

- 察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(8): 1453-1455.
- [6] 青冬梅, 厚哗. 咳嗽平口服液联合盐酸氨溴索治疗小儿急性支气管炎临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(1): 152-153.
- [7] 黄山, 刘英. 小青龙汤加减治疗小儿急性支气管炎临床观察[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(23): 127-128.
- [8] 樊茂蓉, 工冰, 高金柱, 等. 三拗片治疗急性支气管炎(风寒袭肺证)的临床研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(1): 44-48.
- [9] 李德成, 孙树业. 三拗片联合桉柠蒎肠溶软胶囊治疗急性支气管炎的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2015, 20(9): 1124-1127.
- [10] 王宏鑫, 哈玲梅. 三拗片与盐酸氨溴索片联合抗生素治疗急性慢性支气管炎的疗效比较[J]. 现代医学, 2015, 43(3): 322-325.
- [11] 林顺军, 陈如. 中西医结合治疗急性支气管炎的临床研究[J]. 首都食品与医药, 2015(4): 44.
- [12] 余素明, 李乔俊, 孙靖, 等. 三拗片治疗儿童急性支气管炎 75 例临床观察[J]. 中医杂志, 2014, 55(13): 1130-1131.
- [13] 薛洁. 小儿急性支气管炎的临床研究[J]. 中国卫生产业, 2013, 10(29): 122-123.
- [14] 余春梅, 周爱华, 张丽, 等. 痰热清注射液佐治儿童急性下呼吸道感染疗效分析[J]. 儿科药理学杂志, 2013, 19(8): 25-27.
- [15] 张咏梅. 三拗汤辅助治疗儿童肺炎支原体感染疗效观察[J]. 中草药, 2012, 43(2): 341-342.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2018-03-08 修回日期:2018-07-13)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.11.009

• 论著 •

基于 β -内酰胺类药物国内外皮试现状论政府层面出台皮试规范的迫切性

程青¹, 王小川¹, 张海霞², 赵昕², 王晓玲¹ (1. 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045; 2. 湖南省儿童医院, 湖南长沙 410007)

[摘要] β -内酰胺类抗生素是儿科使用率最高的一类药物, 过敏反应是该类药物最常见的一种不良反应, 严重者可发生过敏性休克导致死亡。关于 β -内酰胺类抗生素在使用前是否进行皮肤过敏试验(简称皮试)一直存有争议。根据我们对国内 55 家医院开展的 β -内酰胺类抗生素皮试现状调查结果, 结合国内外文献, 分析了 β -内酰胺类抗生素发生过敏反应的机制与原因、 β -内酰胺类抗生素皮试的价值与意义、国内外 β -内酰胺类抗生素皮试的现状 & 国内皮试存在的问题; 认为青霉素皮试是目前预测青霉素 I 型过敏反应最快捷、敏感、经济的方法, 头孢菌素类、碳青霉烯类、单环类从科学性、规范性、经济性等方面综合考虑, 目前的循证依据并不支持进行皮试; β -内酰胺类抗生素在国内至今还未形成统一的皮试规范, 包括皮试标准试剂、操作方法和皮试液浓度、剂量以及皮试结果的判定标准, 临床在皮试操作和皮试结果的正确解读方面存在困惑, 建议国家政府层面加强统一规范, 重视 β -内酰胺类抗生素过敏反应的救治措施, 防止和减少药物不良反应, 避免药品浪费和大量人力物力消耗以及废弃物造成的环境污染, 更好地促进 β -内酰胺类抗生素的合理应用。

[关键词] β -内酰胺类抗生素; 药物过敏反应; 现状; 管理规定; 皮试规范; 迫切性

[中图分类号] R95

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)11-0025-06

Urgency of Regulations for Skin Test by Government Based on Domestic and International Current Status of β -Lactam Antibiotics

Cheng Qing¹, Wang Xiaochuan¹, Zhang Haixia², Zhao Xin², Wang Xiaoling¹ (1. National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China; 2. Hunan Children's Hospital, Hunan Changsha 410007, China)

[Abstract] β -lactam antibiotics are the most commonly used drugs in pediatrics, and anaphylaxis is one of the most common adverse drug reactions to these drugs, death can occur in severe cases due to anaphylactic shock. There has been controversy over whether β -lactam antibiotics should be tested for skin allergy (referred to as skin test) before application. According to the investigation of the β -lactam antibiotics skin test conducted in 55 hospitals from China, combined with the domestic and international literature, the mechanism and causes of anaphylaxis to β -lactam antibiotics, the value and significance of β -lactam antibiotics skin test, current status of β -lactam antibiotics skin test at home and abroad and existing problems in domestic skin test were analyzed. It is believed that penicillin skin test was the most rapid, sensitive and economical method for predicting penicillin type I anaphylaxis; cephalosporins, carbapenems and monocyclics were considered comprehensively from scientific, normative and economic aspects, and the current

作者简介:程青(1986.01-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: qingqing0204@163.com。

通讯作者:王晓玲(1965.06-),女,硕士,主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail: eyjdb6380@163.com。

evidence basis did not support the skin test. Up to now, there has not been a unified skin test specification for β -lactam antibiotics in China, including standard reagent for skin test, methods of operation, concentration and dosage of skin test solution and criteria of skin test results. There was confusion in the correct interpretation of methods of operation and results of skin test in clinic. It is recommended that the national government should strengthen the unified norms, pay more attention to the treatment measures for anaphylaxis of β -lactam antibiotics, prevent and reduce adverse drug reactions, avoid drug waste and a large amount of human and material consumption and environmental pollution induced by waste, so as to better promote rational use of β -lactam antibiotics.

[**Keywords**] β -lactam antibiotics; drug anaphylaxis; status; management provisions; regulations for skin test; urgency

β -内酰胺类抗生素是儿科使用率最高的一类药物,根据 2017 年《国家药品不良反应监测年度报告》显示,无论是成人还是儿童,此类药物在化学药品中不良反应发生率最高,其中过敏是最常见的不良反应,严重者可发生过敏性休克甚至导致死亡。然而,关于 β -内酰胺类抗生素在使用前是否进行皮肤过敏试验(简称皮试)一直存有争议,目前国内在临床操作中仍缺乏统一的标准和规范,存在一定的用药风险。根据国家卫健委 2018 年 9 号文通知,要求各级医疗机构高度重视儿童抗生素的临床合理应用管理,解决当前儿童使用抗生素面临的突出问题。笔者组织国内 55 家医院(34 家妇女儿童专科医院,21 家综合医院)开展了 β -内酰胺类抗生素皮试现状调查。在此基础上,结合国内外的相关文献,并参考我国对此相关管理规定,对 β -内酰胺类抗生素皮试提出建议,以期为国家卫生行政部门制定统一的皮试标准和规范提供参考。

1 药物过敏反应的机制与原因

1.1 药物过敏的免疫机制

药物过敏是指由免疫介导的药物超敏反应,即变态反应。常用的变态反应 Gell-Coombs 分类方法将其分为 4 型^[1]:IgE 介导的速发型(I 型)、IgG 介导的细胞毒型(II 型)、IgG 和药物抗原介导的循环免疫复合物型(III 型)、T 细胞介导的迟发型(IV 型)。药物引起的 I 型和 IV 型反应远比 II 型和 III 型反应常见。

引起药物过敏反应的因素多样,但均为特定药物诱发了特定宿主机体的免疫应答。小部分患者一暴露于某种药物就会形成药物特异性抗体 IgE,当再次遇到该药物(抗原)时,该药或其代谢产物可能与这些 IgE 分子结合,导致这些受体交联及细胞激活,产生一系列过敏症状。药物皮试即是变应原与 IgE 在皮内进行的一种反应,是临床最常用的特异性检查,仅对 IgE 介导的 I 型变态反应有预测价值,对非 IgE 介导的迟发型反应、非免疫机制介导的过敏反应均没有预测价值^[2,3]。

1.2 药物过敏的原因

1.2.1 患者个体差异 过敏反应的发生与遗传因素、患者疾病状况密切相关,还与机体的致敏状态、患者年龄、性别以及合并用药等诸多因素有关。

1.2.2 药品质量影响 药物在生产发酵过程中可能混入各类蛋白、多肽、多糖等外源性杂质,在贮藏或不当用药过程中药物降解、聚合可形成内源性高分子杂质^[4],外源性和内源性杂质均可引起药物过敏反应。随着现代制药技术的不断改进和提高,抗生素产品中外源性杂

质日趋减少,内源性的抗生素高分子杂质成为药物过敏反应控制的重点。因此,不同品种、不同规格、不同生产厂家、不同批号的药物致敏性也不可能完全相同。

1.2.3 药品理化特性 β -内酰胺类抗生素的共同侧链结构是发生交叉过敏反应的重要原因^[5]。不同结构类型药物在机体内与蛋白结合形成半抗原时会产生不同的抗原决定簇^[6-7],同类型结构的药物之间交叉过敏反应发生率往往高于不同类型药物间的交叉过敏反应,因此, β -内酰胺类抗生素之间可能存在完全交叉过敏反应,也可能存在部分交叉、甚至无交叉过敏反应^[8]。

2 β -内酰胺类引起过敏的机制

2.1 青霉素类过敏反应机制

了解青霉素类过敏反应机制,有助于临床对青霉素类皮试结果的正确解读,尤其为有青霉素过敏史患者恰当合理地选择使用本类药物提供理论依据。青霉素类的基本结构由 β -内酰胺环、四氢噻唑环、酰基侧链构成。青霉素类的抗原决定簇包括主要和次要抗原决定簇,还有侧链以及由 β -内酰胺环与侧链结合而成的抗原决定簇。青霉素类引起过敏反应的主要抗原决定簇是青霉噻唑,也是该类物质引起过敏反应的共同抗原决定簇,约占 β -内酰胺环水解产物的 95%,与 IgE 抗体亲和力较弱,约 80% 荨麻疹等表现的过敏反应与其相关。次要抗原决定簇包含青霉噻唑聚合物、青霉吡唑、青霉烯酸盐等多种成分,仅占水解产物的 5%,与 IgE 抗体亲和力较强,90%~95% 过敏性休克等速发型过敏反应与其相关。因此,理想的青霉素皮试液应包括:代表主要抗原决定簇的青霉噻唑-多赖氨酸(PPL);代表次要抗原决定簇的青霉素 G、青霉噻唑盐和青霉吡唑酸盐。我国目前并无 PPL、青霉噻唑盐和青霉吡唑酸盐的商业供应^[9-11]。

2.2 头孢菌素类及其他 β -内酰胺类药物过敏反应机制

头孢菌素类是活性母核 7-氨基头孢烷酸(7-ACA)经加上各种侧链结构而制成的一系列半合成抗生素。氧头孢烯类、头霉素类与头孢菌素类有相似的母核结构。碳青霉烯类则将青霉素类四氢噻唑环中的硫替换成碳,单环类药物并无 α 环。头孢菌素类的 β -内酰胺环比青霉素的稳定,不易开环,而 R2 侧链与蛋白结合时作为一个离去基团,不会产生 IgE 结合所需的抗原决定簇^[12],引起过敏反应的主要抗原决定簇是 R1 侧链,但由于侧链结构存在一定差异,故头孢菌素类缺乏共同的抗原决定簇。有研究报道,对侧链含四唑基头孢菌素过敏的病人,采用相同侧链结构头孢菌素皮试的阳性率为 78%,采用不同侧链头孢菌素皮试的阳性率为 7%^[12-13]。

单环类药物极少产生易被 IgE 识别的抗原决定簇。

2.3 交叉过敏反应

若青霉素成为重要抗原决定簇,表现为青霉素类之间的完全交叉过敏反应;若青霉素类的侧链成为重要抗原决定簇,表现为青霉素类药物之间的部分交叉反应或无交叉反应。头孢菌素 C7(R1)侧链是交叉过敏的结构基础,和青霉素 C6 位侧链结构越相似,交叉过敏反应率越高。新近研究显示两类药物的交叉反应率低于 2.5%^[14]。与青霉素类交叉过敏多见于第一代、第二代头孢菌素,第三代、第四代头孢菌素因 β -内酰胺环稳定,交叉过敏更少^[15]。

一项前瞻性研究^[16]显示,211 例有青霉素过敏史且皮试阳性的患者接受碳青霉烯类皮试,无 1 例患者结果呈阳性。另研究结果显示,碳青霉烯类与青霉素交叉过敏反应发生率:亚胺培南/西司他丁钠为 0.8%~25.0%,美罗培南为 0.0%~0.9%^[17]。多项研究报道 99% 的青霉素皮试阳性患者对碳青霉烯耐受^[18-19]。

除有报道头孢他啶与氨曲南有相同侧链,但其交叉过敏反应发生率远低于结构所预测的之外^[20],目前还没有证据证实氨曲南与其他 β -内酰胺类抗生素之间会发生交叉过敏反应^[20-21]。

另外,临床上发生的过敏反应与药品的质量也有相关性。20 世纪 80 年代前,头孢菌素类药物中掺杂有青霉素和其他结构相似的杂质,后来随着生产工艺技术的改进,制剂质量的提高,交叉过敏反应率由原来的 10%~20% 下降至 1%~4%^[22]。这从机制角度说明了不能用青霉素或某种头孢菌素作为替代头孢菌素类皮试药品的根本原因。

3 皮试的意义

3.1 青霉素皮试是目前预测青霉素 I 型过敏反应最快捷、敏感、经济的方法

青霉素类的主要、次要抗原决定簇结构均明确,皮试液的浓度与皮试适应证及方法也有明确规范;青霉素皮试阳性预测过敏性休克等速发型过敏反应的阳性预测值为 70%,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。但有 80%~90% 的青霉素过敏史患者,再次皮试可为阴性,因机体内的 IgE 可逐渐消失,虽敏感但并非特异^[10]。无论对于成人还是儿童,科学规范的青霉素皮试可排除部分青霉素皮试的假阳性,增加患者使用青霉素类抗生素的机会,减少更加广谱、昂贵和更多有潜在风险的其他药物的不合理使用。

3.2 头孢菌素皮试价值不如青霉素皮试

头孢菌素类药物侧链结构具有多样性,在体内的代谢产物尚在研究阶段,因而无法明确该类药引起过敏的抗原决定簇,无法准确预测过敏性休克的发生情况,因此皮试的预测价值不大。目前缺乏商业化的皮试标准试剂及皮试方法,与过敏相关的结构关系也尚未明确统

一,盲目使用青霉素皮试代替头孢菌素皮试的灵敏度低、特异度差。

3.3 碳青霉烯类和单环类目前没有证据证实其皮试的意义

青霉素类与碳青霉烯类、氨曲南之间临床交叉过敏反应发生率非常低,青霉素皮试阳性对碳青霉烯类、氨曲南是否过敏无指导价值,结合前面提到的皮试只能预测 I 型过敏反应,并且实际操作中存在皮试液浓度和方法的不规范,而假阳性、假阴性等诸多问题导致预测的意义无法保证。

3.4 药物皮试的结果存在假阳性和假阴性

3.4.1 引起皮试假阳性的原因 皮试液本身的原因(如药物浓度太高)、操作者的原因(如手法较重、注射量较大、注入气泡等)都可能引起皮试假阳性。不了解患者药物暴露史、患者本身是特异性体质(如皮肤划痕症)、体内可能存在交叉反应性的复合物等都可能引发致敏作用的发生。这就需要在皮试的时候进行生理盐水对照试验以排除假阳性。

3.4.2 引起皮试假阴性的原因 皮试液的抗原性低或失效、患者皮肤反应性差(如幼儿、老年人)、试验前使用过抗组胺或激素药物等,皮试会暂时呈现假阴性结果。这就需要在皮试的时候进行组胺对照试验以排除假阴性。

因此,在排除假阳性、假阴性的前提下,皮试结果才有预测意义。需要注意的是临床实际操作中,皮试阳性不应记录为“某药过敏”,而应记录为“某药皮试阳性”,不准确的皮试结果判定可能使众多患者失去了使用这类药物的机会。其实皮试预测不了 β -内酰胺类抗生素引起过敏的所有可能性,不能作为规避医疗问题及纠纷风险的唯一方法。

4 国内 β -内酰胺类抗生素皮试的现状存在的问题

4.1 国内医院对 β -内酰胺类药物的皮试要求不尽相同

对于青霉素皮试,应当参照《中华人民共和国药典临床用药须知》和《青霉素皮肤试验专家共识》的标准进行皮试液配制、皮试操作以及结果判定。由于青霉素类药物化学结构与引起过敏的抗原决定簇相对明确,因此应用青霉素皮试结果对青霉素过敏的诊断具有重要意义。但也存在一定局限性,国内仍缺乏青霉素类侧链结构与交叉过敏反应发生率的循证研究数据,有待进一步规范明确。

有调查结果^[23]显示,国内 32 家医院中对所有头孢菌素类抗生素都进行皮试的占 56.2%,仅对青霉素过敏者进行皮试的占 40.4%;在医院不同病区中,头孢菌素类药物以原药作为皮试液来源的占 69.7%,以青霉素作为皮试液来源的占 12.0%,皮试液浓度及用量均不统一。2018 年 8 月我们对国内 55 家医院的 β -内酰胺类抗生素皮试情况进行调查,结果显示目前国内各医疗单位皮试现状仍然堪忧。(1)皮试药品种类:即使药典和药品说明书并没有规定需要做头孢菌素类皮试,但是多达

93% 的医院仍进行该类药物的皮试,还有少数医院对碳青霉烯类、单环类及口服头孢菌素使用前进行皮试。(2)医院管理规定:有 26 家医院制定了 β -内酰胺类抗生素药品皮试文件的规定,28 家医院无相应规定,1 家医院仅对青霉素类及青霉素加酶抑制剂复合制剂皮试有规定。(3)皮试液:有使用商业青霉素皮试剂、自行配制的,还有少数使用头孢唑林或头孢曲松作为头孢菌素类的皮试药品。(4)皮试余液的处理:大多数医院直接丢弃,少数医院把剩余药液继续给病人使用,甚至供多人皮试使用。(5)费用与资源:皮试药品丢弃增加的医疗废弃物比例估计 $>5\%$ 。平均每家医院每年进行 8 万多次皮试,然而过敏反应发生率并没有减少,严重过敏性休克的发生率并未降低。

4.2 药品说明书对皮试的要求不统一

有研究^[24]显示,某医院供应的 45 种 β -内酰胺类抗生素中,16 种说明书中明确规定“使用前应进行皮试”,占比 35.56%,其中包括 12 种青霉素类药物和 4 种头孢菌素类药物,分别占比 26.67% 和 8.89%。更令人困惑的是,同一通用名不同厂家药品的说明书对皮试的要求也不相同,以头孢曲松为例,共收集到 100 个国产厂家的说明书(部分厂家说明书通过丁香园、寻医问药网等网址获得,完整性和准确性较难考证),在 100 个厂家的说明书中,要求给药前进行皮试的有 15 个,其余均无皮试要求,要求皮试的厂家均未提供皮试方法。

5 国内外 β -内酰胺类抗生素皮试的管理规定

5.1 国内对青霉素皮试的管理规定

《中华人民共和国药典临床用药须知》(2010 版)、《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 版)和《中国国家处方集(化学药品与生物制品卷·儿童卷)》(2010 年版)明确规定:无论采用何种给药途径,患者在使用青霉素类抗生素前均需做青霉素皮肤试验。国家卫计委 2017 年发布的《青霉素皮肤试验专家共识》也指出:无论成人、儿童,无论口服、静脉滴注或肌肉注射等不同给药途径,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。其中《中华人民共和国药典临床用药须知》(2010 版)推荐青霉素皮试使用青霉素钠盐或钾盐配制含 500 U/mL 青霉素的皮试液。

5.2 国内对头孢菌素皮试的管理规定

近年来各省相继制定了头孢菌素类皮试规范建议。北京药学会于 2008 年发布的《头孢类抗菌药物皮试高端论坛专家共识》指出:如果药品说明书明文规定使用前需做皮试则必须做;如果药品说明书上未明确规定,则需根据患者情况综合考虑是否进行皮试;如果进行头孢菌素类抗生素的皮试,不能用青霉素皮试液代替,也不能用某一种头孢菌素配制成皮试液做所有头孢类抗生素的皮试,必须使用原药配制皮试液。《中华人民共和国药典临床用药须知》(2010 版)和《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 版)要求用药前必须详细询问患者

既往有无对头孢菌素类、青霉素类或其他药物的过敏史,但并未要求应用头孢菌素类抗生素使用前进行皮试。《中国国家处方集(化学药品与生物制品卷·儿童卷)》(2010 年版)建议是否进行皮试应参照药品说明书和官方的药物治疗指南决定。2018 年新发布的《浙江省头孢菌素类抗生素皮肤过敏试验指导意见》明确建议使用头孢菌素类抗生素一般情况下无须进行皮试,除药品说明书明确要求皮试、既往有明确 β -内酰胺类抗生素速发型过敏反应史、既往有头孢菌素过敏史的患者临床需要者使用前应用拟用药品皮试,与《头孢类抗菌药物皮试高端论坛专家共识》均建议使用原药配制皮试液浓度为 300 ~ 500 $\mu\text{g/mL}$ 。

因此, β -内酰胺类抗生素在国内至今还未形成统一的皮试规范,包括皮试标准试剂、操作方法和皮试液浓度、剂量以及皮试结果的判定标准,这就给临床操作和对皮试结果的正确解读造成一定困扰,不能有效促进临床安全合理使用 β -内酰胺类抗生素。

5.3 国外对 β -内酰胺类抗生素皮试的管理规定

在美国无论抗生素的种类如何,药品说明书中也无皮内试验相关记载。美国过敏、哮喘与免疫学会等机构出台的“过敏反应诊断与管理的施行准则”强调了注重病史与过敏反应的预防,青霉素使用代表主要决定簇的 PPL 和次要决定簇的青霉素 G 钾进行皮试,除青霉素外的抗生素在无标准皮试液的情况下,皮试结果的临床相关性可能不确定,因此无需常规进行抗生素的皮试。部分医疗中心出于谨慎,会在免疫专家的指导下对既往有过敏性休克史的患者进行皮试^[25-26]。

大部分欧洲国家对头孢菌素类抗生素不再进行皮试。英国变态反应与临床免疫学会(BSACI)2015 年发布的指南指出,没有青霉素过敏史的患者用药前无需皮试;有青霉素过敏史且青霉素皮试阳性者,在应用头孢菌素类药物前应使用与青霉素不同侧链的头孢菌素进行皮试。在欧洲已经使用商业化的青霉素皮试制剂,要求其包含有 PPL(主要决定簇)和 MD(只含有 benzylpenicilloate,次要决定簇),必要的时候使用青霉素 G 皮试。其余 β -内酰胺类抗生素皮试的预测价值尚未明确。

日本厚生省医药食品局早在 2004 年 9 月宣布:取消了对使用抗生素(包括头孢菌素)前进行皮试的推荐内容,增加了详细询问病史、早期发现过敏反应、如出现过敏反应立即采取措施的注意事项^[27-28]。

6 政府层面出台 β -内酰胺类抗生素皮试规范的迫切性

6.1 头孢菌素类、碳青霉烯类、单环类药物从科学性、规范性、经济性等方面综合考虑,目前的循证依据并不支持进行皮试

头孢菌素类由于侧链的多样性往往无法准确预测出患者过敏的真实情况,头孢菌素类抗生素皮试预防过敏的方法既不科学,也浪费医疗资源。碳青霉烯类、氨基糖苷类即使不皮试,过敏反应发生率也不会明显升高。故建议国家相关部门对 β -内酰胺类抗生素说明书进行

统一和规范,使药品说明书真正发挥指导临床安全合理用药的作用。

6.2 进行 β -内酰胺类药物结构与皮试相关结果的循证医学研究

由于皮试不能有效测试过敏反应,国内目前使用的青霉素皮试剂也不能代表青霉素类的主要、次要抗原决定簇,导致相对于真正过敏者,更多的患者得到的是假阳性结果,因而失去适合治疗的机会。故建议国家相关部门加快 β -内酰胺类药物结构与皮试相关结果的循证医学研究,以补充国人对 β -内酰胺类药物(尤其是青霉素类)侧链结构过敏发生率的认识,加强相关专用皮试制剂的研制并商业化,规范皮试适应证与方法,统一皮试标准,做到安全与效率兼顾,进一步保证皮试准确性。

6.3 改进抗生素的使用结构,避免模式化升级使用抗生素

如果仅根据皮试结果来判断能否应用该类药物,将使很多患者,尤其儿童失去应用安全性较好、价格低廉的 β -内酰胺类药物进行治疗的机会。故建议国家相关部门规范皮试,加强各级医疗机构对皮试操作人员的培训,合理选择拟用药物,进行皮试结果的可靠判定,能够增加儿科患者应用 β -内酰胺类抗生素进行治疗的机会。

6.4 皮试液的处理增加医疗费用,造成人力物力的浪费

皮试液的配置可能会增加原液的消耗,且目前国内不同品种、不同规格、不同生产批次、不同生产厂家的药品质量不同,药物致敏性不同,均可能需要重新进行皮试。故建议国家相关部门加强督促监管生产企业改进生产工艺,控制产品中高分子杂质的含量,最大化降低药物质量对过敏的影响。

6.5 皮试的过程存在一定触发过敏的风险

除法规规定哪些 β -内酰胺类抗生素使用前需做皮试外,呼吁临床更要重视用药前询问病史、及早发现过敏反应,预防药物过敏更需要采取综合措施,特别是对无法预测的过敏性休克发生时的救治。故建议国家相关部门制定临床预防 β -内酰胺类抗菌药物过敏的规范流程,发现过敏反应立即采取有效救治措施比皮试更重要。

7 小结

β -内酰胺类抗生素在目前药品质量、高分子聚合物以及降解产物在生产、储存、使用环境还难以全面控制的情况下,结合药物过敏反应与 β -内酰胺类抗生素药物免疫化学特点的原理分析,参照《中华人民共和国药典临床用药须知》《青霉素皮肤试验专家共识》的标准,科学规范的青霉素皮试对预测青霉素 I 型过敏反应的发生有一定指导意义;头孢菌素类与碳青霉烯类、单环 β -内酰胺类从科学性、规范性、经济性等方面综合考虑,目前的循证学依据显示皮试并不能准确预测是否发生变态反应。为加强安全合理使用抗生素,建议临床在使用 β -内酰胺类抗生素前应先详细询问患者的过敏史及严重程度,注意区分药品过敏还是皮试阳性,正确解读

皮试意义,尤其是对儿童等特殊人群提供新的临床诊治思路,用药过程中还要注意严密观察,做好过敏发生的救治措施;呼吁国家卫生行政部门就 β -内酰胺类抗生素是否做皮试及具体方法加快出台相应具有法律性的规范建议,指导药品生产企业统一修改说明书,避免临床皮试乱象,减少人力物力资源浪费,减少环境污染,回归科学,助力抗生素的合理使用。

参考文献:

- [1] RAJAN T V. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation [J]. Trends in immunology, 2003, 24(7): 376-379.
- [2] DEMOL Y P, ADKINSON N F, BROCKOW K, et al. International Consensus on drug allergy [J]. Allergy, 2014, 69(4): 420-437.
- [3] HEITMAN J. Mandell, douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases [J]. Lancet infectious diseases, 2010, 10(5): 303-304.
- [4] 尹燕杰, 顾觉奋. β -内酰胺类抗生素中特殊杂质的分析研究进展[J]. 药学与临床研究, 2003, 11(4): 8-11.
- [5] SOLENSKY R, KHAN D A, BEMSTEIN I L, et al. Drug allergy: an updated practice parameter [J]. Ann allergy asthma immunol, 2010, 105(4): 259-273.
- [6] TORRES M J, BLANCA M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity [J]. Med Clin North Am, 2010, 94(4): 805-820.
- [7] CHANG C, MAHMOOD M M, TEUBER S S, et al. Overview of penicillin allergy [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2012, 43(1/2): 84-97.
- [8] 马小军. 从皮试误区浅谈头孢菌素类抗生素的规范化应用[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(6): 433-434.
- [9] 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.
- [10] 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. 青霉素皮肤试验专家共识[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(40): 3143-3146.
- [11] MONTAÑEZ M I, ARIZA A, MAYORGA C, et al. Cross-reactivity in betalactam allergy: alternative treatments [J]. Current treatment options in allergy, 2015, 2(2): 141-154.
- [12] JR P T, ZACHARISEN M C. A survey of antibiotic prescribing and knowledge of penicillin allergy [J]. Annals of allergy asthma & immunology, 2002, 88(1): 24-29.
- [13] UNO K, YAMASAKU F. Structural correlations with cross-reactivity of β -lactam antibiotics in delayed type hypersensitivity Cross-allergenicity in hypersensitivity to cepheims with a tetrazolyl group in the C-3 side chain [J]. J Antimicrob Chemother, 1989, 24(2): 251-264.
- [14] 段秋侠, 王荣珍, 邹先彪. 2015 美国 CDC 梅毒指南中青霉素过敏史患者处置解读[J]. 实用皮肤病学杂志, 2016, 9(3): 189-191.
- [15] 赵志刚. 头孢类抗菌药物皮肤过敏试验高端论坛专家共识[J]. 临床药物治疗杂志, 2008, 6(4): 1-2.
- [16] GAETA F, VALLUZZI R L, ALONZI C, et al. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins [J]. Journal of allergy & clinical

- immunology, 2015, 135(4): 972-976.
- [17] 马丽萍, 陈灿, 张蕾, 等. 美罗培南与哌拉西林他唑巴坦交叉过敏反应一例并文献分析[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(1): 81-84.
- [18] GAETA F, VALLUZZI R L, ALONZI C, et al. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins [J]. Journal of allergy & clinical immunology, 2015, 135(4): 972-976.
- [19] BSACI. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams [J]. Clin Exp Allergy, 2015, 45(2): 300-327.
- [20] 李平, 卜书红, 周佳, 等. β -内酰胺类抗菌药物临床交叉过敏反应的发生机制及美国相关处理流程介绍[J]. 中国药房, 2017, 28(26): 3711-3715.
- [21] 果家林, 张娜娜, 龚媛媛, 等. 抗菌药物致过敏反应的免疫学机制研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015(1): 140-143.
- [22] ATANASKOVIĆ MARKOVIĆ M, VELICKOVIĆ T C, GAVROVIĆ JANKULOVIĆ M, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children [J]. Pediatric allergy & immunology, 2010, 16(4): 341-347.
- [23] 司延斌, 赵志刚. 对全国部分地区医疗机构头孢类抗菌药物皮肤过敏试验的调查与分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(2): 161-162.
- [24] 王东晓, 朱曼, 王欣荣, 等. 基于药品说明书解析 β -内酰胺类抗生素皮肤过敏试验[C]. 2011 年中国药学会暨第 11 届中国药师周论文集, 2011.
- [25] BERNSTEIN I L, LI J T, BERNSTEIN D I, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter [J]. Annals of allergy asthma & immunology, 2008, 100(3): S1-S148.
- [26] JONES B M, BLAND C M. Penicillin skin testing as an antimicrobial stewardship initiative [J]. American journal of health-system pharmacy, 2017, 74(4): 232.
- [27] 郑波. 客观对待头孢菌素类抗生素的皮试[J]. 中华内科学杂志, 2014, 53(6): 435-436.
- [28] 齊藤厚, 砂川慶介, 炭山嘉伸, 等. 日本化学疗法学会临床试验委员会皮试研究专项组报告书[J]. 日本化学疗法学会杂志, 2003, 51: 497-506.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-09-30 修回日期:2018-10-09)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.11.010

· 论著 ·

β -内酰胺类抗菌药物皮试的国内现状调查

赵昕¹, 张海霞¹, 程青², 王小川², 肖娟¹, 王晓玲² (1. 湖南省儿童医院, 湖南长沙 410007; 2. 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

[摘要] 目的: 了解国内医院 β -内酰胺类抗菌药物的皮试现状, 为推进该类药物皮试规范管理提供参考。方法: 采用问卷调查和访谈相结合的方式, 对国内 34 家妇女儿童专科医院及 21 家综合性医院的医护人员、药师和药学部门负责人进行调查, 并对数据进行统计和分析。结果: 共发放调查问卷 55 份, 回收有效问卷 55 份, 有效回收率为 100%; 对 10 家医院的问卷填报人访谈完成良好。各家医院 β -内酰胺类抗菌药物皮试比例为 19%~100%, 平均 75%。所有医院均对青霉素类注射剂进行皮试。8 家医院对口服青霉素类药品未进行皮试。54 家医院(剔除仅有 1 种抗菌药物品种的 1 家医院)中, 进行头孢菌素类注射液皮试的医院有 50 家, 比例为 93%。4 家医院对口服头孢菌素类进行皮试, 10 家医院对碳青霉烯类进行皮试, 3 家医院对单环 β -内酰胺类进行皮试。皮试液种类、皮试液剂量及浓度不一。皮试方法均为皮内注射。26 家医院有 β -内酰胺类抗菌药物皮试文件统一规定, 28 家医院无相应规定, 1 家医院仅对青霉素类皮试有规定。11 家医院提供了可查询的近 3 年 β -内酰胺类抗菌药物皮试次数共 2 727 714 例次, 平均每家医院每年 82 658 例次。23 家医院提供了近 3 年 β -内酰胺类抗菌药物输液反应例次共 6 187 例次, 每家医院平均每年约 90 例次。6 家医院提供了按药品化学结构分类统计的数据, 总计头孢菌素类皮试次数超过了 108 万例次, 达到了青霉素类皮试次数的 2 倍多, 头孢菌素类皮试消耗大量的人力物力并造成环境污染。结论: 目前国内 β -内酰胺类抗菌药物皮试执行情况差异较大, 尤其是有争议的头孢菌素类药物皮试, 有待进行统一规范, 以促进抗菌药物合理使用和结构合理化。

[关键词] β -内酰胺类抗菌药物; 皮试; 现状调查

[中图分类号] R95

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)11-0030-05

Investigation on Skin Test for β -lactam Antibiotics in China

Zhao Xin¹, Zhang Haixia¹, Cheng Qing², Wang Xiaochuan², Xiao Juan¹, Wang Xiaoling² (1. Hunan Children's Hospital, Hunan Changsha 410007, China; 2. Children's National Medical Center, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China)

作者简介: 赵昕(1979.10-), 男, 硕士, 副主任药师, 主要从事遗传药理学、儿童个体化用药研究, E-mail: 8439471@qq.com。

张海霞(1982.04-), 女, 硕士, 副主任药师, 主要从事儿科临床药学工作, E-mail: hxzhang218@163.com。

赵昕和张海霞为共同第一作者。