

# 基于药品说明书分析头孢菌素类抗菌药物皮肤过敏试验

韩梅<sup>1\*</sup>, 宋志勇<sup>2</sup>, 刘海净<sup>1#</sup> (1. 河北开滦总医院药剂科, 河北唐山 063000; 2. 河北玉田县中医院制剂科, 河北唐山 064100)

中图分类号 R952; R978.1 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)22-2098-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.31

**摘要** 目的: 分析头孢菌素类药皮肤过敏试验(简称“皮试”)的现状, 提出可行性建议, 为确实用药安全提供参考。方法: 收集我院2010—2012年供应的27种42个品规头孢菌素类药说明书, 采用Excel 2003对其中皮试的警示内容进行归纳, 同时结合文献分析头孢菌素类药皮试的现状。结果: 27种42个品规头孢菌素类药说明书中, 只有注射用盐酸头孢替安说明书明确列出了皮试方法, 建议用药前需做皮试的有7种10个不同品规, 占总品规数的23.81%, 均为注射用头孢菌素; 其中13种19个品规的说明书中有做好应对头孢菌素类药严重过敏反应准备的建议。结论: 为减少用药隐患, 建议使用头孢菌素类药前应详细询问患者过敏史, 严格按照药品说明书要求谨慎使用。并且无论使用前是否做了皮试, 即使皮试结果为阴性也应警惕头孢菌素类药的严重过敏反应。  
**关键词** 头孢菌素; 说明书; 皮肤过敏试验; 严重过敏反应

## Analysis of Dermal Allergic Test of Cephalosporin Antibiotics Based on Package Inserts

HAN Mei<sup>1</sup>, SONG Zhi-yong<sup>2</sup>, LIU Hai-jing<sup>1</sup> (1. Dept. Of Pharmacy, Kailuan General Hospital of Hebei Province, Hebei Tangshan 063000, China; 2. Dept. of Preparation, Yutian County Hospital of TCM of Hebei Province, Hebei Tangshan 064100, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To analyze the status quo of the dermal allergic test of cephalosporin antibiotics and bring up feasible suggestion in order to ensure the safe medication. METHODS: A total of 27 species 42 specifications of cephalosporin antibiotics were collected from our hospital from 2010 to 2012, and the contents about intradermal test were summed up by Excel 2003. Simultaneously literature data were reviewed to explore the status quo of the dermal allergic test of cephalosporin antibiotics. RESULTS: Among package inserts of 27 species 42 specifications of cephalosporin antibiotics, the procedure of intradermal test was only listed in package inserts of Cefotiam hydrochloride for injection. It was recommended that intradermal test should be performed before medication in package inserts of 7 species 10 specifications, accounting for 23.81%; all of them were Cephalosporin for injection; suggestions about severe allergic reaction of cephalosporin were found in package inserts of 13 species 19 specifications. CONCLUSIONS: Before using cephalosporin antibiotics, detailed history of allergy should be acquired firstly and cephalosporin antibiotics should be used strictly in accordance with package inserts. Whether intradermal test of cephalosporin antibiotics has been done or not, severe allergic reaction should be the first precaution even intradermal test is negative.

**KEY WORDS** Cephalosporin; Package inserts; Dermal allergic test; Severe allergic reaction

头孢菌素类药物具有抗菌谱广、抗菌活性强、毒副作用低、临床疗效好等优点, 是目前临床最为常用的一类抗菌药物。但用药前是否必须进行皮肤过敏试验(简称“皮试”)尚无统一认识, 临床医务人员在具体操作中存在疑虑和分歧, 有一定的用药安全隐患<sup>[1]</sup>。为此, 笔者通过收集河北开滦总医院(简称“我院”)2010—2012年供应的27种42个品规头孢菌素类药说明书, 采用Excel 2003对其中皮试的警示内容进行归纳; 同时结合文献, 分析头孢菌素类药的皮试现状并提出可行性建议, 以期安全使用头孢菌素类药和避免医疗纠纷提供有益的参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0315-3025721。  
E-mail: 26621833@qq.com  
# 通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0315-3025721

33个厂家生产的27种42个品规头孢菌素类药的说明书都来源于我院药剂科下属临床药理学室资料库和各药房。

### 1.2 方法

收集、整理我院2010—2012年供应的27种42个品规头孢菌素类药说明书中禁忌证、注意事项、用法用量等项下有关皮试警示内容的相关描述, 采用Excel 2003对其中皮试警示相关内容进行归纳, 并在此基础上结合文献分析目前国内、外头孢菌素类药的皮试现状。

## 2 结果与分析

### 2.1 27种42个品规头孢菌素类药说明书中的皮试警示内容

2.1.1 注明须进行皮试建议。在27种42个品规中, 明确建议“使用前应进行皮肤过敏试验”的共有7种10个品规, 仅占总品规数的23.81%, 均为注射用头孢菌素; 其中6种9个品规(21.43%)说明书中有对患者用药后保持安静、接受观察, 并做好抢救休克等严重过敏反应准备的建议。有皮试建议的品规见

表1。

表1 42个品规头孢菌素类药说明书中有皮试建议的10个品规

Tab 1 10 specifications labeled recommendation of skin test in package inserts of 42 specifications of cephalosporins

皮试警示内容	药品名称(厂家)	品规数(占比,%)
试敏液浓度为300 μg/ml左右(有详细的皮试方法)	注射用盐酸头孢替安(哈药集团制药总厂)	1(2.38)
用药前详细询问患者过敏史,并建议进行皮肤敏感试验。用药后使患者保持安静及接受观察,应做好抢救休克的各种准备	注射用头孢美唑钠(四川合信药业有限责任公司、广东顺峰药业有限公司);注射用头孢替唑钠(哈药集团制药总厂);注射用头孢甲肟(浙江尖峰药业有限公司);注射用头孢米诺钠(河南新帅克制药股份有限公司、海南中化联合制药工业有限公司、广州白云山天心制药股份有限公司);注射用硫酸头孢噻利(江苏恒瑞医药股份有限公司)	8(19.04)
对头孢菌素过敏者及有青霉素过敏性休克或即刻反应史者禁用本品。用药前需进行皮试	注射用头孢哌酮钠(安徽威尔曼制药有限公司)	1(2.38)
合计		10(23.80)

2.1.2 未注明皮试建议。共有20种32个品规(76.19%)的说明书中无皮试建议,仅强调“用药前详细询问患者过敏史”、“有青霉素过敏性休克或即刻反应者,对拟用的头孢菌素、青霉素或β-内酰胺类药有过敏史者禁用或慎用”。其中7种10个品规的说明书有建议应对头孢菌素类药严重过敏反应的提示,占未注明皮试建议32个品规的31.25%,包括注射用头孢孟多酯钠(上海新先锋药业有限公司生产的除外)、注射用头孢他啶、注射用头孢哌酮/舒巴坦钠、注射用头孢哌酮/他唑巴坦钠、注射用头孢唑肟钠、注射用头孢匹胺、头孢丙烯分散片。无皮试建议的品规见表2。

表2 42个品规头孢菌素类药说明书中无皮试建议的32个品规

Tab 2 32 specifications not labeled recommendation of skin test in package inserts of 42 specifications of cephalosporins

皮试相关警示内容	药品名称(厂家)	品规数(占比,%)
对青霉素过敏者应用本品时应根据患者情况充分权衡利弊。有青霉素过敏性休克或即刻反应者,不宜再选用头孢菌素类	注射用头孢硫脒(海南灵康制药有限公司);注射用头孢唑林钠(中诺药业(石家庄)有限公司);注射用水头孢唑林钠(深圳九新药业有限公司);注射用头孢呋辛钠(深圳致君制药有限公司、丽珠集团丽珠制药厂);注射用头孢孟多酯钠(上海新先锋药业有限公司、海南新世通制药有限公司、华北制药股份有限公司)	8(19.04)
使用前,应详细询问患者对拟用头孢菌素的过敏史。对青霉素类、其他头孢菌素类及其他药物有过敏史者禁用或慎用	头孢呋辛酯片(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司、深圳致君制药有限公司);注射用头孢西丁钠(深圳致君制药有限公司、深圳信立泰药业股份有限公司);注射用头孢他啶(葛兰素史克(中国)投资有限公司);注射用头孢哌酮钠(山东罗欣药业股份有限公司);注射用头孢哌酮/舒巴坦钠(辉瑞制药有限公司、深圳市海滨制药有限公司);注射用头孢哌酮/他唑巴坦钠(海南通用三洋药业有限公司);注射用头孢唑肟钠(哈药集团制药总厂、汕头金石粉剂有限公司);注射用头孢曲松钠(上海罗氏制药有限公司);头孢丙烯分散片(上海美优制药有限公司);头孢克洛胶囊(山东淄博新达制药有限公司);头孢克洛分散片(江苏豪森药业股份有限公司);头孢克肟胶囊(广州白云山制药总厂);头孢泊肟干混悬剂(海南三叶美好制药有限公司);注射用头孢匹胺(广东博州药业有限公司);头孢地尼分散片(天津市中央药业有限公司);注射用头孢吡肟(齐鲁制药有限公司、江苏恒瑞医药股份有限公司、悦康药业集团有限公司、山东罗欣药业股份有限公司、苏州东瑞制药有限公司)	24(57.14)
合计		32(76.18)

## 2.2 国内头孢菌素类药皮试现状分析

《中国药典》(2005年版)、《抗菌药物临床应用指导原则》、全国统编教材《药理学》、《临床药理学》均未明确规定头孢菌素类药必须进行皮试,只规定使用前须详细询问患者是否有过敏史,有过敏史的慎用或禁用<sup>[2]</sup>。陈新谦等主编的《新编药物学》(17版)提出,头孢菌素使用前是否要做皮试无统一规定;有的产品在说明书中规定使用前皮试,应参照执行<sup>[3]</sup>。对我院2010—2012年供应的33个厂家生产的27种42个品规说明书的分析结果表明,大多数厂家的药品说明书也缺乏明确具体的要求。对国内37所大型医院和33所乡镇医院的调查<sup>[1]</sup>显示,7所大型医院(包括2所三级甲等医院)中仅2所医院(包括1所三级甲等医院)要求在使用注射头孢菌素类药前需进行皮试,乡镇医院均无皮试要求;在32家医院中,仅56.3%(18家)的医院有头孢菌素类药皮试管理相关的规定。

头孢菌素类药临床应用较多,静脉滴注和口服给药均可能发生过敏反应,大多以皮肤药疹为多,严重的还可能发生过敏性休克和喉头水肿,有的甚至发生窒息死亡。该类药所致严重过敏反应不容忽视。对1986—2000年国内72种医药期刊共134篇文献的统计分析<sup>[1]</sup>显示,头孢菌素类药致过敏性休克共148例,其中死亡15例,病死率高达10%。对万方数据库中1998—2011年有关头孢菌素类药引起药品不良反应(ADR)的53例文献资料分析结果<sup>[4]</sup>表明,头孢菌素类药引起ADR并致死、发生时间较多在用药后10 min内,过敏性休克多发生于用药后5 min内。因此,应鼓励、推广头孢菌素类药的皮试工作,以确保用药安全。笔者对我院2010—2012年供应的27种42个品规的头孢菌素类药说明书中有关皮试警示内容研究结果显示,共13种19个品规(45.24%)的头孢菌素类药说明书有做好应对头孢菌素严重过敏反应准备的提示。

头孢菌素类药皮试结果为阴性也可能发生严重过敏反应。如,遵医嘱做头孢他啶皮试,结果为阴性,将头孢他啶2.0 g加入0.9%氯化钠溶液100 ml静脉滴注,滴速为30滴/min,2 min后患者出现腹痛、燥热,测心率90次/min,呼吸20次/min<sup>[5]</sup>;又如头孢唑林钠皮试结果为阴性,将头孢唑林钠2 g加入0.9%氯化钠注射液300 ml静脉滴注,3 min内出现典型的药物致速发型过敏性休克反应<sup>[6]</sup>。虽然皮试结果为阴性,但是头孢哌酮钠、头孢曲松钠、头孢噻肟钠用药均可致过敏性休克的报道<sup>[7]</sup>屡见不鲜。

## 2.3 国外头孢菌素类药皮试现状分析

由于国外对头孢菌素类药的高聚化合物含量进行控制,其过敏的发生率较低。《美国药典》(22版)对头孢他啶的高聚化合物杂质进行控制,国外一些制药公司对其产品中的高分子聚合物杂质也有内控标准。因此,国外使用头孢菌素类药时不需进行皮试<sup>[8]</sup>。有青霉素过敏史者能否给予头孢菌素类药存在争议。因有青霉素过敏反应者应用头孢菌素类药的ADR风险增加,建议给予头孢菌素尤其是第1代头孢菌素类药前应进行皮试<sup>[9]</sup>。

## 2.4 头孢菌素类药皮试方法探讨

头孢菌素类药的过敏反应可能与青霉素类共有决定簇的致敏作用或独特的头孢菌素半抗原有关,其分解产生的半抗原决定簇的确切本质尚不完全清楚<sup>[10]</sup>。头孢菌素为β-内酰胺并合氢化噻嗪环的六元共轭环,开环是过敏因素之一,但不是主要因素。R<sub>1</sub>侧链可能在头孢菌素介导的免疫球蛋白E反应

中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。头孢菌素水解或胺解时最终产物都是以侧链R<sub>1</sub>为主的衍生物,R<sub>1</sub>的结构对过敏反应的专属性起着重要作用。不同侧链R<sub>1</sub>,就有不同的过敏反应。青霉素的母核是β-内酰胺并合氢化噻唑环,二者结构上的差异使过敏反应发生率和严重程度有较大不同<sup>[12]</sup>。青霉素类和头孢菌素类仅存在部分交叉过敏反应;对青霉素过敏者,对头孢菌素类药过敏率仅有5%~10%,故用青霉素皮试替代头孢菌素类皮试不可取<sup>[1]</sup>。但考虑到青霉素类的交叉过敏性,一旦青霉素类皮试结果为阳性,其他可选用的药物包括头孢菌素类、碳青霉烯类和氨基糖苷类也必须做皮试<sup>[13]</sup>。

头孢菌素类的侧链R取代基越大或带有吸电子元素,本身越易形成高分子聚合物,与蛋白质、多肽等大分子载体结合成完全抗原或本身聚合成多价半抗原后,诱发过敏反应。头孢菌素类药引发过敏的机制除与药物本身的结构有关外,还与生产过程中混入的杂质蛋白及其聚合物有关。因此,不同品种、不同规格以及不同厂家生产的头孢菌素类药的致敏性可能不完全相同<sup>[14]</sup>。提示以某一种头孢菌素类药做皮试液无法判定其他头孢菌素类药的安全性。大多数研究认为,在使用头孢菌素类药前应使用拟用药物的稀释液做皮试,而不能使用青霉素及头孢唑林皮试液代替<sup>[2]</sup>。我院对注射和口服用头孢菌素类药均采用注射用头孢唑林钠进行皮试,不够规范。

2009年6月,在“头孢类抗菌药物皮肤过敏试验高端论坛”上,与会专家达成共识:如果药品说明书中明文规定使用某药前需做皮试的,则必须做;未明确规定的,则需根据患者是否为过敏体质、既往药物过敏史、患者的患病严重程度等综合考虑是否进行皮试。同时明确指出,在进行头孢菌素类药皮试时,必须使用原药配制皮试液。推荐的皮试液浓度为300~500 μg/ml,注射量为0.1 ml<sup>[15]</sup>。李家泰主编的《临床药理学》、陈孝治主编的《药物手册》中建议皮试液浓度为500 μg/ml。本研究收集的42个品规的头孢菌素类药中,仅有注射用盐酸头孢替安(哈药集团制药总厂生产)说明书中列出皮试液配制、皮试结果的判定方法。但有报道<sup>[16]</sup>称,此方法配制时药物溶解慢,皮试结果判定复杂,临床护士不易掌握,假阳性率高。目前,临床配制头孢菌素类药皮试液的方法存在步骤多、费时、浓度准确性不易掌握的问题<sup>[17]</sup>。笔者在查阅文献过程中发现,探讨头孢菌素类药皮试液配制方法的报道很多,相应的改进方法正在不断研究中。

### 3 讨论

基于对我院27种42个品规头孢菌素类药说明书的分析,结合目前国内、外头孢菌素类药皮试现状及“头孢类抗菌药物皮肤过敏试验高端论坛”的共识,建议除药品说明书具体规定之外,头孢菌素类药的皮试不必列为常规。在使用头孢菌素类药前应首先详细询问患者的过敏史,如患者确系过敏体质者,用药前宜做皮试;皮试液应新鲜配制成拟用药物同批号的浓度为300~500 μg/ml的稀释液进行皮试,皮试结果可参照青霉素皮试的判断方法。皮试结果呈阴性也不能保证万无一

失。总之,不论皮试与否,临床给药前应严格掌握剂量,以减少过敏反应的发生。用药后应使患者保持安静,接受观察,并且做好抢救严重过敏反应的准备。

### 参考文献

- [1] 王东晓,朱曼,王欣荣,等.基于药品说明书解析β-内酰胺类抗生素皮肤过敏试验[J].中国药物应用与监测,2011,8(4):240.
- [2] 贾西伟.8例头孢菌素过敏反应医疗纠纷皮试问题标准探讨[J].中国实用医药,2011,6(34):179.
- [3] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:47.
- [4] 范铭.头孢菌素致不良反应死亡53例文献分析[J].广东药学院学报,2012,28(2):180.
- [5] 咸秀娟,迟建萍,张亨.头孢他啶过敏反应1例[J].中国误诊学杂志,2010,10(19):4648.
- [6] 尉国师,石小军,刘得志.头孢唑林钠致速发型过敏性休克1例[J].中国误诊学杂志,2010,10(4):1008.
- [7] 罗玲.使用第三代头孢菌素致过敏性休克11例抢救及护理体会[J].现代医药卫生,2010,26(5):754.
- [8] 刘亚妮,陈华庭,吕永宁,等.头孢菌素类抗生素皮肤过敏试验的探讨[J].医药导报,2007,26(12):1510.
- [9] Park MA, Koch CA, Klemawesch P, et al. Increased adverse drug reactions to cephalosporins in penicillin allergy patients with positive penicillin skin test[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2010, 153(3):268.
- [10] Madaan A, Li JT. Cephalosporin allergy[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2004, 24(3):463.
- [11] Pipet A, Veyrac G, Wessel F, et al. A statement on cefazolin immediate hypersensitivity: data from a large database, and focus on the cross-reactivities[J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41(11):1602.
- [12] 张厚宽,蒋丰慧.浅谈头孢类药物皮试与用药安全[J].中国实用医药,2008,3(28):163.
- [13] Caimmi S, Caimmi D, Lombardi E, et al. Antibiotic allergy [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24(3 Suppl): S47.
- [14] 石祥奎,王玉美,龚培尧.儿科头孢菌素皮试情况分析[J].中国药学杂志,2010,45(15):1190.
- [15] 赖庆敏,王晓玲.头孢菌素类抗生素皮试初探[J].临床合理用药,2011,4(2):116.
- [16] 马瑛,任秀华.盐酸头孢替安皮试液配制浓度及观察方法的改进[J].中外妇儿健康,2011,9(19):19.
- [17] 孟繁敏.青霉素和头孢菌素皮试液配制方法的改进[J].华北煤炭医学院学报,2010,12(4):482.

(收稿日期:2012-09-04 修回日期:2012-11-09)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅