

# 围术期过敏反应的知识更新

瑞贝卡·严医生

香港玛丽皇后医院，麻醉住院医师

编辑: 克莱拉·秦梅普医生

通讯邮箱: [atotw@wfsahq.org](mailto:atotw@wfsahq.org)



**ANAESTHESIA**  
TUTORIAL OF THE WEEK

[www.wfsahq.org](http://www.wfsahq.org)

2016年1月18日

## 问题

在继续下面辅导之前，试着回答下面的问题。这些问题可以在文章的末尾找到答案和解释。请判断每个选项的对错。

### 1. 关于过敏反应的诊断:

- 琥珀胆碱和阿曲库铵是最常见的与过敏反应有关的肌松药
- 皮肤黏膜征象是诊断患者发生过敏反应的特征
- 低血压伴心动过速总是出现在严重过敏反应中
- 单样本中血浆全类胰蛋白酶升高是过敏反应的诊断依据
- 过敏反应发生后类胰蛋白酶水平可能持续升高超过24小时

### 2. 关于过敏反应的处理:

- 对于服用 $\beta$ 受体阻滞剂的患者，肾上腺素可能不太有效，所以应考虑胰高血糖素做为一线干预用药
- 静脉给予抗组胺药不会影响临床结局而且可能增加低血压和组织坏死的风险
- 对于所有发生围术期过敏反应的成人应该立即静脉给予首次剂量100微克肾上腺素
- 早期应用类固醇药物已经被证明可改善临床结局
- 患者应被转入ICU（重症监护病房）密切监护

### 3. 对于近期发生过过敏反应的患者其预防策略包括:

- 转诊到免疫学家或专门进行皮肤试验的实验室
- 皮试阳性结果可帮助证实过敏原因
- 患者从过敏反应中恢复后应尽早进行皮试
- 如果没有其他可替换的药物使用应进行脱敏治疗
- 加强关于避免可疑的致敏原和辨别过敏反应的症状、体征的教育

## 要点

- 处理过敏反应的关键是早期识别和使用足量的肾上腺素
- 一开始处理过敏反应时不应使用类固醇和抗组胺药
- 过敏反应是一种临床诊断，实验室检查例如全血浆类胰蛋白酶只是诊断的支持依据

## 引言

过敏反应是一种罕见且可能致命的，伴有各种临床表现的并发症。在围术期能识别处理过敏反应是每个麻醉医生应有的必备能力。根据欧洲变态反应和临床免疫学院，定义过敏反应为一种严重的，具有潜在致命性的，系统性高敏感反应<sup>1</sup>。据估计在麻醉过程中围术期过敏反应发生率是1/10000~20000<sup>2</sup>，其全因死亡率低于0.001%<sup>1</sup>。

Subscribe to ATOTW tutorials by visiting [www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week](http://www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week)

## 病理生理学

过敏反应可由免疫机制（IgE 介导或非 IgE 介导）、非免疫机制引起亦或是特发性的。少量的过敏原就足以刺激免疫细胞引发过敏反应。过敏反应的临床诊断和处理都是相同的，并不由其潜在机制不同而改变。

过敏反应的免疫学机制涉及免疫球蛋白的产生。IgE 的交联作用造成了肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒，导致了 IgE 介导的过敏反应。暴露于过敏原，使 TH<sub>2</sub> 细胞活化，该细胞可促进 IgE 抗体的产生。IgE 连接到肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面上的 FcεRI 受体进而致敏这些细胞。这种初始敏化没有临床表现。再次暴露于过敏原时，与受体连接的 IgE 聚集并刺激敏化的肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒。脱颗粒使得组胺、前列腺素、蛋白聚糖、细胞因子等介质释放，导致过敏反应的临床表现。在非 IgE 介导的过敏反应中，高敏性反应是由其它一些机制激发的，包括 IgG 和免疫复合物补体介导的途径<sup>3</sup>。

过敏反应的非免疫机制不涉及免疫球蛋白，而是由于致病原如药物、寒冷、运动等直接激活肥大细胞。相似之处在于，同样有肥大细胞脱颗粒和例如组胺等介质的释放。围术期中，这类过敏反应可能与某些药物相关，比如阿片类药物、万古霉素、肌松药（如阿曲库胺），其通常是短暂的且可能仅表现出皮肤症状。

对于特发性过敏反应，只有当从病史和皮试中不能确认特异性过敏原，并且没有血清特异性 IgE 水平升高时才能被诊断。

## 危险因素和触发因素

过敏反应的危险因素包括特异性或食品药品过敏史、多次手术、系统性肥大细胞增多症以及遗传性血管神经性水肿。过敏反应的常见围术期触发因素包括肌松药，抗生素（β-内酰胺类最常见）和乳胶。较少见的是，氯己定、胶体、蓝色染料（异硫蓝、专利蓝 V）、肝素、鱼精蛋白和缩宫素亦可能激发过敏反应<sup>4</sup>。许多产品都可能含有氯己定，例如皮肤消毒剂、备皮湿巾、润滑胶、浸润消毒型中心静脉导管，因此所有以上用品均不能用于已明确诊断对氯己定过敏的患者。阿片类药物或镇静催眠药（巴比妥类药物、丙泊酚、依托咪酯）作为过敏原是罕见的。

肌松药中最常与过敏反应有关的是罗库溴铵和琥珀胆碱。IgE 对神经肌肉阻滞药的季铵基团敏感而造成过敏反应发生。Sadleir 等人对西澳大利亚超过 10 年的回顾性研究指出，在 80 名确诊对非去极化肌松药有致命过敏反应的患者中，56% 的患者对罗库溴铵过敏，注射罗库溴铵过敏反应的发生率为 8/100,000（95% CI 5.8–11/100,000）。对罗库溴铵和琥珀胆碱过敏的患者对于其它非去极化肌松药也有很高机率的交叉反应。该研究中，罗库溴铵过敏的患者对琥珀胆碱有交叉反应的发生率是 44%，对维库溴铵是 40%，对阿曲库胺是 20%，对顺式阿曲库胺是 5%。琥珀胆碱过敏的患者对罗库溴铵有交叉反应的发生率是 24%，对维库溴铵是 12%，对阿曲库胺是 6%<sup>5</sup>。

## 诊断

过敏反应是一种临床诊断。实验室检查对于过敏反应发生时的诊断并不是那么有用，因为实验室检查需要花费时间且可能出现假阴性或假阳性<sup>6</sup>。患者可能表现为急性发作的全身皮肤黏膜表现，呼吸功能不全和心血管系统不稳定。这些征象可能单独出现也可能组合出现。在围术期诊断过敏反应会比较困难，因为这些征象也可能是由麻醉药物、手术或患者自身相

关因素造成的。如果出现不能解释的升压药难治性的低血压，或不能解释的通气困难或支气管痉挛时，应当怀疑发生了过敏反应。从最轻微的全身皮肤黏膜征象到最严重的心跳呼吸骤停，可以将过敏反应的严重程度进行分级。并不是在所有过敏反应中都会出现明显的皮肤征象，只有低血压被治疗后且皮肤灌注重新恢复时才出现。患者也有可能不表现心动过速伴低血压而是心动过缓，后者是由于严重的低血容量时的 Bezold–Jarisch 反射所引起的<sup>2</sup>。

根据 Ring and Messmer 四步程度分级量表可以将过敏反应进行临床分级（图 1）<sup>7</sup>。过敏反应的鉴别诊断包括哮喘急性发作，张力性气胸，心肌缺血，肺栓塞，C1 酯酶缺乏症，肥大细胞增多症和肥大细胞异常克隆。

分级	概要	特异性症状和体征
1 级	广泛性皮肤黏膜征象	红疹 风疹 血管神经性水肿
2 级	多器官临床表现	皮肤黏膜征象 支气管痉挛 低血压
3 级	严重致命的多器官临床表现	心律不齐 心血管衰竭 支气管痉挛 可以伴有皮肤征象
4 级	心跳呼吸骤停	心跳骤停

图 1：过敏反应分级，源自 Ring and Messmer 分级量表

## 即时处理

过敏反应的即时处理有，停止使用可疑触发因素，保障气道，高流量吸氧，滴定法使用肾上腺素，并对血流动力学严密监测。

肾上腺素的  $\alpha_1$  受体激动作用可使血管收缩，从而缓解黏膜水肿和低血压。它的  $\beta_1$  受体激动效应可增强心肌收缩力同时兴奋  $\beta_2$  受体可减少介质释放并扩张支气管。如果过敏反应被早期识别且快速给予足量肾上腺素，肾上腺素就是有效的。剂量应滴定调整至达到临床反应（图 2）。开始可以经静脉给予单次剂量，但如果患者需重复给药，应给予持续静脉输注（ $0.05-0.4 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ）。如果没有静脉通路可用，肾上腺素可以在大腿外侧行肌肉注射，同时尽快建立大孔径静脉通路。如果患者心跳骤停，复苏应按高级生命支持指南进行<sup>8</sup>。

过敏反应分级	成人剂量	儿童剂量
1-2 级	5-20 $\mu\text{g IV}$	1-5 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ IV}$
3 级	100-200 $\mu\text{g IV}$	5-10 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ IV}$
4 级	1 mg IV	0.01 mg $\text{kg}^{-1} \text{ IV}$
如果静脉通路不可用	10 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ IM}$ (最大 500 $\mu\text{g}$ )	<12 岁: 300 $\mu\text{g IM}$ <6 岁: 150 $\mu\text{g IM}$

图 2: 处理过敏反应时肾上腺素的单次剂量<sup>7</sup>

对于服用  $\beta$  受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂的患者，或行椎管内麻醉的患者，其对肾上腺素的反应会减弱。另外，如使用过量肾上腺素会引起室性心率失常，肺水肿和高血压危象。肾上腺素的治疗窗较窄，过量或不足量都会造成严重后果。因此，只能由有经验的医生（如麻醉医师或危重症医师）在持续监测下使用静脉肾上腺素。对于围术期以外的过敏反应，推荐初始使用肌肉注射肾上腺素<sup>9</sup>。

对于过敏反应患者的其它干预措施包括，通过静脉液体复苏（重复静脉输注 20 ml  $\text{kg}^{-1}$  液体直到有效）使心血管状态最优化，改变患者体位利于静脉回流。在标准监测的基础上，有创动脉压监测利于指导肾上腺素滴定，中心静脉导管利于血管加压药物和强心药的输注。

Sugammadex（舒更葡糖钠）,作为肌松药罗库溴铵和维库溴铵的逆转药，可能逆转由罗库溴铵引起的过敏反应<sup>9</sup>。其通过包裹游离的和与 IgE 结合的罗库溴铵起作用，加快机体清除舒更葡糖钠—罗库溴铵复合物。但是，舒更葡糖钠的抗过敏疗效仍在研究中。

如果一线干预措施没有改善患者的情况，那么应该考虑其他鉴别诊断。对于持续顽固的低血压可以使用其他血管升压药处理，例如去甲肾上腺素、间羟胺或血管加压素。对于服用  $\beta$  受体阻滞剂的患者，胰高血糖素可以用来逆转  $\beta$  受体阻滞效应，从而改善低血压。顽固的支气管痉挛可以经静脉使用沙丁胺醇治疗。

## 危机后处理

在初始复苏后，可以考虑类固醇类药物和抗组胺药物。但是这两类药物起效慢，而且并没有被证明可以改善临床结局<sup>7</sup>。类固醇类药物（地塞米松 0.1-0.4mg  $\text{kg}^{-1}$  或氢化可的松 2-4mg  $\text{kg}^{-1}$ ）通过抑制编码促炎症蛋白的基因转录发挥作用，可能对二相反应有效。静脉使用抗组胺药可能弊大于利，包括快速注射致低血压和药物渗漏导致组织损伤<sup>8</sup>。口服抗组胺药其副作用较小且对一级过敏反应有效。在治疗过敏反应的皮肤表现中，联合使用  $\text{H}_1$  和  $\text{H}_2$  受体拮抗剂（苯海拉明加雷尼替丁）可能比单独用  $\text{H}_1$  受体拮抗剂更有效<sup>10, 11</sup>。

当术中发生过敏反应时，需谨慎地尽快结束手术。术后应转入重症监护进行监测，因为病情可以持续至 32 小时，并且二相反应的发生率可高达 20%。即使对治疗反应充分，如果患者有呼吸系统症状，也应密切监护至少 6-8 小时，如果有心血管衰竭则至少监护 12-24 小时。二相反应的病理生理学和危险因素尚不清楚，因为各研究之间还未给出一致的结果。二相反应的可能假说包括对初始过敏反应的治疗不充分，免疫细胞介质的晚期释放，消化道的抗原延迟吸收进入全身血液循环，次级介质通路的激活<sup>12</sup>。



适当的检查例如血气分析、肝肾功能应用来发现低灌注对器官的损害。血浆全类胰蛋白酶水平可帮助支持诊断。类胰蛋白酶在肥大细胞中以两种形式存在， $\alpha$ -前类胰蛋白酶和  $\beta$ -类胰蛋白酶。正常情况下，血浆中存在  $\alpha$ -前类胰蛋白酶，而  $\beta$ -类胰蛋白酶只由肥大细胞颗粒在过敏反应中释放。血浆全类胰蛋白酶水平检测了这两种类胰蛋白酶，其水平可在过敏反应中升高。血浆  $\beta$ -类胰蛋白酶对过敏反应更为特异，如果可行应检测其水平。类胰蛋白酶水平在过敏反应发生后 15-20 分钟内达峰，然后在 24 小时内缓慢下降回基础水平。由于其诊断过敏反应的明确临界值尚没有确定，所以有必要至少采集两份血样用于检测全类胰蛋白酶，第一份在过敏反应发生后 60 分钟内采集，第二份在 24 小时采集。如果第一份显著高于第二份则可能发生了过敏反应。如果类胰蛋白酶水平持续升高超过 24 小时，可能是发生延迟过敏反应，二相反应，潜在的肥大细胞增多症或肥大细胞异常克隆。

全类胰蛋白酶水平升高对过敏反应并不具有特异性，在其它一些不相关的情况下也会升高，例如心肌梗死、羊水栓塞或创伤。如果患者发生的是由嗜碱性粒细胞介导或非 IgE 介导的过敏反应，其类胰蛋白酶也可能不升高。一项研究在比较了非过敏性休克患者和 3 或 4 级过敏患者的类胰蛋白酶水平后指出，全类胰蛋白酶水平用于诊断过敏反应的阳性预测值是 99.7%，阴性预测值是 27.9%<sup>13</sup>。只有结合临床表现，类胰蛋白酶水平才能帮助诊断过敏反应。另一个可用于帮助诊断过敏反应的检查是升高的血浆组胺水平。但是其对过敏反应并不特异，而且由于组胺的血浆半衰期较短只有 15-20 分钟，很难在复苏过程中检测到其水平升高。24 小时尿组胺水平对过敏反应更加特异，如可行应检测。

## 过敏反应的预防

预防今后发生过敏反应的一个重要方面是明确可能的过敏源。患者应咨询免疫学家或到专门的中心进行过敏检测。皮肤测试（皮肤点刺试验，皮内注射试验），测量血清过敏原特异性 IgE 水平或挑战试验可用于检测识别可能的过敏原。皮肤试验可用于常见药物的检测，例如肌松药、静脉或局部麻醉药、抗生素、乳胶、氯己定、胶体和蓝染料。但皮肤试验对阿片类药物、非甾体类抗炎药和扑热息痛的过敏诊断缺乏帮助，可被口服挑战试验取代<sup>14</sup>。

皮肤试验应在初始过敏反应发生后 3-4 周进行，以减少由于组胺消耗产生的假阴性反应。如果皮肤点刺激试验阴性但强烈怀疑患者对某种药物过敏，则应进行皮内注射试验或检测血清药物特异性 IgE。但是，无症状的致敏现象是常见的。皮肤试验检测结果阳性或血清药物特异性 IgE 水平升高只能说明患者对该药物敏感，而不能证实该药是过敏反应的原因。应和免疫学家协同做出过敏试验检查结果的解释。需要重点考虑的是，药物使用和过敏反应出现的时间关系，过敏反应的严重性和临床表现以及患者对治疗的反应。

所有高危患者在未来行麻醉前均应行过敏试验检查。高危患者包括，既往有围术期过敏史，已知对某种可能用于麻醉的药物过敏，接受过多次手术干预的儿童（尤其是治疗脊柱裂或脊髓脊膜突出的手术），对乳胶或热带水果食物过敏的患者<sup>15</sup>。对没有危险因素的患者则没有必要常规检查过敏原。

在过敏反应发生后，麻醉医师应该准确清楚地记录事件的发生、可疑致敏原，治疗措施和对治疗的反应。包含这些信息的信件应该寄给患者的初级和次级保健团队。过敏警告应在患者的所有病历里更新。麻醉医师也有责任将患者转诊至免疫学家处做进一步检查，并随访预约以对今后的麻醉给出建议。相关的患者教育包括，过敏反应的原因、症状和即时处理，如自己应用肾上腺素，对于预防再次发生过敏反应也是很重要的。

除了避免使用高敏反应成阳性的药物外，还研究了高危患者进一步优化预防围术期过敏反应发生的其他方法。这包括对于可引起过敏反应的高危操作，例如用碘做对比剂的诊断操作、抗毒治疗、免疫治疗和抗 IgE 抗体治疗时，可提前预防性使用糖皮质激素或抗组胺药。但是，迄今为止没有多少随机对照研究能提供强有力的证据表明，提前用药可降低致命性过敏反应的风险<sup>16</sup>。有部分证据支持对肥大细胞增多症患者，可以提前预防使用类固醇药或抗组胺药。提前使用苯二氮卓类药可减轻肥大细胞增多症患者因焦虑引起的肥大细胞脱颗粒<sup>17</sup>。

可依据过敏试验的结果和药物的临床指征，来指导随后麻醉的用药选择。如果没有安全的可替代药物，在择期手术前，患者需要接受对致敏药的脱敏治疗。脱敏治疗只能由免疫学家在重症监护室严密监测下进行。如果患者有肌松药过敏史，可改行区域阻滞或局部麻醉。如果需要全麻插管，则应避免使用肌松药或用其它药物代替，如使用阿片类药物以易于操作。

## 总结

对所有麻醉医师来说，学会识别、处理和预防围术期过敏反应是必须的。因为患者在麻醉过程中会接触到大量药物，辨别出过敏原很困难。免疫学检查有很重要的地位，但需要小心解读结果，因为其存在较高的假阳性率和假阴性率。肾上腺素仍是治疗过敏反应最有效的一线用药。随着对过敏反应病理生理学的不断理解，许多研究正在探索其它初始治疗药物的有效性和用于诊断的生物标志物。

北京协和医院

翻译 审校 赵晶

## 问题答案

1.
  - a. **错**。最常见的与过敏反应相关的肌松药是罗库溴铵和琥珀胆碱。罗库溴铵过敏反应的发生率是 8/100,000。
  - b. **错**。过敏反应可表现出不同的严重程度，并不总是有皮肤黏膜表现。当有严重低血压时皮肤征象可能不出现。
  - c. **错**。在严重的低血容量时因为 Bezold-Jarisch 反射，可出现心动过缓伴低血压。
  - d. **错**。应使用至少两份血样本来比较血浆全类胰蛋白酶水平，因为存在许多其他因素可使单次血浆类胰蛋白酶升高。
  - e. **对**。血浆类胰蛋白酶升高超过 24 小时可能是因为迟发性过敏反应，或是二相反应。其他鉴别诊断应考虑如肥大细胞增多症，肥大细胞异常克隆。
2.
  - a. **错**。肾上腺素总是过敏反应的一线用药，胰高血糖素可缓解服用  $\beta$  受体阻滞剂的患者对肾上腺素的抵抗。
  - b. **对**。抗组胺药不应用于过敏反应的即时处理。如果使用，口服比静脉给药安全，副作用更少。

- c. **错**。肾上腺素剂量取决于过敏反应的分级，而且应用滴定给药法以达到临床反应。
  - d. **错**。类固醇药不应用于即时处理，因为其起效慢而且没有证据表明其可以改善临床结局。
  - e. **对**。过敏反应可持续至 32 小时或是患者可能出现二相反应。
- 3.
- a. **对**。应由有经验的免疫学家对皮肤试验做出选择和解释。
  - b. **错**。皮肤试验阳性只能说明患者对此过敏原敏感，但不能确认该过敏原是导致过敏反应的原因。
  - c. **错**。皮肤试验应在过敏反应后 3-4 周进行，因为组胺可能在过敏反应中耗竭从而导致假阴性结果。
  - d. **对**。如果没有可替换的安全药物，患者可能需要在重症监护室密切监测下行对药物脱敏治疗。
  - e. **对**。既然在社区环境中确定的诱发物，患者避免诱发物并在必要时寻求医疗看护是很重要的。

## 参考文献和拓展阅读

1. Muraro A, et al. on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-1045.
2. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and Anesthesia. *Anesthesiology* 2009;111:1141-1150.
3. FE Simons. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:161-181.
4. Kannan JA, Bernstein JA. Perioperative Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:321-334.
5. Sadleir PHM, Clarke RC, Bunning DL, Platt PR. Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011. *Br J Anaesth* 2013;110:981-987.
6. Simons FER, Arduoso LRF, Bilo MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM. International consensus on anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7:9.
7. Australian and New Zealand College of Anaesthetists. ANZAAG-ANZCA Anaphylaxis Management Guidelines Version 1.1; 2013
8. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Moitra VK, Neumar RW, O'Neil BJ, Paxton JH, Silvers SM, White RD, Yannopoulos D, Donnino MW. Part 7: adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015; 132(suppl 2):S444-S464.
9. Simons FER, Arduoso LRF, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the Evidence Base. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162:193-204.
10. Wechsler JB, Schroeder HA, Byrne AJ, Chien KB, Bryce PJ. Anaphylactic responses to histamine in mice utilize both histamine receptors 1 and 2. *Allergy* 2013;68:1338-1340.
11. Lin RY, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, Bakalchuk L, et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med* 2000; 36:462-8.
12. Tole JW, Lieberman P. Biphasic anaphylaxis: review of incidence, clinical predictors, and observation recommendations. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2007; 27: 309-326.

13. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, Malinovsky JM, Mertes PM. Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anesthesia. *Anesthesiology* 2014;121:272-279.
14. Ewan PW, Dugue P, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2010;40:15-31.
15. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K. Reducing the Risk of Anaphylaxis During Anesthesia: 2011 Updated Guidelines for Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:442-453.
16. Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment and prevention of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:263-267.
17. Bonadonna P, Lombardo C. Drug allergy in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:397-405.



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>