

· 标准与规范 ·

青霉素皮肤试验专家共识

国家卫生计生委抗菌药物临床应用与细菌耐药评价专家委员会

青霉素类抗生素是一类具有重要临床价值且应用广泛的抗菌药物。临床对于应用该类药物的最大顾虑是其可能导致过敏性休克等严重过敏反应,因此《中华人民共和国药典临床用药须知》规定使用青霉素前必须进行皮肤试验(以下简称皮试),阴性方可使用。此规定被国内各医疗机构和医生较为严格地遵照执行,但执行中对青霉素皮肤试验的适应证、皮试方法和结果解读等仍存在较多分歧和错误做法。鉴于此,国家卫生计生委抗菌药物临床应用与细菌耐药评价专家委员会组织感染病、变态反应、儿科、重症医学、临床药学、检验、护理等多学科专家,经过文献检索、评价,结合国内实践经验和现有条件、规章,撰写本共识,以期提高临床医师、药师、护士等专业人员对青霉素过敏反应和皮试的认识,逐步改进、规范青霉素皮试实践。

一、青霉素过敏反应分类、机制及发生率^[14]

1. 药物过敏反应按照发生机制可分为:(1) I 型过敏反应,由 IgE 介导的速发型过敏反应,主要引起过敏性休克、荨麻疹、喉头水肿和支气管哮喘等;(2) II 型过敏反应,细胞毒作用,主要引起溶血性贫血、粒细胞缺乏、血小板减少等;(3) III 型过敏反应,抗原-抗体复合物反应,主要导致血清病、药物热;(4) IV 型过敏反应,迟发或细胞介导的过敏反应,主要引起接触性皮炎、大疱表皮剥脱松解症和间质性肾炎等。

2. 临床通常将青霉素过敏反应分为:(1) 速发型过敏反应,由 IgE 介导的过敏反应,包括荨麻疹,以及造成严重生命威胁的过敏性休克、喉头水肿和支气管哮喘等,多在 1 h 内出现,少数可迟至 6 h 内发生;(2) 迟发型过敏反应,包括 II、III、IV 型过敏反应,通常发生于给药 1 h 以后。

青霉素 I 型过敏反应的抗原由半抗原(β 内酰胺环水解产物和侧链)结合人体血清或组织蛋白形

成。 β 内酰胺环水解产物包括主要抗原决定簇(Major antigenic determinants, 亦称大抗原决定簇)和次要抗原决定簇(Minor antigenic determinants, 亦称小抗原决定簇)。所谓“主要”或“次要”主要指两类水解产物的数量上的差异,而非其在免疫学和临床上的重要性^[5]。次要抗原决定簇仅占 β 内酰胺环水解产物约 5%, 含多种成分,合称小抗原决定混合物(MDM),但其与 IgE 抗体亲和力强,90% ~ 95% 的过敏性休克等速发型过敏反应由其引起。主要抗原决定簇占 β 内酰胺环水解产物约 95%, 主要成分为青霉噻唑,但其与 IgE 抗体亲和力差,更多导致荨麻疹等过敏反应,而较少引发过敏性休克等致命的速发型过敏反应。半合成青霉素的侧链亦可为半抗原,但在不同地区致过敏的发生率差异大^[6-13],我国尚缺乏相应流行病学资料。

患者中 5% ~ 10% 声称对青霉素存在某种类型过敏反应,但其中 85% ~ 90% 青霉素皮试阴性并可耐受^[14-16]。青霉素速发型过敏反应发生率约为 0.01% ~ 0.04%, 而死亡率约为 0.002%^[17-20], 美国估计每年死于青霉素过敏患者达 500 ~ 1 000 人^[21]。

二、青霉素皮试适应证及其临床价值

《中华人民共和国药典临床用药须知》规定,患者在使用青霉素类抗生素前均需做青霉素皮肤试验^[22]。因此,无论成人或儿童,无论口服、静滴或肌注等不同给药途径,应用青霉素类药物前均应进行皮试。停药 72 h 以上,应重新皮试。

青霉素皮试是目前预测青霉素速发型过敏反应最为快捷、敏感和经济的方法。科学、规范的青霉素皮试(皮试液含主要和次要抗原决定簇,有阴性、阳性对照,受训练专业人员操作并判断)对成人、儿童过敏性休克等速发型过敏反应有良好的预测作用,其阴性预测值可达 97% ~ 99%, 即皮试阴性患者仅 1% ~ 3% 可能发生速发型过敏反应,可有效降低患者发生过敏性休克等严重威胁生命的风险^[9,23-30]。此外,规范的青霉素皮试可排除部分虚假的“青霉素过敏”,增加患者使用青霉素类药物的机会,减少更加广谱、昂贵和更多附加损害的其他药

物的使用^[31-35]。

三、青霉素皮试液成分

理想的青霉素皮试液应包括:(1)代表次要抗原决定簇的青霉素 G、青霉噻唑盐 (penicilloate) 和青霉吡唑酸盐 (penilloate);(2)代表主要抗原决定簇的青霉噻唑-多赖氨酸 (penicilloyl-polylysine, PPL);(3)如拟使用氨基青霉素,可增加氨苄西林或阿莫西林成分。青霉噻唑盐、青霉吡唑酸盐在大多数国家无商业供应,我国无 PPL、青霉噻唑盐和青霉吡唑酸盐商业供应。文献报道,仅以青霉素 G 进行皮试,由于其含有降解产物,仍可预测 90% ~ 95% 次要抗原决定簇所致的速发型过敏反应^[36-37]。

同时以组胺(浓度 0.01 g/L)为阳性对照和生理盐水为阴性对照,有助于甄别假阳性和假阴性。

四、目前我国推荐青霉素皮试方法和判断标准

鉴于《中华人民共和国药典临床用药须知》的法律地位,目前应参照其推荐配制青霉素皮试液、操作和进行结果判断。

1. 皮试液配制:取青霉素钠盐或钾盐,以生理盐水配制成为含 20 万 U/ml 青霉素溶液(80 万 U/瓶,注入 4 ml 生理盐水即成)→取 20 万 U/ml 溶液 0.1 ml,加生理盐水至 1 ml,成为 2 万 U/ml 溶液→取 2 万 U/ml 溶液 0.1 ml,加生理盐水至 1 ml,成为 2 000 U/ml 溶液→取 2 000 U/ml 溶液 0.25 ml,加生理盐水至 1 ml,即成含 500 U/ml 的青霉素皮试液。

目前国内有成熟应用多年的青霉素皮试剂供应,每瓶含青霉素钠 2 500 U。使用该品仅需一次稀释,可节约操作时间、减少工作量,且避免因多步稀释可能导致的剂量误差、污染乃至由此导致的假阳性、假阴性。

皮试液以现配现用为佳,如需保存宜 4 ℃ 冷藏,但时间不应超过 24 h。

2. 皮试方法:用 75% 乙醇消毒屈侧腕关节上方三横指(1 岁以下儿童二横指)处皮肤,对乙醇敏感者改用生理盐水。抽取皮试液 0.1 ml(含青霉素 50 U),作皮内注射成一皮丘(儿童注射 0.02 ~ 0.03 ml)。

3. 结果判断:20 min 后观察,如局部出现红肿,直径 > 1 cm(或比原皮丘增大超过 3 mm)或局部红晕为阳性。对可疑阳性者,应在另一前臂用生理盐水做对照试验。

国内亦有少数医疗机构尝试采用快速仪器试验法,以电脉冲将青霉素皮试液导入皮肤,此法具有无痛、便捷的优点,其临床价值有待更多观察。

五、皮试禁忌证及注意事项

1. 皮试禁用于:(1)近 4 周内发生过速发型过敏反应者;(2)过敏性休克高危人群,如哮喘控制不佳,小剂量过敏原导致严重过敏反应病史等;(3)有皮肤划痕症,皮肤肥大细胞增多症,急慢性荨麻疹等皮肤疾病。

2. 青霉素皮试前注意事项:(1)皮试本身亦可能导致速发型过敏反应,应有抢救设备与药品准备。一旦发生过敏反应,应及时就地救治;(2)应用抗组胺药物可能影响皮试结果,皮试前应停用全身应用一代抗组胺药(苯海拉明)至少 72 h,二代抗组胺药(西替利嗪、氯雷他定)至少 1 周;停用鼻腔喷雾剂至少 72 h;(3)雷尼替丁等 H₂ 受体拮抗剂应停用至少 48 h;(4)β 受体阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)等药物可能影响对速发型过敏反应救治,皮试前应停用至少 24 h,尤其在存在发生严重过敏反应可能时。

3. 皮试中发生过敏性休克等严重速发性过敏反应,应及时就地采取抢救措施:(1)迅速中止皮试操作;(2)及时建立静脉通路;(3)予以肌内或皮下注射肾上腺素(1:1 000 肾上腺素,成人 0.3 ~ 0.5 ml;儿童 0.01 mg/kg 体重,最大 0.3 ml,每 15 ~ 20 分钟可重复);(4)吸氧及糖皮质激素等其他药物治疗。

六、皮试结果意义

青霉素皮试阴性,表示发生过敏性休克等速发型过敏反应的风险较低,可接受青霉素类药物治疗,但仍有发生速发型过敏反应的风险,尤其在首次给药时。此外,青霉素皮试不能预测起疱性皮疹如 Stevens-Johnson 综合征、大疱表皮剥脱松解症,以及溶血性贫血、间质性肾炎等 II、III、IV 型过敏反应^[9,23-30,36-37]。应强调青霉素皮试不是保证患者安全的唯一措施,详细询问药物过敏史、给药期间密切观察患者不良反应以及备有抢救设备与药物、做好充分抢救准备同等重要。

青霉素皮试阳性,提示患者发生过敏性休克等速发型过敏反应的可能达 50% (33% ~ 100%,无阴性对照情况下假阳性率更高),不宜使用青霉素类药物^[38-45]。但青霉素皮试仍有近半数假阳性,且特异性 IgE 抗体可随时间衰减(半衰期 10 ~ 1 000 d),发生速发型过敏反应者 50% 在 5 年内不再过敏,80% 在 10 年内不再过敏,这些患者今后仍可重复青霉素皮试、评估能否应用青霉素类药物。既往青霉素皮试阳性患者,如无青霉素过敏反应的

临床表现,在过敏史中应表述为“曾青霉素皮试阳性”,而不应表述为“青霉素过敏”。

七、今后的研究与改进

1. 应逐步推广在青霉素皮试时设置生理盐水阴性对照和组胺阳性对照,以提高预测准确率。

2. 我国应研制 PPL、青霉噻唑盐和青霉吡唑酸盐并商业化,并在皮试液中加入这些成分,提高预测青霉素速发型过敏反应风险的敏感率。

3. 我国应调查、补充国人对各种半合成青霉素侧链过敏的发生率,评估皮试液中加入半合成青霉素的必要性。

4. 应学习其他国家,将青霉素皮试的操作、结果解释交由充分掌握药物过敏反应机制和诊治原则的专业人员进行。

5. 在国内原来研究基础上,探讨口服青霉素类药物免皮试,通过详询过敏史、密切观察保障安全用药。

专家共识编写专家组成员:

执笔:杨帆(复旦大学附属华山医院抗生素研究所)

专家委员会成员:徐英春、杨启文、刘正印、刘晓清、王瑶、马小军、廖泉、杜斌、张红梅(中国医学科学院北京协和医院);史录文(北京大学医药管理国际研究中心);邓艳萍(北京大学中国药物依赖研究所);郑波(北京大学第一医院);翟所迪(北京大学第三医院);卓越(广州医科大学呼吸疾病研究所);黎毅敏(广州医科大学附属第一医院);王明贵、杨帆(复旦大学附属华山医院抗生素研究所);申昆玲、杨永弘、刘钢(首都医科大学附属北京儿童医院);陈佰义(中国医科大学附属第一医院);赵雁林(中国疾病预防控制中心);司延斌(北京天坛医院);谭玲(北京医院);管玫、吕晓菊、孟娟(四川大学华西医院);王行环、曾宪涛(武汉大学中南医院);林丽开、申长春(武汉大学中南医院医院管理研究所);林小平(沈阳军区总医院);颜美琼(上海交通大学附属胸科医院);姜鲁宁(济宁医学院附属医院);吴安华(中南大学湘雅医院);张晓坚(郑州大学第一附属医院);张幸国、卢晓阳(浙江大学医学院附属第一医院);俞云松(浙江大学医学院附属邵逸夫医院);邹颖(江苏省人民医院);刘茂柏(福建医科大学附属协和医院);李泽庚(安徽中医药大学)

参 考 文 献

- [1] Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [M]. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2015:298.
- [2] Reese RE, Betts RF. A practical Approach to Infectious Diseases [M]. 4th ed. Boston: Little Brown and Company, 1996:1037.
- [3] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2012:111-195.

- [4] Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy [J]. Allergy, 2014, 69 (4): 420-437. DOI: 10.1111/all.12350.
- [5] 赵永星, 乔海灵. 青霉素类过敏反应机制研究的新进展[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23 (5): 299-301. DOI: 10.3321/j.issn:1001-5213.2003.05.025.
- [6] Macy E, Burchette RJ. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow-up [J]. Allergy, 2002, 57 (12): 1151-1158.
- [7] Macy E, Richter PK, Falkoff R, et al. Skin testing with penicilloate and penilloate prepared by an improved method: amoxicillin oral challenge in patients with negative skin test responses to penicillin reagents [J]. J Allergy Clin Immunol, 1997, 100 (5): 586-591.
- [8] Park MA, Matesic D, Markus PJ, et al. Female sex as a risk factor for penicillin allergy [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2007, 99 (1): 54-58. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60621-7.
- [9] Fox SJ, Park MA. Penicillin skin testing is a safe and effective tool for evaluating penicillin allergy in the pediatric population [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2014, 2 (4): 439-444. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.04.013.
- [10] Lin E, Saxon A, Riedl M. Penicillin allergy: value of including amoxicillin as a determinant in penicillin skin testing [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2010, 152 (4): 313-318. DOI: 10.1159/000288284.
- [11] Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, et al. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 115 (6): 1314-1316. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.02.026.
- [12] Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, et al. Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins [J]. Allergy, 2009, 64 (2): 249-253. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01874.x.
- [13] Moss RB, Babin S, Hsu YP, et al. Allergy to semisynthetic penicillins in cystic fibrosis [J]. J Pediatr, 1984, 104 (3): 460-466.
- [14] Park M, Markus P, Matesic D, et al. Safety and effectiveness of a preoperative allergy clinic in decreasing vancomycin use in patients with a history of penicillin allergy [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2006, 97 (5): 681-687. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61100-3.
- [15] Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, et al. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization [J]. J Allergy Clin Immunol, 1984, 73 (1 Pt 1): 76-81.
- [16] Gadde J, Spence M, Wheeler B, et al. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic [J]. JAMA, 1993, 270 (20): 2456-2463.
- [17] Boguniewicz M, Leung DY. Hypersensitivity reactions to antibiotics commonly used in children [J]. Pediatr Infect Dis J, 1995, 14 (3): 221-231.
- [18] Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, et al. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock [J]. Bull World Health Organ, 1968, 38 (2): 159-188.
- [19] Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. International Rheumatic Fever Study Group [J]. Lancet, 1991, 337 (8753): 1308-1310.
- [20] Napoli DC, Neeno TA. Anaphylaxis to Benzathine Penicillin G [J]. Pediatr Asthma Allergy Immunol, 2000, 14: 329-332.
- [21] Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology [J]. Arch Intern Med, 2001, 161 (1): 15-21.
- [22] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知——化学药和生物制品卷 [M]. 2010 版. 北京: 中国医药科技出版

- 社, 2011; 624.
- [23] Smith JW, Johnson JE, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. II. An evaluation of penicillin allergy[J]. *N Engl J Med*, 1966, 274(18): 998-1002. DOI: 10.1056/NEJM196605052741804.
 - [24] Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man[J]. *N Engl J Med*, 1966, 275(20): 1115-1125. DOI: 10.1056/NEJM196611172752009.
 - [25] Diaz AS, Szram J, Welch J, et al. Occupational asthma in antibiotic manufacturing workers: case reports and systematic review[J]. *J Allergy (Cairo)*, 2011, 2011: 365683. DOI: 10.1155/2011/365683.
 - [26] Blanca M, Vega JM, Garcia J, et al. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to beta-lactams[J]. *Clin Exp Allergy*, 1990, 20(5): 475-481.
 - [27] Kalogeromitros D, Rigopoulos D, Gregoriou S, et al. Penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing in daily practice[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2004, 25(3): 157-160.
 - [28] Puchner TC, Zacharisen MC. A survey of antibiotic prescribing and knowledge of penicillin allergy[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 88(1): 24-29. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63589-2.
 - [29] Kwan T, Lin F, Ngai B, et al. Vancomycin use in 2 Ontario tertiary care hospitals: a survey[J]. *Clin Invest Med*, 1999, 22(6): 256-264.
 - [30] Cieslak PR, Strausbaugh LJ, Fleming DW, et al. Vancomycin in Oregon: who's using it and why[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1999, 20(8): 557-560. DOI: 10.1086/501669.
 - [31] Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(18): 2819-2822.
 - [32] Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Clinical approach to penicillin-allergic patients: a survey[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000, 84(3): 329-333. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62782-2.
 - [33] Puchner TC, Zacharisen MC. A survey of antibiotic prescribing and knowledge of penicillin allergy[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 88(1): 24-29. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63589-2.
 - [34] MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy[J]. *Arch Fam Med*, 2000, 9(8): 722-726.
 - [35] Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(3): 790-796. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.09.021.
 - [36] Picard M, Paradis L, Bégin P, et al. Skin testing only with penicillin G in children with a history of penicillin allergy[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 113(1): 75-81. DOI: 10.1016/j.anai.2014.04.017.
 - [37] Parker CW. Drug allergy (first of three parts)[J]. *N Engl J Med*, 1975, 292(10): 511-514. DOI: 10.1056/NEJM197503062921006.
 - [38] Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. A cooperative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1977, 60(6): 339-345.
 - [39] Macy E, Burchette RJ. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow-up[J]. *Allergy*, 2002, 57(12): 1151-1158.
 - [40] Jost BC, Wedner HJ, Bloomberg GR. Elective penicillin skin testing in a pediatric outpatient setting[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 97(6): 807-812. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60973-8.
 - [41] Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG. Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin-test reagents[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1982, 69(2): 238-244.
 - [42] Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, et al. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(1): 218-222. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.08.025.
 - [43] Adkinson NF, Thompson WL, Maddrey WC, et al. Routine use of penicillin skin testing on an inpatient service[J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(1): 22-24. DOI: 10.1056/NEJM197107012850104.
 - [44] Chandra RK, Joglekar SA, Tomas E. Penicillin allergy: anti-penicillin IgE antibodies and immediate hypersensitivity skin reactions employing major and minor determinants of penicillin[J]. *Arch Dis Child*, 1980, 55(11): 857-860.
 - [45] Levine BB, Zolov DM. Prediction of penicillin allergy by immunological tests[J]. *J Allergy*, 1969, 43(4): 231-244.

(收稿日期: 2017-07-20)

(本文编辑: 陈新石)

关于开展临床路径与实践(心脑血管领域)学术解读暨恤彤临床应用典型病例征集活动的通知

2015 年 1 月, 国家卫生计生委和国家中医药管理局发布《关于印发进一步改善医疗服务行动计划的通知》, 明确要求大力推行临床路径, 至 2017 年底, 所有三级医院和 80% 的二级医院实行临床路径管理, 三级医院 50% 的出院患者和二级医院 70% 的出院患者按照临床路径管理。为积极配合国家推广临床路径的工作, 进一步推动临床路径发展, 了解临床路径实践中的问题, 《中华医学杂志》作为学术支持单位, 北京华信医文广告有限公司承办, 于 2017 年 7 月至 2018 年 6 月开展临床路径与实践(心脑血管领域)学术解读暨恤彤临床应用典型病例征集活动。

本次活动以心脑血管疾病治疗领域相关“临床路径的

解读”以及“临床路径”在临床实践中常见问题为主题。在推广心脑血管领域临床路径的同时, 开展恤彤临床应用典型病例征集与交流分享, 进一步规范心脑血管疾病用药方案, 推动心脑血管疾病诊疗发展。

典型病例征集活动以恤彤-丹参川芎嗪注射液在临床应用中的典型病例为征集对象, 重点奖励在临床应用中, 分析准确, 疗效显著, 并极具实用性创新性的典型病例。欢迎广大相关领域医生积极参加本次活动, 请将病例投递至电子邮箱(dscxq2017@163.com)。优秀病例的作者, 将被邀请参加临床路径与实践学术交流活动。