

## ·综述 General review·

## 血管内含镍金属植入物过敏反应研究进展

贾中芝, 曹妍, 李绍钦

**【摘要】** 血管内金属植入物(MEI)已广泛应用于临床。含镍 MEI 引起的过敏反应罕见,多为个案报道。Ⅳ型超敏反应在含镍 MEI 相关过敏反应中起关键作用。预防措施尤为重要,应根据患者是否有金属过敏史和皮肤斑贴试验结果,制定具体预防措施。治疗方法包括药物对症治疗和取出 MEI 治疗(移除过敏源)。临床医师应掌握含镍 MEI 过敏反应相关知识,尽量避免 MEI 过敏反应发生。一旦发生,应给予适当诊断和治疗,避免严重并发症发生。

**【关键词】** 支架; 镍; 并发症; 过敏反应

中图分类号:R687 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-03-0307-03

**Advances in the study of allergic reactions to nickel-containing metallic endovascular implants**

JIA Zhongzhi, CAO Yan, LI Shaoqin. Department of Interventional and Vascular Surgery, Changzhou No.2 People's Hospital, Changzhou, Jiangsu Province 213003, China

Corresponding author: JIA Zhongzhi, E-mail: jiazhongzhi.1998@163.com

**【Abstract】** Although nickel-containing metallic endovascular implants(MEI) have been widely used in clinical practice, the allergic reactions to nickel-containing MEI is rarely seen, and in literature the most papers concerning the nickel-containing MEI-related allergic reactions are nothing but case reports. Type IV hypersensitivity plays a key role in the nickel-containing MEI-related allergic reactions. Clinically, the preventive measures for allergic reactions are significantly important, which should be formulated based on the patient's history of metal allergy and the skin patch test results. The treatments for allergic reactions include symptomatic therapy with medication and retrieval of MEI(i.e. elimination of allergens). Clinicians should fully master the knowledge about nickel-containing MEI-related allergic reactions so as to avoid the occurrence of MEI allergic reactions as far as possible. Once nickel-containing MEI-related allergic reaction occurs, timely diagnosis and appropriate treatment should be carried out immediately, and every effort should be made to avoid serious complications. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 307-309)

**【Key words】** stent; nickel; complication; allergic reaction

血管内金属植入物(metallic endovascular implants, MEI)如支架、弹簧圈、封堵器、滤器等,均由镍、钛、铬、铬、钼、铁等合金材料制成。MEI 相关过敏反应是指由 MEI 内金属成分引起的过敏反应。镍是合成 MEI 最常用金属材料,也是人体最常见致敏性金属,在普通人群中过敏率高达 22.8%<sup>[1]</sup>。近年来 MEI 相关过敏反应的报道逐渐增多<sup>[2-5]</sup>,引起临床关注,但由于发病率低,临床医师对之了解甚少。为了更好地掌握 MEI 相关过敏反应,本文就含镍 MEI 相关过敏反应研究进展作较详细介绍。

## 1 发病机制

人体过敏反应分为 4 型。①Ⅰ型:速发型过敏反应。机体遇抗原后数秒/分钟后发生,如支气管哮喘等。②Ⅱ型:细胞毒性反应。吸附于细胞上的抗原性药物或微生物与 IgG/IgM 抗体作用后,细胞发生溶解或被 NK 细胞杀伤,或被吞噬细胞吞噬,引起机体病变,如输血反应等。③Ⅲ型:抗原抗体免疫复合物反应。抗原进入体内与抗体形成免疫复合物后,大分子复合物被吞噬细胞吞噬,小分子复合物通过肾排泄,可溶性中分子复合物却留下,沉积于毛细

血管基底膜,通过激活补体、吸引炎性中性粒细胞聚集引起组织损伤,如系统性红斑狼疮等。④IV型:迟发型变态反应。在接触抗原后 24~72 h 发生,致敏 T 细胞参与是关键,如接触性皮炎等。

迟发型变态反应(IV型)在 MEI 相关过敏反应过程中发挥重要作用<sup>[6]</sup>,包括识别相、激活相、效应相等 3 个阶段。镍离子直接结合树突状细胞(DC)上 Toll 样受体(TLR)4,进而激活 IKK2-NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[7]</sup>;激活的 DC 上调共刺激分子并迁移至局部淋巴结,镍通过主要组织相容性复合体(MHC)Ⅱ分子呈递于幼稚 T 细胞;DC 激活足够时,过敏原特异性 T 细胞和记忆 T 细胞增殖并迁移至血液和皮肤,进行识别<sup>[8]</sup>;机体内再次出现镍离子时,镍离子被 DC 捕获并通过 MHC Ⅱ呈递与特异性效应 T 细胞,进一步激活记忆 T 细胞并募集血液循环中记忆 T 细胞,引起局部炎症和细胞损伤,最终激发迟发型变态反应<sup>[9]</sup>。另外,镍诱导的抗体介导 I 型超敏反应也偶见报道,但其免疫学机制尚未完全阐明<sup>[10]</sup>。

## 2 流行病学特点与诊断

镍是人体必需的金属元素,在人体内含量极少,成人体内含镍约 10 mg,血液中正常浓度为 0.11  $\mu$ g/mL。镍在普通人群中过敏率高达 22.8%,且女性高于男性<sup>[1]</sup>。MEI 相关过敏反应多为散发病例,如动脉支架、下腔静脉滤器及封堵器等过敏反应<sup>[2-3,11-14]</sup>。目前,既没有大样本临床研究,也无相关动物实验研究报道。有趣的是,MEI 相关过敏反应患者中既往并无镍过敏史,然而在植入含镍金属材料后出现了 MEI 相关过敏反应<sup>[13-15]</sup>。

文献报道,MEI 相关过敏反应通常发生于 MEI 植入后 2 d 至 2 个月<sup>[2-3,11-13]</sup>。临床表现并无特殊,可表现为植入部位皮肤或泛发全身皮肤红斑、肿胀、丘疹、风团、水疱、浆液性渗出、瘙痒、荨麻疹、泛发性湿疹、肉芽肿性血管炎等,容易误诊为接触性皮炎。呼吸系统过敏症状可表现为咳嗽、流涕、哮喘等。

临床上对怀疑 MEI 相关过敏反应患者,可行皮肤斑贴试验,有助于明确过敏源。如果患者在植入金属材料后发生过敏反应,普通抗过敏治疗无效,取出金属材料后症状消失,通常认为是 MEI 相关过敏反应。

## 3 预防

MEI 相关过敏反应处理颇为棘手,因此预防尤为重要。Koster 等<sup>[16]</sup>提出的相关预防策略为:①植入

金属材料前,应询问患者是否有金属过敏史或过敏体质;②对有金属过敏史或过敏体质患者,应行皮肤斑贴试验,避免植入其高度敏感的含过敏成分金属材料;③由于 MEI 相关过敏反应发生率极低,不赞成对全部患者筛查皮肤斑贴试验;④已接受支架治疗患者一旦因支架内狭窄或闭塞需治疗前,应行皮肤斑贴试验,以确定能否再次支架治疗,避免 MEI 相关过敏反应导致支架再次狭窄或闭塞。

对已知某种金属成分过敏患者,应避免植入含该金属成分材料<sup>[11]</sup>。Morshedi 等<sup>[6]</sup>报道 1 例镍过敏患者植入 Tulip 滤器(含镍成分)后并未发生 MEI 相关过敏反应,所以认为对镍过敏并非是含镍成分滤器植入的禁忌证,一旦发生过敏反应可及时取出滤器。Anselmino 等<sup>[17]</sup>报道,采用含 55%镍成分封堵器治疗 1 例对镍过敏的房间隔缺损患者,也未出现 MEI 相关过敏反应,所以认为对镍过敏不是含镍成分封堵器植入禁忌证。

还有研究报道,金属材料表面释放入血镍离子量与 MEI 相关过敏反应风险直接相关,与金属材料内镍含量无关<sup>[18-19]</sup>。有研究报道限制金属离子自金属材料表面释放的关键因素是在金属材料表面形成一层氧化膜,也有研究证实血清中金属离子浓度与金属表面氧化膜形成时间一致,即在金属表面氧化膜形成前血清中金属离子浓度逐渐增高,而在金属表面氧化膜形成后血清中金属离子浓度逐渐降低,但迄今仍无证据证明金属表面氧化膜与血清中金属离子浓度间存在因果关系<sup>[20]</sup>。如果两者间存在因果关系,那么是否可认为表面氧化膜形成后金属离子释放将逐渐降低、直至消失,MEI 相关过敏反应也会逐渐好转。

有研究证实,涂层 316L 不锈钢支架与非涂层支架相比,可防止镍铬和其他金属离子自 316L 不锈钢中大量浸出<sup>[21-22]</sup>。基于该理论,建议应用涂层材料如涂层支架等,以避免金属离子自金属材料中浸出,最终降低 MEI 相关过敏反应发生。关于是否可通过改进 MEI 材料及组成成分等手段降低过敏反应发生率,目前尚未见研究报道。

总之,在植入金属材料前,应详细了解患者是否有金属过敏史。若有应行皮肤斑贴试验,对阳性者应谨慎植入,尤其是不能微创取出的金属材料,以避免 MEI 相关过敏反应发生。

## 4 治疗措施

MEI 相关过敏反应不仅引起全身或局部皮肤

过敏反应,还会引起血管局部炎症反应、组织增生等,导致局部血管狭窄、闭塞<sup>[3,16]</sup>。因此,应根据患者临床表现、耐受性及是否可移除过敏源等进行综合判断,制定 MEI 相关过敏反应治疗方案。首先,判断是否可移除过敏源,若可以应尽快移除 MEI,如取出下腔静脉滤器<sup>[11]</sup>,移除过敏源后 MEI 相关过敏反应会自愈;其次,若移除过敏源困难(冠状动脉支架或外周动脉支架)<sup>[3, 23]</sup>,需权衡利弊,予以适当治疗,如局部外用糖皮质激素软膏、口服抗组胺药或糖皮质激素联合抗血小板治疗,必要时外科手术取出支架等<sup>[24]</sup>。

## 5 结语

MEI 相关过敏反应罕见,Ⅳ型超敏反应在 MEI 相关过敏反应中有着及其重要的作用。应根据患者是否有金属过敏史和皮肤斑贴试验结果制定预防措施。治疗措施包括药物对症治疗和移除过敏源等。MEI 相关过敏反应的发生也可能与患者体质、MEI 制作工艺(金属离子释放入血的速度和浓度)相关,仍需进一步研究证实。

## 〔参考文献〕

- [1] Zhang X, Wei LC, Wu B, et al. A comparative analysis of metal allergens associated with dental alloy prostheses and the expression of HLA-DR in gingival tissue[J]. Mol Med Rep, 2016; 13:91-98.
- [2] D'Arrigo G, Giaquinta A, Virgilio C, et al. Nickel allergy in a patient with a nitinol stent in the superficial femoral artery[J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25:1304-1306.
- [3] Granata F, Moscarella E, Varricchio A. In-stent restenosis because of nickel hypersensitivity: a bioresorbable solution[J]. Coron Artery Dis, 2015, 26:461-462.
- [4] Tsang ACO, Nicholson P, Pereira VM. Nickel-related adverse reactions in the treatment of cerebral aneurysms: a literature review[J]. World Neurosurg, 2018, 115:147-153.
- [5] Silverberg NB, Pelletier JL, Jacob SE, et al. Nickel allergic contact dermatitis: identification, treatment, and prevention[J]. Pediatrics, 2020, 145:e20200628.
- [6] Morshedi MM, Kinney TB. Nickel hypersensitivity in patients with inferior vena cava filters: case report and literature and MAUDE database review[J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25:1187-1191.
- [7] Schmidt M, Goebeler M. Nickel allergies: paying the Toll for innate immunity[J]. J Mol Med(Berl), 2011, 89:961-970.
- [8] Kaplan DH, Igyarto BZ, Gaspari AA. Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis[J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12:114-124.
- [9] Schmidt M, Goebeler M. Immunology of metal allergies[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2015, 13:653-660.
- [10] Buyukozturk S, Gelincik A, Vnal D, et al. Oral nickel exposure may induce type I hypersensitivity reaction in nickel-sensitized subjects[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 26:92-96.
- [11] Jia Z, Tu J, Wang K, et al. Allergic reaction following implantation of a nitinol alloy inferior vena cava filter[J]. J Vasc Interv Radiol, 2015, 26:1375-1377.
- [12] Slodownik D, Danenberg C, Merkin D, et al. Coronary stent restenosis and the association with allergy to metal content of 316L stainless steel[J]. Cardiovasc J Afr, 2018, 29:43-45.
- [13] Lai DW, Saver JL, Araujo JA, et al. Pericarditis associated with nickel hypersensitivity to the Amplatzer occluder device: a case report[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2005, 66:424-426.
- [14] Schram SE, Warshaw EM, Laumann A. Nickel hypersensitivity: a clinical review and calltoaction[J]. Int J Dermatol, 2010, 49: 115-125.
- [15] Zurawin RK, Zurawin JL. Adverse events due to suspected nickel hypersensitivity in patients with essure micro-inserts[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2011, 18:475-482.
- [16] Koster R, Vieluf D, Kiehn M, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis[J]. Lancet, 2000, 356:1895-1897.
- [17] Anselmino M, Ribezzo M, Orzan F. Nickel allergy, how deep? [J]. Acta Cardiol, 2009, 64:104-106.
- [18] Menné T, Brandup F, Thestrup-Pedersen K, et al. Patch test reactivity to nickel alloys[J]. Contact Dermatitis, 1987, 16:255-259.
- [19] Flint GN. A metallurgical approach to metal contact dermatitis [J]. Contact Dermatitis, 1998, 39:213-221.
- [20] 李政宁, 伍伟锋. 先天性心脏病经导管封堵术后人体血清镍浓度的变化及其与 IL-6、IL-10 的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30:489-491.
- [21] Haudrechy P, Mantout B, Frappaz A, et al. Nickel release from stainless steels[J]. Contact Dermatitis, 1997, 37:113-117.
- [22] Univers J, Long C, Tonks SA, et al. Systemic hypersensitivity reaction to endovascular stainless steel stent[J]. J Vasc Surg, 2018, 67:615-617.
- [23] Jetty P, Jayaram S, Veinot J, et al. Superficial femoral artery nitinol stent in a patient with nickel allergy[J]. J Vasc Surg, 2013, 58:1388-1390.
- [24] Jia ZZ. Management strategies for allergic reaction following implantation of nickel-containing devices[J]. J Intervent Med, 2019, 2:139-140.

(收稿日期:2020-09-07)

(本文编辑:边 皓)