

氯己定(洗必泰)的不良反应用与合理应用

雷招宝¹, 雷光远² (1. 江西省丰城市人民医院科教科, 江西 丰城 331100; 2. 江西省儿童医院药剂科, 江西 南昌 330006)

摘要 在临床及日常生活中氯己定应用非常广泛。其主要不良反应有味觉障碍、牙齿着色、过敏反应(接触性皮炎等), 也有过敏性休克致死的报告, 应引起临床医务人员和健康人群的高度关注。

关键词 氯己定; 洗必泰; 表面活性剂; 消毒剂; 不良反应

中图分类号: R 986 **文献标识码**: B **文章编号**: 1006- 0111(2009)06- 0473- 03

氯己定(chlorhexidine, 曾用名: 洗必泰, 双氯苯双胍)是上世纪 50 年代由英国帝国化学工业公司开发的抗菌剂。已在药品、医疗用品和个人卫生用品(如漱口液、牙膏等)中广泛应用。氯己定为强碱性, 生理 pH 值时呈双阳离子状态。它不溶于水, 但其双葡萄糖酸盐和双醋酸盐可溶于水。水溶液无色、无嗅、味极苦^[1]。局部应用时, 其氯苯基与皮肤黏膜的蛋白质以共价结合于细菌细胞壁蛋白质组分的磷脂部分而产生持续的抗菌作用。高浓度呈杀菌作用。进入胞浆损伤其胞浆膜, 与细胞内 ATP 和核酸形成不可逆的沉淀物。有抑杀真菌的作用, 对部分病毒也有杀灭作用。对 G⁺ 的 MIC 比 G⁻ 更低, 与 G⁺ 的细胞壁亲和力更大。延长暴露时间将增加对大多数细菌的杀灭作用。对耐酸杆菌、耐热细菌的抗菌作用较差。与聚维酮碘不同的是, 其抗菌活性不受体液(如血液)存在的影响^[1, 2]。本文介绍氯己定的不良反应, 供参考。

1 不良反应

1.1 过敏反应

1.1.1 皮肤过敏反应^[1] 人们常常忽略了氯己定是急性高敏反应(过敏反应或类过敏反应)的潜在致病原因。外科皮肤消毒剂、硬膜外导管插入、氯己定涂层的中心静脉导管、滑润膏、OTC 消毒剂以及作为口腔黏膜消毒可引起急性过敏反应。一般发生在外科和麻醉期间的早期, 因为氯己定常常用于外科皮肤视野的消毒或各种导管更换消毒。氯己定致过敏反应的发生率难以估算。1967~ 1984 年日本报告 9 例, 1985~ 1994 年澳大利亚报告 11 例, 至 1999 年芬兰报告 3 例。至 2001 年 7 月, 丹麦麻醉变态反应中心报告 36 例类过敏反应, 21 例手术期间

对多种药物具有阳性反应的患者, 4 例对氯己定反应阳性。

含氯己定的尿道滑润膏插导尿管期间发生过敏反应至少有 22 例报告。尿道滑润作为潜在的过敏反应原因也常常被人们忽视。许多创伤辅料都浸有氯己定, 也有引起过敏反应的报告。1997 年日本首次报告使用氯己定涂层的中心静脉导管发生过敏反应, 文献中至少有 3 例类似报告。美国 FDA 自 1998 年批准涂有氯己定的中心静脉导管用于临床后已发生 13 例与日本类似的类过敏反应。

极低体重新生儿用氯己定浸湿过的辅料可引起局部皮肤过敏反应。一项随机对照试验将氯己定浸湿的辅料与聚维酮碘(用于中心静脉导管部位消毒)进行了比较, 结果 300 个婴儿 9 人发生了皮肤过敏反应。角质层薄、真皮与表皮间黏合力降低可增加此类儿童皮肤过敏反应的敏感性^[1]。

含有氯己定的消毒棉签、0.05% 氯己定冲洗液、外科手术前用氯己定制剂皮肤消毒均可致接触性皮炎(皮肤斑贴试验证实)。丹麦使用 1% 氯己定葡萄糖酸进行的皮肤斑贴试验表明, 接触性皮炎的发生率 2.5%, 特异体质者发生率 5.4%。

1.1.2 过敏性休克 1967~ 1984 年日本卫生部报告的 50 例黏膜应用氯己定发生不良反应的患者中, 22 例血压下降、13 例呼吸困难、9 例过敏性休克(1 例伴心脏骤停)、4 例青紫、19 例红皮病、11 例荨麻疹、9 例瘙痒、7 例面部风疹, 故日本卫生部提出黏膜消毒禁止使用氯己定^[1]。Ebo 等^[2]发现 4 例男性(68, 54, 87, 22 岁)术前用氯己定皮肤消毒和用浸有氯己定的导尿管导尿的患者 2 例发生休克。

1.1.3 会阴部湿疹 李莉萍等^[3]发现 3 例 13, 22 和 34 岁男性在骨髓移植过程中用氯己定皮肤消毒(浓度 1: 2000, 消毒部位包括洗脸、洗脚、擦身及坐浴)而出现会阴部湿疹, 均在移植后 10~ 14 d 内出现, 改用其他消毒剂并采取相应的护理措施, 在短期

内痊愈。

1 1 4 口腔黏膜剥脱^[4] 1例 25岁女性因牙龈炎在超声波洁牙术后用 0.2% 氯己定溶液含漱, 3~5次/d 术后第2天自觉口内不适、微痒, 术后第5天上下唇肿胀、口内烧灼感伴刺激性疼痛、唇颊黏膜充血、牙龈黏膜充血(尤以唇黏膜为著), 前庭黏膜光亮, 部分黏膜小片状脱落, 有的糜烂、渗出。患者否认有药物过敏史, 洁牙前也未使用其他药物。停用氯己定含漱液, 给予阿司咪唑、泼尼松、维生素C和维生素B口服, 3天后上下唇肿胀消退, 1周后口腔前庭黏膜病损痊愈。推测是患者对氯己定过敏所致。

1 1 5 致哮喘和呼吸困难 2名护士用含氯己定和乙醇的溶液皮肤消毒而发生了哮喘。使用这种气雾剂进行激发试验显示一秒钟用力呼气容积(FEV₁)降低, 停用则哮喘消失^[11]。氯己定还可致呼吸困难。Ebo等^[2]发现术前用氯己定进行皮肤消毒和用浸有氯己定的导尿管导尿的患者发生支气管痉挛和低血压各3例。

1 2 味觉、嗅觉改变与着色 McCoy等^[5]在140例退伍军人参加的随机单盲对照临床研究(刮牙术期间使用0.12% 氯己定灌洗液及氯己定漱口液)中发现, 氯己定致不良事件的发生率为31% (44/140), 发生率最高的是味觉改变(19.3%, 27/140)和牙、舌、义齿着色(18.6%, 26/140)。

经蝶骨黏液腺瘤手术使用氯己定葡萄糖酸术前鼻腔消毒可使一些患者发生短暂的嗅觉减退^[1]。

1 3 腹泻伴排尿困难^[6] 1例 51岁男性因肛窦炎、混合痔使用氯己定痔栓栓塞肛, 1枚/次, qd。第1次用药后3h即感下腹坠胀并急排便, 第2次用药后1h腹痛下坠, 随即排非脓血稀便5次。当晚临睡前又塞2枚, 30min后出现腹胀、腹痛、腹泻、小便频数疼痛、小便困难点滴而出, 整夜未眠, 腹泻达6次。就诊时嘱其停用氯己定栓, 热敷下腹部, 肛门温水坐浴, 症状缓解, 小便排出。改用马应龙麝香痔疮膏再未出现上述症状。这可能属于过敏反应, 或氯己定刺激肠黏膜, 使充血水肿, 水、钠向肠腔转移, 分泌增加, 导致腹泻。

1 4 耳毒性 氯己定对中耳有毒性^[1], 国内也曾经报告过1例耳蜗损害。术前用氯己定消毒与鼓膜成形术后耳聋有关联。动物研究证明, 中耳使用氯己定可致前庭神经损害和耳蜗结构损害, 同时伴有前庭和听觉唤醒电位消失。

1 5 角膜损害^[11] 动物研究显示, 4% 氯己定可引起短暂的角膜基质水肿而致角膜混浊和血管形成(6周时)。外科手术(如白内障手术、颅骨切开术、

筛窦切除术、眼睑成形术和面重构术)期间或偶尔溢至眼睛可致角膜损害。眼科制剂中用较低浓度的氯己定无任何毒性。国内曾有1例眼结膜水肿的报告。

1 6 对关节的影响^[11] 膝关节镜检查期间偶然使用1% 水溶性氯己定关节内冲洗导致持续的疼痛、肿胀、捻发音和强直, 软骨部分坏死和滑膜纤维化。

2 氯己定的毒性反应

2 1 口服毒性反应 虽然口服氯己定一般耐受良好, 但大剂量服用也有毒性反应。5名男孩偶然误服0.05% 氯己定溶液后4人发生了舌水肿和口腔溃疡, 1人发生了急性肺水肿。1例80岁老妇偶然口服10g(3%的溶液200mL)氯己定后因致急性呼吸窘迫综合征而死亡。1例患者企图自杀口服30g氯己定而发生肝脏弥漫性脂肪变性和肝小叶肝炎^[1]。

1例新生儿母亲为预防乳腺炎将氯己定喷至乳房上, 喂奶后新生儿出现多次发绀和心动过缓^[8]。1例89岁老年妇女误服含氯己定葡萄糖酸和异丙醇各4%的溶液30mL后出现轻微的头晕、怪笑和食欲增加^[9]。一个综述报告中, 7例成人口服3% 西曲溴铵和0.3% 氯己定葡萄糖酸后发生了轻微恶心、呕吐、咽峡炎和腹痛^[10]。还有1例患者将用于术前皮肤消毒的4% 氯己定葡萄糖酸溶液漱口而发生了胃炎^[11]。

1例服用氯己定葡萄糖酸150mL(约30g氯己定)的患者除咽部水肿和食道局部坏死外, 口服5d后转氨酶升至正常值的30倍, 1周后仍为正常值的8倍, 1月后门冬氨酸转氨酶降至正常, 但丙氨酸转氨酶仍为正常值的3倍, 6月后转氨酶才降至正常。转氨酶水平高峰时肝活检显示弥漫性肝脂肪变性和小叶性肝炎, 提示氯己定口服吸收后产生了足够高的致肝坏死的浓度^[12]。1位80岁女性偶然服用3% 氯己定葡萄糖酸溶液200mL后5h内发生了呕吐和急性呼吸窘迫综合征, 尽管采取支持疗法, 患者情况恶化, 最终服药后12h发生了休克和代谢性酸中毒而死亡^[13]。

2 2 静脉应用的毒性反应 已有3例不小心使用氯己定静脉注射产生的毒性反应的报告。由于氯己定溶液的低渗透性而使2例发生了溶血^[1]。1例67岁男性结肠切除术的患者偶然静脉注射20% 氯己定葡萄糖酸溶液4mL后突然发生了急性呼吸窘迫综合征, 尽管连续3d的血浆交换, 仍发生了呼吸衰竭。第3天开始静-动脉体外膜氧化, 患者于72h后改善, 随后完全恢复^[15]。

3 氯己定致过敏反应的机制

Ebo等^[2]在 4例发生不良反应的男性患者中用氯己定原液稀释 10倍进行的皮肤点刺试验表明, 4例均为阳性, 点刺红斑大小为 5/9~ 10/35 m/m (3/3 m/m为阳性), 氯己定特异性 IgE (sIgE)测定值为 0.55~ 10.9 kUa/L (≥ 0.35 为阳性); CD63⁺嗜碱性粒细胞百分率测定表明, 氯己定过敏者 CD63⁺上调明显, 3例上调水平 $\geq 40\%$, 1例 $\geq 10\%$, 对照者几乎未变。

Garvey等^[7]对 22例过敏者进行的研究也证明氯己定的过敏反应是由 IgE 所介导。进行皮肤试验并测定类胰蛋白酶水平, 回顾性分析患者 IgE 水平和对氯己定所引起的组胺释放 (被动致敏), 结果 12例皮肤过敏试验阳性, 10例阴性。12例阳性患者中, 11例有 sIgE, 而这 11例中 7例为组胺释放试验阳性。10例皮肤试验阴性的患者中无 1例血清中检测到 sIgE, 对氯己定的组胺释放阴性。皮肤试验阳性者中位年龄更大 (64岁, 阴性者 49岁), 男性更多 (11/12 6/10)。两组中, 8例有低血压, 但支气管痉挛主要出现在皮肤试验阴性的患者 (1/12 6/10), 皮肤试验阳性的患者在泌尿外科中更常见 (5/12, 0/10); 皮肤试验阳性者类胰蛋白酶基线水平更高 (中位值: 11.5: 3.7 $\mu\text{g/L}$), 反应时 sIgE 水平 7例中 6例升高。IgE 和组胺释放的测定可用于氯己定过敏反应的诊断。

4 合理使用氯己定的建议

4.1 氯己定不宜与肥皂、碱等阴离子表面活性剂同时使用, 否则将发生化学反应而降低消毒效果。也不宜与碘酊、升汞、高锰酸钾等合用。

4.2 氯己定有刺激性, 不可用于脑、脑膜、中耳或其他敏感组织。尽量避免与眼睛接触, 必要时使用稀溶液。氯己定可被软质角膜接触镜吸附而对眼睛产生刺激作用。

4.3 水溶性氯己定易被微生物污染, 在器械消毒时应使用灭菌制剂, 必要时现配现用。储存或稀释期间为了防止被微生物污染, 进行适当的测定是必要的。由于氯己定器械消毒液含有 0.1% 亚硝酸钠防锈, 为保证防锈效果, 建议 7天左右更换 1次。5% 浓溶液含有非离子表面活性剂, 以防止用硬水稀释时产生沉淀, 不适用于体腔或含有粘结的玻璃组件的消毒, 但 20% 浓溶液稀释后则可以使用。浸有氯己定的注射器和针头使用前应用灭菌注射用水或生理盐水彻底冲洗。

4.4 氯己定溶液以及涂有氯己定的辅料等不宜高

压消毒。

4.5 如患者出现的过敏反应无法解释, 则应检查是否使用了氯己定浸泡过的医疗器械, 确诊后不宜再用此种医疗器械进行检查和治疗。其他使用注意事项可参考有关文献^[15]。

5 结语

氯己定是临床和日常生活应用非常广泛的消毒药品, 临床应用和不良反应主要是味觉障碍、牙齿着色、接触性皮炎等, 严重者可产生过敏性休克甚至致死。临床医务人员、患者以及健康人群使用含氯己定的产品时应注意其不良影响, 保证安全合理使用。

参考文献:

- [1] Lin K-S, Kam PCA. Chlorhexidine pharmacology and clinical applications [J]. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36: 502
- [2] Ebo DG, Bridts CH, Stevens WJ. IgE-mediated anaphylaxis from chlorhexidine: diagnostic possibilities [J]. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 301.
- [3] 李莉萍, 程 蕾. 洗必泰在骨髓移植皮肤消毒中引起会阴部湿疹的护理 [J]. *实用临床医学*, 2002, 3(4): 110
- [4] 王静婷. 洗必泰含漱剂之口腔粘膜剥脱 1例 [J]. *河北医药*, 2000, 22(10): 738
- [5] McCoy LC, Wheeler CJ, Rich SE, et al. Adverse events associated with chlorhexidine use: Results from the Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study [J]. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 178
- [6] 孙桂珍, 孙玉玲. 氯己定痔疮栓致腹泻伴排尿困难 1例 [J]. *医药导报*, 2004, 23(8): 532
- [7] Garvey LH, Kroggaard M, Poulsen LK, et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120: 409
- [8] Quinn MW, Bini RM. Bradycardia associated with chlorhexidine spray [J]. *Arch Dis Child* 1989; 64: 892
- [9] merson D, Pierce C. A case of a single ingestion of 4% Hibiclens [J]. *Vet Hum Toxicol* 1988; 30: 583
- [10] Chan TYK. Poisoning due to Savlon (cetrimide) liquid [J]. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13: 681.
- [11] Roche S, Chinn R, Webb S, et al. Chlorhexidine-induced gastritis [J]. *Postgrad Med J* 1991; 67: 210
- [12] Massano G, Ciccatto E, Rosabianca C, et al. Striking anionotransferase rise after chlorhexidine self-poisoning [J]. *Lancet* 1982; 1(8266): 289
- [13] Hirata K, Kurokawa A. Chlorhexidine gluconate ingestion resulting in fatal respiratory distress syndrome [J]. *Vet Hum Toxicol* 2002; 44: 89
- [14] Ishigami S, Hase S, Nakashima H, et al. Intravenous chlorhexidine gluconate causing acute respiratory distress syndrome [J]. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 77
- [15] 国家药典委员会. 临床用药须知 [M]. 第 1版, 北京: 人民卫生出版社, 2005: 856-1028.