

过敏性休克鉴定研究进展

杨旭,刘艳

【关键词】 过敏性休克; 过敏源; 过敏途径
【中图分类号】 R 593.1 【文献标识码】 A

过敏性休克是指机体再次接触过敏原(诱导过敏反应的抗原)时由 IgE 抗体介导过敏反应引起的急性循环衰竭,常危及生命。药物所致过敏性休克死亡者,尸检难以发现特异性的病理改变,是医学鉴定的一大难题。近年来,国内外学者研究了过敏性休克患者血清 IgE、组胺、肥大细胞类胰蛋白酶和 P 物质的含量以及其在肺脏和胃肠等组织中的免疫表达,本文就过敏性休克死亡鉴定研究的进展进行综述,为在医疗鉴定中的应用提供借鉴。

1 过敏原鉴定

过敏原是指能诱导过敏反应的抗原^[1]。过敏原通过各种途径进入机体触发一系列连锁免疫反应的第一步,被概括为扳机作用^[2]。常见的过敏原及致敏途径有:①注射青霉素等抗菌素、麻醉药、破伤风抗毒素等;②吸入花粉、尘螨、真菌等;③进食鱼、虾、蟹、奶等;④由昆虫等介导的过敏性血清转移。美国因昆虫叮咬发生全身性反应和毒液皮肤实验阳性结果则预示着再次被叮咬时发生过敏反应的机率可高达 50%~60%^[3]。放射照相造影剂也能导致严重的过敏反应,国内对于造影剂过敏的报道较多见,也有因过敏性休克致死的情况^[4]。随着乳胶在医疗领域的广泛应用,医生很可能在不经意间将已致敏的病人暴露于手套、导管等乳胶制品中^[5],使得乳胶变态反应日渐成为一个严重问题。新近报道的过敏原见表 1。

2 组织病理鉴定

解剖因过敏性休克致死亡者,病理检验常无特征性变化和致死性病变出现,主要发现是喉头和会厌的水肿、肺水肿、气道粘液的堵塞,内脏黏膜和浆膜点状出血。镜检可见各脏器及组织内毛细血管高度扩张,

表 1 新近发现的过敏原

类别	过敏原	途径
中成药	双黄连注射液,莪术油、维 C 银翘片、清开灵	注射
维生素	K、B1、B12	注射
血清制剂	乙肝疫苗、乙型肝炎减毒活疫苗	注射
生物刺激	包虫、寄生虫、马蜂、蜜蜂、火蚁	接触或寄生
化学物质	荧光素、燃料、橡胶	接触或注射
食物	花生、核桃、榛子、杏仁	进食

间质内水肿及红细胞渗出,咽喉黏膜、肺组织存在嗜酸性粒细胞浸润。有资料显示药源性过敏反应的发生及程度与药物种类、治疗途径有关^[5]。

3 实验室鉴定

3.1 血清 IgE 测定和脏器 IgE 表达检测

免疫球蛋白 E(IgE),是 I 型变态反应的抗体。IgE 由浆细胞受抗原刺激后分泌,与肥大细胞结合后并在抗原再次入侵时,引起肥大细胞脱颗粒,释放过敏介质,导致严重的变态反应。IgE 合成受 4 个因素的调节:遗传因素、接触过敏原的机会、抗原的性质和 Th 细胞及其产生的细胞因子的调节。正常人血清 IgE 在 0.1~0.7 μg/ml 间,半衰期约为 2 d,过敏性休克时血清 IgE 值明显升高。有研究显示,过敏反应发生及死亡时间越快,呼吸道阻塞程度越高,IgE 检测值越高^[6]。但由于血清 IgE 诊断过敏反应的特异性不高,因此死者血清 IgE 检测只能作为辅助诊断。

国内学者采用了不同的方法对脏器中 IgE 的表达进行了研究。研究者在豚鼠异种血清过敏性休克模型基础上,采用免疫组化链菌素-生物素标记法(labeled streptavidin biotin,LSAB)检测模型鼠脏器 IgE 分布^[6]。结果示过敏性休克豚鼠肺、肾检见大量 IgE,提示肺小血管壁及管周、肾小管内检见大量 IgE,可作为过敏性休克鉴定的诊断标准。龚志强等^[7]利用组织芯片技术采用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶联结法(streptavidin-peroxidase,SP)检测豚鼠过敏性休克死亡后 0,6,12,24 h 时间点的不同脏器组织中的 IgE 的

【作者单位】 437100 湖北咸宁,广州军区武汉疗养院 195 临床部
(杨旭);华中科技大学同济医学院(刘艳)

表达,结果显示实验组肺及气管组织 IgE 呈阳性表达,脾组织 IgE 呈弱阳性表达,以死亡即刻表达最强,且随死亡时间的延长而减弱,各时间点的显色信号强度存在显著性差异($P < 0.05$);实验组其它器官及对照组 9 个器官均无表达,说明应用免疫组化 SP 方法检测 IgE 在肺、气管、脾组织中的表达可作为鉴定过敏性休克死亡的病理形态学诊断指标,并提示鉴定过敏性休克死亡应尽早进行尸体解剖检验。

3.2 类胰蛋白酶测量

类胰蛋白酶在肥大细胞脱颗粒反应的同时释放,是标记肥大细胞的特异性蛋白。1999 年 Butrus^[8]报道,在因荧光素造影而发生休克的病人发病过程中血清类胰蛋白酶升高。在过敏性休克后,血清(血浆)1~2 h 后类胰蛋白酶升高,半衰期为 2 h,直到 4 d 后,仍能检出类胰蛋白酶。类胰蛋白酶稳定性适于检测在室温下保存了几周的标本和被标记的冰冻标本,用其检测过敏反应特异性比 IgE 高。Yunginger 等^[3]将类胰蛋白酶的测定应用到法医病理学尸体检验,认为死后升高的血清类胰蛋白酶水平反映了死前肥大细胞的活化,或许可以用作为过敏性休克一个标记物。测量血清类胰蛋白酶目前最常用的方法是酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)。郭薇等^[6]通过建立豚鼠异种血清过敏性休克模型,采用专性底物 BAPNA 对模型鼠的血清、肺、气管类胰蛋白酶活力进行测定。结果示过敏性休克豚鼠血清、肺、气管类胰蛋白酶活力均增加,且三者增加的程度是平行的。提示血清、肺、气管类胰蛋白酶活力增加可作为鉴定的客观诊断标准。另外,高彩荣等^[9]观察过敏性休克死亡者咽喉、肺、小肠组织肥大细胞类胰蛋白酶(mast cell tryptase, MCT),结果发现过敏性休克及羊水栓塞死亡的尸体,其咽喉部组织、肺组织及胃肠道组织 MCT 增多。但也有根据发病过程、临床表现及尸体解剖确认死因系过敏性休克,其血中类胰蛋白酶含量并不升高,而某些猝死案例血中类胰蛋白酶升高的报道^[10]。提示类胰蛋白酶升高不能作为诊断过敏性休克的定性标准。

3.3 肥大细胞的体外脱颗粒定量检测

肥大细胞脱颗粒释放过敏介质是引起致命的休克反应的重要环节。过敏反应中肥大细胞脱颗粒与其受体结合,产生强大的生物效应:扩张小血管,降低外周阻力,减少回心血量,使血压下降;扩张毛细血管,增加其通透性,导致局部水肿;大剂量释放时可产生强而持久的血压下降和休克。国内外学者们对此进行了一系列的研究。1999 年, Domo 等^[11]首次报道用 Annexin

V 来标记脱颗粒的肥大细胞,结果显示, Annexin V 特异性地与细胞表面的分泌颗粒结合,结合程度与 β -氨基己糖苷酶释放成正比。2002 年郭薇等^[12]应用这一方法,采用流式细胞仪在整体动物水平和体外模拟脱颗粒实验中对 Annexin V 标记阳性的腹腔肥大细胞(peritoneal mast cell, PMC)进行计数。结果发现过敏性休克时腹腔肥大细胞脱颗粒率较正常对照组明显增高;体外模拟脱颗粒实验中,致敏的血清与 PMC 共孵育,可以剂量依赖性方式使 Annexin V 阳性率升高。并且与组胺释放是平行的。郭薇等^[13]培养 RBL-2H3 细胞株,代替 PMC,进行上述试验,得到了同样的结果。实验提示, Annexin V 可以定量标记肥大细胞体内、体外脱颗粒程度,为诊断过敏性休克提供客观证据,也为用肥大细胞体外筛选变应原提供了一种新的客观、定量的检测方法。另外,郭薇等^[12]模拟体内的脱颗粒反应,分别通过荧光分光光度计和酶活力测定方法定量检测组胺和类胰蛋白酶释放,探讨类胰蛋白酶活力测定法检测肥大细胞脱颗粒的可行性。结果示致敏血清和肥大细胞共孵育后在抗原刺激下,引起组胺和类胰蛋白酶剂量依赖性释放,且二者释放是平行的,从而得出结论:与一般采用的组胺测定比较,类胰蛋白酶活力测定灵敏可靠,简单可行,可以用来标记肥大细胞脱颗粒的程度。

3.4 其他

过敏性休克过程中释放过敏介质主要包括组胺, LTs, TXA₂, PGs 等,可以通过荧光分光光度法、放射免疫分析法、酶免疫分析方法、反相高效液相色谱(high efficiency performance liquid chromatography, HPLC)法、放射免疫吸附试验(radioimmuno sorbent test, RIST)等进行检测。但这些活性物质半衰期极短,几秒到几分钟,死后极不稳定,且测定方法复杂,难以在实际检验中有效应用。P 物质在哮喘、变应性皮炎等过敏性疾病中发挥免疫调节作用。应用免疫组化的方法研究发现过敏性休克死亡时 P 物质表达增强,从而通过咽喉、胃肠及肺组织 SP 的检测,可能有助于过敏性休克的法医学鉴定^[14]。

过敏性休克可用的其他鉴定指标还有 c-kit 蛋白以及 c5 复合体的分布等。2002 年郭薇等^[6]建立豚鼠异种血清过敏性休克模型,采用 LSAB 免疫组化方法检测模型鼠脏器 IgE、c-kit 蛋白以及 c5 复合体的分布。结果发现过敏性休克豚鼠肝、脾未检出 IgE,肺、肾检见大量 IgE,胃黏膜层 c-kit 蛋白阳性细胞明显增多,各脏器均未检测出 c5 复合物。提示肺和肾是病变最严重的脏器,补体 c5 未参与异种血清造成的过敏性

休克过程,胃黏膜层 c-kit 蛋白阳性细胞增多可作为辅助诊断指标。

白细胞介素 10(interleukin 10, IL-10)是一种重要的过敏反应负调节因子,对肥大细胞脱颗粒有抑制作用,其过表达可以抑制 IgE 介导过敏反应,通过探讨二者关系,或许可以为过敏性休克鉴定找到新的发现。

4 临床应用价值

过敏性反应死亡鉴定标准,参照国内专家研究提出的参照标准为^[15]:①病史中有特异性过敏原接触史;②死前具有严重过敏性反应的临床表现;③解剖发现:器官组织肉眼见或镜检有喉头水肿、肺水肿,显微镜观察组织切片可见大量嗜酸粒细胞浸润等过敏性反应的病理改变;④实验室检测结果出现 3 项中任意 1 项,同时血清 IgE>150 IU/ml,肺及气管组织 IgE 呈阳性表达,类胰蛋白酶增高。符合上述条件①、③,①-③,②-④或①-④均可以鉴定为过敏性休克死亡。

参 考 文 献

- [1] 徐厚明,王 越,孙 骏. 44 例药物过敏性休克报表分析[J]. 药物不良反应杂志,2004(5):341
- [2] 刘艳辉,高卫真. 药物过敏性休克致死亡 56 例文献分析[J]. 天津医科大学学报,2007,13(1):26-28
- [3] Yunginger JW, Nelson DR, Squillace DL, *et al.* Laboratory investigation of deaths due to anaphylaxis[J]. J Forensic Sci, 1991, 36(3):857-865

- [4] 杨 君,黄仲义. 我院 184 例药品不良反应回顾性分析[J]. 中国药房,2005,16(6):455-457
- [5] 陈吉生. 药源性过敏性休克 522 例分析[J]. 中国药房,2005,16(1):55-57
- [6] 郭 薇,陈玉川,成建定,等. 豚鼠过敏性休克 IgE 和 c5 复合物分布及 c-kie 蛋白表达[J]. 中山医科大学学报,2002,23(2):103-104
- [7] 龚志强,肖 凤,冯 琼,等. 过敏性休克死亡豚鼠器官中 IgE 的表达及其法医学意义[J]. 法医学杂志,2006,22(1):18-20
- [8] Butrus SI, Negvesky GJ, Rivera Velazques PM, *et al.* Serum tryptase, an indicator of anaphylaxis following fluorescein angiography[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1990, 237(5):433-434
- [9] 高彩荣,郭相杰,孙俊红,等. 过敏性休克急死豚鼠血清和肺组织内 IgE 的变化及法医学意义[J]. 中国法医学杂志,2007,22(6):369-371
- [10] Pumphrey RS, Roberts IS. Poetmoectem finding after fatal anaphylactic reaction[J]. J Clin Pathol, 2000, 53(4):273-276
- [11] Demo SD, Masuda E, Rossi AB, *et al.* Quantitative measurement of mast cell degranulation using a novel flow cytometric Annexin binding assay[J]. Cytometry, 1999, 36(4):340-348
- [12] 郭 薇,陈玉川,刘水平,等. 一种定量检测肥大细胞脱颗粒的新方法[J]. 上海免疫学杂志,2002,22(1):39-41
- [13] 郭 薇,陈玉川,刘水平,等. RBL-2H3 细胞诊断过敏性休克的可行性初探[J]. 中国免疫学杂志,2002,18(9):611-613
- [14] 阳 宇,罗 斌,林俊莲,等. 过敏性休克鉴定研究的进展[J]. 中国法医学杂志,2009,24(2):107-109
- [15] 林 霞,易旭夫,陈晓刚,等. 过敏性反应死亡法医病理学研究[J]. 法律与医学杂志,2005,12(4):297-300

(2011-01-10 收稿 2011-09-13 修回)

• 基层园地 •

正畸托槽加不锈钢弓丝结扎固定 外伤松动牙的疗效观察

万 荣,韩迎星,郭 莉

【关 键 词】 牙外伤;正畸托槽加不锈钢弓丝结扎固定;松动牙

【中图分类号】 R 782.1

【文献标识码】 B

牙外伤是临床中常见的一种急性损伤,常常表现为牙齿的松动、移位,牙髓的坏死,为保存患牙,需要即

刻进行松动牙齿的固定及根管治疗。目前临床上有多种松动牙齿固定的方法。作者采用正畸托槽加不锈钢弓丝结扎固定的方法,对外伤移位的牙齿进行固定,取得了良好的治疗效果。

【作者单位】 510602 广东广州,解放军 458 医院口腔科(万 荣、郭 莉);广州军区武汉总医院口腔科(韩迎星)