 20.00%, 与文献报道一致^[10]。有 3 例于用药后次日才发生 ADR, 提示碘克沙醇发生 ADR 的平均潜伏时间明显长于其他造影剂。本研究提示临床在使用碘佛醇, 钆喷酸葡胺, 碘海醇后应至少监护 30 min^[11]; 碘克沙醇 ADR 的发生以迟发型为主, 需要考虑适当延长使用碘克沙醇后的观察时间以减少潜在风险。

由表 4 可见, 造影剂相关不良反应以皮肤及附件损害(34.13%)所占比例最大, 其次是胃肠道系统损害(18.25%)及循环系统损害(16.67%), 与文献报道一致^[5]。77 例造影剂相关不良反应以过敏样反应为主, 所占比例为 61.04%; 过敏样反应中又以皮肤黏膜表现最为常见, 与文献报道一致^[10, 12-13]。

造影剂引发的 ADR 与其他类药物有较大不同, 包括药物本身的药理毒性反应和过敏反应。其中前者包括碘造影剂的渗透压、离子形式以及神经毒性方面的不良反应, 从而造成特定器官的损害。而过敏反应则与免疫机制有关, 难以预测与防范^[14]。有研究表明, 碘造影剂致速发型过敏反应与嗜碱性粒细胞和肥大细胞释放组胺有关^[15]。造影剂发生的速发反应, 多为 IgE 介导的 I 型变态反应, 如荨麻疹、呼吸困难、过敏性休克等全身性严重过敏反应; 迟发反应通常表现为皮疹, 以 T 细胞介导的 IV 型变态反应为主^[12]。

在临床使用造影剂时, 采取一定措施预防可避免其可能诱发的药品不良反应。具体措施包括造影前告知病人及其家属行此项检查的必要性及可能出现的过敏症状, 做好交待工作, 消除病人紧张情绪, 解除心理压力。在临床应用中, 医生护士都应熟悉造影剂的性能、剂量, 严格掌握好适应证和禁忌证。药师应协助医师详细询问病人过敏史及疾病史, 近期用药情况。配备急救药品及抢救器材, 做好充分的应急预案, 有效保障病人安全。在注射造影剂过程中, 要放慢注射速度, 同时密切观察病人情况, 一旦发生异常及时中止造影剂的使用, 并对病人及时采用应急预案干预, 将不良反应对病人的影响降到最低。对肝肾功能不全的病人, 应充分评估用药风险, 必要时给予剂量调整; 尽量选择对肾损伤较小的非离子型造影剂。使用造影剂前口服或静脉输入大量液体使病人每分钟尿量达 2 mL 以上。用药后应至少观察 30 min, 对发生的 ADR 及时识别和干预, 及时采取对症处理措施^[16]。

如造影剂发生渗漏, 应按如下流程进行护理^[17]: 造影剂渗漏多表现为病人的穿刺点周围出现疼痛不适的感觉, 部分病人的红肿现象较为严重, 医护人员应按照病人的实际情况进行干预, 首先需要立即终止造影剂的注射和使用, 病人的不适感觉若不严重说明造影剂渗漏的剂量相对较少, 应及时对病人进行肢体活动等, 促进血液循环, 减轻不适; 若病人的不适部位感觉相对明显, 需及时对病人的喘息和造影剂注射处进行冷敷, 并持续观察, 恢复情况不佳, 24 h 左右可再次热敷, 以快速缓解症状。

参考文献

- [1] IDÉE JM, PINÈS E, PRIGENT P, et al. Allergy-like reactions to iodinated contrast agents. A critical analysis[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2005, 19(3): 263-281.
- [2] 管攻, 钟光德, 黄文志, 等. 药品不良反应病例报告评价标准的探讨[J]. *中国药房*, 2008, 19(26): 2054-2056.
- [3] 国家食品药品监督管理局药品评价中心, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南[S]. 北京: 国家药品不良反应监测中心, 2016: 29-85.
- [4] 国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011.
- [5] 李洁喜, 史荣华, 罗秋琼, 等. 32 例碘普罗胺注射液不良反应分析[J]. *今日药学*, 2016, 26(3): 210-212, 216.
- [6] 李宁, 马满玲. 我院 72 例碘比醇注射液致药品不良反应分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(8): 1063-1065.
- [7] 王利云. 不良反应 340 例报告分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2014, 14(4): 205-205, 199. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2014.04.159.
- [8] 刘生友, 金芬, 覃为民, 等. 58 例非离子型碘造影剂不良反应报告分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2013, 23(10): 541-543.
- [9] 裴艺芳, 倪倩, 任佚, 等. 111 例非离子型含碘对比剂不良反应文献分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15(6): 30-33.
- [10] 徐志祥. 碘克沙醇与碘海醇药品不良反应发生特点的对比分析[J]. *中国药物警戒*, 2018, 15(2): 125-128.
- [11] 中华医学会放射学分会对比剂安全使用工作组. 碘对比剂使用指南(第 2 版)[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(43): 3363-3369.
- [12] 庄伟, 刘玉清, 李一石, 等. 我院 5 年间冠脉介入术中碘造影剂过敏反应监测报告分析[J]. *中国药物警戒*, 2013, 10(12): 734-736.
- [13] 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.
- [14] DEWACHTER P, LAROCHE D, MOUTON-FAIVRE C, et al. Immediate reactions following iodinated contrast media injection: a study of 38 cases[J]. *Eur J Radiol*, 2011, 77(3): 495-501.
- [15] GUEANT-RODRIGUEZ RM, ROMANO A, BARBAUD A, et al. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media[J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(26): 3359-3372.
- [16] 刘晓, 孔妍, 崔一民, 等. 101 例造影剂相关药品不良反应分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(2): 166-167.
- [17] 刘琼. 非离子型造影剂在 CT 增强扫描中不良反应的防治与护理研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2015, 15(96): 199, 202.

(收稿日期: 2019-12-20, 修回日期: 2020-02-14)