

## 浙江省头孢菌素类抗菌药物皮肤过敏试验指导意见

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

关键词: 头孢菌素; 抗菌药物; 皮肤过敏

中图分类号: R978

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2018)12-1906-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.12.032

引用本文: 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.

头孢菌素类抗菌药物在临床应用广泛, 但使用前是否需要进行皮肤过敏试验(以下简称“皮试”)仍存在很大的争议。尤其是原浙江省药政局下发 1996 年 215 号文件《下发“关于头孢菌素类药物皮肤过敏试验的建议”的通知》后, 省内各级医疗机构和医务人员在执行过程中对头孢菌素类抗菌药物皮试的适应证、皮试方法和结果解读等的理解存在分歧, 导致临床应用存在误区。鉴于以上情况, 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组织医、药、护等多学科专家, 结合国内外文献指南, 撰写本指导意见, 以提高临床医师、药师、护师对头孢菌素类抗菌药物皮试的认识, 规范头孢菌素类抗菌药物皮试的临床实践, 保证医疗质量和医疗安全。

### 1 基本原则

①本指导意见所指的头孢菌素类抗菌药物包括第一代、第二代、第三代、第四代头孢菌素类以及头孢菌素类复方制剂, 并适用于头霉素类、氧头孢烯类抗菌药物。

②《中华人民共和国药典-临床用药须知(2015 年版)》及《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》未规定头孢菌素类抗菌药物使用前需进行皮试。

③医护人员在使用头孢菌素类抗菌药物前, 应注重对患者及其家族过敏史的询问, 包括过敏药物、食物及过敏时的临床表现等, 并详细记载于病历中。

④因青霉素或头孢菌素皮试有增加患者过敏, 甚至出现严重过敏反应的风险, 不宜采用青霉素皮试或头孢菌素皮试筛查患者是否为过敏体质。

⑤头孢菌素类抗菌药物皮试对过敏性休克等严重速发型过敏反应的预测作用循证证据不充分<sup>[1]</sup>, 且阳性率远高于过敏性休克等严重速发型过敏反应的实际发生率<sup>[2]</sup>, 因此不推荐在使用头孢菌素类抗菌药物前进行皮试普遍筛查。

⑥医护人员在使用头孢菌素类抗菌药物皮试和使用期间, 应密切注意观察患者状态, 如发现皮疹、心慌、胸闷、呕吐、呼吸急促等过敏现象, 及时予以相应处理, 必要时立即停药, 同时填写“药品不良反应报告表”。

⑦鉴于不同侧链头孢菌素不一定存在交叉过敏<sup>[3]</sup>, 皮试阳性的患者不应在病史记录中笼统表达为“头孢菌素类抗菌药物过敏”, 应具体记录其品名, 如“头孢××(受试药物化学名)皮试阳性”。

### 2 皮试指征

患者个体差异、药品的理化性质、药品的质量等多种因素均可影响头孢菌素类抗菌药物过敏反应的发生。从药品的理化性质来看, 一般认为头孢菌素 C7 位侧链对于预测氨基青霉素类和头孢菌素之间的交叉反应性很重要<sup>[4-7]</sup>。第一、二代头孢菌素的 C7 位侧链与青霉素类侧链相似, 第一代头孢菌素与青霉素类的交叉过敏反应发生率约为 4%<sup>[8]</sup>, 第二代头孢菌素与青霉素类的交叉过敏反应发生率约为 1%<sup>[8]</sup>; 第三、四代头孢菌素的 C7 位侧链与青霉素类侧链不同, 交叉过敏反应罕见<sup>[9]</sup>。头孢菌素类抗菌药物全身性一般过敏反应的发生率为 0.07%~2.8%, 过敏性休克罕见(0.000 1%~0.1%)<sup>[3,10]</sup>, 与临床所用几千种药物(尤其是抗菌药)过敏反应发生率相近。且目前头孢菌素类抗菌药物皮试缺乏明确的循证依据, 皮试阳性预测值和灵敏度低, 容易出现假阴性结果。因此建议在使

用头孢菌素类抗菌药物时，一般情况下无须进行皮试。

但是与无青霉素过敏史者相比，有过敏史者对头孢菌素类过敏的发生危险增加 8 倍<sup>[3]</sup>；且考虑到具有相似或相同侧链的头孢菌素之间可能存在的交叉过敏反应<sup>[11-12]</sup>，建议如下：

(1)有以下情况者需皮试：

①药品说明书明确要求进行皮试的。

②既往有明确 β-内酰胺类抗菌药物速发型过敏反应史的患者。

③既往有头孢菌素过敏史的患者，因临床情况确需使用时，应尽量选用化学结构侧链差异大(参考表 1)的其他头孢，以减少或避免交叉过敏反应的发生，而且使用前应用拟用药品做皮试；皮试和使用前应告之，并请患者填写相关知情同意书。

(2)确需进行头孢菌素类抗菌药物皮试时，须由临床医师开具皮试医嘱。

(3)考虑到制剂的质量原因和皮试的预测价值，对于药品说明书要求进行皮试的头孢菌素类抗菌药物，建议医疗机构慎重选用。

表 1 头孢菌素的侧链(C7 位)同源性\*

Tab. 1 Side chain homology of cephalosporins (C7 position)\*

代数	具体品种	第一代				第二代			第三代				第四代	
		头孢唑啉	头孢拉定	头孢氨苄	头孢羟氨苄	头孢呋辛	头孢克洛	头孢替安	头孢克肟	头孢噻肟	头孢泊肟	头孢他啶	头孢曲松	头孢吡肟
第一代	头孢唑啉	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	头孢拉定	/		相同	类似	/	相同	/	/	/	/	/	/	/
	头孢氨苄	/	相同		类似	/	相同	/	/	/	/	/	/	/
	头孢羟氨苄	/	类似	类似		/	类似	/	/	/	/	/	/	/
第二代	头孢呋辛	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	头孢克洛	/	相同	相同	类似	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	头孢替安	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
第三代	头孢克肟	/	/	/	/	/	/		类似	类似	类似	类似	类似	类似
	头孢噻肟	/	/	/	/	/	/	类似		相同	类似	相同	相同	相同
	头孢泊肟	/	/	/	/	/	/	类似	相同		类似	相同	相同	相同
	头孢他啶	/	/	/	/	/	/	类似	类似	类似		类似	类似	类似
	头孢曲松	/	/	/	/	/	/	类似	相同	相同	类似		类似	相同
第四代	头孢吡肟	/	/	/	/	/	/	类似	相同	相同	类似	相同		

注：“\*”-头孢菌素的侧链结构与公认的头孢菌素的代数划分并不严格相关。“/”-侧链不同；“相同”-说明侧链完全一样；“类似”-说明侧链结构相近(如苯环和苯酚)。

Note: “\*”-Side chain structure does not strictly correlate with the recognized anti-bacterial classification of cephalosporins such as 1st, 2nd, 3rd, etc. generation. “/”-different side chain; “same”-an identical side chain; “similar”-indicates close resemblance (e.g. benzene ring similar to phenol side chain).

### 3 皮试方法

目前国内外关于头孢菌素类的皮试液浓度与皮试方法未统一，常见的皮试方法包括皮肤点刺试验(skin prick test)、皮内试验(intradermal test)和斑贴试验(patch test)，国外推荐的皮试液浓度 1~30 mg·mL<sup>-1</sup> 不等，且不同头孢菌素的皮试液浓度也不一致<sup>[13-17]</sup>。结合目前国内推荐<sup>[18-19]</sup>及临床实践，建议如下：

①药品说明书要求常规进行皮试的头孢菌素类抗菌药物，应要求药品生产企业提供具有循证证据的皮试方法、判断标准和试剂。

②除药品说明书规定的需要进行皮试的品种外，少数情况头孢菌素类抗菌药物需要进行皮肤过敏试验时，必须使用原药配置皮试液；建议可使用皮内试验，皮试液参考浓度一般为 300~500 μg·mL<sup>-1</sup>，结果判断可参照青霉素的方法。

③抗组胺药物(苯海拉明、西替利嗪、氯雷他定等)、雷尼替丁等 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂、全身性肾上腺皮质激素等药物的应用可能影响皮试结果，因此需注意接受皮试患者是否存在以上合并用药的情况。

### 4 严重过敏反应的抢救

头孢菌素皮试或使用过程中可能会出现过敏

性休克等严重过敏反应，使用抗菌药物的医疗机构应配备受过急救培训的医务人员，皮试或使用前应准备好必要的急救药物及其他急救设施；皮试阴性的患者，在用药过程中仍可能发生过敏反应，需密切观察用药反应，并做好急救措施。过敏性休克的抢救措施如下：

(1)切断过敏原

立即停用头孢菌素类抗菌药物，静脉给药者更换输液瓶及输液器。

(2)保持呼吸道通畅

立刻给予吸氧处理，及时清除呼吸道分泌物，必要时气管插管。

(3)尽早建立静脉通路

(4)抗休克治疗

①肾上腺素：肌肉注射，成人 0.2~0.5 mg (1:1 000，即 1 mL 含 1 mg 肾上腺素)，小儿 0.01 mg·kg<sup>-1</sup>(1:1 000，即 1 mL 含 0.1 mg 肾上腺素)，每 5~15 min 重复给药 1 次直到临床症状改善；出现低血压休克或对初始的肌肉注射肾上腺素无反应，可给予 1:10 000 肾上腺素 0.1 mL·kg<sup>-1</sup> 静脉注射；如持续存在低血压，可给予肾上腺素 1~5 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>(儿童 0.1~1 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>)持续静脉滴注维持，或根据血压、心率情况调整用量；

②补充生理盐水等保证足够的组织灌注。

(5)抗过敏治疗

①糖皮质激素：应早期静脉输入大剂量糖皮质激素。可选用氢化可的松 200 mg 或高剂量甲泼尼龙(可用至 30 mg·kg<sup>-1</sup>)，缓慢静滴；或静脉推注地塞米松 5~10 mg；然后根据病情酌情给予糖皮质激素维持治疗；

②抗组胺药物：通常肌注异丙嗪 25~50 mg。神志清醒者可口服西替利嗪 20 mg 或氯雷他定 10 mg。也可以静脉注射 10%葡萄糖酸钙 10~20 mL 抗过敏治疗。

(6)监测心电、血压、脉搏、呼吸。

### 起草专家组

#### 组长：

裘云庆 浙江大学医学院附属第一医院  
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  
杨帆 复旦大学附属华山医院抗菌药物研究所  
胡斌春 浙江省医疗质量控制与评价办公室

### 执笔专家：

姜赛平 浙江大学医学院附属第一医院  
孔丽敏 浙江大学医学院附属第一医院

### 药学专家组成员(按姓氏笔画为序)：

丁洁卫 绍兴市人民医院  
王临润 浙江大学医学院附属第一医院  
方红梅 浙江大学医学院附属邵逸夫医院  
方罗 浙江大学医学院附属儿童医院  
方晴霞 浙江省人民医院  
卢晓阳 浙江大学医学院附属第一医院  
田伟强 丽水市中心医院  
孙佩玉 嘉兴市第一医院  
严伟 杭州市第一人民医院  
杨水新 湖州市中心医院  
何依玲 金华市中心医院  
张秀华 温州医科大学附属第一医院  
陈赛贞 台州市中心医院  
周华 宁波市李惠利医院  
郑彩虹 浙江大学医学院附属妇产科医院  
钟松阳 衢州市人民医院  
顾卓珺 舟山市人民医院  
颜小峰 浙江大学医学院附属第二医院

### 临床专家组成员(按姓氏笔画为序)：

王淑颖 杭州市第一人民医院  
吕矫健 丽水市人民医院  
刘进 浙江大学医学院附属第二医院  
江荣林 浙江省中医院  
李世波 舟山市人民医院  
杨帆 复旦大学附属华山医院抗菌药物研究所  
张颖 湖州市第一人民医院  
陈永平 温州医科大学附属第一医院  
陈琳 宁波市第二医院  
周志慧 浙江大学医学院附属邵逸夫医院  
俞云松 浙江大学医学院附属邵逸夫医院  
裘云庆 浙江大学医学院附属第一医院  
潘红英 浙江省人民医院

### 护理专家组成员(按姓氏笔画为序)：

王薇 浙江大学医学院附属第一医院  
冯素文 浙江大学医学院附属妇产科医院  
庄一渝 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

李 君 浙江医院  
李益民 杭州市第一人民医院  
吴婉英 浙江省肿瘤医院  
陈肖敏 浙江省人民医院  
陈朔晖 浙江大学医学院附属儿童医院  
金静芬 浙江大学医学院附属第二医院  
胡斌春 浙江省医疗质量控制与评价办公室  
黄丽华 浙江大学医学院附属第一医院

## REFERENCES

- [1] ROMANO A, GAETA F, VALLUZZI R L, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(5): 994-999
- [2] YOON S Y, PARK S Y, KIM S, et al. Talidation of the cephalosporin intradermal skin test for predicting immediate hypersensitivity: a prospective study with drug challenge [J]. *Allergy*, 2013, 68(7): 938-944
- [3] KELKAR P S, LI J T. Cephalosporin allergy [J]. *N Engl J Med*. 2001, 345(11): 804-809.
- [4] ROMANO A, GAETA F, VALLUZZI R L, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(3): 685-691.
- [5] ANTUNEZ C, BLANCA-LOPEZ N, TORRES M J, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of crossreactivity with a panel of penicillins and cephalosporins [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(2): 404-410.
- [6] ROMANO A, GAETA F, VALLUZZI R L, et al. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins [J]. *Allergy*, 2014, 69(6): 806-809
- [7] ROMANO A, MAYORGA C, TORRES M J, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and

- selective responses [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000(106): 1177-1183.
- [8] PICHICHERO M E, CASEY J R. Safe use of selected cephalosporins in penicillinallergic patients: a meta-analysis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007, 136(3): 340-347.
- [9] THONG B Y. Update on the management of antibiotic allergy [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2010, 2(2): 77-86.
- [10] DAULAT S, SOLENSKY R, EARL H S, et al. Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113(6): 1220-1222.
- [11] GUÉANT J L, GUÉANT-RODRIGUEZ R M, VIOLA M, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins [J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(26): 3335-3345.
- [12] BROCKOW K, GARVEY L H, ABERER W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper [J]. *Allergy*, 2013, 68 (6): 702-712.
- [13] MIRAKIAN R, LEECH S C, KRISHNA M T, et al. Management of allergy to penicillins and other beta- lactams [J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(2): 300-327.
- [14] MADAAN A, LI J T. Cephalosporin allergy [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2004, 24(3): 463-476.
- [15] TESTI S, SEVERINO M, IORNO M L, et al. Nonirritating concentration for skin testing with cephalosporins [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2010, 20(2): 171-172.
- [16] TORRES M J, BLANCA M, FERNANDEZ J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics [J]. *Allergy*, 2003, 58(10): 961-972.
- [17] BLANCA M, ROMANO A, TORRES M J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams [J]. *Allergy*, 2009, 64(2): 183-193.
- [18] 马小军. 从皮试误区浅谈头孢菌素类抗菌药物的规范化应用[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(6): 433-434.
- [19] 中国国家处方集. 化学药品与生物制品卷[M]. 人民军医出版社, 2010: 附录 4, 985.

收稿日期: 2018-07-27

(本文责编: 曹粤锋)