

## · 临床论著 ·

# 复方磺胺甲噁唑诱发HIV感染者超敏反应 相关因素分析

邹美银 凌勇武 汪美华 朱勇根 张健荣

【摘要】目的 探讨HIV感染者服用复方磺胺甲噁唑(Co-SMZ)后诱发超敏反应的可能因素。

方法 采用回顾性研究的方法,对74例HIV感染并服用Co-SMZ患者的年龄、性别、入院时HIV发现的时间间隔、CD3<sup>+</sup> T细胞、CD4<sup>+</sup> T细胞、CD8<sup>+</sup> T细胞、NK细胞计数以及合并用药情况进行分析,探明可能诱发Co-SMZ相关超敏反应的因素。入组患者中,治疗性使用Co-SMZ患者56例;预防性使用Co-SMZ患者18例。结果 在发生超敏反应和未发生超敏反应人群中,性别、年龄的分布、入院时与发现HIV感染时间间隔、CD3<sup>+</sup> T细胞、CD8<sup>+</sup> T细胞计数,联合使用哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南西司他丁、替考拉宁、氟康唑、甲泼尼龙、抗HIV药物以及Co-SMZ使用剂量等方面差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ );CD4<sup>+</sup> T细胞、NK细胞表达水平计数,联合使用莫西沙星例数在两组患者差异有统计学意义( $P < 0.05$ );CD4<sup>+</sup> T细胞、NK细胞能预测Co-SMZ相关超敏反应的发生( $Z = 2.872, 2.836, P$ 均 $< 0.05$ )。结论 在HIV感染者中,Co-SMZ诱发超敏反应的发生可能与CD4<sup>+</sup> T细胞、NK细胞计数以及是否合并使用莫西沙星有关。

【关键词】人类免疫缺陷病毒; 复方磺胺甲噁唑; 超敏反应

**The related factors of hypersensitivity induced by compound sulfamethoxazole in patients with human immunodeficiency virus infection** Zou Meiyin, Ling Yongwu, Wang Meihua, Zhu Yonggen, Zhang Jianrong.  
Department of Infectious Diseases, The Third People's Hospital of Nantong City, Nantong 226006, China  
Corresponding author: Ling Yongwu, Email: lyw\_lmm@163.com

【Abstract】Objective To investigate the related factors of hypersensitivity induced by compound sulfamethoxazole (Co-SMZ) in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. **Methods** Total of 74 patients receiving Co-SMZ with HIV infection were enrolled in the study. The age, gender, interval time from finding HIV infection to hospitalization, the count of CD3<sup>+</sup> T cell, CD4<sup>+</sup> T cell, CD4<sup>+</sup> T cell and NK cell, and the combined drugs were analyzed, respectively. Retrospective method was taken in the study. There were 56 patients with Co-SMZ treatment and 18 patients with preventive use. **Results** There were no significant differences in the age, gender, interval time from finding HIV infection to hospitalization, the count of CD3<sup>+</sup> T cell, CD4<sup>+</sup> T cell, combined of piperacillin tazobactam, ceftazidime, cefepime, imipenem-cilastatin, teicoplanin, fluconazole, methyl prednisolone or the anti-HIV drugs, the dose of Co-SMZ between patients with Co-SMZ related hypersensitivity and patients without Co-SMZ related hypersensitivity ( $P$  all  $> 0.05$ ). Significant difference was found in the count of CD4<sup>+</sup> T cell, NK cell and moxifloxacin in combination among the two groups ( $P < 0.05$ ). The count of CD4<sup>+</sup> T cell, NK cell could predict the occurrence of hypersensitivity induced by Co-SMZ ( $Z = 2.872, 2.836; P$  all  $< 0.05$ ). **Conclusions** Among patients with HIV infection, the count of CD4<sup>+</sup> T cell, NK cell and moxifloxacin in combination might be associated with the hypersensitivity induced by Co-SMZ.

【Key Words】Human immunodeficiency virus; Compound sulfamethoxazole; Hypersensitivity

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.06.006

基金项目: 南通市社会事业创新与示范计划项目(No. HS2014084); 南通市卫生局青年基金项目(No. WQ2014035)

作者单位: 226006 南通市, 南通市第三人民医院感染科

通讯作者: 凌勇武, Email: lyw\_lmm@163.com

复方磺胺甲噁唑 (compound sulfamethoxazole, Co-SMZ) 是治疗肺孢子菌肺炎的首选用药, 在人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染后, 当 $CD4^+$  T细胞低于200个/ $\mu$ l时, Co-SMZ又被推荐为预防性防治肺孢子菌肺炎、弓形体肺炎<sup>[1]</sup>。因此, HIV感染人群使用Co-SMZ的频数极高, 疗程极长。但Co-SMZ药物不良反应较多, 包括超敏反应、肝脏毒性、骨髓抑制、高钾血症以及肾毒性等<sup>[2]</sup>。其中最多的见是超敏反应 (包括过敏性皮炎、药物热)。至目前为止, HIV感染人群中Co-SMZ诱发超敏反应的可能因素罕见报道。本研究通过分析相关指标以及临床联合用药情况, 探讨Co-SMZ诱发超敏反应的相关因素。

## 资料与方法

### 一、研究对象

收集2014年1月至2014年11月就诊于江苏省南通市第三人民医院感染病科服用Co-SMZ (华中药业股份有限公司) 的HIV感染者74例作为研究对象。其中治疗性使用Co-SMZ患者56例; 预防性使用患者18例。

入选患者中, 在使用Co-SMZ同时使用莫西沙星 (南京优科制药有限公司) 患者40例; 哌拉西林他唑巴坦 (江苏海宏制药有限公司) 17例; 头孢他啶 (海南海灵化学制药有限公司) 8例; 头孢吡肟 (深圳立健药业有限公司) 22例; 亚胺培南西司他丁 (韩国江泰制药株式会社) 13例; 替考拉宁 (韩国希杰有限公司) 5例; 氟康唑 (福建天泉药业股份有限公司) 35例; 甲泼尼龙 (Pfizer

Manufacturing Belgium NV) 16例; 采用拉米夫定 (Glaxo Wellcome Operations)、替诺福韦酯 (Gilead Sciences Inc.)、依非韦仑 [Merck sharp & Dohme (Australia) Pty. Ltd.] 抗HIV治疗3例。Co-SMZ引起的过敏性皮炎14例, 药物热10例, 过敏性皮炎合并药物热5例。经抗过敏、停用Co-SMZ等治疗措施后, 超敏反应均得到控制。HIV感染、艾滋病及肺孢子菌肺炎等艾滋病相关机会感染的诊断标准符合我国《艾滋病诊疗指南》<sup>[3]</sup>和美国《成人和青少年感染HIV患者机会性感染防治指南》<sup>[1]</sup>。Co-SMZ超敏反应的诊断目前无明确标准, 主要依据: 使用Co-SMZ前无超敏反应的临床表现, 使用Co-SMZ后出现皮疹或发热, 停用Co-SMZ、抗过敏治疗后临床症状缓解消失; 在停用其他药物、抗过敏治疗后超敏症状无缓解; 排除感染加重、自身免疫性疾病及其他发热、出疹性疾病。

### 二、研究方法

入选病例如达到肺孢子菌肺炎诊断标准, 且无Co-SMZ使用禁忌证患者, 按照治疗剂量进行治疗 (每天120 mg/kg, 分3次口服)。 $CD4^+$  T细胞计数 $< 200/\mu$ l, 未达到肺孢子菌肺炎诊断标准, 体重 $\geq 60$  kg患者, Co-SMZ按960 mg/d口服预防治疗; 体重 $< 60$  kg患者, Co-SMZ 480 mg/d口服预防治疗。根据患者临床诊断联合使用其他治疗机会性感染药物。患者在入院当天采集外周静脉血, 在24 h内采用流式细胞检测方法, 检测 $CD3^+$  T细胞、 $CD4^+$  T细胞、 $CD8^+$  T细胞、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞。观察指标包括: 年龄、性别、入院时HIV发现的间隔时间、 $CD3^+$  T细胞、 $CD4^+$  T细胞、 $CD8^+$  T细胞、NK细胞计数以及合并用药情况。该

表1 入选 74 例服用 Co-SMZ HIV 感染者的一般资料

一般资料	发生超敏反应组 (29 例)	未发生超敏反应组 (45 例)	统计量	P 值
性别 (例)				
男	27	44	—	0.557 <sup>a</sup>
女	2	1		
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	43.3 $\pm$ 12.9	46.5 $\pm$ 11.4	$t = 1.119$	0.267
发现 HIV 感染时间间隔 [月, M (iq)]	2.0 (0.50, 3.75)	2.0 (1.00, 3.00)	$Z = 0.076$	0.941

注: <sup>a</sup>Fish 确切概率法

表2  $CD3^+$  T 细胞、 $CD4^+$  T 细胞、 $CD8^+$  T 细胞和 NK 细胞表达情况

检测指标	发生超敏反应组 (29 例)	未发生超敏反应组 (45 例)	统计量	P 值
$CD3^+$ T 细胞 ( $\mu$ l, $\bar{x} \pm s$ )	626.82 $\pm$ 473.96	561.71 $\pm$ 392.24	$t = 0.610$	0.544
$CD4^+$ T 细胞 [ $\mu$ l, M (iq)]	54.60 (30.83, 101.66)	30.65 (11.05, 68.37)	$Z = 2.323$	0.020
$CD8^+$ T 细胞 ( $\mu$ l, $\bar{x} \pm s$ )	487.94 $\pm$ 365.44	487.01 $\pm$ 326.91	$t = 0.011$	0.991
NK 细胞 [ $\mu$ l, M (iq)]	132.67 (67.17, 249.83)	65.0 (33.58, 104.12)	$Z = 2.638$	0.008

研究均取得患者的知情同意, 并经医院伦理委员会批准。

### 三、统计学处理

应用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。数据资料在进行统计学分析前均进行正态分布和方差齐性检验。正态分布或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 $t$ 检验; 偏态分布计量资料, 以中位数(四分位数)[ $M(IQ)$ ]表示, 采用秩和检验; 计数资料采用Chi-square检验; 如理论频数 $< 1$ , 或 $1 < \text{理论频数} < 5$ 的格子 $\geq 2$ 个, 采用Fisher确切概率法。应用MedCalc 9.5.5.0统计软件绘制受试工作者(receiver operator characteristic curve, ROC)曲线, 计算最佳预测值、灵敏度、特异性、准确性。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、患者的一般资料

入组74例患者中男性71例, 女性3例; 平均年龄( $45.3 \pm 12.0$ )岁; 发现HIV感染时间2.0(0.54, 3.00)个月。在发生与未发生超敏反应组之间相比, 上述3个指标差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 详见表1。入组病例中, Co-SMZ诱发超敏反应的发生率为39.19%。

### 二、CD3<sup>+</sup>T细胞等计数与超敏反应的关系分析

入选74例患者中CD3<sup>+</sup>T细胞为( $586.97 \pm 472.14$ )/ $\mu\text{l}$ , CD4<sup>+</sup>T细胞为40.28(15.45, 81.86)/ $\mu\text{l}$ , CD8<sup>+</sup>T细胞为( $487.39 \pm 397.11$ )/ $\mu\text{l}$ , NK细胞为83.26(49.53, 147.60)/ $\mu\text{l}$ ; CD4<sup>+</sup>

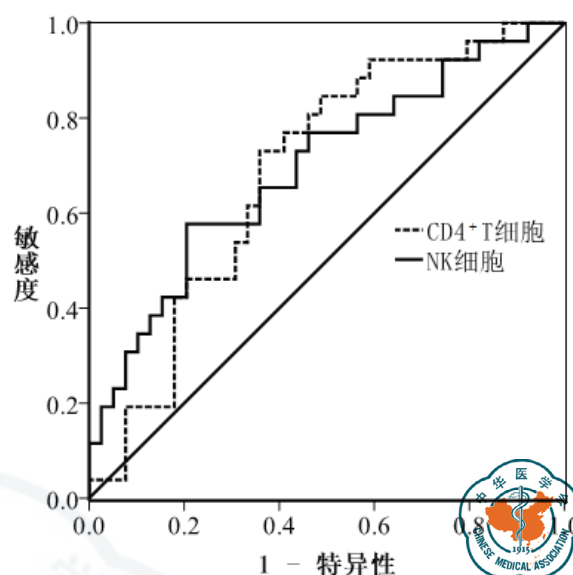


图1 CD4<sup>+</sup>T细胞和NK细胞预测超敏反应发生的ROC曲线图

T细胞、NK细胞表达水平在发生超敏反应组与未发生超敏反应组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 详见表2。

### 三、CD4<sup>+</sup>T细胞和NK细胞预测超敏反应ROC曲线分析

CD4<sup>+</sup>T细胞、NK细胞均能预测Co-SMZ诱发的超敏反应发生( $P < 0.01$ ), 详见表3和图1。

### 四、联合用药对Co-SMZ诱发超敏反应的影响

联合使用莫西沙星与Co-SMZ诱发超敏反应的发生相关( $P = 0.011$ ); 联合使用头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林他唑巴坦、亚胺培南西司他丁、替考拉宁、氟康唑、甲强龙与超敏反应发生无相关性( $P > 0.05$ ), 详见表4。

表3 CD4<sup>+</sup>T细胞和NK细胞预测超敏反应ROC曲线分析相关指标

检测指标	C-statistic 值	95%CI	Z statistic	P 值 <sup>a</sup>	最佳临界值 (个/ $\mu\text{l}$ )	灵敏度 (%)	特异性 (%)	准确性 (%)
CD4 <sup>+</sup> T细胞	0.687	0.568 ~ 0.789	2.872	0.004	37.40	75.86	60.0	65.7
NK细胞	0.694	0.562 ~ 0.803	2.836	0.005	108.78	57.70	79.5	66.2

注: <sup>a</sup> 与 ROC = 0.5 相比

表4 联合用药对Co-SMZ诱发超敏反应的相关性分析

联合用药名称	发生超敏反应组(29例)	未发生超敏反应组(45例)	$\chi^2$ 值	P 值
莫西沙星	21 (72.4)	19 (42.4)	6.473	0.011
头孢他啶	5 (17.2)	3 (6.6)	—	0.250 <sup>a</sup>
头孢吡肟	9 (31.0)	13 (28.9)	0.039	0.844
哌拉西林他唑巴坦	7 (24.1)	10 (22.2)	0.037	0.848
亚胺培南西司他丁	4 (13.8)	9 (20.0)	0.469	0.493
替考拉宁	2 (6.9)	3 (6.7)	—	1.000 <sup>a</sup>
氟康唑	13 (44.8)	22 (48.9)	0.117	0.733
甲泼尼龙	5 (17.2)	11 (24.4)	0.540	0.462
抗HIV治疗药物	1 (3.4)	2 (4.4)	—	1.000 <sup>a</sup>

注: <sup>a</sup>Fisher确切概率法



## 五、Co-SMZ使用剂量与超敏反应发生相关性分析

预防使用者,有8例发生超敏反应;56例接受治疗者有21例发生超敏反应。两组相比,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.276$ ,  $P = 0.600$ )。

## 讨 论

自上世纪发现磺胺类药物以来,其诱发的皮疹、药物热等超敏反应被认为是最常见的不良反应,非HIV感染人群中,在接受7~10 d用药后,皮疹、药物热的发生率为3%~5%<sup>[4]</sup>。本研究首次采用回顾性分析的方法分析了我国HIV感染者Co-SMZ诱发超敏反应的发生率以及可能的相关因素。

但到目前为止,CO-SMZ引起皮疹、药物热的发病机制还未完全阐明。目前认为可能与CO-SMZ毒性以及易感患者的机体代谢、免疫因素有关<sup>[5-6]</sup>。还有研究认为N4型芳香氨基酸对磺胺抗菌药物的迟发型变态反应起到重要作用<sup>[4]</sup>。在正常人体中,被分解的磺胺甲噁唑小片段通过细胞色素p450氧化成羟胺磺胺甲噁唑,羟胺磺胺甲噁唑为活性代谢产物,可自发形成硝基化磺胺甲噁唑,这种物质能共价结合到宿主蛋白,直接导致细胞毒性作用。死亡细胞可提供“死亡信号”致敏T淋巴细胞,导致免疫连锁反应和细胞因子的释放。由于能降低毒性代谢产物的谷胱甘肽缺乏可导致患者处于超敏状态<sup>[5-6]</sup>。Wang等<sup>[7]</sup>研究发现,与谷胱甘肽生物合成相关酶——谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基的多态性与磺胺甲噁唑诱导的超敏反应显著相关,也证实了上述观念。Co-SMZ引发的超敏反应主要是由磺胺甲噁唑引起的,也有报道认为甲氧苄啶也能引起皮疹<sup>[8]</sup>。

有研究表明,HIV感染者使用Co-SMZ,其超敏反应的发生率显著高于健康人群,这是由于HIV感染者免疫功能极度紊乱以及使用Co-SMZ的机会显著升高<sup>[9]</sup>;亦有研究表明,与药物的使用剂量有关<sup>[10]</sup>。本研究结果提示在入组的74例接受Co-SMZ用药的患者中,超敏反应发生率为39.19%,与Chaponda等<sup>[6]</sup>报道的结果(40%~80%)一致,但Co-SMZ使用剂量与超敏反应的发生有相关性。

那么,HIV感染者中,Co-SMZ诱发的超敏反应反应到底与那些因素有关呢?有研究认为,男性患者、有梅毒病史者以及CD4<sup>+</sup>T细胞/CD8<sup>+</sup>T细胞<0.10以及CD4<sup>+</sup>T细胞计数极度下降与Co-SMZ诱

发的超敏反应有关<sup>[4,6]</sup>。本研究显示,Co-SMZ诱发超敏反应的患者CD4<sup>+</sup>T水平确实较低,但相对于未发生超敏反应的HIV感染者,CD4<sup>+</sup>T水平却较之偏高,这与先前研究相悖。同时本研究还发现,超敏反应发生者的NK细胞水平高于未发生患者,推测可能的原因是当CD4<sup>+</sup>T细胞、NK相对偏高时,Co-SMZ代谢产物触发的免疫应答,活化的T细胞、NK细胞相对偏多,释放的细胞因子也随之增多。而在性别方面,本研究并未发现差异有统计学意义,可能与本组研究人群性别分布存在偏倚。采用ROC曲线分析发现,CD4<sup>+</sup>T细胞、NK细胞表达水平对Co-SMZ发生有一定的预测价值。当CD4<sup>+</sup>T细胞>37.4/ $\mu$ l、NK细胞>108.78/ $\mu$ l时,超敏反应检测均有较高的灵敏度、特异性和准确性。

在药物相互作用方面,目前相关报道较少。仅有的报道局限于对肝脏的损伤,有研究认为在使用Co-SMZ的同时联合氟康唑治疗念珠菌感染,肝损伤的发生率显著升高<sup>[2]</sup>。但关于联合用药时是否影响超敏反应的发生,目前还未见相关报道。此外,在联合使用氟康唑时,未发现有超敏反应增多的迹象,同时联合使用哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南西司他丁、替考拉宁、抗HIV治疗药物也未见差异具有统计学意义,即使使用具有对免疫功能有抑制作用的甲泼尼龙,也未发现有减少超敏反应发生依据。但本研究意外发现,在联合使用莫西沙星时,超敏反应的发生率显著增高,虽然既往有报道认为莫西沙星可能引起严重的皮疹<sup>[11]</sup>,但Co-SMZ、莫西沙星同时使用超敏反应发生率增高的原因仍有待进一步探讨。

综上所述,在HIV感染人群中,Co-SMZ诱发超敏反应可能与CD4<sup>+</sup>T细胞、NK细胞计数,及是否合并使用莫西沙星有关。用药前检测CD4<sup>+</sup>T细胞、NK细胞计数可能对治疗后超敏反应的发生有一定的预测价值。当然,上述研究结果仍有待扩大样本量以进一步研究证实。

## 参 考 文 献

- Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America[J]. MMWR Recomm Rep,2009,58(RR-4):1-207.
- Yang JJ, Huang CH, Liu CE, et al. Multicenter study of trimethoprim/sulfamethoxazole-related hepatotoxicity: incidence and associated factors among HIV-infected patients

- treated for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia[J]. PLoS One,2014,9(9):e106141.
  - 3 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011版)[J]. 中华传染病杂志,2011,29(10):629-640.
  - 4 Khan DA, Solensky R. Drug allergy[J]. J Allergy Clin Immunol,2010,125(2 Suppl 2):S126-S137.
  - 5 Davis CM, Shearer WT. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity[J]. J Allergy Clin Immunol,2008,121(4):826-832.
  - 6 Chaponda M, Pirmohamed M. Hypersensitivity reactions to HIV therapy[J]. Br J Clin Pharmacol,2011,71(5):659-671.
  - 7 Wang D, Curtis A, Papp AC, et al. Polymorphism in glutamate cysteine ligase catalytic subunit (GCLC) is associated with sulfamethoxazole-induced hypersensitivity in HIV/AIDS patients[J]. BMC Med Genomics,2012,5:32.
  - 8 Moreno Escobosa MC, Cruz Granados S, Moya Quesada MC, et al. Enanthema and fixed drug eruption caused by trimethoprim[J]. J Investig Allergol Clin Immunol,2009,19(3):249-250.
  - 9 Yuniastuti E, Widhani A, Karjadi TH. Drug hypersensitivity in human immunodeficiency virus-infected patient: challenging diagnosis and management[J]. Asia Pac Allergy,2014,4(1):54-67.
  - 10 Para MF, Finkelstein D, Becker S, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: AIDS Clinical Trials Group 268[J]. J Acquir Immune Defic Syndr,2000,24(4):337-343.
  - 11 Son CH, Kim HI, Kim KN, et al. Moxifloxacin-associated drug hypersensitivity syndrome with drug-induced hypersensitivity pneumonitis[J]. J Investig Allergol Clin Immunol,2008,18(1):72-73.
- (收稿日期: 2015-01-27)  
(本文编辑: 孙荣华)

邹美银, 凌勇武, 汪美华, 等. 复方磺胺甲噁唑诱发HIV感染者超敏反应相关因素分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(6):749-753.

