

青霉素皮肤试验临床操作指导

赵东芳¹, 张会芝^{1,2*}, 翟所迪³, 李凡⁴, 张雨佳⁵

1. 北京大学第三医院 呼吸与危重症医学科, 2. 感染管理科, 3. 药剂科, 4. 神经外科, 北京 100191; 5. 北京大学 护理学院, 北京 100191

【摘要】青霉素属于 β -内酰胺类抗生素,具有重要的临床应用价值,过敏反应是其最常见的不良反应。青霉素皮肤试验是目前预测青霉素速发型过敏反应最为快捷、方便和经济的方法。本文通过文献整理,总结了青霉素皮肤试验适用范围、临床操作方法、结果判断及并发症的处理措施,以期临床行青霉素皮肤试验操作提供参考与借鉴。

【关键词】青霉素皮肤试验;操作;指导

【中图分类号】R978.11

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2020)10-0054-04

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2020.10.012

Clinical practice guidance of penicillin skin test

ZHAO Dong-fang¹, ZHANG Hui-zhi^{1,2*}, ZHAI Suo-di³, LI Fan⁴, ZHANG Yu-jia⁵

1. Department of Respiratory and Critical Medicine, 2. Department of Infection Management, 3. Department of Pharmacy, 4. Department of Neurosurgery, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 5. Peking University School of Nursing, Beijing 100191, China

青霉素类药物是具有重要临床价值且广泛应用的抗菌药物。变态反应为青霉素类药物最常见的不良反应,Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ型变态反应总发生率为3%~10%,最严重的是Ⅰ型速发型过敏反应,即过敏性休克,发生率占用药人数的0.4‰~1.5‰,死亡率为0.1‰^[1]。《中华人民共和国药典临床用药须知(2015年版)》^[2]规定“使用青霉素类药物前需做青霉素皮肤敏感试验,阳性反应者禁用”。因此,无论是成人还是儿童,不管是口服、静滴或肌注等不同给药途径,应用青霉素类药物前均应进行皮肤试验。然而目前部分医疗机构并未完全按照要求执行,有调查^[3]显示14%(8/55家)的医院对口服青霉素类药品未进行皮肤试验;47%(26/55家)的医院使用拟用药原液试验。虽然临床上有些患者对半合成青霉素的不同侧链过敏,但目前研究尚未确立侧链与免疫球蛋白E(IgE)介导的Ⅰ型速发型反应的直接相关性^[4-5],且原液皮试阴性后仍有过敏反应报道^[6-7]。也有文献^[8]显示,由于

皮试液注射量、浓度不准确,皮试液放置时间长等原因导致皮试结果不客观,给青霉素的临床应用带来隐患。为此,本文通过文献整理,总结了青霉素皮肤试验的适用范围、临床操作方法、结果判断及常见并发症的处理措施,尤其是在临床操作方面进行了具体的描述,以期临床行青霉素皮肤试验操作提供参考与借鉴。

1 青霉素皮肤试验适用人群

1.1 青霉素皮肤试验适用范围

青霉素皮肤试验适用于:①青霉素及其他半合成的青霉素类药物使用前,如苄星青霉素、磺苄西林、阿莫西林、氨苄西林、美洛西林、哌拉西林等及青霉素类复方制剂^[2];②青霉素类药物在使用过程中停药>72 h,需重新做皮肤试验^[2,9-10];③青霉素皮肤试验阳性或有过敏史者需充分了解过敏反应类型及发生时间,进行综合评估后方能确定患者是否可以再次试验,并提前

*通信作者:张会芝, E-mail: 2943401404@qq.com

备好抢救药品及设备^[11]。一项系统的回顾性Meta分析表明^[12],对有青霉素过敏史者或自述青霉素过敏者重新进行评估,真正过敏者<10%。也有研究^[13]显示,该类患者体内青霉素特异性IgE以每年10%的速度衰减,5年后青霉素皮肤试验阴性率为50%,10年为75%~80%。

1.2 青霉素皮肤试验禁用范围

青霉素皮肤试验禁用于^[14]:①近4周内发生过速发型过敏反应者;②过敏性休克高危人群,如哮喘控制不佳,小剂量过敏原导致严重过敏反应病史等;③有肥大细胞增多症,急慢性荨麻疹等皮肤疾病。

2 皮肤试验前准备

2.1 医务人员准备

操作人员衣帽整洁、洗手、戴口罩,必要时戴手套,操作区应清洁且光线充足,患者观察区应在操作者视线内。医务人员除常规物品外需准备0.1%肾上腺素注射液,用于严重过敏反应患者的救治^[15-17]。

2.2 患者评估

青霉素皮肤试验本身亦可能导致速发型过敏反应^[14],青霉素皮肤试验前必须详细询问是否有青霉素类、头孢菌素类或其他 β -内酰胺类抗生素过敏史或过敏性疾病。有无易被患者所忽略的过敏反应症状,如胸闷、瘙痒、面部发麻、发热等,以及有无个人或家属变态反应性疾病史等^[2]。

青霉素皮肤试验前应评估患者用药史,抗组胺药物会抑制组胺反应,造成假阴性,一代抗组胺药物(苯海拉明)停药至少72 h^[14,18]。

2.3 皮肤试验药品准备

80万U青霉素钠配制500 U/mL的皮试液^[2]:①碘伏棉球消毒瓶口;②打开0.9%氯化钠安瓿;③抽取0.9%氯化钠注射液4 mL注入青霉素钠瓶内,使其溶解配制为20万U/mL青霉素钠溶液;④抽取20万U/mL青霉素钠溶液0.1 mL,再抽取0.9%氯化钠注射液0.9 mL,配置成2万U/mL青霉素钠溶液;⑤抽取2万U/mL青霉素钠溶液0.1 mL,再抽取0.9%氯化钠注射液0.9 mL,配置成2000 U/mL青霉素钠溶液;⑥抽取2000 U/mL溶液0.25 mL,再抽取0.9%氯化钠注射液0.75 mL,即成为500 U/mL青霉素皮试液。

2500 U青霉素皮试剂配制500 U/mL的皮试液:

①碘伏棉球消毒;②打开0.9%氯化钠安瓿;③抽取0.9%氯化钠注射液5 mL注入青霉素皮试剂瓶内使其溶解稀释,即成为500 U/mL皮试液。

青霉素皮试液应尽量现配现用,已配制的皮试液可在温度为2℃~8℃的冰箱内保存24 h,室温下(<25℃)存放时间<4 h^[19]。从冰箱内取出的皮试液需在室温下复温,减少低温皮试液对皮肤的刺激而造成的假阳性^[20]。

3 青霉素皮肤试验操作

协助患者取坐位或平卧位上臂外展,选择患者前臂掌侧下段为注射部位^[10],因该处皮肤较薄,易于注射,且易辨认局部反应,注意注射时避开皮疹、瘢痕、皮肤粗糙等情况。当患者由于水肿、上肢外伤等原因不能在前臂掌侧下段进行皮肤试验时,可以选择上臂内侧、锁骨中线与第二肋之间近胸骨侧的位置、小腿内侧下1/3处、足背等毛发、色素较少,皮肤浅、薄、嫩,易拉起的部位行皮肤试验^[21-23]。

操作前医务人员需评估患者是否对酒精过敏,对酒精不过敏的成人患者采用75%乙醇消毒,儿童或者酒精过敏者采用0.9%氯化钠注射液清洁^[10,24]。有研究^[25]采用碘伏消毒,虽然可以避免皮肤刺激,但是由于碘着色的原因不利于皮肤试验结果判断,不予推荐。医务人员消毒皮肤时棉签以穿刺点为中心由内向外环形消毒/清洁,范围>5 cm×5 cm,消毒液待干后再行注射。

操作时医务人员左手绷紧患者皮肤,右手持注射器,针尖斜面向上与皮肤呈5°角刺入皮内,待针尖斜面全部进入皮内后,放平注射器,左手拇指固定针栓,右手缓慢推注药液0.1 mL(儿童0.02~0.03 mL)^[2,14],推注过程中无药液漏出,皮肤局部形成一隆起的半球状皮丘,且皮肤变白并显露毛孔,注射后迅速拔针,无需按压,告知患者切勿按揉注射部位。

4 青霉素皮肤试验操作后患者观察

患者注射青霉素皮试液后,医务人员应密切观察患者是否出现呼吸困难、紫绀、胸闷、气短、皮疹、皮肤瘙痒或潮红等情况,严重过敏反应/过敏性休克通常

在患者接触过敏原后数分钟至数小时内发生^[26]。

5 青霉素皮肤试验结果判断

皮肤试验操作 20 min 后进行结果判断^[2],具体判断标准见表 1^[2,10]。青霉素皮肤试验结果判断应由 2 名有资质的医师/护士完成,且须含 1 名临床经验丰富的医务人员。2 名医务人员均判断为阴性结果方可用药,其中 1 名判断为阳性时,需呼叫第 3 名有资质的医务人员判断,避免人为因素的判断错误。对可疑阳性者,应在另一前臂用生理盐水做对照试验^[14]。

表 1 青霉素皮肤试验结果判断

| 结果 | 局部皮丘反应 | 全身情况 |
|----|---|----------|
| 阴性 | 大小无改变,周围无红肿,无自觉症状,无不适表现无红晕 | |
| 阳性 | 皮丘隆起增大,出现红晕,可有头晕、心慌、恶心,甚至直径>1 cm,周围有伪足伴局部痒感 | 至发生过敏性休克 |

6 并发症及处理

6.1 过敏反应

患者过敏反应处理见《严重过敏反应急救指南推荐意见》^[15],当发生气道水肿或支气管痉挛而导致严重呼吸困难时,应考虑气管插管或气管切开,紧急情况下对成人可行环甲膜穿刺。

6.2 疾病传播

为预防疾病传播医务人员应严格遵循无菌操作技术原则,严格执行一人一针一操作,不可共用注射器、注射液和针头。2019 年 5 月发布的《国家卫生健康委员会办公厅关于进一步加强医疗机构感染预防与控制工作的通知》^[27],要求“杜绝注射用具及注射药品的共用、复用等不规范使用”。与此同时,医务人员在操作过程中应预防针刺伤的发生。当操作人员被已经接触过患者的针头刺伤后,应立即从近心端向远心端挤压受损部位,使污染部位的血液充分排出,减少污染的程度,同时用大量的流动水冲洗后,立即用 75% 的酒精或其他皮肤消毒剂进行医疗处理,并第一时间上报意外事件及相关信息,必要时进行医学监测与随访。

6.3 注射失败

穿刺失败的主要原因为注射药物剂量欠准确,表现为皮丘过大(皮内注射药量>0.1 mL)和过小(皮内注射药量<0.1 mL 或注入皮下),药液外漏,注射部位出血等现象,医务人员应加强操作练习。对于躁动不合作的患者,应做好解释工作并取得患者的配合,必要时行肢体约束。

6.4 疼痛

皮内注射所致的疼痛除与前臂神经分布有关外,也与患者紧张及注射时消毒液未待干有关。有文献^[23]显示于患者腕指横纹上三横指正中为尺神经和桡神经末梢分布最少的部位,在此与腕横纹平行进针,机械损伤小,注射药液无阻力,可起到微痛和无痛效果。医务人员也应该予患者做好充分的解释工作,告知消毒液待干后再行注射。

综上所述,本文对青霉素皮肤试验操作及操作过程中的注意事项进行了总结,以期对临床实际操作工作有所指导,以减少由于临床操作不正确对皮试结果的影响。今后希望能通过开展组胺阳性对照试验及电子病历系统等方法保障青霉素类药物的安全使用,为合理应用青霉素类药物,减少广谱抗生素的应用提供更多参考。

【参考文献】

- [1] 杨宝峰,陈建国.药理学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:372.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典临床用药须知:化学药和生物制品卷[M].北京:中国医药科技出版社,2015:635.
- [3] 赵昕,张海霞,程青,等.β-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.
- [4] Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, et al. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis[J]. Immunity, 2008, 28(4):581-589.
- [5] Han J, Yi Y, Li C, et al. Involvement of histamine and RhoA/ROCK in penicillin immediate hypersensitivity reactions[J]. Sci Rep, 2016, 6(1):33192.
- [6] 黄倩倩,李明.注射用阿洛西林钠皮试阴性患者发生过敏性休克 1 例[J].药学与临床研究,2017,25(1):77-78.
- [7] 罗静.β-内酰胺类抗菌药物皮肤过敏试验阴性后过敏反应的临床研究[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(36):7-8,10.
- [8] 李萍.降低临床青霉素皮试假阳性率的管理探讨[J].甘肃科技纵横,2017,46(7):93-95,98.

- [9] Arroliga M E, Pien L. Penicillin allergy: consider trying penicillin again[J]. Cleve Clin J Med, 2003, 70(4): 313-321.
- [10] 李小寒, 尚少梅. 基础护理学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 369-371, 388-392.
- [11] DesBiens M, Scalia P, Ravikumar S, et al. A closer look at penicillin allergy history: systematic review and Meta-analysis of tolerance to drug challenge[J]. Am J Med, 2020, 133(4): 452-462.
- [12] Sacco K A, Bates A, Brigham T J, et al. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: a systematic review and Meta-analysis[J]. Allergy, 2017, 72(9): 1288-1296.
- [13] Sullivan T J, Wedner H J, Shatz G S, et al. Skin testing to detect penicillin allergy[J]. J Allergy Clin Immunol, 1981, 68(3): 171-180.
- [14] 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.
- [15] 李晓桐, 翟所迪, 王强, 等. 《严重过敏反应急救指南》推荐意见[J]. 药物不良反应杂志, 2019, 21(2): 85-91.
- [16] 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(1): 79-80.
- [17] Picard M, Robitaille G, Karam F, et al. Cross-reactivity to cephalosporins and carbapenems in penicillin-allergic patients: two systematic reviews and Meta-analyses[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7(8): 2722-2738.
- [18] Franziska R, Karl-Christian B, Knut B. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen: Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Abstimmung mit dem Ärztverband Deutscher Allergologen (ÄDA), dem Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) [J]. Allergo J, 2010, 19: 402-415.
- [19] 陈冠华, 谢晏星, 应志洪, 等. 青霉素皮试剂与0.9%氯化钠溶液的配伍稳定性研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(6): 832-835.
- [20] 郝敏. 青霉素类药物皮试研究进展[J]. 临床护理杂志, 2009, 8(1): 58-60.
- [21] 王秀霞. 在非经典部位做皮试的可行性探讨[J]. 护理学杂志, 2009, 24(12): 72-73.
- [22] 郭丽芬, 王艳芳, 周红波, 等. 临床重症监护患者药物皮试非常规部位选择的应用研究[J]. 护士进修杂志, 2015, (4): 371-372.
- [23] 余秀峰. 非常规部位皮试的研究进展[J]. 护理研究, 2011, 25(31): 2842-2843.
- [24] 李夏霞, 李星, 鲁玫, 等. 生理盐水清洁与乙醇消毒用于青霉素皮试效果的Meta分析[J]. 中国实用护理杂志, 2014, 30(29): 43-45.
- [25] 潘冬香. 青霉素新型皮试剂的临床观察[J]. 中国民康医学, 2006, 18(8): 289-290.
- [26] Wurpts G, Aberer W, Dickel H, et al. Guideline on Diagnostic Procedures for Suspected Hypersensitivity to Beta-lactam Antibiotics: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in Collaboration with the German Society of Allergology (AeDA), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), and the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG) [J]. Allergol Select, 2020, 4: 11-43.
- [27] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于进一步加强医疗机构感染预防与控制工作的通知(国卫办医发函[2019]480号) [EB/OL]. (2019-05-23) [2020-02-20]. <http://www.nhc.gov.cn/zygj/s7659/201905/d831719a5ebf450f991ce47baf944829.shtml?from=singlemessage&isappinstalled=0>.

收稿日期: 2020-03-17 本文编辑: 蒋少薇