

磺胺类药物过敏和交叉过敏的研究进展

徐慧敏¹, 蔡宏文², 李天元¹, 魏尔清³

(1. 浙江大学医学院附属第二医院药剂科, 浙江 杭州 310009; 2. 浙江中医药大学附属第一医院
心内科, 浙江 杭州 310006; 3. 浙江大学医学院药理学系, 浙江 杭州 310058)

摘要:磺胺类药物是指含有-SO₂NH₂结构的药物。磺胺类药物的交叉过敏仍是困扰临床的一个用药难题。有磺胺类抗菌药过敏史的患者在临床上并不罕见,这些患者是否可以继续使用其他磺胺类药物,相关药品说明书的描述并不一致,也无标准的操作流程或指南。本文回顾了磺胺类抗菌药发生超敏反应的机制,发现其发生主要与磺胺类抗菌药 N4 位的芳香胺取代基和 N1 位的杂环取代基有关,而多数磺胺类非抗菌药(如呋塞米、噻嗪类利尿剂、塞来昔布等)并不含有这两个取代基,因此磺胺类抗菌药和非抗菌药之间发生交叉过敏的可能性较低。此外,本文也对磺胺类药物交叉过敏的相关临床研究进行了回顾。一个大规模的回溯性研究提示,有磺胺类抗菌药过敏史者使用磺胺类非抗菌药过敏反应的发生率较无磺胺过敏史者高,但并非与磺胺基团有关,而是和患者本身过敏反应易感性高有关。磺胺类抗菌药和非抗菌药之间发生交叉过敏的理论和循证依据尚不充分,但鉴于有磺胺类抗菌药过敏史的患者对药物过敏的易感性较高,这些患者是否可使用其他磺胺类药物,取决于相关药品说明书的规定、既往发生过敏反应的严重程度以及是否有其他替代药物。

关键词:磺胺药;磺胺类抗菌药;芳香胺磺胺;交叉过敏;超敏反应

中图分类号: R978.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2012)06-0897-06

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2012.06.021

磺胺类药物以往是指氨基磺胺的衍生物(图 1),而近年来,所有含有-SO₂NH₂结构的药物均被认为是磺胺类药物^[1]。根据药理作用的不同,可将磺胺类药物分为磺胺类抗菌药和磺胺类非抗菌药。通常,“有磺胺类药物过敏史”其实是指既往使用磺胺类抗菌药后曾发生超敏反应(hypersensitivity reactions)。有磺胺类抗菌药过敏史的患者在临床上并不罕见,普通人群中约为 3%,而艾滋病患者中可高达 60%^[2]。目前常用的许多药品,如氢氯噻嗪和呋塞米等利尿剂及磺酰脲类降糖药等均为磺胺类非抗菌药。有磺胺药过敏史的患者,是否可以继续使用其他磺胺类药物,相关药品说明书的描述并不一致,有些列为禁忌证,有些列为慎用,有的则完全未提及(表 1)。很多临床医师不清楚哪些药物为磺胺类药物,当这些医师为有磺胺药过敏史的患者开其他磺胺类药物处方时,药师根据说明书常会提醒医师磺胺类药物有发生交叉过敏的可能性,建议医师换用其他药物治疗。但磺胺药过敏反应的机制以及有磺胺类抗菌药过敏史的患者使用其他磺胺类药物的风险究竟如何,多数医师和药师均不清楚,国内也无相应的报道。

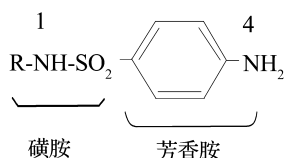


图 1 氨基磺胺的基本结构

基金项目: 浙江省教育厅科研项目(Y200908690)

作者简介: 徐慧敏(1978-),女,主管药师,硕士,主要从事医院临床药学研究。

通讯作者: 魏尔清, E-mail: weiq2006@zju.edu.cn, Tel: (0571)

88208224

表 1 磺胺类非抗菌药说明书中关于药物过敏的产品标识

类别	药物	说明书标识
磺酰脲类	甲苯磺丁脲	禁忌:对磺胺药过敏者
	氯磺丙脲	禁忌:对磺胺药过敏者
	格列本脲	禁忌:对磺胺药过敏者
	格列齐特	禁忌:对磺胺药过敏者
	格列吡嗪	禁忌:对本品过敏者
	格列喹酮	禁忌:对磺胺药过敏者
格列美脲	格列美脲	禁忌:对磺胺药过敏者
	格列美脲	禁忌:对磺胺药过敏者
环氧酶 2 抑制剂	塞来昔布	禁忌:对磺胺过敏者
	尼美舒利	禁忌:对本品过敏者
祥利尿剂	布美他尼	注意事项:对磺胺药和噻嗪类利尿剂过敏者,对本药可能亦过敏
	呋塞米	注意事项:对磺胺药和噻嗪类利尿剂过敏者,对本药可能亦过敏
	托拉塞米	禁忌:对磺胺过敏者
噻嗪类利尿剂	呋氟噻嗪	禁忌:对磺胺药过敏者
	氯噻酮	禁忌:对磺胺药过敏者
	氢氯噻嗪	禁忌:对磺胺药过敏者
抗高血压药	二氮嗪	注意事项:对噻嗪类利尿剂、祥利尿剂、碳酸酐酶抑制剂等不能耐受者,对本品也可能不耐受
	吲哚帕胺	禁忌:对磺胺药过敏者
碳酸酐酶抑制剂	乙酰唑胺	注意事项:不能耐受磺胺类药物或其他磺胺衍生物利尿剂的患者,也不能耐受本品
醋甲唑胺	醋甲唑胺	禁忌:对磺胺药过敏者
	醋甲唑胺	禁忌:对磺胺药过敏者
抗心律失常药	伊布利特	禁忌:对本品过敏者
	索他洛尔	禁忌:对本品过敏者

有磺胺类抗菌药过敏史的患者,是否可以使用其他磺胺类药物,目前尚无标准的操作流程或指南,也无可靠的诊断试验来预测是否会发生过敏反应。本文就磺胺类药物发生超敏反应的机制和磺胺类药物交叉过敏相关临床研究做一综述,为这一临床问题的解决提供参考。

1 不同磺胺类药物化学结构的差异

磺胺类抗菌药和磺胺类非抗菌药在化学结构上的不同主要表现为:(1)N4(对位氨基)位置的芳香胺取代基,根据该取代基的有无可将磺胺药分为两类:芳香胺磺胺(aromatic amines or sulfonylarylamines)和非芳香胺磺胺(nonaromatic amines or non-sulfonylarylamines);(2)N1位置的杂环取代基。磺胺类抗菌药(如磺胺甲噁唑等)均为芳香胺磺胺,且N1位置有5或6环的杂环取代基。而多数磺胺类非抗菌药如磺脲类降糖药格列齐特,碳酸酐酶抑制剂醋甲唑胺,利尿剂呋塞米、呋塞米、氢氯噻嗪和环氧酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂塞来昔布等(图2)为非芳香胺磺胺。

需要指出的是,药理作用分类和化学结构分类并不完全一致,如柳氮磺吡啶,在临床上是用作炎症性肠病治疗药,而

不是用作抗菌药,但该药在体内经肠道微生物作用可分解为5-氨基水杨酸和磺胺吡啶,磺胺吡啶属磺胺类抗菌药。此外,蛋白酶抑制剂安泼那韦等属于芳香胺磺胺,但属于抗病毒药,而非抗菌药。

2 磺胺类药物发生超敏反应的机制

2.1 磺胺类药物超敏反应的类型^[3]

磺胺类药物的超敏反应包含了所有4型超敏反应(hypersensitivity reaction)(表2)和特异质反应(idiosyncratic reaction)。超敏反应是指机体对某些抗原初次应答后,再次接受相同抗原刺激时,发生的一种以机体生理功能紊乱或组织细胞损伤为主的特异性免疫应答。磺胺类药物引起的过敏反应可表现为荨麻疹、血管性水肿、低血压(I型),免疫性血小板减少症(II型),血管炎(III型)以及固定药疹和麻疹样皮疹(IV型)等。特异质反应,是指个体对某些药物特有的异常敏感性,与个体先天和遗传性因素有关,而与药理作用无关,大多是由于机体缺乏某种酶,使药物在体内代谢受阻所致。特异质反应可以通过免疫介导,也可能是直接的细胞毒性,主要表现为严重的器官受损,比如肝炎、肾炎、Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死和各种血细胞减少等。

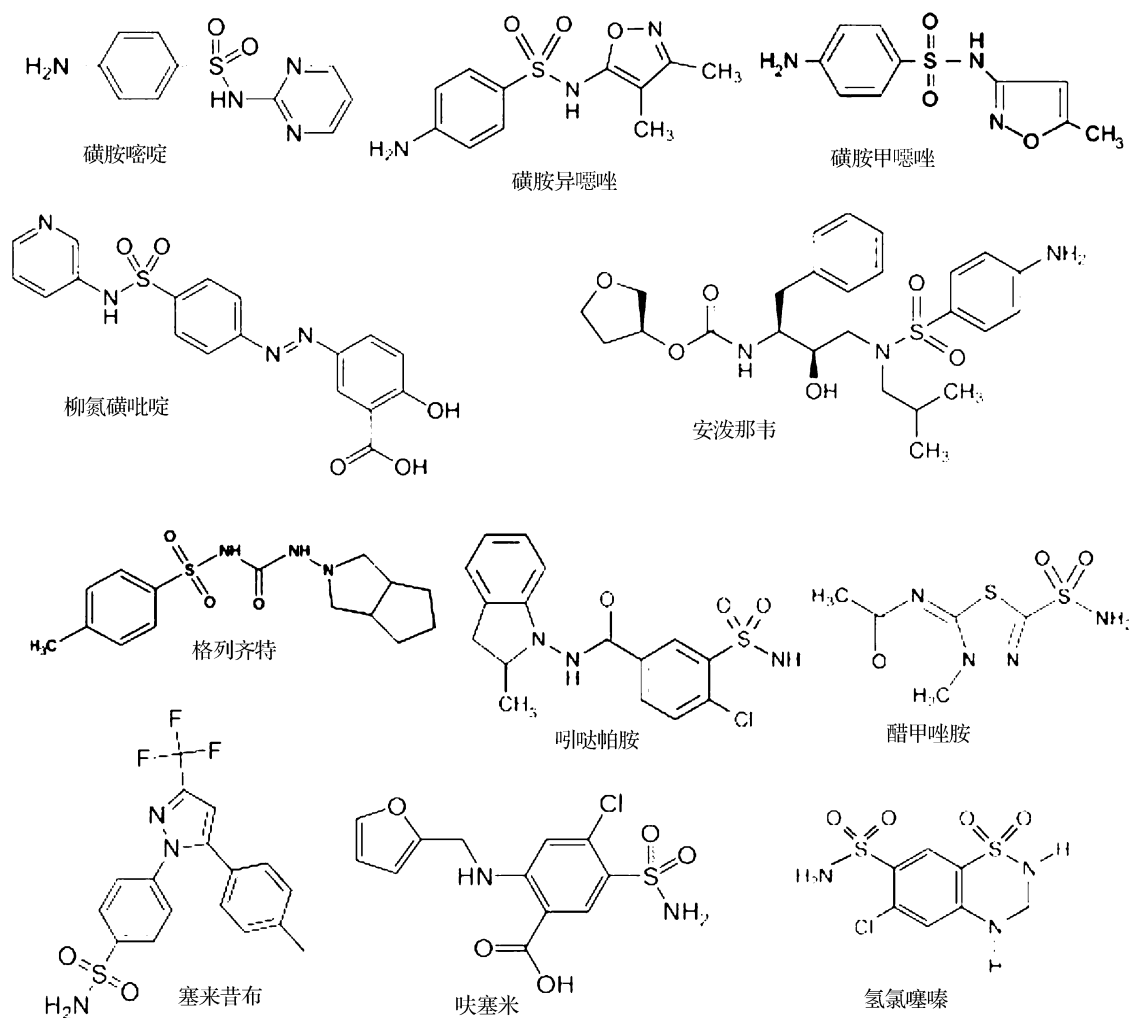


图2 磺胺类药物的化学结构。

表 2 不同类型超敏反应的机制和表现

类型	机制	表现
I (速发)型	IgE 介导	荨麻疹、血管性水肿、低血压、心血管衰竭
II (细胞毒性)型	IgG 和 IgM 参与	溶血性贫血、中性粒细胞减少、血小板减少、血管炎
III (免疫复合物)型	IgG 和 IgM 参与	荨麻疹、脉管炎、肾小球肾炎、关节炎、血浆毒性综合征(可表现为发热、血管炎、淋巴结病和皮疹)
IV (迟发)型	由敏感化的 T 细胞释放细胞因子,吸引和激活巨噬细胞	斑丘疹、Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死

2.2 磺胺类抗菌药化学结构与超敏反应的关系

2.2.1 速发型超敏反应与磺胺类抗菌药化学结构的关系

研究发现,血浆 IgE 与磺胺类抗菌药的结合与化学结构密切相关。N1 位的杂环^[4],也可能是 N4 位的取代基^[5],而不是磺胺基团本身,是血浆 IgE 识别的过敏原。当 N1 位置有 5 或 6 环的杂环取代基与至少一个氮相连,并且 β 碳原子与单一的甲基相连时,会引发较高的 IgE 抗体的产生^[4]。

2.2.2 非速发型超敏反应发生机制

非速发型超敏反应包括 II ~ IV 型超敏反应,也包括特异质反应,其发生主要与药物的代谢物相关^[6]。在 N4 位置具有芳香胺和 N1 位 5 元环 C5 甲基的磺胺类抗菌药在体内经 CYP2C9 代谢后可产生中度毒性的羟基化代谢物,此代谢物在细胞内经自我氧化可产生具有高活性的含亚硝基的毒性代谢物,此亚硝基代谢物可经由乙酰化或谷胱甘肽还原为不具毒性的代谢物。亚硝基代谢物的氧化还原循环可在包括红细胞在内的多种细胞内进行,反应中发生的超氧自由基可导致氧化应激,并被认为是与磺胺类抗菌药引起的高铁血红蛋白血症有关,这是直接的细胞毒性,而非免疫性。细胞内的巯基可减轻这种反应,但在缺乏巯基(通常以谷胱甘肽的形式)的患者,可能会出现溶血。葡萄糖-6-磷酸还原酶缺乏的患者,对红细胞的这种氧化应激尤其敏感。羟基代谢物也和肾小管坏死有关,但是直接的细胞毒还是免疫介导目前尚不清楚。羟基代谢物可产生直接的细胞毒性,促进 CD8⁺ T 淋巴细胞通过穿孔素/粒酶介导的通路杀伤,导致中毒性表皮坏死^[7]。羟基代谢物除了直接导致细胞毒性,也是潜在的免疫原,可与 T 细胞或自身蛋白共价结合,导致 II, III 和 IV 型超敏反应。这些反应可表现为各种类型的皮疹。皮肤和肝脏均存在 CYP2C9,可产生这种羟基代谢物,因此,磺胺类抗菌药导致的有些皮疹是局部的免疫反应,而不是全身性的。经典的磺胺超敏综合征(sulfonamide hypersensitivity syndrome),比如皮肤损害,就是这种代谢物诱导的免疫反应。非速发型超敏反应的发生与机体的特异体质、基因、对药物的代谢能力、代谢物的毒性反应或细胞氧化压力有关。

2.2.3 磺胺类药物交叉过敏的可能性

交叉过敏是指有药物过敏史的患者对化学结构类似的药物发生同样的反应。根据上述磺胺类抗菌药超敏反应的发生机制,磺胺类抗菌药含 N1 杂环取代基和 N4 芳香胺取代基,磺胺类抗病毒药含 N4 芳香胺取代基,因此,磺胺类抗菌药之间,或磺胺类抗病毒药与抗菌药之间理论上存在发生交

叉反应的可能,而其他非抗感染磺胺类药物与磺胺类抗菌药发生交叉过敏的理论依据不足。

3 磺胺类药物交叉过敏的临床报道

磺胺类药物交叉过敏的临床证据主要来源于一些个案报告^[8-20](表 3),但 Johnson 等^[1]认为,虽然很多个案报告表面上支持交叉过敏的概念,实际上证据并不充分或缺乏因果关系,有些甚至根本不属于磺胺类药物(如罗非昔布含有砜基-SO₂,而非磺胺基团)。

表 3 磺胺类药物交叉过敏的个案报道

药物类型	过敏表现	药物过敏史及药物过敏试验	文献
碳酸酐酶抑制剂 乙酰唑胺	首次口服乙酰唑胺 250 mg, 0.5 h 后出现过敏性休克	磺胺类抗菌药皮试阳性	[8]
磺酰脲类 甲苯磺丁脲	使用甲苯磺丁脲 6 年,磺胺类抗菌药阴道霜 2 周后出现外阴部严重瘙痒、水肿、湿疹,停用甲苯磺丁脲后症状消失,再次使用单剂甲苯磺丁脲后皮疹再发,换用氯磺丙脲后耐受良好	磺胺类抗菌药皮试阳性	[9]
格列本脲	患者使用格列本脲 2 d 后出现皮疹,病理显示白细胞破裂性血管炎	有磺胺甲噁唑过敏史	[10]
祥利尿剂 呋塞米	静脉给予 5 min 后出现广泛皮疹、眶周水肿和低血压(5 年前曾使用过氢氯噻嗪)	氯噻嗪、呋塞米、复方新诺明、布美他尼皮试阳性	[11]
呋塞米	口服给予 10 min 后出现口腔发痒,全身斑丘疹,颜面部水肿,发音、呼吸困难和低血压	呋塞米和磺胺甲噁唑皮试阳性	[12]
呋塞米、布美他尼、托拉塞米	使用后均发生胰腺炎	既往使用复方新诺明后 2 周内出现皮疹和胰腺炎	[13]
噻嗪类利尿剂 氢氯噻嗪	呼吸困难、严重疲乏	磺胺药、青霉素过敏	[14]
氢氯噻嗪	血管性水肿、气急和皮疹	既往使用复方新诺明后出现血管性水肿和皮疹、使用赖诺普利后出现血管性水肿	[15]
抗高血压药 吲哚帕胺	出现中毒性表皮坏死,但患者之前使用氢氯噻嗪 16 个月耐受良好	磺胺药过敏	[16]

续表

药物类型	过敏表现	药物过敏史及药物过敏试验	文献
吡喹酮	固定药疹	口服激发试验显示对吡喹酮、磺胺甲噁唑和磺胺嘧啶均为阳性,对呋塞米阴性	[17]
环氧化酶 2 抑制剂 塞来昔布	全身性瘙痒和斑丘疹,嘴唇和舌肿胀,发热,随后出现意识丧失、低血压	使用磺胺类抗菌药、青霉素后出现皮疹	[18]
塞来昔布	喉头肿胀、呼吸困难和多形性红斑	使用格列本脲后也出现多形性红斑	[19]
罗非昔布	上下嘴唇出现红斑、伴疼痛破溃	使用复方新诺明后出现荨麻疹和血管性水肿	[20]

一些小样本的回顾性^[2, 21-22]和前瞻性研究^[23-25]显示,有磺胺类抗菌药过敏史的患者使用其他磺胺类药物后发生过敏反应的概率并不高,多数耐受性良好(表 4)。

有学者提出,有磺胺类抗菌药过敏史的患者,使用磺胺类非抗菌药后出现的过敏反应并非是交叉过敏,而是可能和患者本身过敏反应的易感性增高有关^[26]。2003 年 Strom 等^[27]的一项大规模回顾性队列研究则证实了这种假设。该研究首先比较了有磺胺类抗菌药过敏史患者($n = 969$)和无磺胺类抗菌药过敏史患者($n = 19\ 257$)使用磺胺类非抗菌药过敏反应的发生率,分别为 9.9% 和 1.6%,经校正后有磺胺类抗菌药过敏史者使用磺胺类非抗菌药过敏反应的发生率较无过敏史者高 2.8 倍。有意思的是,该研究的设计者同时比较了有磺胺类抗菌药过敏史患者($n = 5115$)和无磺胺类抗菌药过敏史患者($n = 112\ 935$)使用青霉素类药物过敏反应的发生率,分别为 14% 和 2%,经校正后有磺胺类抗菌药过敏史的患者使用青霉素类药物过敏反应的发生率较无过敏史者高 3.8 倍。其次,该研究也对有青霉素过敏患者使用磺胺类非抗菌药($n = 4736$)和青霉素类药物($n = 4982$)后过敏反应的发生率进行了观察,发现过敏反应的发生率类似,

分别为 14.6% 和 14.2%。因此,该研究的作者认为,虽然有磺胺类抗菌药过敏史患者再次使用磺胺类非抗菌药过敏反应的发生率较高,但并非是由于磺胺基团的缘故,不属于交叉过敏,而是和患者本身过敏反应的易感性增高有关。有青霉素过敏史的患者使用磺胺类非抗菌药也是发生过敏反应的高危人群。该研究团队在随后进行的一项研究中,发现有青霉素过敏史的患者,使用磺胺类抗菌药发生过敏反应的几率较无过敏史者高 7 倍^[28],进一步证实了这种假设。

4 结语

综上所述,磺胺类抗菌药引起的超敏反应主要与其 N1 位杂环取代基和 N4 位芳香胺取代基有关,而其他磺胺类药物多数不含有类似取代基。磺胺类抗菌药和其他磺胺类药物在化学结构上有着较大差异,因此发生交叉过敏反应的理論可能性较低,而循证医学的依据亦尚不充分。但值得重视的是,有磺胺类抗菌药过敏史的患者,往往说明患者对药物过敏的易感性较高,同时,考虑到药品说明书具有法律效应,《处方管理办法》规定“医师应当根据医疗上预防、保健需要,按照诊疗规范、药品说明书中的适应证、药理作用、用法、禁忌、不良反应和注意事项等开具处方”。出于安全医疗的考虑,建议对有磺胺类抗菌药过敏史的患者使用其他磺胺类药物时采取以下策略:① 不应使用说明书中明确提到“磺胺过敏史者禁用”的药品。② 对于说明书中未将磺胺过敏史者列为禁忌的药品,根据患者既往对磺胺类抗菌药的反应情况来判断:若患者既往为严重或威胁生命的过敏反应,如速发型超敏反应、Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死和肝毒性等,则不应使用;若患者既往反应为轻到中度,在没有其他更好的替代药品的前提下,可在密切监护下从小剂量开始使用。③ 如果患者存在用药禁忌,但因病情所需却无更好的替代药品治疗(如患者充血性心力衰竭必须使用袪利尿剂)时,可以尝试脱敏治疗。目前已有磺胺甲噁唑/甲氧苄啶(复方新诺明)、呋塞米和柳氮磺吡啶成功脱敏治疗的报道^[29]。但在治疗前需向患者充分说明获益与风险,在患者知情同意和密切监护下开始脱敏治疗。

表 4 磺胺类药物交叉过敏的小样本研究

研究类型	入选患者	药物治疗	结局	文献
回顾性	135 例既往有磺胺药过敏史(包括磺胺类抗菌药和非抗菌药,如呋塞米、噻嗪类利尿剂、磺酰胺类药物)	分别接受塞来昔布($n = 73$)、安慰剂($n = 32$)或活性对照药($n = 30$)治疗	3 组间过敏反应的发生率分别为 11% vs 18.8% vs 3.3%,无统计学差异	[2]
	82 例患者,其中 34 例既往使用过磺胺类抗菌药,7 例有磺胺类抗菌药过敏反应史	使用磺酰胺类药物	有 2 例出现轻度皮疹,其中 1 例有磺胺药过敏史	[21]
	34 例既往有“磺胺药过敏史”的患者	13 例接受乙酰唑胺单药,7 例接受呋塞米单药,14 例同时接受这两种药物	在接受乙酰唑胺的治疗 27 例患者中,有 2 例出现皮疹,接受呋塞米治疗的 21 例患者无不良反应	[22]
前瞻性	28 例有磺胺类抗菌药过敏史的患者	口服塞来昔布	均耐受良好	[23]
	94 例有磺胺药过敏史的患者	其中 49 例使用磺胺类非抗菌药	未发现或无不良反应	[24]
	5 例通过口服激发试验确诊对磺胺甲噁唑过敏的患者	口服塞来昔布	无交叉过敏反应	[25]

参考文献:

- [1] Johnson KK, Green DL, Rife JP, Limon L. Sulfonamide cross-reactivity: fact or fiction? [J]. *Ann Pharmacother*, 2005, **39**(2):290-301.
- [2] Patterson R, Bello AE, Lefkowitz J. Immunologic tolerability profile of celecoxib[J]. *Clin Ther*, 1999, **21**(12):2065-2079.
- [3] Knowles S, Shapiro L, Shear NH. Should celecoxib be contraindicated in patients who are allergic to sulfonamides? Revisiting the meaning of 'sulfa' allergy[J]. *Drug Saf*, 2001, **24**(4):239-247.
- [4] Harle DG, Baldo BA, Wells JV. Drugs as allergens: detection and combining site specificities of IgE antibodies to sulfamethoxazole[J]. *Mol Immunol*, 1988, **25**(12):1347-1354.
- [5] Carrington DM, Earl HS, Sullivan TJ. Studies of human IgE to a sulfonamide determinant[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1987, **79**(3):442-447.
- [6] Trepanier LA. Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2004, **27**(3):129-138.
- [7] Nassif A, Bensussan A, Dorothée G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis [J]. *J Invest Dermatol*, 2002, **118**(4):728-733.
- [8] Tzanakis N, Metzidaki G, Thermos K, Spyraiki CH, Bouros D. Anaphylactic shock after a single oral intake of acetazolamide[J]. *Br J Ophthalmol*, 1998, **82**(5):588.
- [9] Fisher AA. Systemic contact dermatitis from Orinase and Diabinese in diabetics with para-amino hypersensitivity[J]. *Cutis*, 1982, **29**(6):551, 556, 565 passim.
- [10] Bukhalo M, Zeitouni NC, Cheney RT. Leukocytoclastic vasculitis induced by use of glyburide: a case of possible cross-reaction of a sulfonamide and a sulfonylurea[J]. *Cutis*, 2003, **71**(3):235-238.
- [11] Hansbrough JR, Wedner HJ, Chaplin DD. Anaphylaxis to intravenous furosemide[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1987, **80**(4):538-541.
- [12] Domínguez-Ortega J, Martínez-Alonso JC, Domínguez-Ortega C, Fuentes MJ, Frades A, Fernández-Colino T. Anaphylaxis to oral furosemide[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2003, **31**(6):345-347.
- [13] Juang P, Page RL 2nd, Zolty R. Probable loop diuretic-induced pancreatitis in a sulfonamide-allergic patient[J]. *Ann Pharmacother*, 2006, **40**(1):128-134.
- [14] Mineo MC, Cheng EY. Severe allergic reaction to hydrochlorothiazide mimicking septic shock[J]. *Pharmacotherapy*, 2009, **29**(3):357-361.
- [15] Ruscini JM, Page RL 2nd, Scott J. Hydrochlorothiazide-induced angioedema in a patient allergic to sulfonamide antibiotics: evidence from a case report and a review of the literature[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2006, **4**(4):325-329.
- [16] Partanen J, Pohjola-Sintonen S, Mäkijärvi M, Härmä M. Toxic epidermal necrolysis due to indapamide [J]. *Arch Dermatol*, 1993, **129**(6):793.
- [17] De Barrio M, Tornero P, Zubeldia JM, Sierra Z, Matheu V, Herrero T. Fixed drug eruption induced by indapamide. Cross-reactivity with sulfonamides[J]. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 1998, **8**(4):253-255.
- [18] Ch'ng A, Lowe M. Celecoxib allergies and cross-reactivity[J]. *Intern Med J*, 2006, **36**(11):754-755.
- [19] Ernst EJ, Egge JA. Celecoxib-induced erythema multiforme with glyburide cross-reactivity[J]. *Pharmacotherapy*, 2002, **22**(5):637-640.
- [20] Kaur C, Sarkar R, Kanwar AJ. Fixed drug eruption to rofecoxib with cross-reactivity to sulfonamides [J]. *Dermatology*, 2001, **203**(4):351.
- [21] Shenfield GM, Jacka J. Adverse drug reactions[J]. *Lancet*, 2001, **357**(9255):561.
- [22] Lee AG, Anderson R, Kardon RH, Wall M. Presumed "sulfa allergy" in patients with intracranial hypertension treated with acetazolamide or furosemide: cross-reactivity, myth or reality? [J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, **138**(1):114-118.
- [23] Shapiro LE, Knowles SR, Weber E, Neuman MG, Shear NH. Safety of celecoxib in individuals allergic to sulfonamide: a pilot study[J]. *Drug Saf*, 2003, **26**(3):187-195.
- [24] Hemstreet BA, Page RL 2nd. Sulfonamide allergies and outcomes related to use of potentially cross-reactive drugs in hospitalized patients[J]. *Pharmacotherapy*, 2006, **26**(4):551-557.
- [25] Figueroa J, Ortega N, Almeida L, Blanco C, Castillo R. Sulfonamide allergy without cross-reactivity to celecoxib[J]. *Allergy*, 2007, **62**(1):93.
- [26] Sullivan TJ. Cross-reactions among furosemide, hydrochlorothiazide, and sulfonamides[J]. *JAMA*, 1991, **265**(1):120-121.
- [27] Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S, et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics [J]. *N Engl J Med*, 2003, **349**(17):1628-1635.
- [28] Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E, et al. Is there cross-reactivity between penicillins and cephalosporins? [J]. *Am J Med*, 2006, **119**(4):e11-e19.
- [29] Tilles SA. Practical issues in the management of hypersensitivity reactions: sulfonamides[J]. *South Med J*, 2001, **94**(8):817-824.

Progress in sulfonamide hypersensitivity and cross-hypersensitivity

XU Hui-min¹, CAI Hong-wen², LI Tian-yuan¹, WEI Er-qing³

(1. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China; 3. Department of Pharmacology, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract: A sulfonamide is any compound with an $-SO_2NH_2$ moiety. The clinical significance of cross-reactivity of medications in a person with a "sulfa" allergy continues to perplex clinicians and complicates decisions regarding patient safety. Patients with hypersensitivity to sulfonamide antibacterials are not rare. The manufacturer's package inserts of different sulfonamides about concerning use in patients with a sulfonamide allergy are not consist-

ent. There are no standard procedures or guidelines for the cautious administration of other sulfonamide-containing medications for patients hypersensitive to sulfonamide antibacterial. In this paper, we reviewed the etiology of sulfonamide antibacterial hypersensitivity. The major differences between sulfonamide antibacterials and other sulfonamide-containing medications (such as furosemide, thiazide diuretics and celecoxib) are that sulfonamide antibacterials contain an aromatic amine group at the N4 position and a heterocyclic ring at N1 position. These differences are considered to be critical in the development of hypersensitivity reactions to sulfonamide antibacterials. Cross-hypersensitivity between sulfonamide antibacterials and other sulfonamide-containing medications would not be expected to occur based on their chemical differences. The clinical data about sulfonamide cross-hypersensitivity were also reviewed. A retrospective cohort study has indicated that patients allergic to sulfonamide antibacterials seem to be more likely to react to sulfonamide non-antibacterials than non-allergic patients. However, this high risk of allergic reactions appears to be due to a predisposition to allergic reactions rather than to cross-hypersensitivity with sulfonamide-base drugs. From the evidence acquired, neither scientific evidence nor clinical research is enough to support the cross-hypersensitivity between sulfonamide antibacterials and other sulfonamide-containing medications. Since a history of allergic reactions to sulfonamide antibacterials may be at increased risk for other medications, whether other sulfonamide-containing medications can be used for patients with sulfonamide antibacterial allergy should depend on the contents of manufactures package inserts of sulfonamides, severity of the initial allergy and the presence of available alternatives.

Key words: sulfonamides; sulfonamide antibacterials; sulfonylarylamines; cross-hypersensitivity; hypersensitivity

Foundation item: The project supported by the Grant of Zhejiang Provincial Bureau of Education (Y200908690)

Corresponding author: WEI Er-qing, E-mail: weieq2006@zju.edu.cn, Tel: (0571) 88208224

(收稿日期: 2012-01-04 接受日期: 2012-04-09)

(本文编辑: 乔虹)

中国毒理学会第六届全国毒理学大会第六次全国会员代表大会 CSOT, 6th National Congress of Toxicology (CSOT-VI)

2013 年 11 月 10 - 13 日 广州

第一轮通知

在中国毒理学会成立 20 周年之际,第六届全国毒理学大会暨第六次全国会员代表大会将于 2013 年 11 月 10 - 13 日在广东省广州市召开。大会由中国毒理学会主办,广东省疾病预防控制中心承办,中山大学公共卫生学院、广东省医学实验动物中心等单位协办,中国毒理学会理事长庄志雄教授担任大会主席。

会议主题征稿内容: 现代毒理科学与社会经济和健康事业发展。

学术活动包括特邀大会主旨报告、大会报告、分会专题报告和墙报交流。大会报告和学术交流内容包括:健康、医药、环境与生态、工业与农业生产过程和产品等各领域中的所有毒理学问题、风险评价与管理等的科学研究进展;毒理学研究新技术、替代实验技术与方法及应用;国际毒理学研究的前沿以及我国的特色领域等。大会还将根据目前我国毒理学界所面临的重大民生和社会安全问题,结合我国毒理学领域的科研和管理的实际,设置不同专题,开展深入的学术研讨。为鼓励年轻科技人员参会并发现毒理学优秀后备科技人才,大会将评选青年(40 岁以下)优秀论文奖,由中国毒理学会颁发大会优秀论文证书并给予一定奖励。

会议期间还将举办相关的新技术、新方法、新理论的继续教育培训班,邀请国内外著名毒理学专家主讲。

论文征集和参会报名

中国毒理学会开通 CSOT-VI 会议网站 (<http://www.chntox.org/chntox04/cn/> “第六届中国毒理学大会”),大会征集和交流的学术论文将涵盖毒理学和相关学科领域的科研和管理等未公开发表研究论文摘要,论文摘要集将在《中国药理学与毒理学杂志》以增刊形式正式出版。论文(摘要)征集和参会报名的详细信息将在学会网站 (www.chntox.org) 公布和第二轮通知发出。

大会联系方式

● 会务组织电话和联系人:(020) 34452745 (因单位整体搬迁,本号码 2013 年 5 月后可能更新); 18922341406 (赵敏), 13631372174 (吕颖坚), E-mail: CSOT6@vip.163.com

● 学术组织联系电话和联系人:(010) 66932387, (010) 68187038 关 华, E-mail: CSOT6@chntox.org

● 赞助与参展联系:沈向学, E-mail: chntox@yahoo.com.cn, Tel: (010) 66932387, (010) 68187038