

· 临床经验 ·

围麻醉期严重过敏反应的多中心回顾性分析

胡利国 柴小青 梅斌 顾尔伟 蒋玲玲 张野 姚卫东 金孝岷 张颖 李晓红
孙盈盈 汪幸

过敏反应是指某种物质触发的威胁生命的全身反应。由于围麻醉期通常需要在较短的手术过程中使用多种药物,加之近年来围术期合成药物的广泛应用,麻醉药物诱发严重过敏反应的几率也逐渐增大,国外报道发生率约为 1/10 000,并有升高的趋势^[1,2]。过敏反应发作迅速、强烈,具有不可预见性,部分患者虽经积极抢救仍在短时间内迅速死亡。有研究表明,围术期过敏反应的致死率可达 1.4%^[1]。有关围术期过敏反应的发生率在我国尚没有确切的数据。本研究选择安徽省内 6 家三甲医院手术患者 160 341 例,回顾性分析围麻醉期发生的严重过敏反应或类过敏反应的药物、诊断、处理和转归,现总结如下。

资料与方法

资料收集 本调查来源于安徽医科大学附属省立医院、安徽医科大学第一附属医院、安徽医科大学第二附属医院、皖南医学院附属弋矶山医院、蚌埠医学院附属医院和安徽省儿童医院。查询以上 6 家医院 2014 年 1 月至 2015 年 3 月手术患者 160 341 例,按照 Scandinavian 围麻醉期过敏反应诊断和处理指南标准获取符合 II~V 级过敏反应的病例^[4]。

过敏反应诊断标准 I 级:仅表现为皮肤潮红、出现斑丘疹和荨麻疹;II 级:除皮肤症状外,出现中等程度不危及生命的低血压和心动过速(血压降低幅度>基础值的 30%,伴有其他原因不能解释的心动过速)、支气管高反应性;III 级:出现严重的危及生命的低血压(经常规升压药物处理后收缩压<60 mm Hg)、心动过速、心动过缓、心律失常、支气管痉挛,需要给予特异性的抗过敏治疗,皮肤症状可能会在低血压缓解以后出现;IV 级:心跳或呼吸停止;V 级:死亡。

观察指标 分析患者一般情况、病史、过敏史、围麻醉期用药情况以及麻醉记录单等相关病历资料。过敏病例的变应原诊断主要依据临床症状和皮肤试验。皮肤点刺试验和皮内试验分别采用的是原液和稀释的药液。

统计分析 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析。计数资料以百分比(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一般情况 本研究共统计 160 341 例手术患者,其中男 78 567 例,女 81 774 例。围麻醉期共发生严重过敏反应 20 例,发生率为 1.25/10 000,其中男 7 例(0.89/10 000),女 13 例(1.59/10 000),女性患者过敏反应发生率明显高于男性($P < 0.05$)。发生严重过敏反应的患者中,2~14 岁 5 例,15~65 岁 12 例,66~77 岁 3 例,15~65 岁年龄段发病率明显高于其他年龄段($P < 0.05$)。ASA I 级 16 例,II 级 3 例,III 级 1 例。有 6 例患者不确定是否有过敏史,在 14 例详细问诊过敏史的患者中,4 例(29%)有青霉素、粉尘、过敏性哮喘等过敏史。

过敏反应的临床表现和处理 严重低血压 18 例(90%),其中 7 例(35%)只表现严重循环抑制。20 例过敏反应中有 5 例(25%)第一时间静注了肾上腺素,13 例(65%)在应用了麻黄碱、去氧肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺等升压药物不敏感或无效后,静注肾上腺素。18 例(90%)应用了糖皮质激素,4 例(25%)应用了氨茶碱或喘定,无死亡病例(表 1)。

表 1 严重过敏反应患者的分级和临床表现[例(%)]

过敏分级	临床表现	例数
II 级	皮肤潮红	11(55)
	荨麻疹	1(5)
	低血压(血压降低幅度>基础值的 30%)	4(20)
	心动过速(HR>120 次/分)	10(50)
	支气管痉挛	14(70)
III 级	皮肤潮红	2(10)
	荨麻疹	8(40)
	血管神经性水肿	5(25)
	低血压(SBP<60 mm Hg)	2(10)
	心动过速(HR>120 次/分)	1(5)
IV 级	心动过缓(HR<40 次/分)	3(15)
	支气管痉挛	1(5)
	心跳骤停	1(5)

作者单位:230001 合肥市,安徽医科大学附属省立医院麻醉科(胡利国、柴小青);安徽医科大学第一附属医院麻醉科(梅斌、顾尔伟);安徽医科大学第二附属医院麻醉科(蒋玲玲、张野);皖南医学院附属弋矶山医院麻醉科(姚卫东、金孝岷);蚌埠医学院附属医院麻醉科(张颖、李晓红);安徽省儿童医院麻醉科(孙盈盈、汪幸)

通信作者:柴小青,Email: xiaqingchai@163.com

过敏反应的诊断 本调查中有 1 例皮内试验顺式阿曲库铵为阳性,1 例皮肤点刺试验巴曲亭为阳性。1 例首次诱导后出现过敏反应,再次诱导时其他药物相同,仅将罗库溴铵更换为维库溴铵后未出现过敏反应。1 例首次诱导后出现过敏反应,再次诱导时分开小剂量实验用药,当应用顺式阿曲库铵后即刻出现过敏症状。有 8 例在手术过程中单一用药后 5 min 内出现过敏症状,其中包括琥珀酰明胶 3 例、羟乙基淀粉 1 例、含碘造影剂 2 例、顺式阿曲库铵 1 例、巴曲亭 1 例。

过敏反应涉及的药物 除 1 例蛛网膜下腔麻醉的患者在手术过程中应用琥珀酰明胶后即刻出现过敏反应外,其余 19 例过敏反应均发生于全身麻醉中。全身麻醉在麻醉诱导期及麻醉维持期发生过敏反应前的用药情况见表 2。

表 2 全身麻醉患者发生过敏反应前的用药情况[例(%)]

用药时期	药物	例数
麻醉诱导期		8(42.1)
	咪达唑仑	7(36.8)
	依托咪酯	6(31.6)
	丙泊酚	2(10.5)
	舒芬太尼	6(31.6)
	芬太尼	2(10.5)
	罗库溴铵	5(26.3)
	顺式阿曲库铵	3(15.8)
	氯化琥珀胆碱	1(5.3)
	头孢菌素类抗菌药	6(31.6)
麻醉维持期		11(57.9)
	丙泊酚	11(57.9)
	瑞芬太尼	11(57.9)
	顺式阿曲库铵	4(21.1)
	维库溴铵	1(5.3)
	琥珀酰明胶	2(10.5)
	羟乙基淀粉	1(5.3)
	含碘造影剂	2(10.5)
	巴曲亭	1(5.3)
	头孢菌素类抗菌药	3(15.8)
	左氧氟沙星	1(5.3)

20 例严重过敏反应患者中有 9 例在围麻醉期应用了头孢菌素类抗菌药,1 例应用了左氧氟沙星,4 例未用抗菌药,还有 6 例抗菌药应用史不清,合并应用抗菌药的过敏患者(45%)明显多于未用抗菌药的患者(20%)($P < 0.05$)。在

安徽省立医院和安徽医科大学第二附属医院提供的患者过敏情况中有 7 例在围麻醉期应用了头孢菌素类抗菌药,而这两家医院药物不良反应(ADR)检测中心资料显示,同期在手术室外应用头孢菌素类抗菌药导致严重过敏反应者仅 3 例。

讨 论

变态反应性过敏反应是一种由 IgE 介导的速发型过敏反应。非变态反应性过敏反应由药物直接作用于肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面,引起组胺等化学介质释放,无抗体参与,又称类过敏反应。目前国际通行做法是根据临床症状将过敏反应分为 5 级^[3],其中Ⅱ~Ⅳ级为严重过敏反应。

本研究中国麻醉期严重过敏反应发生率为 1.25/10 000,与国外报道相近^[1,2]。国外有报道^[4],女性围麻醉期过敏反应发生率相对较高。本调查也显示女性患者过敏反应发生率明显高于男性,且多为青壮年,提示中青年女性,以及既往有青霉素、粉尘、过敏性哮喘等过敏史者均为围麻醉期发生过敏反应的高危因素。

围麻醉期严重过敏反应的最初诊断主要依赖于临床表现^[4,5]。进一步的过敏原诊断则依赖于皮肤试验和血清学试验。目前,围术期出现严重过敏反应的疑似症状,同时皮肤试验结果阳性是诊断某种变应原诱发严重过敏反应的金标准^[5]。

有研究报道,肌松药和抗菌药是围麻醉期最易引发严重过敏反应的药物^[2,6],其中以罗库溴铵发生率最高^[7]。但本研究中明确诊断以及高度可疑为顺式阿曲库铵过敏的患者有 3 例,高度可疑为罗库溴铵过敏的患者仅 1 例,可能与被调查医院多数采用顺式阿曲库铵麻醉维持有关。另外,由于麻醉诱导期同时应用了多种药物,事后多数患者又未行皮肤试验和生化检查,实际肌松药过敏的患者可能会多于 4 例。本研究有 2 例患者在未明确过敏原的情况下,第 2 次手术时仅通过更换肌松药和分开小剂量实验用药的方法进行诱导,有导致患者再次发生严重过敏反应的风险。在本调查中分别有 4 例和 2 例在应用血浆代用品和含碘造影剂后即刻出现过敏症状,因此围麻醉期血浆代用品^[8]和诊断试剂导致的严重过敏反应不容忽视。

本研究中合并应用抗菌药的过敏患者明显多于未用抗菌药的患者。虽然尚不能确定该组患者的过敏反应是由麻醉药还是抗菌药所致,但是两类药物联用后增加类过敏反应发生的可能性不能排除。预防性抗生素在麻醉诱导前 5~10 min 应用,麻醉诱导期缓慢分开给药,可能会减少诱发类过敏反应的风险且更易复苏^[3]。

在快速进展的严重过敏反应中,皮肤症状可能会出现延迟甚至缺失^[9],或者由于手术单的覆盖未被及时发现^[6]。本研究中有 3 例在手术结束后掀开手术单时才发现皮肤症状,还有 1 例患者肠道水肿在术中被术者发现。对于围麻醉期突然出现原因不明的严重低血压,且常规升压药物无效的患者的,要高度警惕发生过敏反应的可能,及时掀开覆盖在患者

身上的手术单检查皮肤表现。

肾上腺素可以增大周围血管阻力,增加心输出量,缓解支气管平滑肌痉挛,同时能够抑制炎症介质释放,是严重过敏反应的一线用药。发生严重过敏反应后能否早期诊断并及时、适量地给予肾上腺素是抢救成功与否的关键^[4,6]。本研究中仅有 5 例患者首先诊断为过敏反应,及时静脉注射了肾上腺素,有 13 例患者在麻黄素、苯肾上腺素、多巴胺等升压药物处理效果不明显或者无效后改用肾上腺素静脉注射,最多的 1 例患者反复静脉注射了 5 mg 肾上腺素再以 $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉滴注,送 ICU 后改为去甲肾上腺素维持血压。有 2 例患者未给予肾上腺素处理,术中静脉泵注去甲肾上腺素和多巴胺,但血压一直维持不理想,直至术毕发现皮疹后才诊断为过敏反应。对于严重过敏反应的患者,除非出现了心跳骤停,否则肾上腺素的静脉给药量不宜过多,本组即有 2 例患者静脉注射肾上腺素 0.5 mg 后,出现一过性高血压和心动过速。推荐肾上腺素首次给予 30~50 μg 静脉注射,必要时重复应用,或 $0.05 \sim 0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续静脉输注^[6]。

麻醉诱导后仅仅出现支气管痉挛一种症状,多数情况下不是过敏反应所致,通过提高吸入麻醉药(地氟醚除外)浓度或者给予 β_2 受体激动药处理均可缓解^[6]。如果经上述处理仍不能缓解就要考虑过敏反应的可能。本研究中 5 例支气管痉挛患者有 2 例静脉注射了氨茶碱,其余均在应用肾上腺素后症状缓解。

事先应用糖皮质激素对过敏的发生没有预防作用,也没有充分证实其能减小迟发反应的危险^[4,6]。虽然糖皮质激素可能对潜在的双相过敏反应以及过敏导致的组织水肿、哮喘等症状有效,但需要数小时后才能发挥作用,因此不应该把糖皮质激素作为严重过敏反应紧急抢救的一线用药^[3,4]。本调查中所有的患者均在第一时间应用了糖皮质激素。虽然抗组胺药物对荨麻疹、瘙痒、流涕等过敏症状有效,但可以导致低血压和嗜睡,因此严重过敏反应时不推荐早期应用抗组胺药物^[3,6]。尽管目前的证据均不支持在过敏反应发生的早期应用抗组胺药物,但本调查中仍有 2 例患者早期应用了非那根处理。

综上所述,围麻醉期严重过敏反应虽然是小概率事件,但易被误认为是麻醉药物的正常不良反应。在围麻醉期,尤其是麻醉诱导期,如何快速判断严重低血压是麻醉药物的循环抑制作用还是过敏性休克所致,并及时给予肾上腺素处理是提高过敏反应抢救成功率的关键。在难以鉴别且其他升压药无效的情况下,应高度怀疑过敏性休克的可能,试用小剂量肾上腺素。

参 考 文 献

- [1] Gibbs NM, Sadleir PH, Clarke RC, et al. Survival from perioperative anaphylaxis in Western Australia (2000—2009). *Br J Anaesth*, 2013, 111(4): 589-593.
- [2] Chen X, Thong SY, Chong YY, et al. A review of perioperative anaphylaxis at a Singapore tertiary hospital. *Singapore Med J*, 2016, 57(3): 126-131.
- [3] Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, et al. Scandinavian clinical practice guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007, 51(6): 655-670.
- [4] Simons FE, Arduoso LR, Dimov V, et al. World allergy organization anaphylaxis guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, 162(3): 193-204.
- [5] Girotra V, Lalkhen A. Anaphylaxis. *Anaesth Intensive Care*, 2014, 15(1): 15-19.
- [6] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Hepner DL. Perioperative anaphylaxis: what should be known? *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015, 15(5): 21.
- [7] Cho YJ, Ju JW, Sim H, et al. Intraoperative anaphylaxis to neuromuscular blocking agents: the incidence over 9 years at two tertiary hospitals in South Korea; A retrospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, 33(5): 368-378.
- [8] 陈唯韞,刘薇. 术中明胶液严重过敏反应一例. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(2): 207-208.
- [9] 吴霞,孙杰,丁正年. 围麻醉期严重过敏反应一例. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(11): 1143.

(收稿日期:2016-05-02)