

· 继续教育 ·

围术期过敏反应的研究进展

朱揽月 纪木火 夏江燕 杨建军

过敏反应是指已产生免疫的机体再次接受相同抗原刺激时发生的组织损伤或功能紊乱的反应。围术期过敏反应通常为一种起病急、发展快甚至危及生命的全身或系统性的严重过敏反应^[1],死亡率高达 3%~9%^[2]。围术期过敏反应已引起麻醉医师的高度关注,本文针对围术期过敏反应的流行病学、发病机制、高危因素、预防、诊断及治疗进行综述。

围术期过敏反应的流行病学

不同国家和地区报导的围术期过敏反应发病率不尽相同,1/1 380~1/20 000 不等(表 1)。

表 1 不同国家和地区围术期过敏反应发病率

作者	发表年	国家或地区	发病率
Kim 等 ^[3]	2016	韩国	1/2 800~ 1/20 000
Takazawa 等 ^[4]	2016	日本	1/18 600
Jerschow 等 ^[5]	2014	美国	1/10 000~ 1/20 000
Savic 等 ^[6]	2015	英国	1/1 380~ 1/13 000
Kroigaard 等 ^[7]	2007	挪威	1/5 000~ 1/20 000
Hepner 等 ^[8]	2003	法国	1/3 500~ 1/13 000

2003 年 Hepner 等^[8]在法国做的一项关于围术期过敏反应的流行病学研究发现,引起围术期过敏反应的抗原中肌松药占 69.2%,天然乳胶占 12.1%,抗生素占 8%,镇静催眠药占 3.7%,胶体占 2.7%,阿片类药物占 1.4%,其他物质占 2.9%。巴西的一项临床调查显示,肌松药是引起围术期过敏反应的主要过敏原,女性发病率远高于男性(2:1~8:1),其中琥珀胆碱最常见^[9]。不同肌松药之间存在交叉过敏反应,因此当患者对某种肌松药过敏时,不能直接更换为另一种肌松药,而应检测患者对各种肌松药的致敏性,以减少过敏反应的发生^[10]。2015 年 Gonzalez-Estrada 等^[2]在美国的调查研究认为,抗生素是引起围术期过敏反应最主要的过敏原,占 59%,肌松药和乳胶分别占 23%和 18%。意大利一项

关于剖宫产过程中发生过敏反应的调查显示,乳胶是分娩过程中过敏反应的最主要过敏原,过敏发病率高达 1/310^[11],这可能与患者均为女性且在经历分娩有关。镇静催眠药引起的过敏反应发病率较低,丙泊酚占所有过敏原的 2.5%,而硫苯妥钠所占比例低于 1%,依托咪酯则更罕见^[9]。胶体引起的过敏反应较为少见,但症状严重。明胶引起的围术期过敏反应占 0.35%,而羟乙基淀粉仅占 0.06%^[1,12-13]。近年来,随着非甾体类抗炎药在围术期使用的增多,其过敏反应的报道也在增多。2017 年中国一项关于阿司匹林不良反应的研究发现,400 例使用阿司匹林的患者中有 45 例出现不良反应,其中过敏反应者 12 例,发病率约为 3%^[14]。此外,其他可能引起围术期过敏反应的药物还有鱼精蛋白、局麻药、双氯苯双胍己烷、造影剂等^[15]。但以上数据可能并不适用于所有国家,因为人种差异以及药物的种类、数量、质量在不同国家并不一致。

围术期过敏反应的发病机制

过敏反应分为四型,其中 I 型(速发型)过敏反应在临床中最常见,其机制分为 3 个阶段:(1)致敏阶段:过敏原进入机体后诱导 B 细胞产生抗体与肥大细胞和嗜碱性粒细胞的表面相结合,使机体对该过敏原处于致敏状态。(2)激发阶段:该过敏原再次进入机体与致敏的肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的抗体特异性结合,使细胞脱颗粒释放生物活性介质。(3)效应阶段:生物活性介质作用于效应组织和器官,引起过敏反应。根据反应发生的快慢和持续时间长短,可分为早期相和晚期相反应两种类型。早期相反应主要由组织胺引起,在接触过敏原数秒内发生,可持续数小时;晚期相反应由白三烯、血小板活化因子等引起,在过敏原刺激后 6~12 h 发生反应,可持续数天。

世界变态反应组织建议将严重过敏反应分为过敏引起的严重过敏反应和非过敏性严重过敏反应(以前称为类过敏反应)^[7]。过敏引起的严重过敏反应大部分是由于机体暴露于抗原后产生特异性抗体,当再次暴露于相同抗原时,抗原抗体结合物引起肥大细胞和嗜碱性粒细胞显著脱颗粒^[9]。特异性抗体主要为 IgE 抗体,占 60%,也有一部分是由 IgG 或补体介导^[2,9]。而非过敏性严重过敏反应通过非免疫机制直接使肥大细胞或嗜碱性粒细胞释放介质,或直接引起补体激活,且不需提前接触抗原敏化^[7,16]。尽管两者发病机制不同,但临床表现及处理方式相同,因此均纳入严重过敏反应的范畴^[2,16]。

DOI:10.12089/jca.2018.06.024

作者单位:210009 南京市,东南大学附属中大医院麻醉科
通信作者:杨建军,Email:jianjunyang1971@163.com

围术期过敏反应的危险因素

有过与麻醉相关但未确诊病原的过敏反应史的患者,下次麻醉手术过程中再发风险很高^[1]。合并皮肤病(如肥大细胞病、慢性荨麻疹——血管性水肿等)能引起不论是 IgE 介导的还是非 IgE 介导的组胺、类胰蛋白酶等血管活性物质的释放,也是引起过敏反应的高危因素^[17]。同时,老年、女性、高血压和服用降压药物均为发生过敏反应的高危因素^[18]。此外,有部分易感人群对手术室内某些物质发生过敏反应(表 2)。

表 2 手术室内常见过敏物质及其易感人群

过敏物质	易感人群
肌松药 ^[1]	对牙膏、洗涤剂、洗发水过敏
天然乳胶 ^[8]	需要多次手术或医疗干预的患儿
肌松药 ^[16]	对止咳药(福尔可定)过敏
天然乳胶 ^[16]	对热带水果(香蕉、鳄梨等)过敏
明胶 ^[16]	对猪肉、羊肉等过敏
肌松药 ^[17]	对化妆品过敏
丙泊酚 ^[16,19]	对鸡蛋、大豆乳剂过敏

围术期过敏反应的预防

过敏反应预防重于治疗^[1],但由于发生率较低,术前对患者进行过敏评估并及早发现引起过敏反应的高危因素十分必要,这样能针对性地预防高危患者过敏反应的发生。当患者有过敏史时,应避免使用该药物,并对同种药物做皮试以寻找替代药物,若必须使用可行脱敏治疗。当术前评估有围术期过敏高风险时, Lippardi 等^[17]建议在术前 3~4 d 使用 H₁ 受体拮抗剂和皮质醇,但对未控制的高血压或糖尿病等易感患者,则需权衡利弊后决定。抗生素是除麻醉药物外引起围术期严重过敏反应比例最高的过敏原,《抗菌药物临床应用指导原则》^[20]要求术前 0.5~2.0 h 内或麻醉开始时使用抗生素以降低手术感染率,但抗生素在抗感染的同时给患者的麻醉过程带来了额外的过敏风险。因此,有学者主张在麻醉稳定后使用抗生素,一能明确过敏原,二能防止过敏性休克与麻醉引起的血压下降叠加,造成难以纠正的后果^[21]。此外,麻醉前需要格外关注患有哮喘和慢性阻塞性肺疾病的患者,降低由于机械、用药、炎症等导致的围术期过敏反应的发生。

围术期过敏反应的诊断

目前临床上诊断过敏反应主要由 3 个部分组成:临床诊断、生物学诊断及病原学诊断^[15]。

1. 临床诊断

围术期过敏主要有 3 个系统表现:皮肤、呼吸系统和心

血管系统^[17]。采用改良 Ring 及 Messmer 4 步分级量表将过敏反应严重程度分为四级:I 级,仅表现为皮肤黏膜症状:红斑、荨麻疹、伴/不伴血管性水肿;II 级,除皮肤黏膜症状外,出现低血压和心动过速,气道高反应及消化道症状;III 级,出现严重的累及多器官系统的症状:心力衰竭、心动过速/过缓、心律失常、支气管痉挛、胃肠功能紊乱;IV 级,循环呼吸骤停^[1,22]。接触抗原后出现临床表现越迅速,症状通常越严重越危及生命^[1]。因此,临床中对过敏反应的快速识别与诊断对患者的及时治疗及预后十分重要。麻醉过程中,由于缺少与患者的交流,麻醉医师更应密切关注患者临床症状与体征,如皮肤黏膜有无红肿、皮疹,气道压有无骤升,以及血流动力学不稳定等。

2. 生物学诊断

(1)体内生化测试:①类胰蛋白酶试验:血清类胰蛋白酶在出现过敏反应后的 0.5~1.5 h 后达到高峰,在过敏反应发生 12~14 h 后恢复基线水平,因此需要在 3 个时点(过敏反应发生后即刻、发生后 1~2 h 和 24 h)分别采血检测血清类胰蛋白酶活性来诊断是否发生过敏反应^[1,7]。类胰蛋白酶活性升高提示肥大细胞激活,常提示发生过敏反应,但类胰蛋白酶活性不升高并不能排除过敏反应的发生^[23]。②组胺:组胺和类胰蛋白酶均与过敏反应的严重程度相关。组胺检测肌松药过敏的敏感性为 40%~100%,特异性达 98%~100%^[17]。组胺浓度升高提示肥大细胞和/或嗜碱性粒细胞激活^[23]。但组胺的半衰期是 30~60 min,临床上难以常规检测。(2)体外生化测试:①嗜碱性粒细胞活化试验:嗜碱性细胞粒受到药物刺激后,用流式细胞技术观测 CD63 表达有无增加,检测嗜碱性粒细胞是否活化,有效识别诱发药物^[1]。特异性和敏感性均较高,达 60%~90%,应用前景广阔^[10]。嗜碱性粒细胞活化试验可以检测 IgE 抗体的产生,用于不能做皮肤试验的患者。嗜碱性粒细胞活化试验在检测肌松药时与皮肤试验的一致性达到 80%,而检测胶体时敏感性低于皮肤试验,阳性率仅为 50%~70%^[10]。②IgE 介导的放射性过敏原吸附试验:特异性好,敏感性差,操作复杂,仅供科研。③血清 IgE:可解释过敏反应发生的机制,但不能明确具体抗原^[1]。

3. 病原学诊断

病原学诊断主要是通过皮肤试验完成,即通过患者皮肤上的肥大细胞与可疑过敏原进行接触来进行诊断,用于检测 IgE 介导的过敏反应^[10]。病原学诊断可用于高危患者的术前诊断,也可用于回顾性证实诊断。皮肤试验分为点刺实验和皮内实验。皮内实验通常在点刺实验之后,因为皮内实验敏感性高而特异性低,并且更易引起过敏反应。点刺实验阴性,则将稀释后的抗原溶液进行皮内实验,若结果仍为阴性,则每隔 10~15 min 将浓度提高 10 倍,直至结果为阳性或达到最大浓度^[1,10]。法国麻醉学和重症医学学会制定了用于皮试的稀释倍数与最大药物浓度标准,现已经有斯堪的纳维亚和很多其他地区在使用^[2,10]。皮肤测试是金标准,一般在过敏反应发生 4~6 周后待机体的肥大细胞和嗜碱性粒细胞

水平基本恢复正常后进行,以防假阴性^[2-3,10,16]。

围术期过敏反应的治疗

根据 2011 年欧洲药物过敏评审局批准的降低围术期过敏反应风险的指南^[24],围术期过敏反应的处理方法非固定不变,而需要根据患者具体情况做出判断与处理。治疗方法主要包括基础治疗、肾上腺素、容量治疗、糖皮质激素、抗组胺药及其他药物^[25]。基础治疗包括撤除一切可能的致敏因素;告知外科医师决定是继续手术、加快手术、简化手术还是暂停手术;保持气道通畅,吸氧^[24]。

肾上腺素为唯一的一线治疗药物,必须尽早使用,一般采用静脉滴注或肌肉注射,当出现严重过敏反应时考虑静脉注射^[25]。法国、挪威的纳维亚和澳大利亚的指南^[23-24]都推荐在过敏反应Ⅱ级和Ⅲ级时应静脉滴注肾上腺素,Ⅱ级时剂量为 10~20 μg ,Ⅲ级时 100~200 μg 。与此同时,需进行有创血压检测,根据血流动力学每 1~2 分钟重复一次。也可每隔 3~5 min 肌肉注射 0.3~0.5 mg 或者采用 0.05~0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的剂量持续输注。当过敏反应达到Ⅳ级时,需要心肺复苏和高剂量肾上腺素(每 3~5 分钟静脉注射 1 mg)。而对于使用大剂量肾上腺素不敏感的难治性过敏性休克,可尝试每 5 分钟静脉注射 1~2 mg 胰高血糖素或以 0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度持续泵入去甲肾上腺素,以维持血压、心率等血流动力学稳定。以往经验注重强调肾上腺素给药的及时性,但忽视了剂量的重要性。一项研究发现,使用肾上腺素治疗药物引起的严重过敏反应时,剂量不足、不恰当的静脉滴注和过量使用是肾上腺素在治疗过程中引起不良反应的 3 个主要原因^[26]。英国一项 164 例过敏反应致死案例原因分析^[20]显示,死亡原因除了过敏反应本身的严重性和难治性,主要是因为治疗方式不当,而其中未发现由于延迟或者未注射肾上腺素造成的死亡,但却有两例是由于过量注射肾上腺素导致的死亡。肾上腺素过量会导致左心衰竭、心肌缺血、室性心律失常、肺水肿、呼吸功能衰竭、肾功能衰竭等严重并发症^[23]。因此,为了维持与改善循环、呼吸等系统的功能,麻醉科医师不仅要考虑肾上腺素的给药方式与时间,还要重视给药剂量,防止过犹不及。

发生严重过敏反应时,血管通透性增加,通常在 15 min 内有超过 50% 的血管内液体流入组织间隙导致休克。因此,在严重过敏反应早期应进行容量治疗,补充外周血管扩张和间质毛细血管液体渗出造成的容量损失^[22]。法国指南^[24]推荐在使用晶体溶液后再用胶体溶液,剂量为 30~50 ml/kg,由于明胶引起过敏反应的风险较高,因此一般使用羟乙基淀粉。挪威的纳维亚指南推荐晶体和胶体的剂量为 20 ml/kg^[7]。英国指南推荐只使用大量晶体^[27]。但没有一个指南详细说明容量治疗的持续时间与精确的液体量。

糖皮质激素与抗组胺药主要用于温和的过敏反应与阻止过敏反应的进一步发展,对治疗严重过敏反应帮助不大^[23]。而每 6 小时静脉注射氢化可的松 200 mg 能减轻休克后期症状,但需加强血压监测^[24]。当伴有支气管痉挛而

血压没有下降时,可吸入或静脉给予 β_2 受体激动药如沙丁胺醇^[21]。

小 结

围术期过敏反应是一种严重的、危及生命的、累及全身多个系统的临床综合征。随着围术期使用药物种类的增多,围术期过敏反应发生率逐年增高,但至今仍无有效预防方法。因此,麻醉前详细询问病史、加强用药后的观察、早期诊断、及时有效治疗等非常重要。

参 考 文 献

- [1] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights. *Anesthesiology*, 2009, 111(5): 1141-1150.
- [2] Gonzalez-Estrada A, Pien LC, Zell K, et al. Antibiotics are an important identifiable cause of perioperative anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3(1): 101-105.
- [3] Kim KN, Kim DW, Sin YH, et al. Anaphylactic shock caused by intramuscular injection of midazolam during the perioperative period: a case report. *Korean J Anesthesiol*, 2016, 69(5): 510-513.
- [4] Takazawa T, Mitsuhata H, Mertes PM. Sugammadex and rocuronium-induced anaphylaxis. *J Anesth*, 2016, 30(2): 290-297.
- [5] Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, et al. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(6): 1318-1328.
- [6] Savic LC, Kaura V, Yusuf M, et al. Incidence of suspected perioperative anaphylaxis: a multicenter snapshot study. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3(3): 454-455.
- [7] 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.
- [8] Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg*, 2003, 97(5): 1381-1395.
- [9] Berrío Valencia MI. Perioperative anaphylaxis. *Braz J Anesthesiol*, 2015, 65(4): 292-297.
- [10] Dewachter P, Mouton-Faivre C. What investigation after an anaphylactic reaction during anaesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008, 21(3): 363-368.
- [11] Draisci G, Nucera E, Pollastrini E, et al. Anaphylactic reactions during cesarean section. *Int J Obstet Anesth*, 2007, 16(1): 63-67.
- [12] Agarwal NS, Spalding C, Nassef M. Life-threatening intraoperative anaphylaxis to gelatin in Floseal during pediatric spinal surgery. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3(1): 110-111.
- [13] Kim HJ, Kim SY, Oh MJ, et al. Anaphylaxis induced by

- hydroxyethyl starch during general anesthesia—A case report. Korean J Anesthesiol, 2012, 63(3): 260-262.
- [14] 王芝,蔡一聪,等.阿司匹林临床应用不良反应分析.临床医药文献杂志,2017,4(36):7085-7087.
- [15] Mertes PM, Volcheck GW, Garvey LH, et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. Presse Med, 2016, 45(9): 758-767.
- [16] Haybarger E, Young AS, Giovannitti JA. Benzodiazepine allergy with anesthesia administration: A review of current literature. Anesth Prog, 2016, 63(3): 160-167.
- [17] Liccardi G, Lobefalo G, Di Florio E, et al. Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anesthetics and/or contrast media. J Investig Allergol Clin Immunol, 2008, 18(1): 1-11.
- [18] Mirone C, Preziosi D, Mascheri A, et al. Identification of risk factors of severe hypersensitivity reactions in general anaesthesia. Clin Mol Allergy, 2015, 13(1): 11.
- [19] Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy, 2000, 30(8): 1144-1150.
- [20] 中华医学会,中华医院管理学会药事管理专业委员会,中国药学会医院药学专业委员会.抗菌药物临床应用指导原则.中华医学杂志,2004,84(22):1857-1862.
- [21] 马丽,潘宁玲,马亚群.手术中严重药物过敏反应的诊断和处理(附术中过敏性休克两例报道).医学综述,2014,20(24):4498-4500.
- [22] Hepner DL, Castells M, Mouton-Faivre C, et al. Anaphylaxis in the clinical setting of obstetric anesthesia: a literature review. Anesth Analg, 2013, 117(6): 1357-1367.
- [23] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Hepner DL. Perioperative anaphylaxis: what should be known? Curr Allergy Asthma Rep, 2015, 15(5): 21.
- [24] Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. J Investig Allergol Clin Immunol, 2011, 21(6): 442-453.
- [25] Ring J, Grosber M, Möhrenschrager M, et al. Anaphylaxis: acute treatment and management. Chem Immunol Allergy, 2010, 95: 201-210.
- [26] Wang T, Ma X, Xing Y, et al. Use of epinephrine in patients with drug-induced anaphylaxis: an analysis of the Beijing Pharmacovigilance Database. Int Arch Allergy Immunol, 2017, 173(1): 51-60.
- [27] Harper NJ, Dixon T, Dugué P, et al. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. Anaesthesia, 2009, 64(2): 199-211.

(收稿日期:2017-09-07)

· 病例报道 ·

P_{ET}CO₂监测发现心胸外科严重手术并发症二例

史静 邹小华 蒋柯 谭立 钟毅

随着社会的不断进步,先进技术和监护设备越来越多地在麻醉工作中使用,使麻醉医师在麻醉管理时不再仅凭经验,而是能时时、准确地发现问题所在,做到有的放矢^[1]。本文通过P_{ET}CO₂监测发现心胸外科严重手术并发症2例,警示同行要时刻关注患者基本生命参数的变化,最基本的监测同样能发现问题,保障患者围术期的生命安全。

例1 患儿,女,5岁,19 kg,因“体检发现心脏杂音10余年”入院,诊断为“先天性动脉导管未闭”,拟在全麻下行“动脉导管结扎术”。患儿平素易患呼吸道感染,活动耐力稍差,余病史无特殊。体格检查:心界向左稍扩大,心前区可扪及震颤,L₂—L₃可闻及4/6级连续性机械样杂音,P2>A2。辅助检查:胸片示心影稍大,双侧少量胸腔积液;心脏B超示:动脉导管未闭,大动脉水平左向右分流,分流束宽度约6 mm,余无特殊。

采用七氟醚吸入麻醉诱导,入睡后开放静脉通道,予

咪达唑仑1.5 mg、舒芬太尼9 μg、罗库溴铵11 mg 静脉缓慢推注,完成气管插管后顺利行左侧桡动脉和中心静脉穿刺。麻醉维持:吸入七氟醚,MAC值维持在0.7%~1.0%,瑞芬太尼0.1~0.3 μg·kg⁻¹·min⁻¹、丙泊酚4~6 mg·kg⁻¹·min⁻¹持续静脉泵注,根据手术刺激调整麻醉深度。手术开始至结扎动脉导管之前,患儿呼吸参数均较平稳,结扎动脉导管的瞬间,P_{ET}CO₂由37 mmHg降至18 mmHg,而BP、HR和气道阻力等无明显变化,考虑结扎导管有误,误扎一侧肺动脉的可能性很大,同时行动脉血气分析和术中食管超声。血气结果示PaCO₂由原来的37 mmHg上升至52 mmHg,食管超声证实大动脉水平左向右分流束尚存。重新分离结扎导管,P_{ET}CO₂无明显下降,各监测指征平稳至手术结束,患儿痊愈出院。

例2 患者,男,63岁,61 kg,因“左上肺占位”拟行“胸腔镜下左上肺叶切除术”,有吸烟史达400支/年,余病史无特殊。体格检查:左上肺闻及少许痰鸣音。辅助检查:胸部CT示左上肺实质性包块,纤维支气管镜检查痰中找到脱落细胞;介入穿刺活检结果为左上肺鳞癌。拟在全麻下行“左上肺叶切除+淋巴清扫术”。

DOI: 10.12089/jca.2018.06.025

作者单位:550004 贵阳市,贵州医科大学附属医院麻醉科
通信作者:邹小华,Email:562931613@qq.com