

质子泵抑制剂致过敏性休克 84 例文献分析

袁磊¹, 崔金国¹, 苏冉², 刘俊杰^{1*}

1. 天津市宝坻区人民医院 天津医科大学宝坻临床学院, 天津 301800

2. 郑州大学第三附属医院 药学部, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨质子泵抑制剂致过敏性休克的规律及特点, 为其临床合理应用提供依据。**方法** 检索中国知网总库、万方数据总库、维普网、中国生物医学文献服务系统和 PubMed、Web of Science 数据库收录的 1990—2022 年间发表的质子泵抑制剂致过敏性休克相关案例报道文献, 对符合要求的病例进行统计和分析。**结果** 共收集到 82 篇文献, 共计 84 例质子泵抑制剂致过敏性休克。男女比例约为 1 : 1, 以 41~60 岁和 61~80 岁患者居多, 均占 36.47%; 具有食物或药物过敏史者占 28.57%; 共涉及 5 种药物, 奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑分别位居前 3 位, 占 90.49%; 以静脉方式给药的发生率最高, 占 60.71%; 主要发生于首次用药, 用药 60 min 内, 占 78.57%, 其中最快为用药后几秒钟; 主要临床表现为血压下降、大汗淋漓、心率加快、皮肤瘙痒、皮疹等; 预后良好; 不同的质子泵抑制剂间可能存在交叉过敏。**结论** 多种质子泵抑制剂均可引起过敏性休克, 应引起广大医务工作者的关注, 加强用药监护, 保证患者用药安全。

关键词: 质子泵抑制剂; 过敏性休克; 文献分析; 奥美拉唑; 泮托拉唑; 兰索拉唑

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2023)06 - 1494 - 09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.035

Literature analysis of 84 cases of anaphylactic shock caused by proton pump inhibitors

YUAN Lei¹, CUI Jin-guo¹, SU Ran², LIU Jun-jie¹

1. Tianjin Baodi District People's Hospital, Tianjin Medical University Baodi Clinical College, Tianjin 301800, China

2. Department of Pharmacy, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To explore the regularity and characteristics of anaphylactic shock induced by proton pump inhibitors, and to provide evidence for their rational clinical application. **Methods** The relevant case reports of anaphylactic shock caused by proton pump inhibitors published from 1990 to 2022, which were collected by the China National Knowledge Network, the Wanfang database, and the China Biomedical Literature Service System, Pubmed, and Web of Science were retrieved, and make statistics and analysis on the cases that meet the requirements. **Results** A total of 82 articles were collected, including 84 cases of anaphylactic shock caused by proton pump inhibitors. The proportion of men and women is about 1 : 1, with the majority of patients aged from 41 to 60 and from 61 to 80, both accounting for 36.47%; 28.57% patients had a history of food or drug allergy. A total of 5 drugs were involved, with omeprazole, pantoprazole and lansoprazole ranking the top 3, accounting for 90.49%. The incidence of intravenous administration was the highest, accounting for 60.71%, it mainly occurred in the first medication, accounting for 78.57% within 60 min of medication, and the fastest was few seconds after medication. The main clinical manifestations are decreased blood pressure, sweating, increased heart rate, itching, erythra etc. The prognosis is good, cross-hypersensitive reaction between proton pump inhibitors may exist. **Conclusion** Proton pump inhibitors can cause anaphylactic shock, which should be paid attention to by medical workers, and drug monitoring should be strengthened to ensure drug safety of patients.

Key words: proton pump inhibitor; anaphylactic shock; literature analysis; omeprazole; pantoprazole; lansoprazole

质子泵抑制剂通过抑制胃壁细胞分泌膜中的 H^+/K^+-ATP 酶活性, 阻断胃酸分泌的最后步骤, 从而发挥强抑制胃酸分泌的作用, 目前已成为治疗消化道溃疡、反流性食管炎、卓 - 艾氏综合征等消化

收稿日期: 2023-02-16

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项 (320.6750.2020-11-26)

作者简介: 袁磊, 男, 药师, 本科, 研究方向为医院药学。E-mail: lei yuan0816@163.com

*通信作者: 刘俊杰, 男, 副主任药师, 本科, 研究方向为医院药学与药事管理。E-mail: liujunjie1117@163.com

性酸相关性疾病的首选药物。质子泵抑制剂通常耐受良好,一般不良反应常见腹泻、恶心、腹痛、便秘等消化系统不适和头痛、头晕等神经系统反应,严重不良反应可见全血细胞减少症、支气管哮喘、过敏性休克,长期应用可能导致骨质疏松、低镁血症、肿瘤等^[1]。随着质子泵抑制剂在临床的广泛应用,其致严重不良反应的报道有所增加。目前,临床常用的 5 种质子泵抑制剂(奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、艾司奥美拉唑、雷贝拉唑)已纳入第二批国家重点监控药品目录。本研究通过检索已报道的质子泵抑制剂致过敏性休克的案例,对相关内容进行汇总分析,以期质子泵抑制剂的合理应用和重点监控内容提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾分析的方法,检索中国知网总库、万方数据总库、维普网、中国生物医学文献服务系统和 PubMed、Web of Science 数据库,检索文献发表时间 1990—2022 年。中文数据库以“质子泵抑制剂”“奥美拉唑”“泮托拉唑”“兰索拉唑”“雷贝拉唑”“艾司奥美拉唑”“艾普拉唑”“奥克”“洛赛克”“耐信”为主题词与“过敏”“严重过敏反应”“过敏性休克”为主题词进行交叉搭配检索;英文数据库以“proton pump inhibitors”“omeprazole”“pantoprazole”“lansoprazole”“rabeprazole”“esomeprazole”“ilaprazole”“losec”“nexium”与“anaphylactic shock”“allergy”“hypersensitivity”为主题词进行交叉搭配检索。

纳入标准:(1)国内外公开发表的病例报告类文献;(2)符合过敏性休克诊断标准^[2];(3)信息相对完整。

排除标准:(1)综述性文献;(2)同一病例重复文献;(3)不符合过敏性休克诊断标准的文献;(4)临床资料不完整的文献;(5)无法获取的文献。

1.2 统计与分析方法

详细阅读纳入文献的所有信息,利用 Excel 软件记录患者性别、年龄、所用质子泵抑制剂、过敏史、原患疾病、用药目的、用法用量、溶媒、疗程、休克发生时间和临床表现、转归情况以及血小板计数的变化情况、并发症、临床处理和转归等信息,并进行分类统计和分析。

2 结果

共获得有效文献 82 篇^[3-84],收集有效病例 84

例,其中 1 名 66 岁男性患者先后应用兰索拉唑和艾司奥美拉唑均产生过敏性休克,记为 2 例^[54]。

2.1 患者性别与年龄分布

84 例发生过敏性休克的患者中,男 42 例(50%),女 41 例(48.81%),性别未知 1 例(1.19%);各年龄段均有该不良反应发生,但以 41~60 岁和 61~80 岁患者居多(均 30 例,35.71%),具体年龄及性别分布见表 1。

表 1 患者性别及年龄分布

Table 1 Distribution of gender and age of patients

年龄/岁	男性/例	女性/例	不明/例	合计/例	构成比/%
≤18	2	1	0	3	3.57
19~40	11	8	0	19	22.62
41~60	13	17	0	30	35.71
61~80	15	14	1	30	35.71
≥81	0	1	0	1	1.19
不明	1	0	0	1	1.19
合计/例	42	41	1	84	100
构成比/%	50.00	48.81	1.19		

2.2 原患疾病和过敏史

84 例病例中,原患疾病中消化系统疾病 72 例(85.71%)、呼吸系统疾病 5 例(5.95%)、泌尿系统疾病 2 例(2.38%)、其他系统疾病 5 例(5.95%),见表 2。有食物或药物过敏史共 24 例(28.57%),其中青霉素过敏史 9 例(3 例合并磺胺类或其他多种药物过敏),磺胺类过敏史 1 例、奥美拉唑过敏史 7 例(1 例合并农药过敏)、兰索拉唑过敏史 1 例、雷贝拉唑过敏史 1 例、雷尼替丁过敏史 1 例、阿奇霉素过敏史 1 例、多种抗菌药物过敏史 1 例,多种药物和植物过敏且具有家族史 1 例、海鲜过敏史 1 例。无药物食物过敏史 35 例(41.67%),未提及过敏史 25 例(29.76%)。

2.3 药物分布、用药目的及给药途径

84 例过敏性休克涉及 5 种常用质子泵抑制剂,其中奥美拉唑 35 例(41.67%)、泮托拉唑 26 例(30.95%)、兰索拉唑 15 例(17.86%)、艾司奥美拉唑 5 例(5.95%)、雷贝拉唑 3 例(3.57%)。所有病例中,用药目的为治疗 60 例(71.43%)、预防 21 例(25%)、口服激发试验 3 例(3.57%)。给药途径多为静脉滴注 39 例(46.43%),其次为口服 33 例(39.28%)、静脉注射 12 例(14.29%),见表 3。

2.4 单次给药剂量和溶媒

不同质子泵抑制剂的常用剂量不同。35 例奥美拉唑致过敏性休克的病例中,单次给药剂量为 60

表 2 患者原患疾病所属系统分布

Table 2 Distribution of diagnosis of patients with anaphylactic shock induced by proton pump inhibitors

系统	代表诊断 (例数)	n/例	构成比/%
消化系统	胃炎: 急性胃炎 (8); 慢性胃炎 (6); 非萎缩性胃炎 (1); 糜烂性胃炎 (1)	16	85.71
	溃疡: 十二指肠球部溃疡 (8); 十二指肠球部溃疡伴出血 (2); 胃溃疡 (5); 慢性消化性溃疡 (1)	16	
	肿瘤: 胃癌 (3); 肠癌伴肝转移 (2); 口腔癌 (1); 上腭恶性肿瘤 (2)*	8	
	其他: 病毒性肝炎伴溃疡 (3); 急性胰腺炎 (2); 胆囊结石伴急性胆囊炎 (1); 上消化道出血 (1); 幽门螺杆菌感染 (1); 食管下段条索状糜烂并出血 (1); 胃体多发息肉 (1); 非甾体类抗炎药相关胃部不适 (4); 激素相关性胃部不适 (1); 消化系统不适 (8); 腹痛 (5); 反流性食管炎 (4); 胃切除术后 (1)	32	
呼吸系统	肺癌 (2); 肺结核合并感染 (1); 肺炎 (1); 喉癌 (1)	5	5.95
泌尿系统	输尿管下段结石并右肾积水 (1); 肾病综合征 (1)	2	2.38
其他	头、腹部外伤 (1); 头颅枕骨骨肉瘤 (1); 冠状动脉旁路移植术 (1); 选择性椎间盘切除术 (1); 术前 (1)	5	5.95
合计		84	100

*表示患者应用兰索拉唑和艾司奥美拉唑均产生过过敏性休克

* was patient developed anaphylactic shock after using lansoprazole or esomeprazole

表 3 质子泵抑制剂的用药目的和给药途径

Table 3 Aim and administration route of proton pump inhibitors

药物通用名称	用药目的			给药途径			合计/例	构成比/%
	治疗/例	预防/例	OPT/例	口服/例	静脉注射/例	静脉滴注/例		
奥美拉唑	31	4	0	14	6	15	35	41.67
泮托拉唑	17	8	1	6	5	15	26	30.95
兰索拉唑	8	5	2	9	0	6	15	17.86
艾司奥美拉唑	1	4	0	1	1	3	5	5.95
雷贝拉唑	3	0	0	3	0	0	3	3.57
合计/例	60	21	3	33	12	39	84	100
构成比/%	71.43	25.00	3.57	39.29	14.29	46.43		

OPT: 口服激发试验

OPT: oral provocation test

mg 2 例、40 mg 20 例、20 mg 13 例; 26 例泮托拉唑单次剂量 80 mg 5 例、60 mg 3 例, 40 mg 15 例、未知剂量 3 例; 15 例兰索拉唑单次剂量为 30 mg 11 例, 28 mg、15 mg、7.5 mg、未知剂量各 1 例; 4 例艾司奥美拉唑单次剂量 40 mg 3 例, 28 mg 和未知剂量各 1 例; 3 例雷贝拉唑单次剂量 20 mg 1 例, 未知剂量 2 例。溶媒使用情况: 12 例静脉注射病例中, 3 例溶媒为奥美拉唑专用溶媒, 1 例艾司奥美拉唑的溶媒为 0.9%氯化钠注射液 20 mL, 8 例未知; 39 例静脉滴注中, 30 例溶媒为 0.9%氯化钠注射液 100 mL, 3 例 0.9%氯化钠注射液 250 mL, 2 例 5%葡萄糖注射液 250 mL, 1 例 5%葡萄糖氯化钠注射液 100 mL; 3 例未知。

2.5 过敏性休克的发生时间与临床表现

84 例过敏性休克病例中, 首次用药即发生过过敏性休克 61 例 (72.62%), 连续用药后发生过过敏性休克 5 例 (5.95%), 具有既往用药史再次使用后出现

过敏性休克 18 例 (21.43%)。给药后发生休克的时间 ≤5 min, 29 例 (34.52%); 6~15 min, 14 例 (16.67%); 16~30 min, 15 例 (17.86%); 31~60 min, 8 例 (9.52%); >60 min, 4 例 (4.76%); 时间不详 14 例 (16.67%, 包括以输液的毫升数来计算时间的 5 例, 以“a few minutes”计时 4 例), 具体时间分布见表 4。

84 例过敏性休克病例中, 发生休克时的临床表现: 循环系统损害 310 例次 (50.43%)、神经系统损害 118 例次 (18.59%)、皮肤及其附件损害 82 例次 (9.40%)、呼吸系统损害 75 例次 (12.39%)、消化系统损害 50 例次 (7.69%), 其他损害 12 例次 (1.50%)。主要临床表现为血压下降、大汗淋漓、心率加快、皮肤瘙痒、皮疹等, 具体累及器官或系统的临床表现见表 5。

2.6 不良反应关联性评价、抢救措施及转归

根据我国《药品不良反应报告和监测工作手

表 4 质子泵抑制剂致过敏性休克的时间分布

Table 4 Time distribution of anaphylactic shock induced by proton pump inhibitors

用药至出现休克时间/min	首次用药/例	连续用药/例	具既往用药史/例	合计/例	构成比/%
≤5	24	1	4	29	34.52
6~15	13	0	1	14	16.67
16~30	10	0	5	15	17.86
31~60	6	0	2	8	9.52
>60	2	2	0	4	4.76
时间不详	6	2	6	14	16.67
合计/例	61	5	18	84	100
构成比/%	72.62	5.95	21.43		

表 5 质子泵抑制剂致过敏性休克时的临床表现

Table 5 Clinical manifestation of anaphylactic shock caused by proton pump inhibitors

累及系统/器官	临床表现 (例次)	例次	构成比/%
循环系统损害	血压降低 (64, 其中 16 例血压降至测不出); 心率加快 (32); 大汗淋漓 (35); 口唇、四肢或颜面发绀 (26); 面色苍白 (28); 胸闷 (24); 四肢湿冷 (20); 心悸 (21); 脉搏细弱 (14); 血氧饱和度降低 (18); 心率减慢 (13); 体温升高 (5); 体温降低 (2); 心跳停止 (6); 血压升高 (1); 窦性心动过缓伴不齐 (1)	310	47.91
神经系统损害	头晕 (20); 意识不清 (16); 寒战 (9); 意识丧失 (19); 头痛和其他部位疼痛 (8); 大小便失禁 (8); 抽搐 (5); 视物模糊 (4); 昏厥 (3); 精神不振 (3); 口唇或肢体麻木 (3); 烦躁不安 (6); 全身乏力 (7); 血管神经性水肿 (19); 结膜充血 (2); 瞳孔缩小 (1)	118	18.24
皮肤及其附件	瘙痒 (41); 皮疹 (32); 全身皮肤潮红 (9)	82	12.67
呼吸系统损害	呼吸困难 (25); 呼吸急促 (21); 呼吸音异常 (10); 憋气 (10); 喉头水肿 (3); 呼吸停止 (6)	75	11.59
消化系统损害	恶心 (18)、呕吐 (13)、腹痛 (7); 便秘 (4); 腹泻 (3); 腹部不适 (3); 肠鸣音活跃 (2)	50	7.73
其他	口吐白沫 (2); 房室瓣听诊杂音 (1); QT 间期延长 (1); ST 段抬高 (1); T 波异常 (1); 急性心肌梗死 (1); 耳根发热发红 (1); 大量痰液 (1); 咽部充血 (1); 少尿 (1); 打喷嚏 (1)	12	1.85
合计		647	100

册》关于药品不良反应事件分析的 5 条原则, 对 84 例过敏性休克病例进行不良反应关联性评价。62 例不良反应关联性为很可能, 22 例为肯定, 其中 17 例通过点刺试验、皮试或口服激发试验确定。

84 例患者在出现过敏性休克后, 83 例立即停止用药, 给予抗过敏、抗休克、升压等对症处理后 82 例痊愈, 1 例患者腹泻未好转, 在放弃治疗后死亡^[42], 1 例因昏迷时间长未及时就医, 致多器官功能障碍综合征死亡^[73]。1 例出现皮疹瘙痒后未立即停药, 仅调慢输液速度, 2 min 后患者出现休克症状, 遂立即停用, 对症处理后痊愈^[45]。

2.7 交叉过敏

84 例过敏性休克病例中, 10 例患者经皮肤点刺试验、皮内试验或口服激发试验证实与其他质子泵抑制剂存在交叉过敏。可见不同交叉过敏模式: 奥美拉唑 - 泮托拉唑 - 兰索拉唑 - 雷贝拉唑 - 艾司奥美拉唑 3 例、奥美拉唑 - 兰索拉唑 2 例、奥美拉唑 - 泮托拉唑 2 例、兰索拉唑 - 艾司奥美拉唑 1

例、兰索拉唑 - 雷贝拉唑 1 例、艾司奥美拉唑 - 泮托拉唑 1 例, 具体信息见表 6。

3 讨论

3.1 质子泵抑制剂致过敏性休克的临床特点

根据本研究文献汇总的 84 例病例信息分析, 质子泵抑制剂所致过敏性休克具有以下特点: (1) 发生率男女基本相同, 主要集中于 41~80 岁。(2) 质子泵抑制剂致过敏性休克可能与患者过敏性体质有关, 与合并用药无关。84 例病例中, 约 30% 患者具有食物或药物过敏史, 其中多数具有抗菌药物过敏史, 部分具有质子泵抑制剂过敏史。(3) 多种质子泵抑制剂均可引起过敏性休克, 其中 41.67% 病例由奥美拉唑所致, 其他药物占比排列顺序为泮托拉唑 > 兰索拉唑 > 艾司奥美拉唑 > 雷贝拉唑。(4) 与给药途径无关。口服、静脉注射或静脉滴注均可能发生过敏性休克, 以静脉滴注更为多见, 其次为口服。(5) 与给药剂量无关。84 例患者多数给常规给药剂量 20~40 mg, 较大剂量 10 例, 其中最高剂

表 6 致过敏性休克质子泵抑制剂交叉过敏病例汇总

Table 6 Cases of cross-reactivity between proton pump inhibitors which caused anaphylactic shock

性别	年龄/岁	药物	用药史	用药时间	用药后反应	皮肤点刺试验	皮内试验	口服激发试验	文献
男	35	奥美拉唑	奥美拉唑	AS 前	无不适	—	兰索拉唑 (+)	—	57
男	44	奥美拉唑	奥美拉唑	AS 前	无不适	—	泮托拉唑 (+)	—	66
女	59	奥美拉唑	—	—	—	泮托拉唑 (+) 艾司奥美拉唑 (+)	兰索拉唑 (+) 雷贝拉唑 (+) 艾司奥美拉唑 (+)	—	70
男	58	奥美拉唑	—	—	—	艾司奥美拉唑 (+) 雷贝拉唑 (+) 兰索拉唑 (+) 泮托拉唑 (+)	—	—	78
男	58	泮托拉唑	奥美拉唑	AS 前	呕吐、腹泻、 荨麻疹	奥美拉唑 (+) 艾司奥美拉唑 (-) 雷贝拉唑 (-) 兰索拉唑 (-)	奥美拉唑 (+)	艾司奥美拉唑 (-)	67
女	29	泮托拉唑	奥美拉唑 泮托拉唑	AS 前	无不适	雷贝拉唑 (+)	奥美拉唑 (+) 艾司奥美拉唑 (+)	兰索拉唑 (+)	77
女	54	兰索拉唑	奥美拉唑	AS 前	眶周水肿、瘙痒、 恶心、呕吐	—	—	—	58
女	24	兰索拉唑	兰索拉唑	AS 前	无不适	雷贝拉唑 (-) 奥美拉唑 (-) 泮托拉唑 (-)	雷贝拉唑 (-) 奥美拉唑 (-) 泮托拉唑 (-)	雷贝拉唑 (+) 奥美拉唑 (-) 泮托拉唑 (-)	65
女	44	艾司奥美拉唑	艾司奥美拉唑	AS 前	无不适	泮托拉唑 (-)	泮托拉唑 (+)	—	83
男	66	艾司奥美拉唑	兰索拉唑	AS 前	AS	—	—	—	54

AS: 过敏性休克; (-): 试验结果阴性; (+): 试验结果阳性; —: 未记载

AS: anaphylactic shock; (-): negative result; (+): positive result; —: not recorded

量为 80 mg (5 例)。(6) 多为速发型过敏性休克和首次用药。除 14 例时间不详病例外, 66 例过敏性休克发生时间发生于 60 min 内, 且 29 例发生在 5 min 内, 最快为几秒钟内。所有病例中, 61 例患者首次使用即出现过敏性休克。(7) 临床表现多样, 以血压下降最为多见。临床表现涉及循环系统、神经系统、呼吸系统、皮肤及其附件、消化系统等, 主要临床表现为血压下降、大汗淋漓、心率加快、皮肤瘙痒、皮疹等。偶见血压升高、体温升高、口吐白沫、大量痰液等临床表现。(8) 预后良好。经停药、抗过敏、抗休克、升压等处理后, 82 例痊愈。(9) 不同质子泵抑制剂存在交叉过敏。

3.2 质子泵抑制剂致过敏性休克的可能机制与交叉过敏

本研究汇总病例资料显示质子泵抑制剂致过敏性休克为速发型过敏反应。多项研究通过皮肤点刺试验、皮内注射试验或口服激发试验证实质子泵抑制剂所致速发型过敏反应与免疫球蛋白 E (IgE) 介导有关^[85-87]。Lobera 等^[85]报告了 9 名奥美拉唑过

敏患者, 其中 8 名患者 (88.9%) 通过皮肤点刺试验或口服激发试验对奥美拉唑表现出阳性反应。另有 1 项病例系列报告了 5 名质子泵抑制剂过敏患者, 在皮肤点刺试验和皮内实验中非刺激性浓度下均对过敏药物产生阳性反应^[86], 证实质子泵抑制剂所引起的过敏反应为 IgE 介导的超敏反应。此外, 1 项研究在评估嗜碱性粒细胞活化试验是否可用于诊断奥美拉唑致速发型过敏反应的同时, 利用 IgE 信号通路抑制剂孵育细胞, 显著降低了 10 名嗜碱性粒细胞活化试验结果阳性患者的嗜碱性粒蛋白活化率, 表明 IgE 参与了奥美拉唑对嗜碱性粒的刺激^[87]。

本研究汇总病例中多篇文献报道通过皮肤点刺试验、皮内注射试验或口服激发试验等试验观察到了质子泵抑制剂之间的交叉过敏现象, 不同研究中的交叉过敏类型所有不同。另有文献汇总已发表的质子泵抑制剂交叉过敏案例^[88], 将其分为 4 种类型: 全过敏、奥美拉唑 - 艾司奥美拉唑 - 泮托拉唑交叉过敏、兰索拉唑 - 雷贝拉唑交叉过敏、单一质子泵抑制剂过敏。Bose 等^[89]和 Benito-Garcia 等^[90]

均认为质子泵抑制剂的交叉过敏与结构差异有关：质子泵抑制剂基本结构由吡啶环、亚磺酰基和苯并咪唑环 3 个结构组成，奥美拉唑、泮托拉唑、艾司奥美拉唑均在吡啶环上 4 位引入甲氧基和苯并咪唑环上 5 位引入取代基，而兰索拉唑和雷贝拉唑在苯并咪唑环上无取代基，但在吡啶环上 4 位侧链引入三氟乙氧基和甲氧基丙氧基。然而，除上述 4 种交叉过敏模式外，多篇文章报道了不同的交叉反应模式，这些模式不能用化学结构来解释。来自土耳其和法国的多中心研究分别纳入 60 名和 38 名质子泵抑制剂致速发型超敏反应患者，通过皮肤试验和口腔激发试验，10 名和 23 名患者表现出交叉过敏，除了上述 4 种交叉过敏类型，还观察到兰索拉唑 - 泮托拉唑/奥美拉唑/艾司奥美拉唑、兰索拉唑 - 泮托拉唑 - 艾司奥美拉唑、奥美拉唑 - 艾司奥美拉唑 - 泮托拉唑 - 雷贝拉唑^[91]和兰索拉唑 - 奥美拉唑、奥美拉唑 - 泮托拉唑 - 雷贝拉唑、兰索拉唑 - 泮托拉唑 - 雷贝拉唑^[92]。本研究收集到 10 例交叉过敏案例报道，观察到交叉过敏模式与上述略有不同，即奥美拉唑 - 泮托拉唑 - 兰索拉唑 - 雷贝拉唑 - 艾司奥美拉唑 3 例、奥美拉唑 - 兰索拉唑 2 例、奥美拉唑 - 泮托拉唑 2 例、兰索拉唑 - 艾司奥美拉唑、兰索拉唑 - 雷贝拉唑、艾司奥美拉唑 - 泮托拉唑，其中兰索拉唑与艾司奥美拉唑或奥美拉唑之间交叉过敏反应与上述 4 种类型交叉过敏模式不同。

3.3 安全用药建议

3.3.1 严格把握适应证，遴选适宜的质子泵抑制剂种类。曾小兰^[51]报道 1 名 56 岁男性患者，无特殊病史，诊断为右侧输尿管段结石并右肾积水，先后 2 次入院后行体外冲击波碎石治疗术，术后均给予奥美拉唑，患者均出现过敏性休克。依据该文献资料，该患者仅具有 1 项预防应激性溃疡的潜在危险因素，无明确预防性使用的指征。无指征用药会增加患者的用药风险以及经济负担，因此临床医师需严格把握适应证，规范用药。本研究汇总 84 例病例中 3 例为儿童患者，其中 2 例为静脉滴注兰索拉唑所致^[45-55]。依据《质子泵抑制剂临床应用指导原则（2020 年版）》^[1]和药品说明书^[93]：兰索拉唑用于儿童的安全性未确立，用药经验有限。对于特殊人群，尤其肝肾功能不全的患者和儿童，需遴选适宜的质子泵抑制剂种类，避免遴选药品不适宜造成不良反应的发生。

3.3.2 选择适宜的剂量和溶媒 5 例单次剂量 80

mg 的患者中，3 例无消化道出血相关症状，未行内镜下黏膜切除术和黏膜剥离术，无大剂量应用质子泵抑制剂的指征^[15, 21, 39]。尽管质子泵抑制剂致过敏性休克可能与剂量无关，但大剂量应用可能增加患者不良反应发生风险，尤其对肝功能不全的患者。52 例静脉用药中，2 例使用 5% 葡萄糖注射液作为溶媒^[18-19]，1 例使用葡萄糖氯化钠注射液^[20]。质子泵抑制剂具有相同的亚磺酰基，为弱碱性化合物，《中国药典》2020 年版规定^[94]：注射用奥美拉唑钠、注射用兰索拉唑、注射用泮托拉唑钠、雷贝拉唑钠、注射用艾司奥美拉唑钠的 pH 值范围分别为 10.1~11.1、10.5~12.5、9.5~11、9.5~11.5、10.0~11.0，均为碱性；5% 葡萄糖注射液和葡萄糖氯化钠注射液的 pH 值范围分别为 3.2~6.5、3.5~5.5 均偏酸性。尽管部分药品说明书^[95-96]及《质子泵抑制剂临床应用指导原则（2020 年版）》^[1]指出奥美拉唑和泮托拉唑用于静脉滴注时可选择 5% 葡萄糖注射液作为溶媒，但研究显示，在酸性溶液中，质子泵抑制剂的稳定性均不佳，很快分解为其砷化物和硫醚化物，出现变色、浑浊甚至产生沉淀^[97]。故仍建议选择专用溶媒或 0.9% 氯化钠注射液作为溶媒，避免药物稳定性降低造成药物不良反应的发生。

3.3.3 加强患者过敏史和用药史追溯，加强不良反应监测并及时正确处理。84 例患者中，未提及过敏史 25 例，且 9 例质子泵抑制剂过敏史患者中，1 例为休克发生后追溯^[41]，3 例已知质子泵抑制剂引起过敏性症状或过敏性休克后患者或医师仍然使用致出现过敏性休克^[51, 53, 69]。此外，1 名患者在出现头皮瘙痒不适后未立即停用药物，仅调慢低速，直至 2 min 后患者出现过敏性休克症状方予以停用^[45]。依据本研究汇总病例推测质子泵抑制剂致过敏性休克可能与患者过敏性体质有关，故建议用药前需详细询问患者过敏史，有过敏史及过敏体质者应慎用，必要时可进行皮肤点刺试验或皮试。由本研究汇总数据可知质子泵抑制剂所致的过敏性休克约 70% 发生在用药的 30 min 以内，因此对患者用药后 30 min 内的反应情况进行密切监测极为重要，需特别留意患者的局部反应，发现任何不良反应先兆症状都应立即停药，积极处理。此外，不同的质子泵抑制剂之间可能存在交叉过敏，对出现过敏症状或过敏性休克患者，需谨慎选择其他质子泵抑制剂进行替代，必要时可在严密监护和急救措施下进行皮肤点刺试验、皮内试验或口服激发试验确定可

替代质子泵抑制剂。

3.3.4 修改药品说明书 建议质子泵抑制剂的生产厂家及时修改药品说明书,在“不良反应”或“注意事项”下增加如下表述:质子泵抑制剂任一剂型均可引起过敏性休克,需加强用药监测,有过敏史或过敏性体质患者应慎用;质子泵抑制剂之间可能存在交叉过敏,对其他质子泵抑制剂过敏者慎用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版) [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2021, 28(1): 1-9.
- [2] 邓普珍. 临床休克学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 422-431.
- [3] 梁志根. 奥美拉唑致过敏性休克 1 例 [J]. 临床荟萃, 1998(22): 1041.
- [4] 王江军, 田心. 奥美拉唑致过敏性休克 1 例 [J]. 医药导报, 2000(3): 276-277.
- [5] 罗会海. 洛赛克导致过敏性休克 1 例报告 [J]. 职业与健康, 2000(10): 45.
- [6] 高光. 洛赛克致过敏性休克 1 例 [J]. 实用医药杂志, 2002(4): 311.
- [7] 李京凤. 奥美拉唑肠溶胶囊致过敏性休克 1 例 [J]. 中华医学全科杂志, 2003(5): 53.
- [8] 许云兰, 王振太, 马积慧. 奥美拉唑致过敏性休克 1 例 [J]. 医药导报, 2003(5): 326.
- [9] 任庆涛, 穆平. 静滴奥美拉唑钠致过敏性休克 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2003(12): 65-66.
- [10] 阳照军, 郭华. 静脉注射洛赛克出现休克 1 例报告 [J]. 右江民族医学院学报, 2006(4): 560.
- [11] 李春暖. 洛赛克致速发型 1 例过敏性反应 [J]. 实用新医学, 2006(10): 977.
- [12] 李莹. 奥美拉唑致过敏性休克 1 例 [J]. 中国中医急症, 2007, 16(7): 886.
- [13] 张辉. 洛赛克导致过敏性休克 1 例报告 [J]. 中国社区医师, 2007, 23(17): 26.
- [14] 谭以芳. 奥美拉唑致过敏性休克 1 例 [J]. 中国社区医师: 医学专业半月刊, 2008, 10(19): 156.
- [15] 李娟, 鄢浩, 胡红杏, 等. 静滴洋托拉唑致过敏性休克 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2008, 79(2): 90.
- [16] 谢奕如, 陈瑞擎, 黄楚殊. 口服奥美拉唑致过敏性休克 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2008, 17(4): 270-271.
- [17] 周兴武, 周丽娜, 黄镇, 等. 口服奥美拉唑胶囊致过敏性休克 1 例 [J]. 总装备部医学学报, 2009, 11(4): 193.
- [18] 丁剑文, 杨飏, 雷招宝, 等. 泮托拉唑致过敏性休克 1 例 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(4): 351-352.
- [19] 刘芳, 宋爱丽, 芦雅楠. 泮托拉唑致过敏性休克 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2010, 19(10): 567.
- [20] 江丽欢. 注射用奥美拉唑钠致过敏性休克 1 例 [J]. 中国药物应用与监测, 2010, 7(3): 187-188.
- [21] 刘晓宁. 注射用泮托拉唑钠引发过敏性休克一例的护理体会 [J]. 山西医药杂志: 下半月刊, 2010, 39(11): 1157.
- [22] 张萍, 沙银春, 杨海娣. 奥美拉唑口服致过敏性休克 1 例 [J]. 常州实用医学, 2011(3): 208-209.
- [23] 杨国姿, 董丽华, 马宁, 等. 泮托拉唑致速发型过敏性休克一例 [J]. 中华全科医师杂志, 2012(9): 650.
- [24] 王宝树, 刘小红, 蒋永丰, 等. 注射用兰索拉唑致过敏性休克 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(3): 151-152.
- [25] 戴磊. 1 例泮托拉唑钠静脉滴注致过敏性休克分析 [J]. 健康大视野, 2013(13): 33.
- [26] 汤明启, 王兴文. 奥美拉唑致过敏性休克 1 例 [J]. 北方药学, 2013, 10(8): 53.
- [27] 王小军, 杨秀丽, 石佳娜, 等. 口服兰索拉唑胶囊致过敏性休克 1 例 [J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(4): 437.
- [28] 肖国平, 李胭. 口服雷贝拉唑引起过敏反应 2 例报告 [J]. 医学信息, 2013, 26(4): 532.
- [29] 贾思锋. 雷贝拉唑治疗胃溃疡发生过敏反应 1 例报告 [J]. 基层医学论坛, 2013, 17(1): 133-134.
- [30] 孙亚萍. 注射用泮托拉唑钠致严重不良反应 1 例 [J]. 海峡药学, 2013, 25(4): 287.
- [31] 麦智艺, 罗军强. 静滴泮托拉唑钠致严重低血压不良反应 1 例 [J]. 中国伤残医学, 2014, 22(22): 147.
- [32] 鄂俊. 1 例泮托拉唑过敏性休克的抢救及护理体会 [J]. 医学信息: 医学与计算机应用, 2014(34): 1.
- [33] 王芬, 熊玲. 泮托拉唑引起过敏性休克 1 例 [J]. 医学新知杂志, 2014, 24(3): 205.
- [34] 张小敏. 注射用奥美拉唑钠致过敏性休克 1 例 [J]. 药学实践杂志, 2014, 32(6): 480.
- [35] 王煜姣, 张钰琴, 凌江红. 注射用泮托拉唑钠致过敏性休克 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(16): 1422.
- [36] 江楠, 张洪峰, 王乐, 等. 注射用泮托拉唑钠致严重过敏性休克 1 例 [J]. 药品评价, 2014, 11(18): 45-46.
- [37] 林芳, 王慧, 刘莉. 注射用奥美拉唑钠致过敏性休克 1 例 [J]. 中南药学, 2015, 13(7): 783.
- [38] 云筠筠, 张晓丽. 注射用奥美拉唑钠致过敏性休克一例 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(36): 178-179.
- [39] 鄢欢, 程虹, 吴东方. 泮托拉唑致过敏性休克 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(3): 190-191.
- [40] 陈波涛. 注射用奥美拉唑钠致过敏性休克 1 例 [J]. 基层医学论坛, 2016, 20(28): 3997.
- [41] 杨静姣, 张冉星. 1 例静脉推注奥美拉唑致过敏性休克

- 患者的急救护理 [J]. 当代护士: 中旬刊, 2017(5): 145-146.
- [42] 邱志宏, 马银玲, 赫立恩, 等. 奥美拉唑引发严重过敏反应致死亡 [J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(2): 147-148.
- [43] 张妍, 卢书明, 李春艳, 等. 静脉输注奥美拉唑钠致过敏性休克 1 例 [J]. 大连医科大学学报, 2017, 39(4): 415-416.
- [44] 任文静, 鞠蕾, 付桂英. 兰索拉唑致过敏性休克 1 例并文献回顾 [J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(12): 51-54.
- [45] 王锐, 赵健琦, 张金萍, 等. 兰索拉唑致肿瘤化疗患儿过敏性休克 1 例 [J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(6): 65-66.
- [46] 余晓平. 1 例静脉推注耐信致过敏性休克成功救治的护理体会 [J]. 人人健康, 2019, 496(11): 191-192.
- [47] 缪千状, 孙金辉, 陈清锋. 注射用艾司奥美拉唑钠致过敏性休克 1 例 [J]. 海峡药学, 2019, 31(11): 262-263.
- [48] 彭竞芳, 陈耿卫. 注射用奥美拉唑钠致过敏性休克一例报道并文献复习 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(9): 122-123.
- [49] 李夏炎, 孟钰, 武东. 艾司奥美拉唑静脉输注致过敏性休克 1 例 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(1): 39.
- [50] 刘子荣, 史瑞, 张雅敏. 兰索拉唑致过敏性休克 1 例并文献回顾 [J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(8): 508-510.
- [51] 曾小兰. 注射用奥美拉唑致严重过敏性休克一例 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(51): 172.
- [52] 邢迎丹, 邢晋祎. 注射用泮托拉唑钠致过敏性休克 1 例 [J]. 临床医药实践, 2021, 30(3): 239-240.
- [53] 邓飞强, 李胜桥. 注射用奥美拉唑钠致多次过敏 1 例 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(4): 142-144.
- [54] 王玉珠, 柳莹, 李晓宇, 等. 静脉输注拉唑类药物致过敏性休克 1 例 [J]. 上海医药, 2022, 43(17): 35-37.
- [55] 韩茜, 王燕侠, 蒋成鹏, 等. 注射用兰索拉唑引起儿童过敏性休克 1 例 [J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(10): 65-66.
- [56] Ottervanger J P, Phaff R A, Vermeulen E G, et al. Anaphylaxis to omeprazole [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1996, 97(6): 1413-1414.
- [57] Galindo P A, Borja J, Feo F, et al. Anaphylaxis to omeprazole [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999, 82(1): 52-54.
- [58] Natsch S, Vinks M H, Voogt A K, et al. Anaphylactic reactions to proton-pump inhibitors [J]. *Ann Pharmacother*, 2000, 34(4): 474-476.
- [59] Kaatz M, Bauer A, Hipler C, et al. Nonallergic anaphylaxis to pantoprazole [J]. *Allergy*, 2002, 57(2): 184.
- [60] Fardet L, Izzedine H, Ciroidi M, et al. Pantoprazole-induced recurrent anaphylactic shock [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(6): 1578-1579.
- [61] Ricciardi L, Fedele R, Mazzeo L, et al. Adverse reactions to pantoprazole [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38(7): 800.
- [62] Molinero A M, del Río B B, de Paz F N, et al. Immediate antiphylactic shock after the administration of intravenous omeprazole [J]. *Rev Clin Esp*, 2003, 203(4): 216-217.
- [63] Gratacós L, Soy D, Lluís M, et al. Apparent anaphylaxis associated with pantoprazole [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2005, 62(13): 1388-1389.
- [64] Demirkan K, Bozkurt B, Karakaya G, et al. Anaphylactic reaction to drugs commonly used for gastrointestinal system diseases: 3 Case reports and review of the literature [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2006, 16(3): 203-209.
- [65] Pimiento A J P, Lastra L P, Cabrerós M I R, et al. Hypersensitivity to lansoprazole and rabeprazole with tolerance to other proton pump inhibitors [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(3): 707-708.
- [66] Confino-Cohen R, Goldberg A. Anaphylaxis to omeprazole: Diagnosis and desensitization protocol [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 96(1): 33-36.
- [67] Vovolis V, Koutsostathis N, Stefanaki E. IgE-mediated anaphylaxis to proton pump inhibitors-cross-reacting study [J]. *Allergy*, 2008, 63(9): 1251-1252.
- [68] Vlahos N P, Vavilis G K, Giannelou A G, et al. Hypersensitivity to proton pump inhibitors: lansoprazole-induced Kounis syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 134(3): e94-e96.
- [69] Vovolis V, Christogianni K, Koutsostathis N. Immunoglobulin E-mediated anaphylaxis to rabeprazole [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2010, 20(4): 360-361.
- [70] Elfau M T S, Sotillos M G, Clavería L F, et al. Study of cross-reactivity between proton pump inhibitors [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2010, 20(2): 157-161.
- [71] Lai H C, Hsu S W, Lu C H, et al. Anaphylaxis to pantoprazole during general anesthesia [J]. *J Anesth*, 2011, 25(4): 606-608.
- [72] Choi S W, Han J M, Bae Y J, et al. Lessons from two cases of anaphylaxis to proton pump inhibitors [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2012, 37(5): 614-616.
- [73] Candar M, Gunes H, Boz B V, et al. Asystole after the first dose of lansoprazole [J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32(10): 1302.e3-1302.e4.
- [74] Lamtha S C, Allam R N, Karthak C, et al. Anaphylactic reaction to omeprazole [J]. *Trop Gastroenterol*, 2015, 36(2): 136-137.

- [75] Nand N, Dsouza S, Batra N, *et al.* Intravenous pantoprazole-induced near fatality [J]. *J Assoc Physicians India*, 2015, 63(6): 96.
- [76] Yu M, Qian J, Guo D, *et al.* Severe adverse reactions caused by omeprazole: A case report [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(2): 1103-1106.
- [77] Turedi O, Sozener Z C, Kendirliinan R, *et al.* A case of pantoprazole anaphylaxis with cross reactivity to all proton pump inhibitors: Finding a safe alternative [J]. *Curr Drug Saf*, 2017, 12(3): 198-200.
- [78] González-Rubio F, Esteban-Jiménez O, Garcés-Sotillos M D M, *et al.* Anaphylactic shock due to omeprazole [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2017, 40(1): 20-21.
- [79] Faridaalae G, Heris J A. Anaphylaxis as a rare side effect of pantoprazole; a case report [J]. *Emerg (Tehran)*, 2018, 6(1): e34.
- [80] Aydin A A, Bilge S, Duzenli T, *et al.* Lansoprazole as an uncommon cause of anaphylaxis: What to give next? [J]. *North Clin Istanbul*, 2018, 6(3): 315-316.
- [81] Gupta P P, Bhandari R, Mishra D R, *et al.* Anaphylactic reactions due to pantoprazole: Case report of two cases [J]. *Int Med Case Rep J*, 2018, 11: 125-127.
- [82] Moriwaki M, Iwamoto K, Ishii K, *et al.* Case of anaphylaxis to lansoprazole confirmed by histamine release test and oral provocation test [J]. *J Dermatol*, 2019, 46(4): e124-e125.
- [83] Li P H. Skin testing for hypersensitivity and cross-reactivity between proton pump inhibitors [J]. *Hong Kong Med J*, 2020, 26(5): 450.e1-450.e2.
- [84] James J, Rani J, Sathyanarayanan V, *et al.* Anaphylaxis to pantoprazole: A case report and prerequisite for vigilant prescribing practises for proton pump inhibitors [J]. *Curr Drug Saf*, 2022, 17(1): 78-80.
- [85] Lobera T, Navarro B, Del Pozo M D, *et al.* Nine cases of omeprazole allergy: Cross-reactivity between proton pump inhibitors [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2009, 19(1): 57-60.
- [86] Mota I, Gaspar Â, Chambel M, *et al.* Anaphylaxis induced by proton pump inhibitors [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4(3): 535-536.
- [87] Laguna J J, Bogas G, Salas M, *et al.* The basophil activation test can be of value for diagnosing immediate allergic reactions to omeprazole [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(5): 1628-1636.
- [88] Lombardo C, Bonadonna P. Hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors [J]. *Curr Treat Options Allergy*, 2015, 2: 110-123.
- [89] Bose S, Guyer A, Long A, *et al.* Evaluation and management of hypersensitivity to proton pump inhibitors [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 111(6): 452-457.
- [90] Benito-Garcia F, Chambel M, Morais-Almeida M. Anaphylaxis due to proton pump inhibitors: current understanding and important clinical considerations [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14(8): 653-656.
- [91] Özdemir S K, Erkeköl F Ö, Ünal D, *et al.* Management of hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: A retrospective experience [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016, 171(1): 54-60.
- [92] Tourillon C, Mahe J, Baron A, *et al.* Immediate-type hypersensitivity cross-reactions to proton pump inhibitors: A descriptive study of data from the French National Pharmacovigilance Database [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 178(2): 159-166.
- [93] 江苏奥赛康药业有限公司. 注射用兰索拉唑说明书 [EB/OL]. (2018-05-25)[2023-06-08]. <https://db.yaozh.com/instruct/36094894.html>.
- [94] 中国药典 [S]. 二部. 2020: 143-1682.
- [95] 阿斯利康制药有限公司. 注射用奥美拉唑说明书 [EB/OL]. (2007-02-12)[2023-06-08]. <https://db.yaozh.com/instruct/15338.html>.
- [96] Takeda GmbH Production site Singen. 注射用泮托拉唑钠说明书 [EB/OL]. (2007-02-24) [2023-06-08]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20221219/xy202211021450.pdf>.
- [97] 李靖, 王亚妮, 邓国祥, 等. 常用质子泵抑制剂配伍稳定性文献分析 [J]. *解放军药学学报*, 2018, 34(3): 254-257.

[责任编辑 高源]