

编者按：随着城市工业化的快速推进，过敏性疾病（亦称变态反应性疾病）的发病率急剧上升，已成为全球关注的重大公共卫生问题，并被WHO列为21世纪重点防治的三大疾病之一。儿童是过敏性疾病的高发人群，流行病学调查显示我国超过40%的儿童正受过敏问题困扰。该类疾病严重威胁儿童身心健康，可导致生长发育迟缓或引发焦虑抑郁，严重过敏反应甚至存在致命危险。因此，提高儿童过敏性疾病的诊治水平、有效预防该群体疾病的发生已刻不容缓。尽管目前有关儿童过敏的研究数量日益增多，但部分细分领域的数据来源仍以成人为主，儿童数据相对匮乏。为此，针对相关的研究“热点”与“短板”，本刊开设了“儿童过敏性疾病专题”，并特邀中山大学附属第三医院儿科/变态反应（过敏）科陈壮桂教授组织多名专家学者对重要的知识点作梳理和总结，对相关研究成果进行报道，以期攻克这一全球性公共卫生难题添砖加瓦。衷心感谢参与本专题工作的所有专家学者！

述评

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.02.001

儿童严重过敏反应“急救三部曲”

杨丽芬 杨可鑫 孔倩 陈壮桂

欢迎扫码观看
文章视频简介

通信作者简介：陈壮桂，主任医师，医学博士，博士研究生导师。中山大学附属第三医院儿科主任，兼PICU主任；中山大学附属第三医院变态反应（过敏）科副主任。首届广东省杰出青年医学人才获得者。第二届广州市科普名师。学术兼职：中华医学会变态反应分会青年委员会副主任委员；广东省医学会医学人工智能分会副主任委员；广东省医学会儿童危重病学会副主任委员；广东省医师协会儿童重症医师分会副主任委员。个人临床特长及研究方向：对儿童慢性咳嗽、哮喘及疑难过敏性疾病的规范化管理有丰富的临床经验和研究积累，特别是将儿童过敏性哮喘及变应性鼻炎的变应原免疫治疗（AIT）基础研究进行临床转化，获得良好的临床疗效。是广东省最早开展儿童过敏性哮喘及变应性鼻炎AIT的人员之一。近3年以第一（共同第一）/通信作者在*Nature Communications*、*Science Translational Medicine*、*Frontiers in*

Pharmacology 等杂志发表了相关成果。获得国家自然科学基金面上项目、广东省自然科学基金面上项目、广东省科技计划项目及广州市产学研协同创新重大专项等10余项课题资助。

【摘要】 严重过敏反应起病急，可累及全身多个系统，处理不恰当可导致死亡。儿童是严重过敏反应的高发人群，其发病率呈上升趋势。目前国内对于儿童严重过敏反应存在认识不足、治疗不当的问题。该文就儿童严重过敏反应的发病机制以及早期识别、正确治疗、科学管理的“急救三部曲”进行阐述，旨在提高临床医师对儿童严重过敏反应的诊治水平、改善患儿预后。

【关键词】 儿童；严重过敏反应；诊断；治疗；肾上腺素

Diagnosis and treatment trilogy for anaphylaxis in children Yang Lifen[△], Yang Kexin, Kong Qian, Chen Zhuanggui.

[△]Department of Pediatrics, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author, Chen Zhuanggui, E-mail: chzhgui@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Anaphylaxis is an acute presentation of systemic allergic reactions which may lead to death without improper diagnosis and treatment. Children are the high-risk population of anaphylaxis, and the incidence of anaphylaxis tends to increase. However, at present, it remains undernoticed, underdiagnosed and undertreated in China. This article reviews the mechanism of

基金项目：广东省医学科学技术研究基金（A2021386）；广州市产学研协同创新重大专项民生科技研究（201704020179）

作者单位：510630 广州，中山大学附属第三医院儿科（杨丽芬，杨可鑫，孔倩，陈壮桂），变态反应（过敏）科（陈壮桂）

通信作者，陈壮桂，E-mail: chzhgui@mail.sysu.edu.cn

anaphylaxis and the diagnosis and treatment trilogy of early identification, correct treatment and scientific management for children with anaphylaxis, aiming to improve the diagnosis and treatment level and enhance clinical prognosis of pediatric anaphylaxis.

[Key words] Children; Anaphylaxis; Diagnosis; Treatment; Adrenaline

严重过敏反应是一种主要由 IgE 介导、由肥大细胞和嗜碱性粒细胞等释放化学介质引起的速发、危及生命的超敏反应，可累及全身多个系统，常涉及皮肤系统、呼吸系统、心血管系统和消化系统等 2 个或以上系统（器官）^[1]。不同年龄触发严重过敏反应的因素不同，食物过敏是儿童严重过敏反应的最主要触发因素，以鸡蛋（婴幼儿）、牛奶、小麦和花生最为常见^[2]。儿童是严重过敏反应的高发人群，2019 年一项综述显示儿童的发病率波动于 1/10 万~761/10 万，且近年来的发病率呈上升趋势，尤其是低龄儿童，因此国内外对于儿童严重过敏反应越来越重视^[3]。世界过敏组织、欧洲过敏和临床免疫学会等国际组织持续发表和更新严重过敏反应指南^[1,4,5]。为提高临床医师对严重过敏反应的规范化管理水平，我国于 2021 年 3 月由多个中心合作共同制定了《中国儿童严重过敏反应诊断与治疗建议》，为后续制定儿童严重过敏反应诊疗指南奠定了基础^[6]。然而，目前国内对于儿童严重过敏反应仍然存在认识不足、治疗不当的问题，需要持续宣传相关知识。早期识别、正确治疗、科学管理是儿童严重过敏反应的“急救三部曲”，对于改善儿童严重过敏反应预后极为关键。

一、严重过敏反应的发病机制

严重过敏反应是最严重的 I 型变态反应，包含了 IgE 介导和非 IgE 介导途径。目前研究显示 IgE 介导是最经典和最常见的发病机制，由变应原（通常是蛋白质）与效应细胞（主要是肥大细胞和嗜碱性粒细胞）上表达的变应原特异性 IgE/ IgE 高亲和力受体（Fc ϵ RI）复合物相互作用、启动细胞内信号传导，导致肥大细胞、嗜碱性粒细胞等合成预存或释放生物活性介质，从而引起全身多系统反应^[7]。变应原进入机体内，通过激活特异性辅助型 T 细胞 2（Th2）产生 IL-4、IL-5 等细胞因子，进而选择性诱导特异性 B 细胞产生抗体应答生成亲细胞 IgE 抗体，通过其 Fc 段与肥大细胞和嗜碱性粒细胞（存在于皮肤、呼吸道、消化道黏膜以及血液中，其中肥大细胞分

布于皮下小血管周围的结缔组织和黏膜下层，而嗜碱性粒细胞主要分布于外周血中）的表面相结合，使机体处于致敏状态，这种致敏状态可维持数月或者更长时间，如果长期不接触变应原，致敏状态可自行消失。当变应原再次进入处于致敏状态的机体时，则与肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面特异性 IgE 抗体相结合，导致效应细胞活化并释放生物活性物质——组胺和类组胺介质，包括 5-羟色胺、白三烯、类胰蛋白、血小板活化因子、肝素及花生四烯酸代谢产物，如前列腺素 D2（PGD2）、白三烯 B4、白三烯 C4 及白三烯 E4 等^[6,8]。化学介质的释放导致靶器官受累并出现相应改变：血管舒张、血管通透性增加、感觉神经末梢受刺激、黏液分泌增多、气道平滑肌痉挛、呼吸道水肿（支气管黏膜炎性肿胀）、胃肠道平滑肌痉挛，进而表现出相应的临床症状和体征^[9]。

严重过敏反应的早期相反应主要由效应细胞脱颗粒释放组胺引起，通常在接触变应原数秒内发生，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，在变应原刺激后 6~12 h 发生，可持续数日。组胺是引起严重过敏反应的重要介质，组胺释放后，作用于靶器官上的组胺受体（H1 和 H2 受体）引起血管扩张、血管通透性增加、黏液分泌增多、支气管和胃肠道平滑肌痉挛，从而引起全身多系统症状^[7,8]。此外，有研究显示补体系统、C3a、C4a、C5a 和中性粒细胞与严重过敏反应的发生相关^[10]。有研究提示双相反应（即在首次症状完全缓解后 1~72 h 内无诱发因素触发情况下再次出现严重过敏反应的症状）可能与变应原延迟吸收、血小板活化因子延迟释放及肥大细胞过度活化、嗜酸性粒细胞（EOS）毒性颗粒起效相对缓慢及半衰期较长相关，同时不排除 2 种以上类型的过敏反应同时发生等因素，严重过敏反应的发病机制复杂，仍有待进一步研究^[11-12]。

二、儿童严重过敏反应“急救三部曲”

严重过敏反应起病急，可累及全身多系统引

发危及生命的症状,并有可能出现迟发反应、双相反应,儿童尤其是婴幼儿更存在症状体征不典型、表达不清晰的情况,使得诊断与治疗困难重重。此外,对于儿童严重过敏反应,还存在肾上腺素使用不及时、不足量的情况。为此,以下将重点阐述儿童严重过敏反应的“急救三部曲”。

1. 早期识别

严重过敏反应可引发危及生命的全身多个系统症状,常累及皮肤系统、呼吸系统、心血管系统和消化系统,表现为皮疹、水肿、喉鸣、喘息、剧烈呕吐或血压下降等,起病急骤,或会导致患儿死亡^[6]。约90%患儿可出现皮肤及黏膜症状,表现为泛发性荨麻疹、瘙痒、潮红、唇-舌-悬雍垂水肿、眶周水肿或结膜肿胀等,皮疹可出现在非直接接触部位;婴幼儿可出现全身风团样皮疹、皮肤潮红、血管神经性水肿等,部分患儿可能没有典型的皮肤黏膜症状而直接出现呼吸困难、喘息、低氧血症、血压下降或循环衰竭等。约70%患儿可出现呼吸系统症状,表现为鼻塞、流涕、喉鸣、失声、吞咽困难伴有流涎。喉水肿可阻塞呼吸道引起窒息,在短时间内出现危及生命的缺氧发绀;支气管痉挛是危及生命的重要原因,哮喘患儿更易出现,表现为咳嗽、喘息、气促及双肺哮鸣音等;婴幼儿最常见表现为咳嗽、喘息及喉鸣等。约45%患儿可出现胃肠道症状,表现为恶心、剧烈呕吐、腹泻和痉挛性腹痛;婴幼儿常有腹痛、持续性呕吐等,在某些情况下,持续性呕吐可能是婴幼儿的唯一表现。约45%患儿可出现心血管系统症状,表现为晕厥、心律失常和血压下降。还有部分患儿会出现神经系统症状,表现为头痛、头晕、视力模糊、癫痫发作(通常伴有明显的血压下降),婴幼儿起病早期可能表现为非特异性的中枢神经系统症状,如停止玩耍、过度依赖成人、持续哭闹及嗜睡^[6,13]。

儿童严重过敏反应诊断的主要依据是详细的发作史,包括症状体征及症状体征突然出现之前数分钟至数小时内所有暴露的已知或可疑变应原、可疑环境的详细信息。当满足以下2个标准的其中之一,极有可能为严重过敏反应:①数分钟至数小时内急性发作的皮肤和(或)黏膜症状(如全身荨麻疹、瘙痒或潮红、唇-舌-悬雍垂水肿);同时伴发以下至少1种症状,a.呼吸系统症状(如呼吸困难、喘息/支气管痉挛、喘鸣、

呼气流速峰值下降、低氧血症),b.血压下降或伴终末器官功能不全(如循环衰竭、晕厥、尿粪失禁),c.严重的消化系统症状(如剧烈腹绞痛、反复呕吐),尤其是在非食物变应原暴露后。②暴露已知或可疑的变应原数分钟至数小时内急性发作的血压下降、支气管痉挛或喉部症状,即使无典型的皮肤黏膜症状,需注意,a.大部分过敏反应发生于暴露变应原后的1~2h,也可能更快,但对于某些食物变应原,如寡糖基半乳糖- α -1,3-半乳糖(α -gal)或免疫治疗,可发生迟发反应(>10h);b.儿童低血压定义为收缩压低于年龄正常值或较基础值下降>30%,其中儿童低收缩压定义为1岁以下(1月龄开始)收缩压<70mmHg(1mmHg=0.133kPa),1~10岁收缩压<70+(2×年龄)mmHg,11~17岁收缩压<90mmHg;c.喉部症状包括喉鸣、声音改变及吞咽困难^[4,6,14]。

2. 正确治疗

严重过敏反应的进展非常迅速,可能在1~2min内出现休克、心跳呼吸骤停、癫痫发作、神志不清等极危重情况,患儿一旦发生严重过敏反应,应立即给予紧急治疗,否则可能导致其死亡。常见致死原因包括:延迟给予肾上腺素、心力衰竭、急性支气管痉挛(仅与那些原本存在且控制不佳的哮喘有关)及不正确的姿势(直立或坐位)^[9]。

肾上腺素是严重过敏反应的首选急救药物^[1,6]。于大腿外侧肌内注射1:1000肾上腺素是首选方法,该法起效快、达到的血药峰浓度高。如果注射1次效果不佳,5~15min后可重复注射,肌内注射次数不超过3次,肌内注射无反应时可予静脉注射。不推荐皮下注射肾上腺素,因为出现严重过敏反应时皮下组织循环血量不足、不利于药物吸收。需要特别指出的是,肾上腺素是唯一可以逆转过敏反应症状的药物,在发生严重过敏反应时使用肾上腺素没有绝对禁忌证,尽快注射肾上腺素能降低患儿住院及死亡的风险^[6]。临床医师常对使用肾上腺素迟疑不决,而将糖皮质激素或者抗组胺药替代肾上腺素作为一线治疗药物,该做法非常错误。延迟给予肾上腺素是致命危险因素之一,严重过敏反应带来的风险远超过使用肾上腺素的所有风险。

对于伴有过敏性休克的患儿,另一重要措施

是进行及时、足量的扩容，使用 10~20 mL/kg 等渗晶体液于 10~20 min 内静脉注射进行液体复苏。当无法快速建立静脉通道时，可使用骨髓内注射，同时还应注意采取复苏体位（仰卧位并抬高双腿）以增加回心血量^[9,15]。

抗组胺药能抑制组胺受体活性，阻断组胺引发的生物学效应，但不能直接阻止肥大细胞脱颗粒，且起效慢，因此无法改善低血压或呼吸道阻塞症状，仅可用于缓解瘙痒、荨麻疹、水肿等轻度过敏反应。糖皮质激素虽然在紧急治疗时起效较慢，但其具有抗炎、防止肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒双重作用，或可防止严重过敏反应复发。吸入支气管扩张剂有助于缓解气道痉挛，血管活性药物有助于维持心率和血压^[6,9]。尽管上述药物有一定疗效，但仍应再次强调，它们均无法替代肾上腺素，它们的使用应在肾上腺素治疗之后，不应延误肾上腺素的使用。其他的治疗措施包括呼吸道管理（开放呼吸道，必要时使用气管插管）及吸氧（无论呼吸状况如何均应给予吸氧，且建议给予高流量吸氧）^[9]。

在使用肾上腺素的同时，脱离引起严重过敏反应的诱发因素（变应原或致敏环境）也是非常重要的措施。最常见引起儿童严重过敏反应的因素是进食致敏食物，应当立即停止食用，但禁止催吐或洗胃，因为该类措施不但不能减轻过敏反应，还可能延误肾上腺素的使用，增加误吸的风险；静脉给药引起过敏者应当立即停止给药；昆虫叮咬或者蜇刺引起过敏者应当立即远离昆虫聚集处^[6,16]。

3. 科学管理

部分严重过敏反应患儿在经发作处理后会出 现双相反应或者肾上腺素不良反应，约 1/3 患儿会反复发作，因此早期给予肾上腺素等治疗后，应当进行后续管理，包括留院观察、科普教育及长期管理。

3.1 留院观察

迟发严重过敏反应在儿童中罕见，约 0.4%~11.0% 严重过敏反应患儿会发生双相反应^[17]。双相反应可发生在首次症状完全缓解后 1~72 h，最常发生在 8~10 h^[9]。因此在发病急性期，对于有双相反应高危因素的患儿，建议延长观察时间至 24 h。双相反应的高危因素包括：延迟给予肾上腺素或使用剂量不足；初次发作伴有喉头水肿；

接触变应原后出现迟发的过敏症状；既往曾有双相反应病史^[18-19]。此外，肾上腺素可能带来短期不良反应，如皮肤苍白、震颤、心悸、焦虑、头痛和头晕，多能自行缓解，应当对此进行鉴别以避免将肾上腺素不良反应误认为症状再发。

3.2 科普教育

对患儿/家属进行严重过敏反应的科普教育，使其掌握相关知识。重点是教会患儿/家属避免接触已知的过敏诱因以防止再次发作、早期识别过敏症状，使其掌握严重过敏反应的急救处理方法，尤其重要的是使其学会正确、及时使用肾上腺素，当发生严重过敏反应后应首选肾上腺素大腿外侧肌内注射方法。嘱其始终牢记 S.A.F.E. 行动指南：S——立即寻求帮助；A——识别变应原；F——由专家跟进；E——随身携带肾上腺素以备不时之需^[9]。

3.3 长期管理

所有患儿均应转诊至变态反应（过敏）专科接受长期随访管理。通过详细询问病史、完善变应原检测以明确可能的诱因并建立就诊档案，结合具体情况（患儿年龄、病情、家庭经济、文化水平、就医条件等）制定个体化管理方案，通过给予简易可行的书面急救建议、定期随访评估过敏和耐受状态、食物过敏营养管理、变应原免疫治疗及抗 IgE 治疗、心理干预等，与患儿建立良好的医患沟通关系，以获得良好的长期管理效果^[16]。

三、结 语

儿童严重过敏反应发病率呈不断增长趋势，可引起严重后果甚至致死，然而目前我国对于儿童严重过敏反应仍存在认识不足、治疗不当等问题，尤其是大多数临床医师并未将肾上腺素作为首选治疗药物，肾上腺素的延迟使用是死亡风险增加的重要因素。应当广泛地、重复地强调肾上腺素在抢救严重过敏反应中的重要作用及安全性，正确地实施抢救，不断提高儿童严重过敏反应的抢救成功率。此外，严重过敏反应存在双相反应及复发的可能性，因此在使用肾上腺素等治疗措施初步稳定病情后，应当进行合理的后续管理，包括足够长的留院观察时间、有效的科普教育、简易可行的个体化长期管理方案，通过不断优化管理流程来改善严重过敏反应患儿的远期

预后。

参 考 文 献

- [1] Cardona V, Ansotegui I J, Ebisawa M, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organ J*, 2020, 13 (10): 100472.
- [2] Grabenhenrich L B, Dölle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: the European anaphylaxis registry. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137 (4): 1128-1137.
- [3] Wang Y, Allen K J, Suaini N H A, et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic review. *Allergy*, 2019, 74 (6): 1063-1080.
- [4] Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*, 2007, 62 (8): 857-871.
- [5] Simons F E, Arduoso L R, Bilò M B, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*, 2011, 4 (2): 13-37.
- [6] 向莉, 王伟琳, 曲政海, 等. 中国儿童严重过敏反应诊断与治疗建议. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36 (6): 410-416.
- [7] Peavy R D, Metcalfe D D. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008, 8 (4): 310-315.
- [8] Kemp S F, Lockey R F. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 110 (3): 341-348.
- [9] Bălan H, Gurghean A. Anaphylactic shock: are we doing enough and with the right timing and order? *Rom J Intern Med*, 2015, 53 (3): 191-198.
- [10] Muñoz-Cano R, Picado C, Valero A, et al. Mechanisms of anaphylaxis beyond IgE. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2016, 26 (2): 73-82.
- [11] Alqurashi W, Stiehl I, Chan K, et al. Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 115 (3): 217-223.e2.
- [12] Kim T H, Yoon S H, Hong H, et al. Duration of observation for detecting a biphasic reaction in anaphylaxis: a meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 179 (1): 31-36.
- [13] 姜楠楠, 向莉. 婴幼儿严重过敏反应的临床特征. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2020, 14 (5): 447-456.
- [14] 高琦, 殷菊, 徐保平, 等. 世界过敏组织严重过敏反应指导意见 2020 解读. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36 (6): 431-437.
- [15] Poowuttikul P, Seth D. Anaphylaxis in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*, 2019, 66 (5): 995-1005.
- [16] 姜楠楠, 向莉. 儿童严重过敏反应的预防和长程管理. *中华预防医学杂志*, 2021, 55 (5): 566-573.
- [17] Shaker M S, Wallace D V, Golden D B K, et al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145 (4): 1082-1123.
- [18] Kemp S F. The post-anaphylaxis dilemma: how long is long enough to observe a patient after resolution of symptoms? *Curr Allergy Asthma Rep*, 2008, 8 (1): 45-48.
- [19] Posadas S J, Pichler W J. Delayed drug hypersensitivity reactions-new concepts. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37 (7): 989-999.

(收稿日期: 2021-09-06)

(本文编辑: 洪悦民)