

# 《β 内酰胺类抗菌药物皮肤试验指导原则 (2021 年版)》要点解读<sup>\*</sup>

曲俊彦 刘焱斌 吕晓菊

(四川大学华西医院感染性疾病中心, 四川 成都 610041)

**【摘要】** β-内酰胺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。该类药物的规范皮试问题一直备受临床关注与不断讨论,对于皮肤试验的临床意义、适应症、皮试方法和结果解读仍存在较多分歧。现通过对 2021 年国家卫生健康委颁布的《β 内酰胺类抗菌药物皮肤试验指导原则》要点并结合相关进展进行解读,以便让更多医务工作者关注并加强对相关知识的学习,规范 β 内酰胺类抗菌药物皮试临床实践,以保障患者安全,促进抗菌药物的合理应用。

**【关键词】** β 内酰胺类抗菌药物;皮肤试验;指导原则

**【中图分类号】** R978.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 01. 002

## Interpretation of guidelines on skin testing of β lactam antibiotics (2021 edition)

QU Junyan, LIU Yanbin, LYU Xiaoju

(Center of Infectious Disease, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**【Abstract】** Beta-lactams are the most widely used class of antibiotics with important clinical value. The standardization of skin test for these drugs has been the focus of clinical attention and discussion. There are still many differences on the clinical significance, indications, skin test methods and interpretation of the results of skin test. This paper interpreted the guidelines for skin testing of β lactam antibiotics issued by the NHC in 2021 and relevant progress, in order to allow more medical workers pay attention to and study relevant knowledge, standardize the clinical practice of skin test of β lactam antibiotics, ensure patient safety, and promote rational application of antibacterial drugs.

**【Key words】** β lactam antibiotics; Skin test; Guideline

β 内酰胺类因其良好的抗菌活性和低毒性,成为临床使用最多的一类抗菌药物。随着 β 内酰胺类药物使用量的增加,其不良反应发生率也有所增加。由于

医务人员对该类药物诱发过敏反应存在担忧,青霉素类和头孢菌素类用药前皮肤试验在国内被广泛应用。尽管我国《抗菌药物临床应用指导原则(2015 版)》<sup>[1]</sup>并未要求头孢菌素类药物使用前做皮试,国内也曾发布有关头孢菌素类抗菌药物皮肤过敏试验的专家共识<sup>[2-3]</sup>,但国内不同地区与医疗机构 β-内酰胺类抗菌药物皮试执行情况差异仍较大<sup>[4]</sup>。国家卫生健康委组织抗菌药物临床应用与细菌耐药评价专家委员会制定了《β 内酰胺类抗菌药物皮肤试验指导原则(2021 年版)》<sup>[5]</sup>,旨在进一步规范 β 内酰胺类抗菌药物皮肤试验的方法和结果判读,促进抗菌药物合理应用。现对《β 内酰胺类抗菌药物皮试试验指导原则(2021 年版)》的要点解读如下。

### 1 皮肤试验及其诊断预测价值

β 内酰胺类抗菌药物皮试的主要目的是预测由 IgE 所介导 I 型(速发型)过敏反应发生的可能性,降低患者发生过敏性休克等严重过敏反应风险,无法预

**基金项目:**四川省科技厅重点研发项目(2021YFS70)

**执行编委简介:**曲俊彦,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师;加拿大英属哥伦比亚大学访问学者;长期从事感染性疾病医教研工作,特别在疑难细菌真菌感染诊治、不明原因发热等方面具有丰富的临床经验;目前任四川省卫健委学术技术带头人后备人选;中国医院协会抗菌药物合理应用工作委员会委员、四川省医学会感染与耐药防治专委会委员;担任《中华传染病杂志》《国外医药抗生素分册》等杂志通信编委,《中国抗生素杂志》《西部医学》等杂志审稿专家;UpToDate 临床顾问翻译专家;近年主持国家自然科学基金、四川省科技厅等多项省部级以上课题,以第一作者或通信作者发表 40 余篇论文,其中半数 SCI 论文。

**通信作者:**吕晓菊, E-mail:lvxj3369@163.com

**引用本文:**曲俊彦,刘焱斌,吕晓菊.《β 内酰胺类抗菌药物皮肤试验指导原则(2021 年版)》要点解读[J].西部医学,2022,34(1):5-8. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 01. 002

测Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型过敏反应。青霉素皮试是目前预测青霉素速发型过敏反应最快速、灵敏、有效的检测方法,青霉素皮试剂需包含青霉素主要抗原决定簇、次要抗原决定簇、青霉素 G 以及半合成青霉素,并做阴性对照(生理盐水)及阳性对照(组胺)。常规青霉素皮试方法预测每 1 例青霉素严重过敏反应成本高,且通过完整、规范的皮试诊断方法,青霉素皮试的阳性预测值仍只有 50%,阴性预测值为 70%~97%。也有研究指出,青霉素所致速发型严重过敏反应发生概率为十万分之 4.0 到十万分之 15(0.004%~0.015%),使用常规青霉素皮试方法预测所有拟使用青霉素者发生严重过敏反应风险的成本较高。因此,中国台湾地区青霉素皮试指南建议仅对曾有青霉素过敏主诉的患者方需要进行皮试<sup>[6]</sup>。

由于头孢菌素在体内的代谢产物尚不明确,也无商业化皮试剂,皮试阳性对严重过敏反应的预测值和灵敏度低,极容易出现假阳性结果,因此头孢菌素皮试的价值远低于青霉素皮试。韩国一项纳入 1421 例准备使用头孢菌素的患者进行头孢菌素皮试,结果表明其灵敏度和阳性预测值均为 0,认为头孢菌素皮试对速发型过敏反应无预测价值<sup>[7]</sup>。另外,头孢菌素类药物所致过敏性休克罕见,约为百万分之 1.0 到千分之 1.0(0.0001%~0.1%),全身性非严重一般过敏反应的发生率为万分之 7 到百分之 2.8(0.07%~2.8%)<sup>[8-9]</sup>,和临床使用其他药物(如莫西沙星、静脉用异甘草酸镁等)所致严重过敏反应发生率相近,所以无需对头孢菌素类药物使用前常规进行皮试。

由于第一代头孢菌素类药物与青霉素有相似的 R 簇侧链,故有交叉过敏风险,而第三四代头孢菌素类没有与青霉素 G 类似的 R 簇侧链,故与青霉素的交叉过敏风险极低<sup>[10]</sup>。对于确诊青霉素过敏的患者,若患者同意,可选用与致敏青霉素侧链不同的头孢菌素进行交叉过敏检测,以筛选患者可使用耐受的头孢菌素<sup>[11]</sup>。

世界过敏学会青霉素及头孢菌素过敏试验工作组指出,在 β 内酰胺类药物用药前进行皮试的国家,皮试假阳性率非常高,这种未证实的 β 内酰胺类药物过敏史(仅诉皮试阳性)被记录后将是重大公共卫生风险,因为此类患者可能不再能接受青霉素和头孢菌素类药物,用其它替代的抗菌药物治疗可能导致较差的临床治疗结局,同时增加细菌耐药、药物不良反应发生风险,延长住院时间,增加医疗费用<sup>[12]</sup>。

目前我国指导原则建议对于青霉素皮试需通过完整、规范的皮试诊断方法预测青霉素速发型变态反应,头孢菌素类一般不建议进行用前皮试,对于既往

有明确的青霉素过敏史或头孢菌素严重过敏史患者、药品说明书规定需进行皮试的患者需要进行皮试。皮试前应询问近期用药史,并在病情允许时停用可能干扰皮试结果的药物。若头孢菌素药品说明书要求作皮试,建议该品种不进入医院抗菌药物目录。

## 2 皮试结果的判读与注意事项

规范的青霉素皮试阳性有临床意义,但由于青霉素皮试液抗原成分不完整、配制方法的缺陷、皮试液的浓度、注射剂量的不同、存放时间、消毒剂的选择及人员操作等因素都会影响青霉素皮试的结果,导致青霉素皮试假阳性率日趋增高<sup>[13]</sup>,需要积极探寻影响青霉素皮试结果的原因,增强护理工作者的责任感,知晓青霉素皮试假阳性的影响因素,在实际工作中尽量操作规范,力争把青霉素皮试假阳性率降到最低。

有研究发现,使用生理盐水配制青霉素皮试液假阳性率(6%)明显低于注射用水配制组(15.8%),注射用水为低渗液,易进入细胞使其膨胀,引起局部疼痛,刺激皮肤使局部充血潮红<sup>[14]</sup>。有研究对结果呈阳性者在其对侧手臂皮内注射生理盐水做对照试验,皮试仍为阳性者认定为消毒剂引起的假阳性,皮肤转为阴性者认定为对青霉素过敏。生理盐水对照试验假阳性率明显低于常规操作组,考虑皮试假阳性是乙醇的局部刺激性所致<sup>[15]</sup>。

四川大学华西医院孟娟团队对有“青霉素过敏史”主诉的患者进行规范皮肤试验(Skin tests, ST)(包括皮肤点刺试验、皮内试验,参照英国过敏和临床免疫学会药物过敏指南<sup>[16]</sup>中的操作流程)、激发试验等规范化青霉素过敏诊断,最终 32 例中仅 5 例(15.6%)患者确诊青霉素过敏<sup>[11]</sup>。青霉素过敏假阳性高的原因可能为混淆药物不良反应和过敏反应、其他原因导致循环免疫复合物形成并激活补体系统、既往有青霉素过敏史的患者随着时间的推移可失去 IgE 介导青霉素过敏性、我国目前青霉素皮试操作不规范等<sup>[11]</sup>。因此,我国亟待上市商品化合合格青霉素皮试剂、建立规范化青霉素过敏诊断流程和体系、培养专业人员,从而尽量减少青霉素皮试结果误判。由于目前大多数青霉素皮试液均未包括完整的主要决定簇和次要决定簇,对青霉素决定簇之一皮肤试验阳性的患者可根据症状、药物和给药途径进行脱敏治疗<sup>[17]</sup>。脱敏过程中应严密监测并准备必要施救措施,以保证脱敏过程顺利完成。

## 3 严重过敏反应的识别与救治

过敏性休克是一种严重的全身性超敏反应,通常发病迅速,可导致死亡。严重过敏反应的特点是在气道、呼吸和/或循环方面存在潜在的危及生命的损害,

并且可能在没有典型皮肤特征或循环休克的情况下发生<sup>[18]</sup>。因此,详细询问和甄别过敏史、用药期间的密切观察、早期识别严重过敏反应并及时正确救治非常重要。

3.1 过敏反应的识别 世界过敏组织(World Allergy Organization, WAO)目前修订的过敏反应临床诊断标准为<sup>[18]</sup>:满足以下两个标准中的任何一个时,极有可能发生过敏反应:(1)急性发病(数分钟至数小时),同时累及皮肤、粘膜组织或两者(如全身荨麻疹、瘙痒或

皮肤发红、口唇肿胀)以及以下至少一项:①呼吸障碍(如呼吸困难、喘息、喘鸣、低氧血症)。②血压降低或终末器官损伤相关症状(如肌张力减退、晕厥、尿失禁)。③严重胃肠道症状(如严重腹痛、反复呕吐)。(2)暴露于已知或极有可能的过敏原后(几分钟至几小时)出现急性低血压或支气管痉挛或喉部受累,伴或不伴典型的皮肤受累表现。

3.2 严重过敏反应的抢救流程 当判断患者出现严重过敏反应,可参考图 1 抢救流程<sup>[5,18]</sup>。

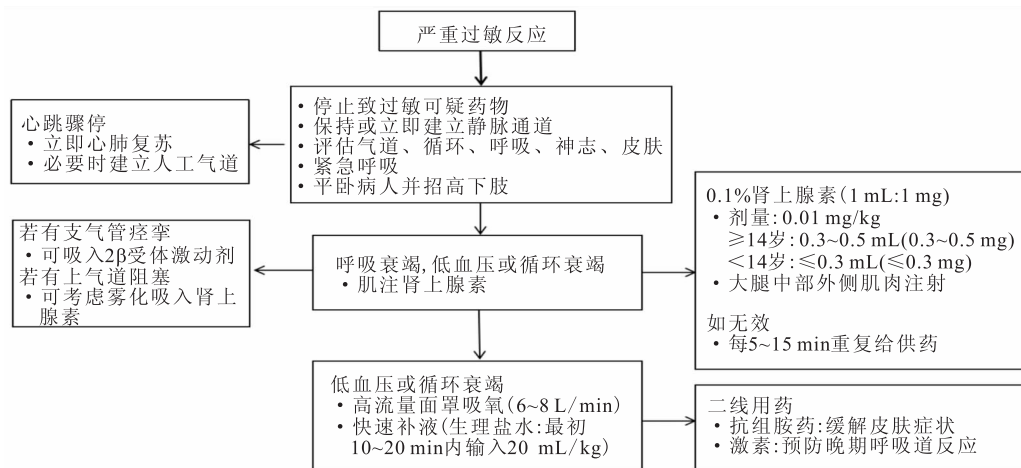


图 1 严重过敏反应抢救流程

Figure 1 Rescue process of severe allergic reaction

抢救过敏性休克的初始首要措施是肌肉注射不同年龄所需(见表 1)适量 0.1% 的肾上腺素(1:1000, 1 mL=1 mg),而不是静脉注射肾上腺素,因为静脉注射肾上腺素可能导致严重心律失常而致死。如果不得已需静脉使用,必须在严密监测的情况下,由具有肾上腺素稀释和剂量管理经验的人员进行管理,最好是通过输液泵进行静脉泵入<sup>[18-19]</sup>。

若过敏患者合并支气管痉挛,可给予吸入短效  $\beta_2$  受体激动剂,对于存在持续支气管痉挛的患者,不能用吸入或雾化吸入支气管扩张剂替代反复肌肉注射肾上腺素。如遇上气道阻塞,肾上腺素可予雾化吸入并定期评估患者血压、心率、灌注、呼吸和精神状态<sup>[20]</sup>。

二线抗过敏药物主要包括抗组胺药和糖皮质激素<sup>[21]</sup>。抗组胺药物虽然在严重过敏反应治疗中效果有限,但有助于缓解皮肤症状<sup>[22]</sup>。第二代抗组胺药物的中枢神经系统不良反应较少,如嗜睡、头昏、头痛等。糖皮质激素(如氢化可的松或甲基强的松龙)在速发型过敏反应中使用的目的是防止症状延长,特别是对于有哮喘症状的患者,同时也防止双相反应。然而,越来越多的证据表明,糖皮质激素在过敏反应的

紧急救治中可能没有益处,甚至可能有害,所以目前激素在严重过敏反应的紧急救治中存在争议<sup>[23-26]</sup>。

循环系统不稳定的患者,既需要肾上腺素又需要液体支持。补液通常使用 0.9% 氯化钠注射液,起始量为 10~20 min 内输入 20 mL/kg,必要时可重复使用,并可使用晶体液。如果输血量超过 40 mL/kg 可考虑使用升压药支持。

#### 4 小结

规范  $\beta$  内酰胺类抗菌药物皮试对于抗菌药物合理应用意义重大,需要广大医务工作者提高认识,尤其需要提升与践行过敏性休克正确抢救技能,尽快停止头孢菌素使用前的常规皮试,积极学习青霉素类药物皮试适应证、意义、规范操作、结果解读和过敏反应预防、救治的相关知识。各级医疗机构、学术组织、医务人员共同努力循序渐进地改进  $\beta$  内酰胺类抗菌药物皮试,才能真正达到皮试预测速发型超敏反应、提升医疗质量与保证医疗安全的目的。

#### 【参考文献】

- [1] 国家卫生计生委办公厅,国家中医药管理局办公室,解放军总后勤部卫生部药品器材局,《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版). 2015年7月24

- 日, www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2015/09/20150928170007470.pdf
- [2] 浙江省医院药事管理质控中心, 浙江省微生物与免疫学会, 浙江省护理质控中心. 浙江省头孢菌素类抗菌药物皮肤过敏试验指导意见[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(12):1906-1909.
- [3] 北京药学会抗生素专业委员会. 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.
- [4] 赵昕, 张海霞, 程青, 等.  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物皮试的国内现状调查[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(11):30-34.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.  $\beta$ 内酰胺类抗菌药物皮肤试验指导原则(2021年版). 2021年4月13日. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/downloadFiles/d6fb420a10e046c39412b359479aef0b.docx>
- [6] Infectious Diseases Society of Taiwan, Medical Foundation in Memory of Dr. Deh-Lin Cheng, Foundation of Professor Wei-Chuan Hsieh for Infectious Diseases Research and Education, *et al.* Recommendations for penicillin skin testing in Taiwan [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014, 47: 79-80.
- [7] YOON SY, PARK SY, KIM S, *et al.* Validation of the cephalosporin intradermal skin test for predicting immediate hypersensitivity: a prospective study with drug challenge [J]. *Allergy*, 2013, 68: 938-944.
- [8] KELKAR PS, LI JT. Cephalosporin allergy [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(11):804-809.
- [9] DAULAT S, SOLENSKY R, EARL HS, *et al.* Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113(6):1220-1222.
- [10] 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.
- [11] 肖浩, 张虹婷, 孟娟. “青霉素过敏史”主诉患者规范化青霉素过敏检测结果[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2021, 15(4):390-397.
- [12] TORRES MJ, ADKINSON NF, CAUBET JC, *et al.* Controversies in drug allergy: Beta-lactam hypersensitivity testing [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7: 40-45.
- [13] 鲍婷琦. 影响青霉素皮试结果的原因分析及处理对策[J]. 饮食保健, 2019, 6(3):94-95.
- [14] 张淑梅, 薛连杰. 注射用水和生理盐水配制青霉素皮试液皮试假阳性率比较[J]. 医学美容(中旬刊), 2014(2):304-305.
- [15] 薛芳. 降低儿童青霉素皮试假阳性的探讨[J]. 护理研究, 2010, 24(20): 1841-1842.
- [16] MIRAKIAN R, EWAN PW, DURHAM SR, *et al.* BSACI. BSACI guidelines for the management of drug allergy [J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(1):43-61.
- [17] WORKOWSKI KA, BOLAN GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2015, 64 (RR-03): 1-137.
- [18] CARDONA V, ANSOTEGUI IJ, EBISAWA M, *et al.* World allergy organization anaphylaxis guidance 2020 [J]. *World Allergy Organ J*, 2020, 13(10):100472.
- [19] CAMPBELL RL, BELLOLIO MF, KNUTSON BD, *et al.* Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3:76-80.
- [20] ASCIA. Acute management of anaphylaxis guidelines [J]. *Clin Pract Guidel Portal*, 2019:1-6.
- [21] SIMONS FER, EBISAWA M, SANCHEZ-BORGES M, *et al.* Update of the evidence base: world Allergy Organization anaphylaxis guidelines [J]. *World Allergy Organ J*, 2015, 8: 32, 2015.
- [22] GABRIELLI S, CLARKE A, MORRIS J, *et al.* Evaluation of prehospital management in a Canadian emergency department anaphylaxis cohort [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7: 2232-2238. 3.
- [23] CAMPBELL DE, AUSTRALIA S. Anaphylaxis management: time to Re-evaluate the role of corticosteroids [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7:2239-2240.
- [24] LIYANAGE CK, GALAPPATTHY P, SENEVIRATNE SL. Corticosteroids in management of anaphylaxis: a systematic review of evidence [J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2017, 49 (5):196-207.
- [25] POURMAND A, ROBINSON C, SYED W, *et al.* Biphasic anaphylaxis: a review of the literature and implications for emergency management [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36:1480-1485.
- [26] KO BS, KIM WY, RYOO SM, *et al.* Biphasic reactions in patients with anaphylaxis treated with corticosteroids [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 115:312-316.

(收稿日期:2021-11-10;修回日期:2021-11-26;编辑:郭翠)