



· 指南与共识 ·

奥沙利铂超敏反应全程管理中国专家共识（2024年版）

中国抗癌协会肿瘤整体评估专业委员会，福建省抗癌协会癌痛专业委员会

[摘要] 奥沙利铂是多种恶性肿瘤治疗的基石药物。超敏反应是奥沙利铂令人困扰的不良反应之一，可能危及患者生命，常迫使医师停用奥沙利铂，转寻其他替代方案，而这些替代方案可能效果更差、耐受性更低和（或）价格更昂贵。奥沙利铂超敏反应主要表现为经典的I型过敏反应，另外还包含细胞因子释放反应及混合型。临床上最关注的是严重过敏反应的管理以及针对发生超敏反应后奥沙利铂再挑战的问题。因此，本专家组基于国内外循证医学证据，结合临床实践经验，对奥沙利铂超敏反应的定义、临床特征、诊断、分类与分级标准、处理以及再挑战进行充分的评估与讨论，最终形成《奥沙利铂超敏反应全程管理中国专家共识（2024年版）》，以便进一步规范对奥沙利铂超敏反应的全程管理。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台（Practice guideline REgistration for transPAREncy, PREPARE）上注册，注册编号为PREPARE-2024CN371。

[关键词] 抗肿瘤治疗；奥沙利铂；超敏反应；快速脱敏治疗；共识

中图分类号：R730.6 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.08.008

Chinese expert consensus on whole-process management of oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions (2024 edition) Cancer Assessment Society of China Anti-Cancer Association, Cancer Pain Society of Fujian Anti-Cancer Association

Correspondence to: LIN Rongbo, E-mail: rongbo_lin@fjmu.edu.cn

[Abstract] Oxaliplatin serves as a basic therapeutic agent for various malignant tumors. Oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions are potentially life-threatening, and frequently lead to treatment discontinuation. Alternative therapies may be less effective and/or more expensive, with varying tolerability. Oxaliplatin hypersensitivity reactions typically manifest as a classic type I allergy, as well as cytokine release reactions and mixed types. In clinical practice, management of anaphylaxis and questions relative to rechallenge with oxaliplatin after occurrence of hypersensitivity reactions are of utmost concern. Therefore, based on evidence-based medicine and clinical practice experience, the expert panel carried out a comprehensive assessment and discussion on the definition, clinical characteristics, diagnosis, classification and grading criteria, management, and rechallenge of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. Eventually, the "Chinese expert consensus on whole-process management of oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions (2024 edition)" was formulated to further standardize the whole-process management of oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions. The consensus has been registered on Practice guideline REgistration for transPAREncy (PREPARE) with the registration number PREPARE-2024CN371.

[Key words] Anti-cancer treatment; Oxaliplatin; Rapid hypersensitivity reactions; Rapid desensitization; Consensus

奥沙利铂属于第3代铂类化合物，铂络合物可与DNA结合并形成交联。抑制DNA复制和转录，导致细胞周期停滞和细胞死亡^[1-2]。奥沙利铂是结直肠癌辅助治疗和姑息性化疗的重要组成

部分，同时也被用于食管癌和胃癌、胆管癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤^[2]。

超敏反应是奥沙利铂令人困扰的不良反应之一，可能危及患者生命，常迫使医师停用奥沙利

第一作者：苏丽玉（ORCID: 0009-0006-6890-5262），医师。

共同第一作者：潘莹（ORCID: 0000-0002-8744-6931），主管药师。

通信作者：林榕波（ORCID: 0000-0002-6877-1691），主任医师，E-mail: rongbo_lin@fjmu.edu.cn。

铂, 转寻其他替代方案, 而这些替代方案可能效果更差、耐受性更低和(或)价格更昂贵。随着肿瘤发病率增加和疗效提高, 患者使用奥沙利铂的概率随之增加, 奥沙利铂导致的超敏反应和死亡问题受到广泛关注^[3-5]。在2021年8月24日中国国家药品监督管理局发布的关于增加奥沙利铂制剂说明书中增加了“奥沙利铂在任何给药周期都可能发生过敏反应, 包括速发过敏反应, 给药期间应密切观察, 过敏反应严重者可致死”的黑框警告公告。

目前临床上尚无系统的奥沙利铂超敏反应管理方案及诊疗措施。中国抗癌协会肿瘤整体评估专业委员会和福建省抗癌协会癌痛专业委员会组织全国各地的专家, 结合国内外文献报道与临床实践经验, 编制了《奥沙利铂超敏反应管理中国专家共识(2024年版)》, 以为临床医务工作者提供切实可行、科学规范的奥沙利铂超敏反应全程管理方案。

本共识已在国际实践指南注册与透明化平台(Practice guideline REgistration for transPAREncy, PREPARE)上注册, 注册编号为PREPARE-2024CN371。

1 共识的制定方法

1.1 共识专家构成

共有36名来自北京、上海、重庆、广东、福建、湖北、浙江、山东、河南、陕西等10个不同直辖市和省份的专家, 专业涉及肿瘤、护理、重症医学、麻醉、药学、检验、变态反应和药监等相关领域, 共同参与问卷咨询与调研。

1.2 文献检索

数据库检索包括SinoMed、PubMed、EMBASE和Cochrane library, 检索时限均为建库至2023年12月30日。英文文献检索词主要包括anti-cancer therapy、chemotherapy、oxaliplatin、L-OHP、platinum、hypersensitivity reactions、infusion reaction、anaphylaxis、allergy、adverse drug reaction、adverse effects、desensitization、skin tests; 中文文献检索词主要包括抗肿瘤治疗、化疗、奥沙利铂、铂类、过敏反应、过敏、变态反应、超敏反应、输液反应、不良反应、脱

敏疗法、皮试, 我们排除了非中英文、学位论文、索引目录、无法获取全文的文献及重复发表的文献。经过文献的检索、筛选和证据总结后, 开始撰写草稿。

1.3 共识制定过程及证据质量分级

采用共识会议法针对相关证据进行评估、讨论, 最终通过投票对共识相关问题达成不同等级的专家推荐意见, 投票设置“非常同意”“基本同意”“不确定或不同意”3个选项, 专家可对“草稿”的每个章节提出修改意见。专家共识度(即选择“非常同意”或“基本同意”的专家人数比例) $\geq 80\%$ 的专家意见一致定义为达成共识。采用推荐意见分级的评估、制定与评价(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, GRADE)分级系统对每项共识意见的证据级别及推荐强度进行评价分级(表1), 最终形成本共识。

1.4 共识的更新与推广

本共识计划每两年更新1次, 以纳入最新的研究成果与技术进展。本共识将在国内消化道肿瘤领域以及药学领域学术会议进行宣讲, 另外将在有肿瘤专科的基层医院组织共识巡讲和推广。

2 奥沙利铂超敏反应相关定义

由于文献和临床对超敏反应以及相关名词定义之间存在混淆, 本文首先梳理清晰相关定义, 以便读者更好地理解本文。

奥沙利铂超敏反应被归为“B型”药物不良反应, 其特点是奥沙利铂易感患者出现个体化、难以预测的临床反应。超敏反应又可分为免疫介导(特异性抗体或T淋巴细胞)的超敏反应, 通常称为过敏反应和非免疫介导超敏反应, 也称为非过敏性超敏反应(图1)^[6-10]。

Coombs和Gell将过敏反应分为四型: I型是速发型(这里为速发型过敏反应, 注意与下文的速发型超敏反应区别)或免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)介导型, 如严重过敏反应; II型是细胞毒型或IgG/IgM介导型, 如血小板减少和溶血性贫血; III型是免疫复合物介导型, 如血管炎和血清病; IV型是迟发型或T细胞介导型, 如多形红斑、中毒性表皮坏死松解症及

过敏性接触性皮炎^[11]。

非过敏性超敏反应又可进一步分为药物不耐受（即在通常耐受的剂量下也会出现药理作用的典型临床表现）、药物特异质（临床表现与药理作用不同）和细胞因子释放反应（cytokine release reaction, CRR）。奥沙利铂的非过敏性超敏反应的症状与过敏反应相似，属于药物特异质。它不涉及特异性IgE或T淋巴细胞，可能是由于肥大细胞和嗜碱性粒细胞直接释放介质引起，既往称为“类过敏反应”或“假过敏”^[8-10]。

严重过敏反应代表过敏反应的严重部分。2019年世界过敏组织（World Allergy

Organization, WAO）将严重过敏反应定义为：严重的全身超敏反应，通常发病迅速，可导致死亡^[12-13]。少数奥沙利铂过敏反应可表现为严重过敏反应，直接威胁患者生命。

临床问题1：奥沙利铂超敏反应类型包含不同可能的机制，不同机制处理方法不一样，如果统一写成过敏反应（说明书黑框警告），可能为后续管理带来一些问题。

专家共识1：专家组建议当出现临床表现被怀疑是奥沙利铂超敏反应（包括速发型过敏反应）时，首选药物超敏反应作为规范用语。

表1 GRADE系统的证据质量及推荐强度分级

证据质量分级及推荐强度分级	具体描述	研究类型
证据质量分级		
高	非常确信真实的效应值接近效应估计值	① 随机对照研究； ② 质量升高二级的观察性研究
中	对效应估计值有中等程度的信心：真实值有可能接近估计值，但仍存在二者大不相同的可能性	① 质量降低一级的随机对照研究； ② 质量升高一级的观察性研究
低	对效应估计值的确信程度有限：真实值可能与估计值大不相同	① 质量降低二级的随机对照研究； ② 观察性研究
极低	对效应估计值几乎没有信心：真实值很可能与估计值大不相同	① 质量降低三级的随机对照研究； ② 质量降低一级的观察性研究； ③ 系列病例观察； ④ 个案报道
推荐强度分级		
强推荐	遵从推荐时利大于弊	
弱推荐	遵从推荐时利弊不确定或利弊相当	

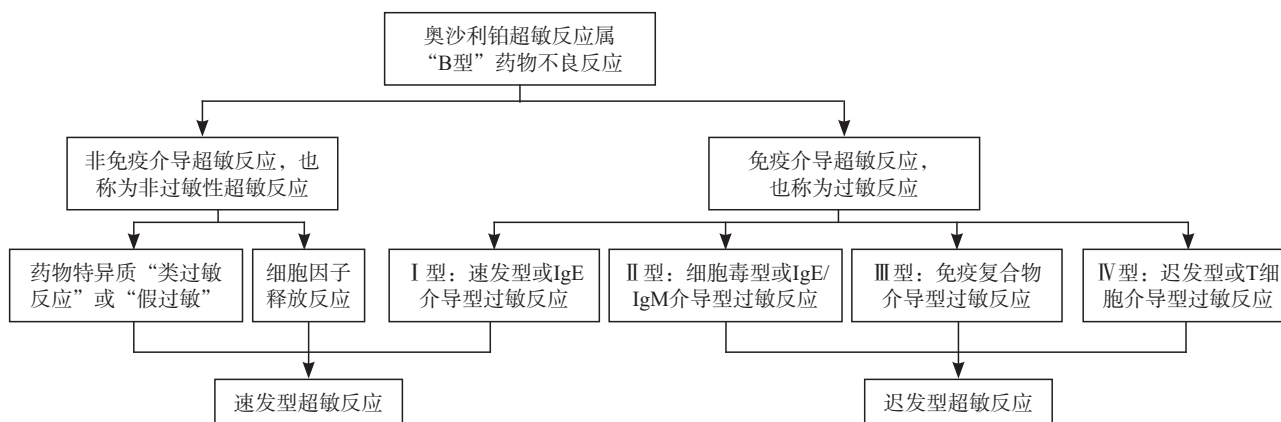


图1 奥沙利铂超敏反应分类图

推荐强度：弱推荐；专家共识度：100.00%；证据质量分级：中。

3 奥沙利铂超敏反应的临床特征

临床问题2：奥沙利铂超敏反应是否是常见

的临床问题？

在不同回顾性文献中报道的奥沙利铂超敏反应发生率差异很大，中位数约为15%（范围1%~38%），≥3级大多报道<1%，但也有报

道可高达9.3%的发生率^[14-17]。前瞻性Ⅲ期研究^[18-19]报道的FOLFOX过敏发生率为10.3%，3/4级为1.9%~2.9%。

超敏反应发生率报道的差异可能与输注时长^[20]以及奥沙利铂使用周期数有较大关系。奥沙利铂超敏反应最常报道发生中位周期数为8（范围3~10）^[15, 21-22]。Mori等^[22]研究显示，接受≤6个周期FOLFOX患者超敏反应发生率（7.1%）低于>6个周期患者（20.6%~41.0%）。

临床症状谱在不同报道中则大致相同。Silver等^[23]将奥沙利铂超敏反应的临床表型按脏器系统进行归纳分类（表2）。最常见为皮肤症状包括瘙痒、皮疹和荨麻疹（46.7%），呼吸系统症状（胸闷和呼吸困难）和一般症状（发热和肌痛）也很常见（各占42.2%）^[15]。

伴有假性喉痉挛的感觉迟钝是奥沙利铂急性神经毒性相关症状，表现为喘鸣，通常在输注过程中或几个小时后发生。注意观察患者有无超敏反应相关症状体征，如皮肤荨麻疹、瘙痒、低血压、发绀及血氧饱和度下降等，有助于与超敏反应区分^[24]。

专家共识2：随着抗肿瘤治疗效果的提高，患者接触奥沙利铂的概率和周期数也随之增加，

奥沙利铂超敏反应也越发常见，临床应重视识别奥沙利铂超敏反应的临床症状，及时合理干预。

推荐强度：强推荐；专家共识度：93.75%；证据质量分级：中。

4 奥沙利铂超敏反应分类

4.1 速发型超敏反应（注意速发型超敏反应包括速发型过敏）和迟发型超敏反应

除了在上文定义提到的超敏反应分类外，奥沙利铂超敏反应还可以根据症状出现的时间，将超敏反应分为速发型超敏反应和迟发型超敏反应^[8, 10, 25]。

4.1.1 速发型超敏反应

速发型超敏反应通常在接触奥沙利铂后1 h内发生，极少数病例可延迟到6 h内发生。通常是I型过敏反应（IgE介导，Coombs和Gell分型）。机体接触奥沙利铂后形成特异性IgE，这些IgE与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的高亲和力Fc受体结合。当机体再次接触奥沙利铂时，奥沙利铂可与两个或多个细胞结合的特异性IgE结合，导致受体交联和细胞激活，肥大细胞或嗜碱性粒细胞激活后出现脱颗粒。在脱颗粒过程中，类胰蛋白酶、组胺、白三烯和前列腺素等介质从颗粒中释放出来。非IgE介导的速发型超敏反应由奥沙利铂直接刺激肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒介

表2 奥沙利铂速发型超敏反应临床表型和内表型^[23]

器官系统	症状						
皮肤和黏膜	潮红/发热/红斑	瘙痒	荨麻疹	其他皮疹（斑丘疹、麻疹状等）	血管性水肿		
症状表型	*	#	#	*	#		
呼吸系统	鼻塞	喷嚏	喘息	呼吸困难	咳嗽	血氧饱和度下降	胸部紧迫感
症状表型	#	#	#	*	#	*	*
呼吸消化道	喉头紧迫感	舌头肿胀					
症状表型	#	#					
心血管	心动过速	胸痛	晕厥先兆	晕厥	高血压	低血压	
症状表型	*	&	*	*	*	*	
胃肠道	恶心/呕吐	腹泻	腹痛	腹胀	反流		
症状表型	*	*	*	*	*		
神经肌肉	麻木/虚弱	背疼	头痛	寒战	癫痫发作	味觉异常	其他疼痛
症状表型	*	&	&	&	*	*	&
一般状况	出汗	畏冷	发烧				
症状表型	*	&	&				

#：表示I型症状；&：表示CRR型症状；*：表示任一型症状。呼吸消化道(aerodigestive)指呼吸道和消化道上部的器官和组织组成，包括呼吸道（咽和喉）、肺部（气管、支气管和肺）和上消化道（食管）。

导。无论是IgE介导还是非IgE介导的速发型超敏反应，临床表现包括从相对轻微的皮肤潮红和瘙痒，到更严重的荨麻疹、血管性水肿、支气管痉挛甚至严重过敏反应^[8, 10]。

在临床上，部分速发型超敏反应患者可能表现出非典型的临床特征，包括初次暴露奥沙利铂就出现相关症状，以发热、畏冷、寒战和肌肉骨骼疼痛为主要表现，缺乏荨麻疹和血管性水肿表现等。有研究^[26-27]结果清晰地显示，这些症状是由于机体大量释放炎性细胞因子如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 所致，即CRR型。

还有患者归类为混合反应型，即I型过敏反应/类过敏反应 (IgE/非IgE介导) 与CRR型的组合，详见奥沙利铂超敏反应的内表型^[26]。

奥沙利铂速发型超敏反应是目前临床关注点，本文主要围绕奥沙利铂相关速发型超敏反应的全程管理展开。

4.1.2 迟发型超敏反应

迟发型超敏反应通常是在接触奥沙利铂6 h后 (最长为24 h后) 到几周出现。通常是IV型过敏反应 (T淋巴细胞介导, Coombs和Gell分型)。斑丘疹和迟发性荨麻疹是最常见的临床表现。其他还包括固定性药疹、血管炎、中毒性表皮坏死松解症、Stevens-Johnson综合征、伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物反应、急性泛发性发疹性脓疱病以及对称性药物相关性间擦部和屈侧疹。也可能单独内脏器官受损，包括肝炎、肾衰、肺炎、贫血、中性粒细胞减少症及血小板减少症^[8, 10]。

奥沙利铂还可导致II型、III型过敏反应 (IgG、IgA或IgM介导, Coombs和Gell分型)，通常发生在24 h后。主要表现为血细胞减少症、血清病及免疫复合物血管炎 (过敏性血管炎)^[8, 10]。

4.2 奥沙利铂超敏反应内表型

由于奥沙利铂引起的超敏反应发生机制多样，Silver等^[23]组织多家医疗中心的超敏反应专家将速发型超敏反应症状分为经典肥大细胞介导的I型症状、CRR症状和任一型症状 (可以是I

型症状或CRR型症状) 3种症状表型 (表2)。

5 严重过敏反应的诊断标准

临床问题3: 奥沙利铂导致的严重过敏反应是危及生命的临床紧急情况，需要立即进行医疗干预，相关医疗人员能迅速作出诊断是至关重要的。

专家共识3: 根据2020年美国过敏、哮喘和免疫学学会^[28]、2020年WAO^[12]、2023年欧洲过敏与临床免疫学研究院^[29]关于严重过敏反应的定义，专家组给出的奥沙利铂严重过敏反应诊断标准如下：

接触奥沙利铂后 (几分钟至几小时) 出现以下任何一点的急性发作，可以累及或不累及皮肤和 (或) 黏膜组织 (如全身荨麻疹、瘙痒或潮红、唇-舌-腭垂肿胀)，极有可能发生严重过敏反应：① 呼吸系统受累 (如呼吸困难、喘息/支气管痉挛、喘鸣、低氧血症)；② 血压下降或相关终末器官功能障碍症状 [如肌张力减低 (昏倒)、晕厥、大小便失禁]；③ 严重胃肠道症状 (如严重痉挛性腹痛、反复呕吐)。

低血压定义：收缩压较基线下降超过30%；婴儿和10岁以下儿童：收缩压低于 (70 mmHg + 2 × 年龄)；成人和10岁以上儿童：收缩压 < 90 mmHg。

推荐强度：强推荐；专家共识度：96.88%；证据质量分级：中。

6 奥沙利铂超敏反应分级标准

临床问题4: 奥沙利铂超敏反应的严重程度可以从轻微到危及生命不等，临床推荐的超敏反应分级标准是什么？

由于奥沙利铂主要为肿瘤专科医师使用。肿瘤专科医师最熟悉、最常用的是美国国家癌症研究所常见不良反应评价标准 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) 的严重程度分级评估^[30]。其侧重于超敏反应的持续时间和所需的干预措施，也是后文分层管理的依据。Brown分级系统是根据1 149例急诊科就诊的超敏反应患者特定症状与严重反应 (如低血压或缺血) 相关性创建，整合了超敏反应的具体要素和器官受累的

严重程度。Brown分级系统创建之初是针对不特定于药物过敏反应的各种超敏反应^[31]。虽然其为变态反应专科医师所熟悉, 但肿瘤专科医师则相对陌生。

专家共识4: 专家共识推荐使用NCI-CTCAE 5.0版(表3)作为奥沙利铂严重程度分级评估

标准, 因为其最为肿瘤专科医师熟悉和使用。Brown分级系统被建议列于此(表4), 目的是便于肿瘤专科医师熟悉以及更好地与变态反应专科医师交流。

推荐强度: 强推荐; 专家共识度: 100.00%; 证据质量分级: 中。

表3 奥沙利铂超敏反应分级标准 (NCI-CTCAE 5.0版)

不良反应名称	1级	2级	3级	4级	5级
过敏反应	无需系统干预	需要口服给药治疗	支气管痉挛; 需要住院治疗的临床后遗症; 静脉干预治疗	危及生命, 需要紧急治疗	死亡
严重过敏反应	-	-	有症状的支气管痉挛伴有或不伴有荨麻疹; 需要肠外治疗; 过敏反应相关水肿/血管性水肿; 低血压	危及生命, 需要紧急治疗	死亡
细胞因子释放综合征	伴或不伴全身症状的发热	对流体有响应的低血压; 对<40%的O ₂ 有响应的缺氧状态	需要使用1种升压药物的低血压; 缺氧, 需要使用≥40%的O ₂	危及生命; 需要紧急治疗	死亡

表4 Brown超敏反应分级系统

分级	定义
1级: 轻度 (仅皮肤和皮下组织)	全身红斑、荨麻疹、眶周水肿或血管性水肿
2级: 中等 (呼吸系统、心血管或胃肠道受累)	呼吸困难、喘鸣、喘息、恶心、呕吐、头晕 (晕厥先兆)、出汗、胸部或喉咙发紧或腹痛
3级: 严重 (缺氧、低血压或神经系统损害)	持续发绀或SpO ₂ ≤92%、低血压 (成人收缩压<90 mmHg)、精神错乱、虚脱、大小便失禁

7 奥沙利铂超敏反应风险因素

临床问题5: 是否存在明确的奥沙利铂超敏反应风险预测因素?

目前, 诱发奥沙利铂超敏反应的机制仍未明确。多篇文献从不同角度探讨可能诱发奥沙利铂超敏反应的危险因素, 包括性别^[17, 32-33]、年龄^[14, 32]、种族^[34]、过敏史^[35, 36]、合并用药^[37]、药物剂型^[38]、使用周期数^[14-17]、铂暴露史^[34]、用药间隔期^[34]、输注时长^[17, 32-33]及嗜酸性粒细胞数^[14-15, 33, 39]等, 除铂暴露史与铂间隔期外, 其余可能风险因素证据仍未能明确或存在争议。

7.1 奥沙利铂使用周期数

详见奥沙利铂超敏反应的临床特征章节。

7.2 其他铂类暴露史

经历过其他铂类药物暴露的患者再次接触奥

沙利铂时, 可激活既往产生的特异性铂类IgE, 导致局部或全身超敏反应^[40]。Sohn等^[40]认为此类患者的超敏反应可在较早的化疗周期发生, 并表现出更严重症状。

7.3 奥沙利铂间隔期

Mori等^[22]报道在接受>6个周期FOLFOX治疗的患者, 打打停停组 (中位奥沙利铂停药间隔为9.0个月) 超敏反应发生率 (41.0%) 显著高于持续治疗组 (20.6%, $P=0.019$)。这提示奥沙利铂停药时长是发生超敏反应的危险因素。FOLFOX重新引入后大多数超敏反应发生在重新引入阶段的第2或第3个周期 (84%)。Song等^[41]也发现有奥沙利铂间隔期患者超敏反应发生率 (44.68%) 高于无奥沙利铂间隔期患者 (17.48%, $P<0.001$)。Sohn等^[40]报道奥沙利铂过敏组患者的奥沙利铂间隔期时间 (21.6

个月)明显长于非过敏组患者(16.8个月, $P=0.007$)。

专家共识5:目前的证据支持已经使用过多周期奥沙利铂、其他铂类暴露史或存在奥沙利铂间隔期与奥沙利铂超敏反应发生风险相关。

推荐强度:强推荐;专家共识度:100.00%;证据质量分级:中。

8 诊断方法

临床问题6:哪些体内外诊断测试和实验室检查有助于奥沙利铂超敏反应的诊断?

8.1 皮试

皮试是用于检测有过敏反应症状的超敏反应患者的致敏情况。只有I型过敏反应才会出现具有诊断意义的阳性皮试结果^[10, 42]。在皮试前,应停止H1抗组胺药4~5 d(最好7 d),停止H2抗组胺药24 h。如果可能,最好在皮试前3周避免在要进行皮试的皮肤使用高效外用类固醇类药物^[43]。

皮试包括点刺试验和皮内试验。与皮内试验相比,点刺试验敏感性较低,但风险也较小^[44]。点刺试验通常用1~5 mg/mL的奥沙利铂溶液在前臂掌侧皮肤进行。皮内试验通常皮内注射0.01~5.00 mg/mL的奥沙利铂溶液0.02 mL。点刺试验和皮内试验均应设置阳性对照(组胺)和阴性对照(生理盐水)。每次皮试后15~30 min读取并评估结果。根据欧洲过敏与临床免疫学学会的建议,点刺试验阳性为皮肤至少3 mm的风团且周围红晕,皮内试验阳性是皮肤至少5 mm的风团且周围红晕^[42, 45]。如果对皮试结果判断不清楚,可以提高奥沙利铂的浓度进行额外的皮试。斑贴试验在奥沙利铂超敏反应没有预测价值,不被推荐。

在少数情况下,奥沙利铂皮试可能引发过激反应,甚至严重的全身反应。因此,皮试必须在医院进行,并配备过敏反应应急设备。皮试应与上一次奥沙利铂超敏反应有尽量长的间隔时间(推荐距上一次发生超敏反应 $\geq 2\sim 4$ 周),以减少假阴性结果和皮试出现超敏反应的风险^[10, 42]。

根据不同研究,奥沙利铂皮试的灵敏度在26%~100%^[42, 46],阴性预测值为65%~

95%^[16, 42, 46-47]。皮试阳性代表细胞可被低浓度奥沙利铂激活,因此皮试阳性患者(特别是低浓度者)比皮试阴性患者进行快速脱敏治疗时可能更危险^[42, 46-47]。

专家共识6.1:专家组推荐可疑奥沙利铂超敏反应的患者中,在下一个周期前进行奥沙利铂皮试,以协助判断是否存在I型过敏反应,协助判断超敏反应类型以及快速脱敏治疗的危险度。但应注意奥沙利铂皮试阴性的患者不能完全排除用药后再次发生超敏反应。

推荐强度:强推荐;专家共识度:96.88%;证据质量分级:中。

专家共识6.2:综合皮试风险和便利性,专家组建议先用5 mg/mL的奥沙利铂进行点刺试验。如果点刺试验阴性结果,再分别用0.5和5.0 mg/mL的奥沙利铂进行皮内试验。如果无条件进行点刺试验的医疗机构,可考虑直接进行皮内试验。每一次皮试间隔30 min。

推荐强度:弱推荐;专家共识度:93.75%;证据质量分级:中。

8.2 体外检测

类胰蛋白酶是超敏反应中研究最多的生物标志物,尽管它还远未成为理想的生物标志物。类胰蛋白酶升高代表肥大细胞和嗜碱性粒细胞参与反应。连续血清类胰蛋白酶测定(症状出现后0.5~2.0 h)可增加测试的准确性和灵敏度^[26, 48]。在Gorgulu Akin等^[48]进行的奥沙利铂脱敏治疗前瞻性研究中,比较33例有突破性反应患者在基线和突破性反应期间类胰蛋白酶水平,21例患者的类胰蛋白酶水平显著升高。突破性反应越明显的患者升高越明显。

近年来,随着CRR成为奥沙利铂速发型超敏反应的新表型。目前证据一致支持IL-6作为CRR的新型生物标志物。Silver等^[23]报道CRR患者外周血IL-6浓度平均高于正常值40倍,而I型患者则没有显著升高。Jimenez-Rodriguez等^[49]报道IL-6在CRR型和任一型患者中升高,类胰蛋白酶则在I型和任一型患者中升高。

奥沙利铂特异性IgE也被开发用于奥沙利铂超敏反应的辅助诊断。在一项前瞻性、观察性

研究中, 74例奥沙利铂过敏患者检测了奥沙利铂特异性IgE。奥沙利铂特异性IgE (截至点值为0.35 UI/L) 诊断奥沙利铂超敏反应的敏感性为34%, 特异性为90.3%, 阴性预测值为45.9%, 阳性预测值为85%^[47]。但在Caiado等^[50]的研究中, 奥沙利铂敏感性高(75%), 但特异性低(在3例对照者中2例奥沙利铂特异性IgE阳性)。总IgE升高也被报道可预测超敏反应^[51-52]。

嗜碱性粒细胞活化试验是用过敏原刺激新鲜全血进行活细胞功能测定。它可以评估IgE交联, 比测量过敏原特异性IgE浓度更精确。在既往奥沙利铂超敏反应症状提示患者接受皮试可能会导致全身反应或计划进行药物激发试验前可考虑嗜碱性粒细胞活化试验^[26, 48, 53]。Ornelas等^[54]对6例有奥沙利铂过敏反应史患者和5例对照者(4例奥沙利铂耐受患者和1例健康对照者)进行嗜碱性粒细胞活化试验。结果在有奥沙利铂过敏反应史患者中, 嗜碱性粒细胞活化试验的阳性率更高。Giavina-Bianchi等^[55]对3例有奥沙利铂过敏患者进行嗜碱性粒细胞活化试验, 3例均阳性, 而对照者均阴性。

专家共识6.3: 类胰蛋白酶升高代表肥大细胞和嗜碱性粒细胞参与反应, IL-6代表CRR。专家组建议奥沙利铂超敏反应患者进行外周血类胰蛋白酶和IL-6检测, 可以协助区分奥沙利铂超敏反应的不同内表型。奥沙利铂特异性IgE和嗜碱性粒细胞活化试验在奥沙利铂超敏反应中有一定临床价值, 但还需要更多证据支持。

推荐强度: 弱推荐; 专家共识度: 96.88%; 证据质量分级: 中。

9 奥沙利铂超敏反应处理策略

9.1 奥沙利铂输注前患者教育

在奥沙利铂输注前, 医务人员应告知患者及陪护人员奥沙利铂超敏反应的临床表现(表2)和存在危及生命的风险, 奥沙利铂超敏反应可发生在奥沙利铂治疗的任何周期, 最常报道中位周期数为8。大多数奥沙利铂超敏反应出现在接触奥沙利铂1h之内, 但也可以发生在奥沙利铂输注的任何时间点上, 甚至在奥沙利铂输注结束后。当患者出现这些临床表现时, 应迅速关闭输液器

开关, 并立即向医护人员报告(图2)。

医务人员可参照专家共识5提到的奥沙利铂超敏反应发生风险因素, 特别是奥沙利铂使用周期数, 对存在高风险因素的患者应加强用药前患者/照顾者教育、用药期间与用药后的安全监护。

9.2 奥沙利铂超敏反应处理措施

发现或可疑奥沙利铂超敏反应, 应立即停止奥沙利铂输注并开始输注生理盐水(以维持静脉通路)。奥沙利铂超敏反应的治疗取决于严重程度。治疗包括给予皮质类固醇、抗组胺药物、静脉输注生理盐水和吸氧。同时密切监测呼吸、血氧、血压及神志变化和大动脉搏动情况, 注意皮肤有无皮疹或湿冷等情况。如出现严重过敏反应, 立即启动抢救程序^[46]。残余奥沙利铂药液应送检测。

9.3 严重过敏反应抢救和监护

当出现奥沙利铂严重过敏反应时(参考严重过敏反应诊断标准), 应立即注射肾上腺素、吸氧、快速补液、注射皮质类固醇。同时立即给予心电监测, 每2~5 min监测1次血压, 注意评估气道、呼吸、血氧、血压、心率和动脉搏动情况、皮肤情况, 观察神志, 预防发生呕吐、误吸^[12, 46, 56]。奥沙利铂严重过敏反应患者存在长期反应和双相反应的风险, 约半数双相反应发生在超敏反应后6~12 h内, 虽然发生率低。出现呼吸功能受损患者应监测6~8 h, 出现低血压患者应监测12~24 h^[12, 56-57]。

9.3.1 体位

患者在超敏反应期间常规采取仰卧位。出现呼吸窘迫采用坐位。失去知觉, 采取复苏体位。目前对抬高下肢的好处还存在争议^[12]。

9.3.2 肾上腺素

临床问题7: 肾上腺素在奥沙利铂严重过敏反应期间的地位和用法。

肾上腺素兼有 α 、 β 受体激动剂的作用, 可以增强心肌收缩力、收缩外周血管以增加心排量、提升血压。肾上腺素历来被用作全身超敏反应的一线治疗。早期使用肾上腺素可以降低双相反应风险^[58]。由于方便性和可迅速操作性, 严

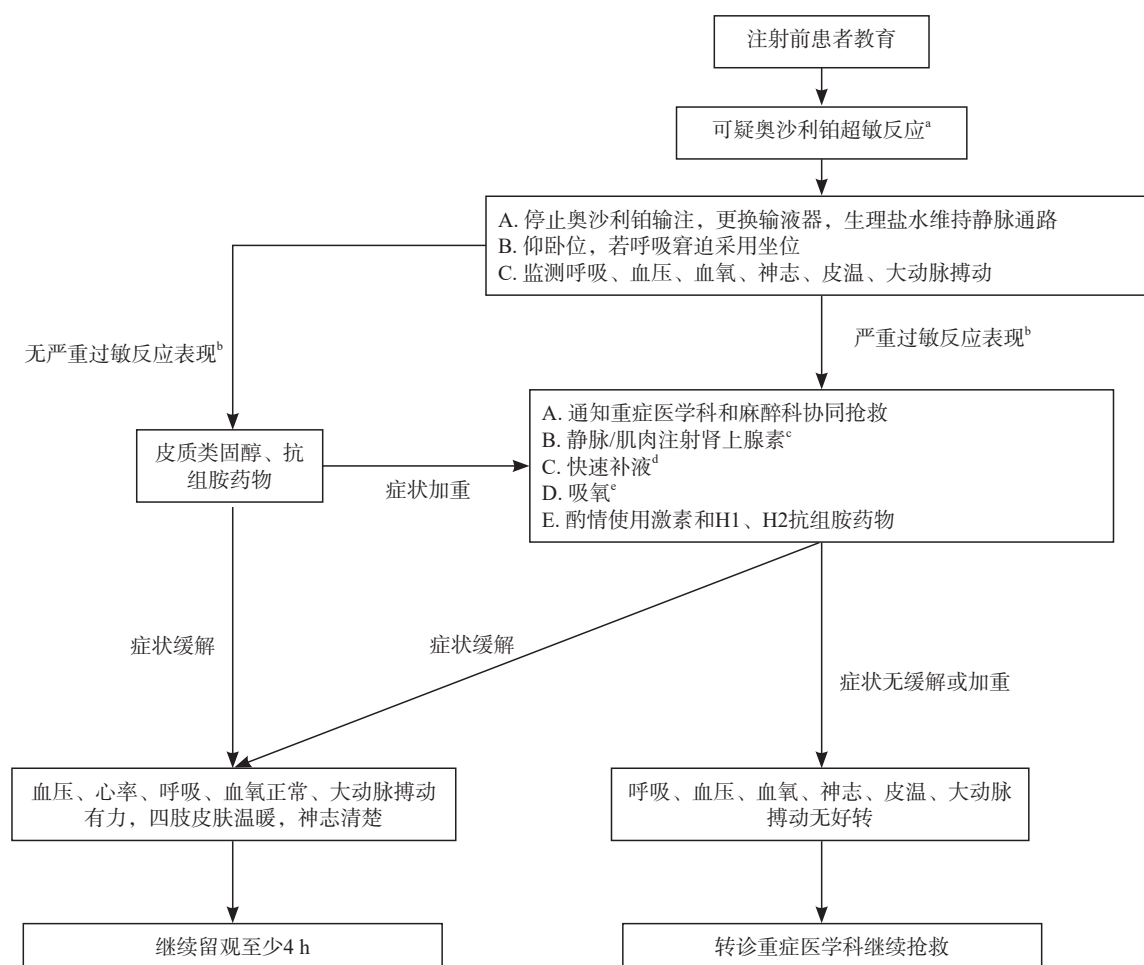


图2 奥沙利铂超敏反应处理策略

a: 皮肤瘙痒或皮疹、腹泻、腹痛、恶心/呕吐、咳嗽、气促、胸闷、呼吸困难、眼睛/咽喉肿胀、脸颊/眼睛/前额疼痛。b: 严重过敏反应诊断标准: 接触奥沙利铂后(几分钟至几小时)出现以下任何一点的急性发作, 可以累及或不累及皮肤和(或)黏膜组织(如全身荨麻疹、瘙痒或潮红、唇-舌-腭垂肿胀), 极有可能发生严重过敏反应: ① 呼吸系统受累(如呼吸困难、喘息/支气管痉挛、喘鸣、低氧血症); ② 血压下降或相关终末器官功能障碍症状[如肌张力减低(昏倒)、晕厥、大小便失禁]; ③ 严重胃肠道症状(如严重痉挛性腹痛, 反复呕吐)。低血压定义: 收缩压较基线下降超过30%; 婴儿和10岁以下儿童: 收缩压低于(70 mmHg+2×年龄); 成人和10岁以上儿童: 收缩压<90 mmHg。c: 肾上腺素0.01 mg/kg, 最大剂量为0.5 mg, 可每5~15 min重复(更推荐肾上腺素推注泵维持)。d: 液体一般选择晶体液, 可按20~30 mL/kg给予, 或补液至意识基本正常、四肢末梢变暖、桡动脉搏动可触及后减慢补液速度。e: 出现呼吸窘迫, 氧饱和度下降至≤92%的患者应提供高流量氧气(6~8 L/min, 最好使用非重复呼吸面罩), 以维持末梢血氧在93%~96%。

重过敏反应国内外指南推荐首选使用肾上腺素自动注射器肌肉注射^[12, 28-29, 56, 59]。但本指南提及的奥沙利铂超敏反应都发生在医疗机构内, 患者通常已经存在静脉通路, 加之静脉注射起效更迅速, 且国内医疗机构通常没有肾上腺素自动注射器, 专家组认为静脉注射肾上腺素是奥沙利铂严重过敏反应合理的优先给药途径, 特别在病情凶险且已经存在静脉通路的患者中, 但剂量和浓度上需要更加精准和个体化。如果症状没有改善或继续恶化, 则每5~15 min重复1次。但静脉注射肾上腺素可能存在发生致命心律失常和心肌缺血的风险^[60], 更推荐使用静脉泵入的方式, 以保

证血压稳定。在病情相对温和的患者中, 可更多考虑肌肉注射。通常不选择皮下注射, 因为低血压患者皮下血运差, 皮下途径会导致药物很难迅速吸收和发挥作用^[12,56]。

专家共识7.1: 肾上腺素是奥沙利铂全身超敏反应的一线治疗药物。专家组认为静脉注射肾上腺素是奥沙利铂严重过敏反应合理的优先给药途径, 特别在病情凶险且已经存在静脉通路的患者中, 但剂量和浓度上需要更加精准和个体化。病情相对温和的可更多考虑肌肉注射。通常不选择皮下注射。建议剂量为0.01 mg/kg, 最大剂量为0.5 mg。

推荐强度: 强推荐; 专家共识度: 87.50%; 证据质量分级: 中。

专家共识7.2: 如果症状没有改善或继续恶化, 则每5~15 min重复1次。更推荐使用静脉泵入的方式。专家组推荐成人患者肾上腺素3~5 mg加入生理盐水配制成50 mL液体, 以1~3 mL/h的流速起始(可根据患者具体情况定起始流速), 根据血压进行调整流速, 维持平均动脉压在65 mmHg以上(高血压患者可适当提高)。

推荐强度: 弱推荐; 专家共识度: 96.88%; 证据质量分级: 中。

9.3.3 吸氧

临床问题8: 奥沙利铂严重过敏反应期间吸氧的适应证。

专家共识8: 出现呼吸窘迫, 氧饱和度下降至 $\leq 92\%$ 的患者应提供高流量氧气(6~8 L/min, 最好使用非重复呼吸面罩), 以维持末梢血氧在93%~96%^[12, 56, 61]。

推荐强度: 强推荐; 专家共识度: 90.63%; 证据质量分级: 中。

9.3.4 建立静脉通路和补液

临床问题9: 奥沙利铂严重过敏反应期间建立静脉通路和补液的重要性。

专家共识9: 由于奥沙利铂过敏性休克属于分布性休克, 有效循环血容量减少, 单纯使用肾上腺素维持血压不足以保障器官的灌注, 快速补液是稳定循环的另一个关键措施。在严重过敏反应期间应迅速建立静脉通路。专家组建议使用大口径针或导管(成人为14或16号), 建立至少两条以上静脉通路。液体一般选择晶体液。可按20~30 mL/kg给予, 或补液至意识基本正常、四肢末梢变暖、桡动脉搏动可触及后减慢补液速度。即使以呼吸道表现为主的严重过敏反应, 需要第二次注射肾上腺素或进行肾上腺素泵入患者也可进行液体支持^[12, 56]。

推荐强度: 强推荐; 专家共识度: 100.00%; 证据质量分级: 中。

9.3.5 H1和H2抗组胺药

临床问题10: H1和H2抗组胺药在奥沙利铂严重过敏反应期间的作用。

专家共识10: 全身抗组胺药物只有助于缓解皮肤症状, 在严重过敏反应治疗方面作用有限, 而且还影响对患者意识的判断以及延迟更紧急有效的措施, 专家组建议抗组胺药物放在后线使用^[12, 56, 62]。

推荐强度: 弱推荐; 专家共识度: 90.63%; 证据质量分级: 中。

9.3.6 皮质类固醇药物

临床问题11: 皮质类固醇类药物在奥沙利铂严重过敏反应期间的作用。

专家共识11: 皮质类固醇类药物是超敏反应的常用药物, 被认为可预防长期症状和双相反应。然而越来越多的证据表明, 皮质类固醇类药物对于严重过敏反应的急性治疗可能没有任何益处, 甚至对儿童可能有害。专家组建议慎重考虑皮质类固醇类药物的使用^[12, 56-57, 63]。

推荐强度: 弱推荐; 专家共识度: 87.50%; 证据质量分级: 中。

9.3.7 气管插管

临床问题12: 奥沙利铂严重过敏反应期间气管插管时机。

专家共识12: 对于有呼吸窘迫或氧饱和度下降患者, 经吸氧、肾上腺素和激素使用后仍不能缓解, 应果断行气管插管以保障通气。患者呕吐时应立即将头部转向一侧以防误吸, 发生误吸应果断气管插管^[46, 64-66]。

推荐强度: 强推荐; 专家共识度: 100.00%; 证据质量分级: 中。

9.3.8 胸外按压

临床问题13: 奥沙利铂严重过敏反应期间胸外按压时机。

专家共识13: 当患者血压测不出、颈动脉搏动微弱并出现心跳突然变慢等心跳即将停止的征象时应果断行胸外按压, 不必等到患者心跳停止。保障患者不发生心跳骤停是抢救过敏性休克的重要底线, 也是良好预后的保障^[46, 67]。

推荐强度: 强推荐; 专家共识度: 100.00%; 证据质量分级: 中。

9.3.9 其他

胰高血糖素在严重过敏反应治疗方面的证

据有限。有研究认为对正在使用 β 受体阻滞剂且对肾上腺素反应不佳的严重过敏反应患者，可尝试注射胰高血糖素。胰高血糖素可绕过 β 受体，激活腺苷酸环化酶，从而增强心肌的收缩力和心率^[12, 64, 68]。在支气管收缩占主导的情况下，可以额外吸入短效的 β_2 受体激动剂（如沙丁胺醇）。呼吸道阻塞患者，可雾化吸入肾上腺素和氧气。雾化吸入 β_2 受体激动剂或肾上腺素并不能代替外周注射肾上腺素^[12, 56, 69]。

9.3.10 严重过敏反应后的注意事项

患者发生严重过敏反应，特别是过敏性休克后，如果重要脏器缺血缺氧时间较长，可继发器官功能不全，尤其是原有慢性心血管疾病、慢性肝病、慢性肾病的患者，更应注意器官功能的监测和维护，同时警惕原有内科合并症病情加重。

抢救过程中发生呕吐、误吸的患者应警惕发生吸入性肺炎或急性呼吸窘迫综合征，可行床边胸部影像学及纤支镜检查。如证实，应给予抗感染治疗和肺泡灌洗，若已行气管插管患者应慎重评估拔管。

10 奥沙利铂超敏反应的再使用

10.1 超敏反应患者奥沙利铂的再使用

临床问题14：发生奥沙利铂超敏反应的患者，是否可以再次使用奥沙利铂？

专家共识14.1：已发生奥沙利铂超敏反应的患者，特别是严重过敏反应的患者，原则上应该避免再次接触奥沙利铂。但在临床上确实存在奥沙利铂不可替代的情况。专家组建议如确因病情需要再次使用奥沙利铂，应谨慎评估利弊，在与患者和家属充分沟通取得同意后再次使用奥沙利铂^[23, 48-49]。

推荐强度：强推荐；专家共识度：90.63%；证据质量分级：中。

专家共识14.2：奥沙利铂再使用问题主要是指速发型超敏反应（包括速发型过敏反应、类过敏反应和CRR）。对于奥沙利铂迟发型超敏反应（包括Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型过敏反应）并不适合这类的处理模式^[23, 46, 48-49]。

推荐强度：弱推荐；专家共识度：96.88%；证据质量分级：中。

专家共识14.3：奥沙利铂再使用通常根据超敏反应的严重程度进行分层管理。在发生超敏反应当天，如果1~2级超敏反应，患者可通过皮质类固醇和H1和H2抗组胺药来缓解症状。专家组建议在超敏症状完全缓解后，可以同一天用原输注速率的1/2~1/4尝试恢复输注^[46, 70-71]；如果3~4级超敏反应或严重过敏反应，一般当天不再使用奥沙利铂。在发生超敏反应后下1个周期，通常根据前1个周期的超敏反应严重程度，选择快速脱敏治疗、预处理（皮质类固醇和抗组胺药物）和延长输液时间形成不同的组合模式进行处理（图3）。

推荐强度：弱推荐；专家共识度：93.75%；证据质量分级：中。

专家共识14.4：由于不同铂类药物之间存在交叉反应，无论是从其他铂类药物转为奥沙利铂，还是奥沙利铂转为其他铂类药物，都应慎重评估发生超敏反应的风险/效益比^[48, 52, 72-73]。

推荐强度：弱推荐；专家共识度：96.88%；证据质量分级：中。

10.2 皮质类固醇和抗组胺药

临床问题15：皮质类固醇和抗组胺药在奥沙利铂再使用中的应用。

通常观点认为皮质类固醇（如地塞米松、泼尼松、甲泼尼龙）可在一定程度上减少奥沙利铂超敏反应的发生^[15, 21, 37]。但地塞米松已是标准的奥沙利铂预防性止吐的组成药物^[74]。一项纳入181例接受FOLFOX方案患者的回顾性研究：一组持续使用地塞米松8 mg和格拉司琼3 mg，另一组从第6个周期起改为地塞米松20 mg、苯海拉明50 mg、法莫替丁20 mg和格拉司琼3 mg强化预处理。强化预处理组超敏反应发生率较低（7% vs 20%），首次超敏反应发生的中位周期数（12 vs 9）推迟。但值得注意的是这种强化预处理并不能预防3/4级超敏反应^[75-76]。在1/2级超敏反应患者中使用皮质类固醇和抗组胺药预处理，奥沙利铂再使用的成功率为16.7%~72.7%^[21, 39, 77-78]。Yoshita等^[79]前瞻性、多中心、单臂研究提示，输注奥沙利铂时同步给予地塞米松也可以减少超敏反应的发生。但也有研究认为皮质类固醇或抗

组胺药预处理药物对奥沙利铂再使用不仅无效, 还存在掩盖超敏反应早期症状的风险^[78, 80]。

专家共识15: 皮质类固醇、H1和H2抗组胺药物在奥沙利铂再使用上存在一定争议, 专家组建议在既往没有使用过高剂量皮质类固醇作为预

处理的1/2级超敏反应且皮试阴性的患者中, 可以尝试高剂量地塞米松 (≥ 20 mg) 和H1和H2抗组胺药物 (表5)^[21]。

推荐强度: 弱推荐; 专家共识度: 90.63%; 证据质量分级: 中。

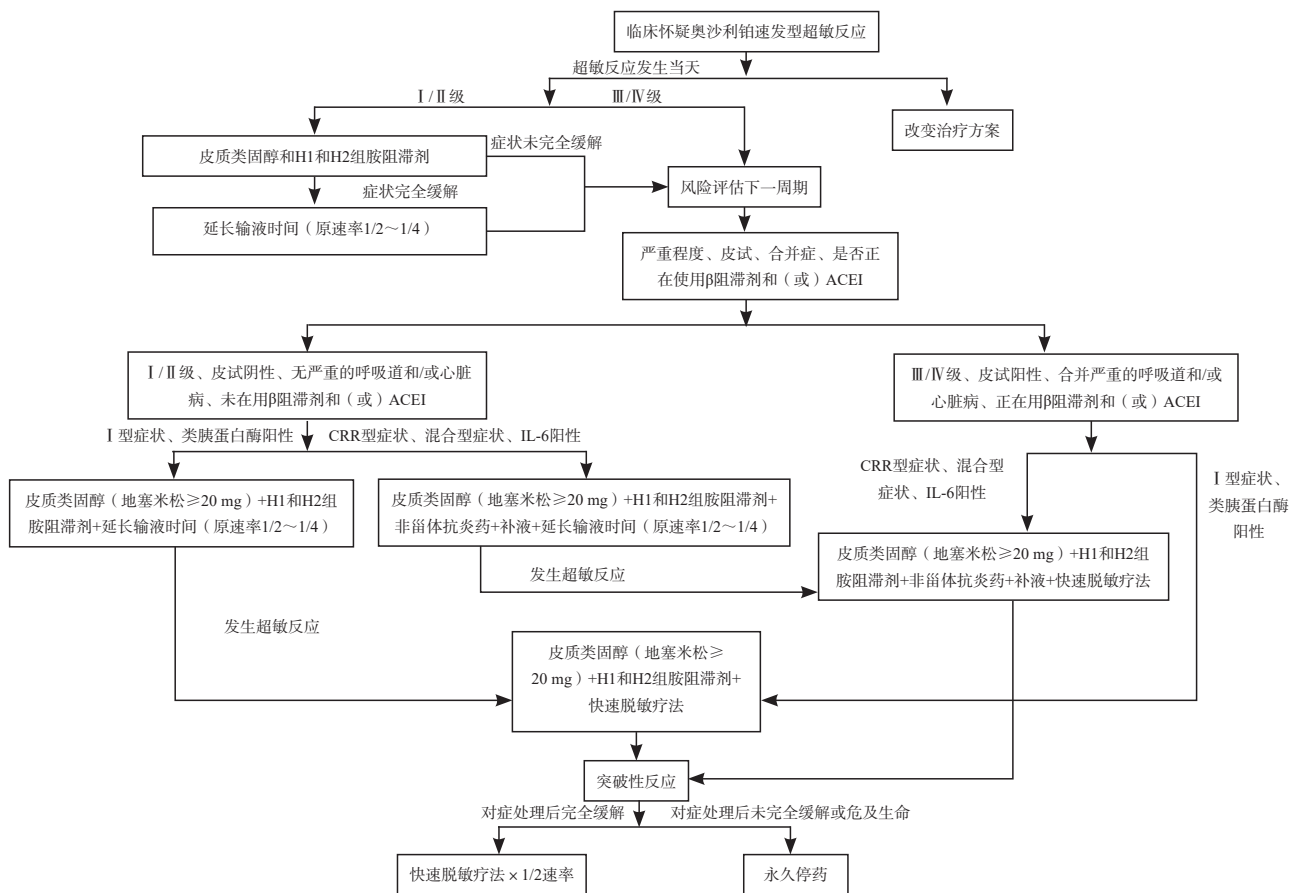


图3 奥沙利铂超敏反应临床决策图

ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor)。

表5 奥沙利铂再使用推荐预处理方案

使用奥沙利铂前一天 (最后一剂在使用奥沙利铂的当天早上)	
西替利嗪	10 mg早晨口服, 共2剂
雷尼替丁	150 mg口服, bid, 共3剂
地塞米松	7.5 mg口服, bid, 共3剂
使用奥沙利铂前30~60 min	
非那根	25 mg肌注或口服
西咪替丁	400 mg静脉注射
地塞米松	10 mg静脉注射

10.3 延长输注时间

临床问题16: 延长输注时间在奥沙利铂再使用中的应用。

专家共识16: 研究认为奥沙利铂输注时间从标准2 h增加到6~8 h, 可以减少奥沙利铂超敏反应发生^[33, 81]。专家组建议对于1/2级奥沙利铂超敏反应且皮试阴性的患者可考虑预处理给药结合延长输注时间 (4~8 h) 的处理方式^[21]。直接进入快速脱敏疗法也是合理的选择。

推荐强度: 弱推荐; 专家共识度: 96.88%; 证据质量分级: 中。

10.4 奥沙利铂快速脱敏疗法

临床问题17: 奥沙利铂快速脱敏疗法在奥沙利铂再使用中的应用。

药物快速脱敏疗法是在相对较短的时间内

(通常为4~12 h)通过逐渐增加致敏药物剂量来诱导IgE介导的免疫反应,从而实现致敏药物暂时耐受。快速脱敏疗法能使肥大细胞表面IgE受体位置发生改变,促进致敏药物IgE-FcεRI交联复合物加速内化,肥大细胞和嗜碱性粒细胞中的类胰蛋白酶、组胺和其他介质释放减少。由于诱导耐受是短暂的,因此在奥沙利铂再使用的每个周期都需重复该程序。这种方法也被拓展应用在奥沙利铂类过敏反应上。Castells等^[82]发明的3袋12步快速脱敏疗法在413次(初始81例患者出现严重过敏反应,20例患者出现轻度过敏反应)的脱敏治疗中(针对包括铂化合物在内的多种化疗药物超敏反应患者)均取得完全成功,其中94%的脱敏治疗仅出现轻微反应或无反应,所有反应均轻于初始反应(表6)。暂停输注并给予适当治疗后,所有反应均消退,仅在1例中使用了肾上腺素。没有患者需要转入重症监护室或需要气管插管,也没有发生死亡。所有患者均接受了全量目标剂量。这个方法以及它的改良方法在奥沙利铂超敏反应患者中证实安全有效^[21, 23, 33, 48, 83]。对于出现IV级严重过敏反应(例如低血压伴意识丧失或严重支气管痉挛)以及奥沙利铂皮试阳性患者,快速脱敏疗法的起始剂量可适当再调低^[84]。

专家共识17.1:奥沙利铂快速脱敏疗法已被广泛证实安全有效。与标准给药模式相比,并没有显著影响患者的生存时间^[85]。专家组建议发生奥沙利铂超敏反应患者(特别是3/4级、皮试阳性或严重过敏反应患者),可先给予皮质类固醇和抗组胺药预处理(表5),然后进行快速脱敏疗法。如果患者之前超敏反应出现支气管痉挛,预处理药物还可以考虑阿司匹林和孟鲁司特。

推荐强度:强推荐;专家共识度:90.63%;
证据质量分级:中。

专家共识17.2:由于3袋12步快速脱敏疗法(表6)相对步骤繁琐,导致临床工作量大、容易出现操作错误的问题。李惠等^[21]报道的5例II/III度过敏反应患者使用2袋5步(图4)快速脱敏疗法均顺利完成既定治疗剂量。专家组推荐使用更为简便的2袋5步快速脱敏疗法。

推荐强度:弱推荐;专家共识度:96.88%;
证据质量分级:中。

专家共识17.3:对于存在某些严重合并症会增加快速脱敏疗法风险的患者,例如,未控制的哮喘(FEV1<正常值的70%)、血流动力学不稳定或未控制的心脏病的患者,通常不应进行奥沙利铂脱敏治疗。出现过严重过敏反应以及患有

表6 奥沙利铂快速脱敏疗法(3袋12步)

步骤	第几袋	输注速率(mL/h)	时间/min	每一步输注量(mL)
1	1	2.0	15	0.50
2	1	5.0	15	1.25
3	1	10.0	15	2.50
4	1	20.0	15	5.00
5	2	5.0	15	1.25
6	2	10.0	15	2.50
7	2	20.0	15	5.00
8	2	40.0	15	10.00
9	3	10.0	15	2.50
10	3	20.0	15	5.00
11	3	40.0	15	10.00
12	3	75.0	186	232.50

将奥沙利铂分为3袋溶液[5%葡萄糖注射液(GS)250 mL]:第1袋(1~4步),浓度稀释100倍;第2袋(5~8步),浓度稀释10倍;第3袋(9~12步),总剂量减去1~8步用掉的剂量。12步增加输注速率方法:1~11步,每步用15 min,每步增加剂量2~2.5倍;第12步,完成目标剂量。

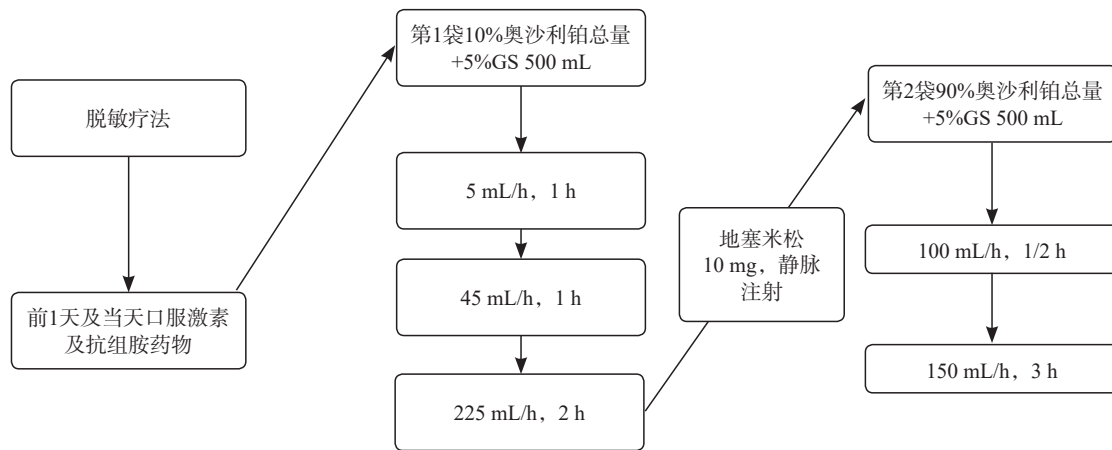


图4 奥沙利铂快速脱敏疗法(2袋5步): 脱敏治疗前预防性给药

脱敏治疗当天, 奥沙利铂配置成两袋。第1袋: 奥沙利铂总剂量的10%加入5%葡萄糖注射液500 mL中, 先予以5 mL/h速率滴注1 h, 然后45 mL/h速率滴注1 h, 剩余450 mL以225 mL/h速率滴注2 h。在第1袋和第2袋奥沙利铂之间, 给予地塞米松10 mg静脉注射。第2袋: 剩余的90%奥沙利铂剂量加入5%葡萄糖注射液500 mL中, 先予100 mL/h速率输注30 min, 后予150 mL/h速率输注3 h。

肝、肾或其他脏器严重疾病的患者, 只有在仔细评估患者风险/效益比后才应考虑脱敏治疗。由于 β 受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂可能使患者对肾上腺素无效, 对于计划进行脱敏治疗的患者应尽量避免使用这些药物^[46]。

推荐强度: 弱推荐; 专家共识度: 96.88%; 证据质量分级: 中。

10.5 突破性反应

临床问题18: 在奥沙利铂快速脱敏疗法中出现突破性反应的处理。

专家共识18.1: 突破性反应是指在快速脱敏治疗中仍发生奥沙利铂超敏反应, 这个发生比例为0%~32%^[48]。如果发生突破性反应, 应第一时间暂停快速脱敏治疗, 根据NCI-CTCAE 5.0版(表3)进行严重程度的分级评估, 根据反应的严重程度进行处理(表7)。80%的突破性反

应症状可完全缓解并恢复输注, 专家组建议恢复输注的初始输注速率是暂停时输注速率的1/2, 此后的速率按相应速率1/2进行。对于出现危及生命的突破性反应的患者, 必须坚决停止脱敏治疗^[3, 39]。

推荐强度: 弱推荐; 专家共识度: 96.88%; 证据质量分级: 中。

专家共识18.2: 欧洲过敏与临床免疫学学会认为下列患者是突破性反应的高危人群: 既往3/4级奥沙利铂超敏反应; 皮试阳性; 正在接受 β 受体阻滞剂和(或)血管紧张素转换酶抑制剂治疗; 患有肥大细胞增多症、囊性纤维化等呼吸道疾病和心脏病(例如冠心病)被归类为高危患者^[16]。

推荐强度: 弱推荐; 专家共识度: 100.00%; 证据质量分级: 中。

表7 突破性反应的治疗

症状	治疗
瘙痒、荨麻疹	抗H1和H2组胺药
支气管痉挛	皮质类固醇、吸氧、 β 受体激动剂吸入、孟鲁司特
潮红	阿司匹林
发烧	对乙酰氨基酚
低血压、晕厥	静脉输注晶体液、注射肾上腺素
符合严重过敏反应标准	按相关指南给予肾上腺素等严重过敏反应处理

10.6 CRR处理

临床问题19：在CRR患者中，奥沙利铂快速脱敏疗法的处理特点。

在奥沙利铂的超敏反应中，有11%~17%的患者表现为头痛、胸痛、背痛、寒战、畏冷、发烧等CRR症状，常伴有IL-6水平升高^[23, 49]。Sliver等^[23]报道在23例初始I型患者中，10例快速脱敏治疗完全无症状，只有2例在快速脱敏治疗期间出现症状。在14例初始CRR患者中，12例在快速脱敏治疗期间出现症状。快速脱敏疗法可出现初始I型患者转换为CRR型或任一型。奥沙利铂在快速脱敏期间表型转换，支持快速脱敏治疗可阻断IgE依赖性肥大细胞激活机制，同时奥沙利铂可以在快速脱敏治疗中通过优先大量释放IL-6等炎症细胞因子触发其他免疫细胞和机制^[23, 49]。

对于I型反应患者可受益于对H1和H2阻断，而不受益于细胞因子阻断。但对于CRR患者更可能受益于非甾体抗炎药和积极静脉输液^[23, 49]。对于无法接受常规预处理的患者，奥马珠单抗可能有助于I型患者，而托珠单抗可能有助于CRR患者^[49, 86]。

专家共识19：对于CRR型或任一型患者以及既往多次接触奥沙利铂（>14次）的I型患者，建议在皮质类固醇和抗组胺药物预处理的基础上添加非甾体抗炎药和静脉输液（在延长输注疗法时，额外补充液体100 mL/h；或在快速脱敏治疗前3 h可以额外补充液体100 mL/h，剩余时间可以根据患者心肺功能考虑250 mL/h补液速度）。

推荐强度：弱推荐；专家共识度：100.00%；证据质量分级：中。

11 奥沙利铂超敏反应的上报

11.1 报告流程

医疗机构获知或者发现可能与用药有关的

不良反应后应当详细记录、分析和处理，填写《药品不良反应/事件报告表》，对该报告进行评价，包括对新的不良反应和严重不良反应进行判定，以及开展药品与不良反应的关联性评价，并通过国家药品不良反应监测系统报告（图5）。

患者使用药品发生与用药目的无关的有害反应，当无法排除反应与药品存在的相关性，均应按照“可疑即报”的原则报告。

新的、严重的药品不良反应应当在15日内报告，其中死亡病例须立即报告；其他药品不良反应应当在30 d内报告。有随访信息的，应当及时报告。

报告表应由专业人员填写，报告内容应当真实、完整、准确，不主观臆造、弄虚作假，必须严格按照原始数据填写。

11.2 报告表填写注意事项

怀疑药品：报告人认为可能与不良反应发生有关的药品，填写完整的通用名称。

生产厂家：填写药品生产企业的全称，不可用简称。

生产批号：填写药品包装上的生产批号，请勿填批准文号或药品有效期。

用法用量：填写用药剂量和给药途径。包括每次用药剂量、给药途径、每日给药次数。注意药品的剂型与用法是否相对应，药品的用量是否符合常规。

用药起止时间：是指同一剂量药品开始和停止使用的时间。如果用药过程中改变剂量应另行填写该剂量的用药起止时间，并予以注明。按×年×月×日—×年×月×日格式填写；如果使用某种药品不足1 d，应在不良反应过程描述中说明用药持续时间。

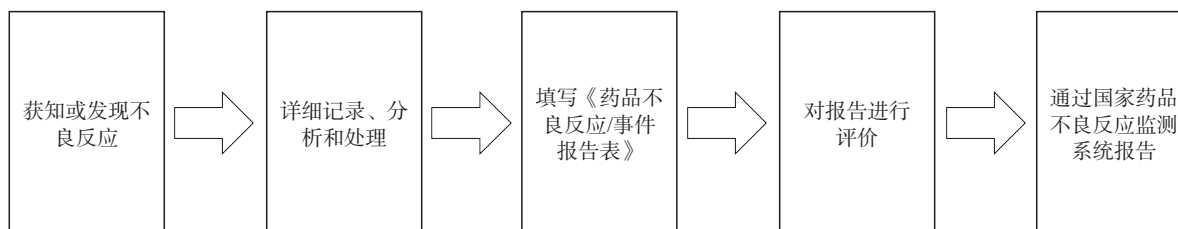


图5 药品不良反应/事件报告流程图

不良反应/事件名称: 诊断明确可填写药源性疾病名称或临床诊断, 也可填写不良反应的症状、体征或实验室检查结果。

药品不良反应过程描述应包括患者疾病诊断、用药前相关症状、体征和辅助检查情况, 药品具体用法用量、用药时间, 不良反应出现的时间、症状、体征和有关的辅助检查等, 发生药品不良反应后采取干预的时间和具体措施, 不良反应终结时间和转归结果。上述内容填写时要尽可能完整、明确、具体。

不良反应结果: 本次不良反应经采取相应的医疗措施后的结果, 不是指原患疾病的后果。

12 意见总结

本共识围绕奥沙利铂超敏反应发生机制、风险因素、临床特征、分型、诊断、不良反应分级、处理、再用药等多个方面开展了讨论与问卷

调查, 就临床中尤其是消化道肿瘤药物治疗的常见药物奥沙利铂的超敏反应涉及要点遴选出19个临床问题, 最后形成28条共识意见, 其中强推荐意见为12个, 弱推荐意见为16个(表8)。

本专家共识局限之处主要在于对发生奥沙利铂超敏反应的中国人后续再用药的循证医学证据尚不充分。本共识主要参考了国外研究的数据且证据质量不高。在后续的工作中, 专家组将开展系列临床试验, 进一步明确在中国人人群中奥沙利铂超敏反应后再用药的最佳实践方案。

致谢: 感谢《奥沙利铂超敏反应全程管理中国专家共识(2024年版)》编写组所有专家对本共识的大力支持。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

表8 奥沙利铂超敏反应全程管理所关注的临床问题和推荐意见总结表

临床问题	推荐意见	推荐强度
临床问题1: 奥沙利铂超敏反应类型包含不同可能的机制, 不同机制处理方法不一样, 如果统一写成过敏反应(说明书黑框警告), 可能为后续管理带来一些问题	当出现临床表现被怀疑是奥沙利铂超敏反应(包括速发型过敏反应)时, 首选药物超敏反应作为规范用语	弱推荐
临床问题2: 奥沙利铂超敏反应是否是常见的临床问题	随着抗肿瘤治疗疗效的提高, 患者接触奥沙利铂的概率和周期数也随之增加, 奥沙利铂超敏反应也越发常见, 临床应重视识别奥沙利铂超敏反应的临床症状, 及时合理干预	强推荐
临床问题3: 奥沙利铂导致的严重过敏反应是危及生命的临床紧急情况, 需要立即进行医疗干预, 相关医疗人员能迅速做出诊断是至关重要的	根据2020年美国过敏、哮喘和免疫学学会、2020年世界变态反应组织(WAO)、2023年欧洲过敏与临床免疫学研究院关于严重过敏反应的的定义与诊断标准进行严重过敏反应的判断	强推荐
临床问题4: 临床推荐的奥沙利铂超敏反应分级标准是什么	专家共识推荐使用NCI-CTCAE 5.0版作为奥沙利铂严重程度分级评估标准	强推荐
临床问题5: 是否存在明确的奥沙利铂超敏反应风险预测因素	目前的证据支持已经使用过多周期奥沙利铂、其他铂类药物暴露史或存在奥沙利铂间隔期与奥沙利铂超敏反应发生风险相关	强推荐
临床问题6: 哪些体内外诊断测试和实验室检查有助于奥沙利铂超敏反应的诊断	<p>专家组建议奥沙利铂皮试可以判断IgE介导的超敏反应, 但应注意皮试阴性的患者不能完全排除用药后超敏反应的再次出现</p> <p>综合皮试风险和便利性, 专家组建议先用5 mg/mL的奥沙利铂进行点刺试验。如果点刺试验阴性结果, 再分别用0.5 mg/mL和5 mg/mL的奥沙利铂进行皮内试验。如果无条件进行点刺试验的医疗机构, 可考虑直接进行皮内试验。每一次皮试间隔30 min</p> <p>类胰蛋白酶升高代表肥大细胞和嗜碱性粒细胞参与了反应, IL-6代表CRR。专家组建议奥沙利铂超敏反应患者进行外周血类胰蛋白酶和IL-6检测, 可以协助区分奥沙利铂超敏反应的不同内表型。奥沙利铂特异性IgE和嗜碱性粒细胞活化试验在奥沙利铂超敏反应中有一定临床价值, 但还需要更多证据支持</p>	弱推荐

表8 (续)

临床问题	推荐意见	推荐强度
临床问题7: 肾上腺素在奥沙利铂严重过敏反应期间的地位和用法	静脉注射肾上腺素是奥沙利铂严重过敏反应合理的优先给药途径, 特别在病情凶险且已经存在静脉通路的患者中, 但剂量和浓度上需要更加精准和个体化。病情相对温和的可更多考虑肌肉注射。通常不选择皮下注射。建议剂量为0.01 mg/kg, 最大剂量为0.5 mg	强推荐
	如果症状没有改善或继续恶化, 则每5~15 min重复1次。更推荐使用静脉泵入的方式。专家组推荐成人患者肾上腺素3~5 mg加入生理盐水配制成50 mL液体, 以1~3 mL/h的流速起始(可根据患者具体情况定起始流速), 根据血压进行调整流速, 维持平均动脉压在65 mmHg以上(高血压患者可适当提高)	弱推荐
临床问题8: 奥沙利铂严重过敏反应期间吸氧的适应证	对于有呼吸窘迫, 氧饱和度下降至 $\leq 92\%$ 的患者应提供高流量氧气(6~8 L/min, 最好使用非重复呼吸面罩), 以维持末梢血氧在93%~96%	强推荐
临床问题9: 奥沙利铂严重过敏反应期间建立静脉通路和补液的重要性	使用大口径针或导管(成人14或16号), 建立至少两条以上静脉通路。液体一般选择晶体液。可按20~30 mL/kg给予, 或补液至意识基本正常、四肢末梢变暖、桡动脉搏动可触及后减慢补液速度。即使以呼吸道表现为主的严重过敏反应, 需要第二次注射肾上腺素或进行肾上腺素泵入患者也可进行液体支持	强推荐
临床问题10: H1和H2抗组胺药在奥沙利铂严重过敏反应期间的作用	抗组胺药物宜放在后线使用	弱推荐
临床问题11: 皮质类固醇药物在奥沙利铂严重过敏反应期间的作用	应慎重考虑皮质类固醇药物的使用	弱推荐
临床问题12: 奥沙利铂严重过敏反应期间气管插管时机	对于有呼吸窘迫或氧饱和度下降患者, 经吸氧、肾上腺素和激素使用后仍不能缓解, 应果断行气管插管以保障通气。患者呕吐时应立即将头部转向一侧以防误吸, 发生误吸应果断气管插管	强推荐
临床问题13: 奥沙利铂严重过敏反应期间胸外按压时机	当患者血压测不出、颈动脉搏动微弱并出现心跳突然变慢等心跳即将停止的征象时应果断行胸外按压, 不必等到患者心跳停止。保障患者不发生心跳骤停是抢救过敏性休克的重要底线, 也是良好预后的保障	强推荐
临床问题14: 发生奥沙利铂超敏反应的患者, 是否可以再次使用奥沙利铂	如确因病情需要再次使用奥沙利铂, 应谨慎评估利弊, 在与患者和家属充分沟通取得同意后再次使用奥沙利铂	强推荐
	奥沙利铂再使用问题主要是指速发型超敏反应(包括速发型过敏反应、类过敏反应和CRR)。对于奥沙利铂迟发型超敏反应(包括II、III、IV型过敏反应)并不适合这类的处理模式	弱推荐
	奥沙利铂再使用通常根据超敏反应的严重程度进行分层管理。在发生超敏反应当天, 如果1~2级超敏反应, 患者可通过皮质类固醇和H1和H2抗组胺药来缓解症状。在超敏症状完全缓解后, 可以同一天用原输注速率的1/2~1/4尝试恢复输注; 如果3~4级超敏反应或严重过敏反应, 一般当天不再使用奥沙利铂。在发生超敏反应后下一个周期, 通常根据前一个周期的超敏反应严重程度, 选择快速脱敏治疗、预处理(皮质类固醇和抗组胺药物)和延长输液时间形成不同的组合模式进行处理	弱推荐
	由于不同铂类药物之间存在交叉反应, 无论是从其他铂类药物转为奥沙利铂, 还是奥沙利铂转为其他铂类药物, 都应慎重评估发生超敏反应的风险/效益比	弱推荐

表8 (续)

临床问题	推荐意见	推荐强度
临床问题15: 皮质类固醇和抗组胺药在奥沙利铂再使用中的应用	在既往没有使用过高剂量皮质类固醇作为预处理的1/2级超敏反应且皮试阴性的患者中, 可以尝试高剂量地塞米松 (≥ 20 mg) 和H1和H2抗组胺药物	弱推荐
临床问题16: 延长输注时间在奥沙利铂再使用中的应用	对于1/2级奥沙利铂超敏反应且皮试阴性的患者可考虑预处理给药结合延长输注时间 (4~8 h) 的处理方式。直接进入快速脱敏疗法也是合理的选择	弱推荐
临床问题17: 奥沙利铂快速脱敏疗法在奥沙利铂再使用中的应用	发生奥沙利铂超敏反应患者 (特别是3/4级、皮试阳性或严重过敏反应患者), 可先给以皮质类固醇和抗组胺药预处理, 然后进行快速脱敏疗法。如果患者之前超敏反应出现支气管痉挛, 预处理药物还可以考虑阿司匹林和孟鲁司特	强推荐
	2袋5步快速脱敏疗法更为简便、利于临床操作	弱推荐
	对于存在某些严重合并症会增加快速脱敏疗法风险的患者, 例如未控制的哮喘 ($FEV1 < \text{正常值的} 70\%$)、血流动力学不稳定或未控制的心脏病患者, 通常不应进行奥沙利铂脱敏治疗。经历过严重过敏反应以及患有肝、肾或其他脏器严重疾病的患者, 只有在仔细评估患者风险/效益比后才应考虑脱敏治疗。由于 β 受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂可能使患者对肾上腺素无效, 对于计划进行脱敏治疗的患者应尽量避免使用这些药物	弱推荐
临床问题18: 在奥沙利铂快速脱敏疗法中出现突破性反应的处理	发生突破性反应后应第一时间暂停快速脱敏治疗, 再根据突破性反应的严重程度进行处理。80%的突破性反应症状可完全缓解并恢复输注。恢复输注的初始输注速率是暂停时输注速率的1/2。此后的速率按相应速率1/2进行; 对于出现危及生命的突破性反应的患者, 必须坚决停止脱敏治疗	弱推荐
	既往3/4级奥沙利铂超敏反应; 皮试阳性; 正在接受 β 受体阻滞剂和 (或) 血管紧张素转换酶抑制剂治疗; 患有肥大细胞增多症、囊性纤维化等呼吸道疾病和心脏病 (如冠心病) 被归类为突破性反应的高危患者	弱推荐
临床问题19: 在CRR患者中, 奥沙利铂快速脱敏疗法的处理特点	对于CRR型或任一型患者以及既往多次接触奥沙利铂 (> 14 次) 的I型患者, 建议在皮质类固醇和抗组胺药物预处理的基础上添加非甾体抗炎药和静脉输液 (在延长输注疗法时, 额外补充液体100 mL/h; 或在快速脱敏治疗前3 h可以额外补充液体100 mL/h, 剩余时间可以根据患者心肺功能考虑250 mL/h补液速度)	弱推荐

[参 考 文 献]

- [1] RAYMOND E, FAIVRE S, WOYNAROWSKI J M, et al. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity [J]. *Semin Oncol*, 1998, 25(2 Suppl 5): 4-12.
- [2] DEVANABANDA B, KASI A. Oxaliplatin [J]. *Stat Pearls*, 2023.
- [3] RASSY E, LE ROY F, SMOLENSCHI C, et al. Rechallenge after oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(3): 434-435.
- [4] GAO T Y, TAO Y T, LI H Y, et al. Cancer burden and risk in the Chinese population aged 55 years and above: a systematic analysis and comparison with the USA and Western Europe [J]. *J Glob Health*, 2024, 14: 04014.
- [5] 郭兰伟, 张兴龙, 蔡林, 等. 全球结直肠癌流行和防控现状 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(1): 57-65.
- [6] GUO L W, ZHANG X L, CAI L, et al. Current status of global colorectal cancer prevalence, prevention and control [J]. *Chin J Oncol*, 2024, 46(1): 57-65.
- [7] EDWARDS I R, ARONSON J K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management [J]. *Lancet*, 2000, 356(9237): 1255-1259.
- [8] SCHNYDER B, PICHLER W J. Mechanisms of drug-induced allergy [J]. *Mayo Clin Proc*, 2009, 84(3): 268-272.
- [9] PICHLER W J. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity [J]. *Allergy*, 2019, 74(8): 1457-1471.
- [10] DOÑA I, CAUBET J C, BROCKOW K, et al. An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity [J]. *Clin Transl Allergy*, 2018, 8: 16.

- [10] BROCKOW K, WURPTS G, TRAUTMANN A, et al. Guideline for allergological diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2k guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI) in cooperation with the German Dermatological Society (DDG), the Association of German Allergologists (ÄDA), the German Society for Pediatric Allergy (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the German Society for Pneumology (DGP), the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, the Austrian Society of Allergy and Immunology (ÖGAI), the Austrian Society of Dermatology and Venereology (ÖGDV), the German Academy of Allergy and Environmental Medicine (DAAU), and the German Documentation Center for Severe Skin Reactions (dZh) [J] . *Allergol Select*, 2023, 7: 122–139.
- [11] COOMBS P R, GELL P G. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell RR, ed. *Clinical aspects of immunology* [M] . Oxford University Press, 1968: 575–590.
- [12] CARDONA V, ANSOTEGUI I J, EBISAWA M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020 [J] . *World Allergy Organ J*, 2020, 13(10): 100472.
- [13] TURNER P J, WORM M, ANSOTEGUI I J, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? [J] . *World Allergy Organ J*, 2019, 12(10): 100066.
- [14] PALAPINYO S, KLAEWSONGKRAM J, SRIURANPONG V, et al. Incidence of oxaliplatin hypersensitivity reaction among colorectal cancer patients: a 5-year retrospective study [J] . *Pharm Pract*, 2022, 20(2): 2635.
- [15] BARBIN F, GHIDINI M, PANICHI A, et al. Oxaliplatin-related hypersensitivity reactions: a single institution series and literature review [J] . *Biomedicines*, 2022, 10(12): 3275.
- [16] PAGANI M, BAVBEK S, ALVAREZ-CUESTA E, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI position paper [J] . *Allergy*, 2022, 77(2): 388–403.
- [17] SEKI K, SENZAKI K, TSUDUKI Y, et al. Risk factors for oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions in Japanese patients with advanced colorectal cancer [J] . *Int J Med Sci*, 2011, 8(3): 210–215.
- [18] ANDRÉ T, BONI C, MOUNEDJI-BOUDIAF L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer [J] . *N Engl J Med*, 2004, 350(23): 2343–2351.
- [19] DE GRAMONT A, FIGER A, SEYMOUR M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2000, 18(16): 2938–2947.
- [20] GIACCETTI S, PERPOINT B, ZIDANI R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2000, 18(1): 136–147.
- [21] 李 惠, 林榕波, 林 娇, 等. 奥沙利铂脱敏治疗及皮试的探索性研究 [J] . *现代肿瘤医学*, 2018, 26(18): 2948–2952.
- [22] LI H, LIN R B, LIN J, et al. Exploratory study of oxaliplatin desensitization and skin test [J] . *J Mod Oncol*, 2018, 26(18): 2948–2952.
- [23] MORI Y, NISHIMURA T, KITANO T, et al. Oxaliplatin-free interval as a risk factor for hypersensitivity reaction among colorectal cancer patients treated with FOLFOX [J] . *Oncology*, 2010, 79(1/2): 136–143.
- [24] SILVER J, GARCIA-NEUER M, LYNCH D M, et al. Endophenotyping oxaliplatin hypersensitivity: personalizing desensitization to the atypical platin [J] . *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(5): 1668–1680.e2.
- [25] LEONARD G D, WRIGHT M A, QUINN M G, et al. Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer [J] . *BMC Cancer*, 2005, 5: 116.
- [26] DEMOLY P, PICHLER W, PIRMOHAMED M, et al. Important questions in allergy: 1: drug allergy/hypersensitivity [J] . *Allergy*, 2008, 63(5): 616–619.
- [27] BAVBEK S, PAGANI M, ALVAREZ-CUESTA E, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: an EAACI position paper [J] . *Allergy*, 2022, 77(1): 39–54.
- [28] TONINI G, SANTINI D, VINCENZI B, et al. Oxaliplatin may induce cytokine-release syndrome in colorectal cancer patients [J] . *J Biol Regul Homeost Agents*, 2002, 16(2): 105–109.
- [29] 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] . *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(4): 1082–1123.
- [30] GOLDEN D B K, WANG J L, WASERMAN S, et al. Anaphylaxis: a 2023 practice parameter update [J] . *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2024, 132(2): 124–176.
- [31] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. 2017 [EB/OL] . https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [32] BROWN S G A. Clinical features and severity grading of anaphylaxis [J] . *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(2): 371–376.
- [33] PAREL M, RANCHON F, NOSBAUM A, et al. Hypersensitivity to oxaliplatin: clinical features and risk factors [J] . *BMC Pharmacol Toxicol*, 2014, 15: 1.
- [34] SELCUK A, YILDIZ B. Oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions: risk factors and management [J] . *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(6): 2640–2645.
- [35] SUGIHARA K, OHTSU A, SHIMADA Y, et al. Safety analysis of FOLFOX4 treatment in colorectal cancer patients: a comparison between two Asian studies and four Western studies [J] . *Clin Colorectal Cancer*, 2012, 11(2): 127–137.
- [36] HAN J Y, PAN C, TANG X, et al. Hypersensitivity reactions to small molecule drugs [J] . *Front Immunol*, 2022, 13: 1016730.

- [36] SAKAMOTO E, KATAHIRA Y, MIZOGUCHI I, et al. Chemical- and drug-induced allergic, inflammatory, and autoimmune diseases via haptenation [J] . *Biology*, 2023, 12(1): 123.
- [37] ZHU L H, LI H, DU Q, et al. Meta-analysis of risk factors associated with oxaliplatin hypersensitivity reactions in cancer patients [J] . *Int J Clin Oncol*, 2021, 26(12): 2194-2204.
- [38] Medicinal products containing lactose of bovine origin for IV/IM use in acute allergic reactions - referral [EB/OL] . <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/medicinal-products-containing-lactose-bovine-origin-iv-im-use-acute-allergic-reactions>.
- [39] OKAYAMA T, ISHIKAWA T, SUGATANI K, et al. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: identifying the risk factors and judging the efficacy of a desensitization protocol [J] . *Clin Ther*, 2015, 37(6): 1259-1269.
- [40] SOHN K H, KANG D Y, KIM J Y, et al. Incidence and risk of oxaliplatin-induced hypersensitivity in patients with asymptomatic prior exposure: a prospective observational study [J] . *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(5): 1642-1648.e2.
- [41] SONG Q Y, CAI Y X, GUO K Y, et al. Risk factors for oxaliplatin-induced hypersensitivity reaction in patients with colorectal cancer [J] . *Am J Transl Res*, 2022, 14(4): 2461-2468.
- [42] PAGANI M, BONADONNA P. Skin test protocol for the prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin [J] . *Anticancer Res*, 2014, 34(1): 537-540.
- [43] ANSOTEGUI I J, MELIOLI G, CANONICA G W, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper [J] . *World Allergy Organ J*, 2020, 13(2): 100080.
- [44] BROCKOW K, GARVEY L H, ABERER W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs-anENDA/EAACIDrug Allergy Interest Group position paper [J] . *Allergy*, 2013, 68(6): 702-712.
- [45] PAGANI M, BONADONNA P, SENNA G E, et al. Standardization of skin tests for diagnosis and prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin [J] . *Int Arch Allergy Immunol*, 2008, 145(1): 54-57.
- [46] ROGERS B B, CUDDAHY T, BRISCELLA C, et al. Oxaliplatin: detection and management of hypersensitivity reactions [J] . *Clin J Oncol Nurs*, 2019, 23(1): 68-75.
- [47] ALVAREZ-CUESTA E, MADRIGAL-BURGALETA R, ANGEL-PEREIRA D, et al. Delving into cornerstones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: value of diagnostic tools prior to desensitization [J] . *Allergy*, 2015, 70(7): 784-794.
- [48] GORGULU AKIN B, ERKOC M, KORKMAZ E T, et al. Rapid drug desensitization with platin-based chemotherapy: analysis of risk factors for breakthrough reactions [J] . *World Allergy Organ J*, 2022, 15(1): 100619.
- [49] JIMENEZ-RODRIGUEZ T W, DE LAS VECILLAS L, LABELLA M, et al. differential presentation of hypersensitivity reactions to carboplatin and oxaliplatin: phenotypes, endotypes, and management with desensitization [J] . *Allergy*, 2024, 79(3): 679-689.
- [50] CAIADO J, VENEMALM L, PEREIRA-SANTOS M C, et al. Carboplatin-, oxaliplatin-, and cisplatin-specific IgE: cross-reactivity and value in the diagnosis of carboplatin and oxaliplatin allergy [J] . *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013, 1(5): 494-500.
- [51] MADRIGAL-BURGALETA R, BERNAL-RUBIO L, BERGES-GIMENO M P, et al. A large single-hospital experience using drug provocation testing and rapid drug desensitization in hypersensitivity to antineoplastic and biological agents [J] . *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(2): 618-632.
- [52] CAIADO J, BRÁS R, PAULINO M, et al. Rapid desensitization to antineoplastic drugs in an outpatient immunoallergy clinic: outcomes and risk factors [J] . *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020, 125(3): 325-333.e1.
- [53] SANTOS A F, ALPAN O, HOFFMANN H J. Basophil activation test: mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice [J] . *Allergy*, 2021, 76(8): 2420-2432.
- [54] ORNELAS C, CAIADO J, CAMPOS MELO A, et al. The contribution of the basophil activation test to the diagnosis of hypersensitivity reactions to oxaliplatin [J] . *Int Arch Allergy Immunol*, 2018, 177(3): 274-280.
- [55] GIAVINA-BIANCHI P, GALVÃO V R, PICARD M, et al. Basophil activation test is a relevant biomarker of the outcome of rapid desensitization in platinum compounds-allergy [J] . *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(3): 728-736.
- [56] MURARO A, WORM M, ALVIANI C, et al. EAACI guidelines: anaphylaxis (2021 update) [J] . *Allergy*, 2022, 77(2): 357-377.
- [57] ALQURASHI W, ELLIS A K. Do corticosteroids prevent biphasic anaphylaxis? [J] . *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(5): 1194-1205.
- [58] LIU X W, LEE S, LOHSE C M, et al. Biphasic reactions in emergency department anaphylaxis patients: a prospective cohort study [J] . *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(4): 1230-1238.
- [59] 李晓桐, 郑航慈, 门 鹏, 等. 《严重过敏反应急救指南》计划书 [J] . *药物流行病学杂志*, 2020, 29(3): 193-197.
- LI X T, ZHENG H C, MEN P, et al. Protocol of the guideline for emergency management of anaphylaxis [J] . *Chin J Pharmacoepidemiol*, 2020, 29(3): 193-197.
- [60] CAMPBELL R L, BELLIOLO M F, KNUTSON B D, et al. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine [J] . *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3(1): 76-80.
- [61] SIEMIENIUK R A C, CHU D K, KIM L H, et al. Oxygen therapy

- for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline [J]. *BMJ*, 2018, 363: k4169.
- [62] NURMATOV U B, RHATIGAN E, ESTELLE R SIMONS F, et al. H₂-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 112(2): 126-131.
- [63] CAMPBELL D E. Anaphylaxis management: time to re-evaluate the role of corticosteroids [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(7): 2239-2240.
- [64] MCHUGH K, REPANSHEK Z. Anaphylaxis: emergency department treatment [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2022, 40(1): 19-32.
- [65] TUPPER J, VISSER S. Anaphylaxis: a review and update [J]. *Can Fam Physician*, 2010, 56(10): 1009-1011.
- [66] HONORE P M, REDANT S, PRESEAU T, et al. Refractory anaphylaxis needing emergency intubation supported by expert opinion and published guidelines: could we use off-label drugs to avoid it? [J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(5): e498-e499.
- [67] SOAR J, BECKER L B, BERG K M, et al. Cardiopulmonary resuscitation in special circumstances [J]. *Lancet*, 2021, 398(10307): 1257-1268.
- [68] THOMAS M, CRAWFORD I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers [J]. *Emerg Med J*, 2005, 22(4): 272-273.
- [69] SIMONS F E, GU X, JOHNSTON L M, et al. Can epinephrine inhalations be substituted for epinephrine injection in children at risk for systemic anaphylaxis? [J]. *Pediatrics*, 2000, 106(5): 1040-1044.
- [70] THOMAS R R, QUINN M G, SCHULER B, et al. Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin [J]. *Cancer*, 2003, 97(9): 2301-2307.
- [71] BANO N, NAJAM R, QAZI F, et al. Clinical features of oxaliplatin induced hypersensitivity reactions and therapeutic approaches [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(4): 1637-1641.
- [72] KENDIRLINAN R, GÜMÜŞBURUN R, ÇERÇİ P, et al. Rapid drug desensitization with chemotherapeutics (platins, taxanes, and others): a single-center retrospective study [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 179(2): 114-122.
- [73] KANG Y, KWON O Y, JUNG H, et al. Breakthrough reactions during rapid drug desensitization: clinical outcome and risk factors [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019, 123(1): 48-56.e1.
- [74] 上海市抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 上海市抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会, 中国老年保健协会肿瘤防治与临床研究管理专业委员会, 等. 抗肿瘤治疗所致恶心呕吐全程管理上海专家共识(2024年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(1): 104-133.
- Shanghai Anti Cancer Association Cancer Rehabilitation and Palliative Treatment Professional Committee, Shanghai Anti Cancer Association Tumor Drug Clinical Research Professional Committee, China Elderly Health Care Association Tumor Prevention and Clinical Research Management Professional Committee, et al. Shanghai expert consensus on whole-process management of antineoplastic-induced nausea and vomiting (2024 edition) [J]. *China Oncol*, 2024, 34(1): 104-133.
- [75] KIDERA Y, SATOH T, UEDA S, et al. High-dose dexamethasone plus antihistamine prevents colorectal cancer patients treated with modified FOLFOX6 from hypersensitivity reactions induced by oxaliplatin [J]. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16(3): 244-249.
- [76] ZHAO S, SU L Y, HUANG F, et al. Phase I trial of apatinib and paclitaxel+oxaliplatin+5-FU/levoleucovorin for treatment-naïve advanced gastric cancer [J]. *Cancer Sci*, 2024, 115(5): 1611-1621.
- [77] SHIBATA Y, ARIYAMA H, BABA E S, et al. Oxaliplatin-induced allergic reaction in patients with colorectal cancer in Japan [J]. *Int J Clin Oncol*, 2009, 14(5): 397-401.
- [78] BRANDI G, PANTALEO M A, GALLI C, et al. Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP) [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(3): 477-481.
- [79] YOSHIDA Y, HIRATA K, MATSUOKA H, et al. A single-arm phase II validation study of preventing oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions by dexamethasone: the AVOID trial [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 6067-6073.
- [80] OHTA H, HAYASHI T, MURAI S, et al. Comparison between hypersensitivity reactions to cycles of modified FOLFOX6 and XELOX therapies in patients with colorectal cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(5): 1021-1029.
- [81] YANAI T, IWASA S, HASHIMOTO H, et al. Successful rechallenge for oxaliplatin hypersensitivity reactions in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(12): 5521-5526.
- [82] CASTELLS M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2009, 29(3): 585-606.
- [83] TUNAKAN DALGIC C, CAMYAR A, METE GOKMEN N, et al. Interdisciplinary healthcare team experience of carboplatin and oxaliplatin desensitizations in a tertiary referral university hospital [J]. *J Asthma Allergy*, 2023, 16: 743-753.
- [84] CERNADAS J R, BROCKOW K, ROMANO A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity—a consensus statement [J]. *Allergy*, 2010, 65(11): 1357-1366.
- [85] BERGES-GIMENO M P, CARPIO-ESCALONA L V, LONGO-MUÑOZ F, et al. Does rapid drug desensitization to chemotherapy affect survival outcomes? [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2020, 30(4): 254-263.
- [86] STEIN S, DOOLEY K, UBOHLA N V, et al. A pilot study of omalizumab to treat oxaliplatin-induced hypersensitivity reaction [J]. *Oncology*, 2022, 36(7): 414-419.

(收稿日期: 2024-04-03 修回日期: 2024-08-02)

《奥沙利铂超敏反应全程管理中国专家共识 (2024年版)》专家组

专家组组长 (按姓名汉语拼音排序)

骆惠玉 福建省肿瘤医院护理部
林榕波 福建省肿瘤医院胃肠内科
王风华 中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科
谢瑞祥 福建省肿瘤医院药剂科
张宏艳 解放军总医院第五医学中心肿瘤科
张 剑 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科

专家组成员 (按姓名汉语拼音排序)

陈小兵 河南省肿瘤医院 (郑州大学附属肿瘤医院) 内科
褚 倩 华中科技大学同济医学院附属同济医院胸部肿瘤科
丛明华 中国医学科学院肿瘤医院综合科
冯水土 复旦大学附属肿瘤医院厦门医院肿瘤内科
甘建萍 邵武市立医院肿瘤内科
黄传钱 宁德师范学院附属宁德市医院肿瘤内科
骆惠玉 福建省肿瘤医院护理部
李红艳 福建中医药大学附属人民医院重症医学科
李丽莎 中国医学科学院北京协和医院变态 (过敏) 反应科
李 苏 中山大学肿瘤防治中心临床研究部
林榕波 福建省肿瘤医院胃肠内科
林颖韬 福建省肿瘤医院科教科
刘 波 山东第一医科大学附属肿瘤医院消化内科

刘 韬 中山大学肿瘤防治中心药学部
骆惠玉 福建省肿瘤医院护理部
吕 静 青岛大学附属医院肿瘤化疗科
闵 婕 空军军医大学第二附属医院肿瘤科
倪 磊 北京中医药大学中医学院生理教研室
石丘玲 重庆医科大学公共卫生与管理学院
石思梅 中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科
王风华 中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科
王汉萍 中国医学科学院北京协和医院呼吸与危重症科
谢瑞祥 福建省肿瘤医院药剂科
肖振州 福建省肿瘤医院生物化学分子生物学研究室
张宏艳 解放军总医院第五医学中心肿瘤科
张 剑 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科
邹志强 福建医科大学附属协和医院重症医学科

执笔人 (按姓名汉语拼音排序)

林榕波 福建省肿瘤医院胃肠内科
潘 莹 中山大学肿瘤防治中心药学部
苏丽玉 福建省肿瘤医院胃肠内科
叶 勇 福建省肿瘤医院重症医学科
张 纾 福建省药品审评与监测评价中心药品审评与监测部
张雪颖 温州医科大学临床医学系
赵秋玲 福建省肿瘤医院药剂科
赵 坤 福建省肿瘤医院胃肠内科