

1例疑似头孢菌素类与碳青霉烯类交叉过敏致DRESS病例报道^Δ

何璐*, 钱妍[#](重庆医科大学附属第二医院药学部, 重庆 400010)

中图分类号 R979.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)15-1915-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.15.17



摘要 **目的** 探讨头孢菌素类与碳青霉烯类交叉过敏导致伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物反应(DRESS)的发病机制、诊断、治疗等,为临床安全用药提供参考。**方法** 分析临床药师参与我院1例高龄重症肺炎患者因疑似头孢菌素类与碳青霉烯类交叉过敏所致DRESS的诊疗过程,并文献汇总DRESS的发病机制、诊断、治疗以及头孢菌素类与碳青霉烯类交叉过敏的有关研究。结合本例患者临床表现、治疗经过,讨论头孢菌素类与碳青霉烯类交叉过敏的可能机制及DRESS的治疗策略。**结果** 本例患者RegiSCAR评分6分,为DRESS确诊病例,且可能存在 β -内酰胺环特异性的人类白细胞抗原等位基因或T细胞受体,从而导致疑似头孢菌素类与碳青霉烯类交叉过敏反应。临床药师建议停用头孢菌素类与碳青霉烯类药物,使用甲泼尼龙联合免疫球蛋白进行治疗。临床医生采纳临床药师建议,患者后续未再发热且皮疹逐日消退。**结论** 头孢菌素类与碳青霉烯类存在交叉过敏导致DRESS的可能。对出现DRESS的患者建议及时排查可疑药物并停药;糖皮质激素联合免疫球蛋白是可行的治疗方案,有条件的医疗机构应进行疱疹病毒筛查和治疗。

关键词 伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物反应;药物超敏反应综合征;嗜酸性粒细胞增多; β -内酰胺类;过敏反应

DRESS caused by suspected cross-allergy between cephalosporins and carbapenems: a case report

HE Lu, QIAN Yan (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the pathogenesis, diagnosis and treatment of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) caused by cross-allergy between cephalosporins and carbapenems, and provide reference for safe clinical medication. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the diagnosis and treatment process of a patient with severe pneumonia whose DRESS caused by suspected cross-allergy between cephalosporins and carbapenems in our hospital. At the same time, relevant studies on the pathogenesis, diagnosis, treatment, and cross-allergy between cephalosporins and carbapenems were retrieved for analysis. Based on the clinical manifestations and treatment process of this patient, the possible mechanisms of cross-allergy between cephalosporins and carbapenems and the treatment strategies for DRESS were discussed. **RESULTS** The RegiSCAR score of this patient was 6 points, confirming the diagnosis of DRESS. There may be β -lactam ring-specific human leucocyte antigen alleles or T-cell receptors, which led to suspected cross-allergic reactions between cephalosporins and carbapenems. The clinical pharmacists suggested discontinuing cephalosporins and carbapenems and using methylprednisolone combined with immunoglobulin for treatment. The physician adopted the pharmacist's suggestion, and the patient did not have fever again and the rash gradually subsided. **CONCLUSIONS** There is a possibility of cross-allergy between cephalosporins and carbapenems causing DRESS. For patients with DRESS, it is recommended to promptly investigate the suspected drugs and discontinue them. The combination of glucocorticoids and immunoglobulin is a feasible treatment option. Medical institutions with conditions should conduct herpesvirus screening and treatment.

KEYWORDS drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms; drug hypersensitivity syndrome; eosinophilia; β -lactams; allergic reaction

伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物反应(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS),又称药物超敏反应综合征(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS),是一种少见而严重的药物

不良反应,以发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多以及潜在的脏器功能损害为主要表现。DRESS的发病率为0.01%~0.1%,成人较儿童更多见,死亡率约10%,主要死亡原因为嗜酸性粒细胞浸润所致肝损伤^[1-2]。研究显示,DRESS与特定药物诱发的免疫应答反应密切相关,其中 β -内酰胺类抗菌药物中最常见的诱发药物为阿莫西林克拉维酸钾或哌拉西林他唑巴坦^[3]。本研究团队临床药师参与了1例疑似头孢菌素类与碳青霉烯类交叉过敏致DRESS的高龄重症肺炎患者的救治。本文对该病

Δ基金项目 国家临床重点专科项目(No.渝卫办发[2023]48号);重庆市临床药学重点专科建设项目(No.渝卫办发[2023]2号)

* **第一作者** 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: 317248849@qq.com

通信作者 主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学。E-mail: 552590989@qq.com

例进行报道,并对DRESS的发病机制、诊断、治疗及致敏药物交叉过敏原因进行文献复习,以期为后续临床安全用药提供参考。

1 病例资料

1.1 基本信息

患者,男,89岁,2020年8月18日因反复发热29 d入我院重症监护病房(intensive care unit,ICU)。患者入院前于外院治疗29 d,诊断为肺部感染;入院前反复发热,以夜间发热为主要特征,最高体温39.1℃,伴咳嗽、咳痰。院外予以左氧氟沙星抗感染治疗后,血培养提示头状葡萄球菌(耐甲氧西林试验阳性),抗菌药物调整为比阿培南联合万古霉素抗感染。7月23日,患者体温升高至39.1℃,血压下降至78/58 mmHg(1 mmHg=0.133 3 kPa),予以多巴胺升压治疗后好转,但仍反复发热且伴发皮疹(具体时间及情况不详);患者表达功能障碍无法判断是否存在皮肤瘙痒症状。8月12日,复查胸部CT仍提示双肺慢性支气管炎伴感染,停用比阿培南及万古霉素,后续抗菌方案不详。后患者仍反复发热,为求进一步治疗,转入我院ICU。

患者既往有高血压病史30年,糖尿病病史20年,青光眼手术史,现左眼失明。临床诊断为冠心病、阵发性房颤。患者入院后停用院外药物;既往有青霉素过敏史:家属诉30~40年前患者于外院行青霉素皮试时,出现头晕症状,不伴皮疹,未行特殊处理自行缓解,后未再使用过青霉素类药物;无其他食物及药物过敏史。

1.2 入院检查

入院查体:患者体温37.7℃,心率85次/min,呼吸15次/min,血压131/69 mmHg;神志模糊,呼吸平稳,对答不切题,查体合作;胸廓外形正常,双肺叩诊呈清音,呼吸音粗,双下肺呼吸音低,未闻及干湿啰音,心界叩诊无扩大,心律齐,无杂音;皮疹已消退,但右侧脚踝皮肤稍红,皮温较左侧稍高。血常规检查示:白细胞计数(white blood cell,WBC) $5.00\times 10^9\text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分比(neutrophil percentage,NEUT%)81.8%,嗜酸性粒细胞计数(eosinophil count,EOC) $0.16\times 10^9\text{ L}^{-1}$,嗜酸性粒细胞百分比(eosinophil percentage,EO%)3.2%,C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)63.16 mg/L,白蛋白25.7 g/L,内生肌酐清除率103.7 mL/min。CT检查报告示:双肺散在炎症,胸腔大量积液,心包少量积液。心电图未见明显异常。入院诊断:肺部感染、代谢性脑病、冠心病、阵发性房颤、高血压3级、2型糖尿病、脑梗死后遗症。

1.3 诊疗经过

8月18日患者最高体温38.1℃,给予物理降温、头孢他啶(2 g,ivgtt,q12 h)抗感染治疗。8月19日,患者大腿双侧及躯干出现散在淡红斑样皮疹,体温37.7℃,血压下降,心率110次/min,血氧饱和度98%,静脉给予林格氏液、人血白蛋白后患者血压为100/56 mmHg。皮肤

科会诊考虑为药物性皮炎,停用头孢他啶,换为头孢哌酮/舒巴坦(3 g,ivgtt,q8 h),另给予氯雷他定10 mg、依匹斯汀20 mg口服,卤米松外用对症处理。8月21日,患者皮疹无明显好转,并再次出现发热,最高体温38.5℃;当天血常规检查示:WBC $8.10\times 10^9\text{ L}^{-1}$,NEUT% 72.9%,EOC $0.66\times 10^9\text{ L}^{-1}$,EO% 8.1%,CRP 66.29 mg/L,降钙素原(procalcitonin,PCT)0.86 ng/mL;给予物理降温。8月23日患者体温37.0℃,全身皮疹较前增多,躯干、双下肢显著,面部潮红,颜面部水肿;血常规检查示:WBC $10.35\times 10^9\text{ L}^{-1}$,NEUT% 51.2%,EOC $1.89\times 10^9\text{ L}^{-1}$,EO% 18.3%(较前明显升高);考虑药物性皮炎症状加重,给予甲泼尼龙(40 mg,ivgtt,qd)抗炎抗过敏治疗,头孢哌酮/舒巴坦调整为比阿培南(0.3 g,ivgtt,q8 h),当夜患者未再出现发热。8月25日,患者体温正常,但双小腿、双上肢可见弥散性红色丘疹及瘀点、瘀斑,较前加重,遂将甲泼尼龙加量至60 mg,qd。8月28日,患者双上肢及双下肢出血斑颜色较用药前变浅,皮疹范围较前缩小,未再出现发热,同时考虑肺部感染症状好转,停用比阿培南。8月30日,患者双上肢及左下肢皮疹较前好转,调整甲泼尼龙为40 mg,qd。9月3日,患者全身皮疹颜色较前明显变浅,范围较前缩小,停用甲泼尼龙。

9月9日,患者再次出现发热,夜间最高体温37.7℃;血常规检查示:WBC $8.72\times 10^9\text{ L}^{-1}$,NEUT% 74.8%,EOC $0.48\times 10^9\text{ L}^{-1}$,EO% 5.5%,CRP 48.66 mg/L,PCT 0.14 ng/mL;考虑为肺部感染复发,启用比阿培南(0.3 g,ivgtt,q8 h)抗感染治疗。9月10日早晨,患者臀部再次出现红斑样皮疹,考虑为比阿培南造成的不良反应,将比阿培南调整为亚胺培南/西司他丁(500 mg,ivgtt,q8 h),同时予以复方甘草酸苷注射液60 mL静脉滴注,氯雷他定10 mg口服,依匹斯汀胶囊20 mg口服,卤米松乳膏外涂对症处理;患者夜间最高体温38.4℃。9月11日,患者皮疹无明显好转,突发肝功能异常,丙氨酸转氨酶54 U/L,碱性磷酸酶218 U/L;给予多烯磷脂酰胆碱(465 mg,ivgtt,qd)3 d后,复查以上指标正常,遂停用多烯磷脂酰胆碱。9月14日,患者最高体温37.7℃,臀部及双上臂内侧皮疹范围扩大;血常规提示:WBC $5.43\times 10^9\text{ L}^{-1}$,NEUT% 62.1%,EOC $0.83\times 10^9\text{ L}^{-1}$,EO% 15.3%,CRP 61.52 mg/L,PCT 0.11 ng/mL。9月15日,患者最高体温38.1℃,躯干、四肢皮疹范围较昨日明显扩散,请临床药师会诊。临床药师对患者用药史进行梳理排查,发现患者皮疹与 β -内酰胺类药物使用密切相关,患者发热症状可能为药物不良反应所致。管床医生遵临床药师会诊建议,停用亚胺培南/西司他丁,加用甲泼尼龙(60 mg,ivgtt,qd)联合静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin,IVIg)[0.4 g/(kg·d),ivgtt]抗过敏治疗。9月16日,患者体温下降,最高体温37.1℃。9月18日,患者红斑颜色稍变淡、范围稍缩小,停用IVIg,继续用甲泼尼龙(60 mg,ivgtt,qd)抗过敏治疗。9月21日,患者皮

疹较前明显消退且未见新发皮疹,甲泼尼龙减量至40 mg,qd。后续患者皮疹逐渐好转,9月24日临床将甲泼尼龙调整为泼尼松片30 mg,qd;9月28日停用复方甘草酸苷注射液;10月3日患者全身红斑丘疹基本变暗,遗留部分色素沉着、脱屑,停用泼尼松片。患者皮疹逐日消退且未再新发皮疹及高热,感染指标无明显异常,肺部感染症状转归,转出ICU。患者在ICU住院期间,多次床旁胸片复查提示胸腔积液或肺炎可能,多次心电图复查提示心律异常。患者用药及检查指标变化情况见图1、图2。

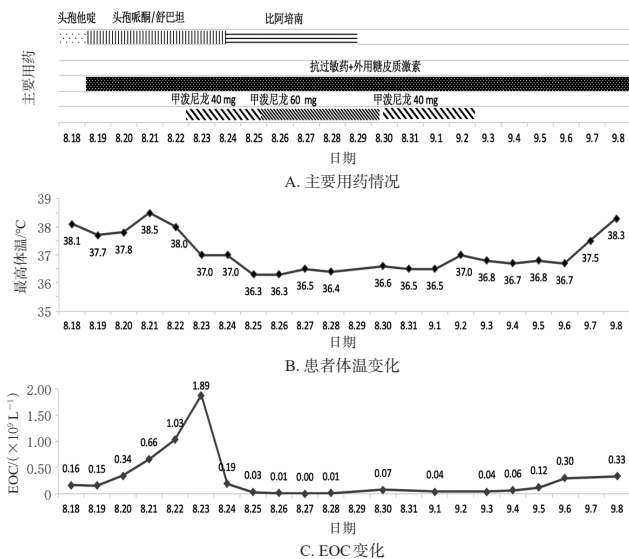


图1 第一次致敏/治疗期间用药及检查指标变化图

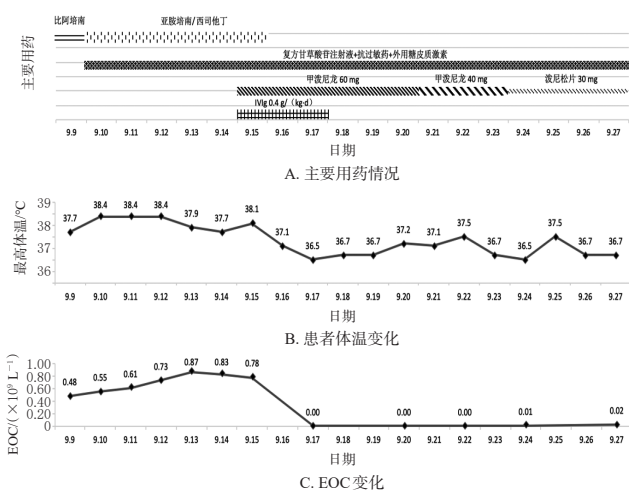


图2 第二次致敏/治疗期间用药及检查指标变化图

2 分析与讨论

2.1 DRESS的发病机制

DRESS属于Ⅳb型过敏反应,具有迟发性,但患者若再次暴露于同一种药物24 h内即可能出现症状^[3]。DRESS为T细胞介导的反应,基本过程为特异性抗原与T细胞受体(T cell receptor, TCR)结合,通过激活CD4⁺T细胞,生成多种T细胞亚型,其中辅助型T细胞2(T helper cell 2, Th2)分泌的白细胞介素5(interleukin-5, IL-

5)可促进B细胞产生IgE和IgG、巨噬细胞失活、肥大细胞和嗜酸性粒细胞发生脱颗粒反应等,引起嗜酸性粒细胞性炎症进而诱发DRESS^[4]。药物也可直接非共价地与人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)结合,或者通过与TCR/HLAs结合改变其构象,以激活T细胞免疫^[4]。DRESS的诱发主要有以下3种可能^[5]:(1)HLA等位基因决定的HLA蛋白可通过参与抗原呈递和免疫突触的形成参与抗原识别。药物及其代谢产物可以特异性地与HLA蛋白或TCR结合进而引发上述T细胞免疫。目前研究显示,不同HLA等位基因与阿巴卡韦、卡马西平、万古霉素、抗惊厥药、别嘌醇、奈韦拉平、氨苯砜等药物发生DRESS的易感性之间存在强烈的遗传相关性^[4,6]。(2)特定遗传缺陷或其他因素导致细胞色素P450酶对特定药物的代谢能力降低或丧失,使得药物的有毒代谢产物聚集,激发机体免疫反应^[7]。(3)DRESS治疗过程中使用糖皮质激素等免疫抑制剂,可使疱疹病毒[以人类疱疹病毒6型(human herpes virus 6, HHV-6)为主]再激活,而HHV-6可与CD4⁺T细胞上的HHV-6细胞受体CD134结合,从而激活疱疹病毒的特异性细胞及体液免疫应答反应,同时致敏药物与病毒刺激T细胞之间发生显著交叉反应,使得停药后免疫反应不能终止^[8-9]。

2.2 DRESS的诊断

DRESS在临床上呈现多样化表现,目前有3种诊断标准:Bocquet标准^[1]、J-SCAR标准^[10]和RegiSCAR标准^[4,11],其中最常用的诊断标准为RegiSCAR标准。RegiSCAR评分<2分为排除可能,2~3分为“可能”病例,4~5分为“很可能”病例,>5分为“确定”病例^[4]。评分标准^[4]详见表1。

在本例案例中,由于检查手段缺乏,未能对该患者HHV-6及非典型淋巴细胞进行检测,因而无法推测该患者的病理机制。但根据RegiSCAR标准,通过以下发病特征可确诊该患者为DRESS:患者进入我院ICU给予物理降温处理后最高体温 $\geq 38.5^{\circ}C$,且反复高热(0分);患者于我院就诊期间EOC持续升高,入院第5天EOC $\geq 0.7 \times 10^9 L^{-1}$,最高达 $1.89 \times 10^9 L^{-1}$ (2分);患者皮疹面积较大,多发于四肢及躯干,累积超过体表面积50%(1分),伴银屑病样脱屑,颜面部水肿(1分);停用疑似药物后皮疹仍不能快速消退,持续使用糖皮质激素约7 d后皮疹才完全消退;患者入院时胸部CT提示肺部感染,但后续考虑患者无法脱机,仅多次行床旁胸片复查,患者胸腔积液较多,无法明确间质性病变情况,超声心动图和心电图异常考虑与患者既往病史相关,其他脏器功能指标未达到评分标准,但DRESS复发时突发肝功能异常,且病程中2次出现需抢救的低血压,可能与DRESS对器官损害相关;皮肤症状缓解 $\geq 15 d$ (1分);在院期间筛查乙型肝炎、丙型肝炎、支原体、衣原体、血培养均为阴性(1分)。综合以上特征RegiSCAR评分为6分,考虑为“确定”病例。

表1 RegiSCAR 诊断 DRESS 的评分标准

评分标准	是/分	否/分	未知/分
发热≥38.5℃	0	-1	-1
淋巴肿大(≥2个部位, >1 cm)	1	0	0
嗜酸性粒细胞增多			
EOC(0.70~1.49)×10 ⁹ L ⁻¹ 或EO% 10.0%~19.9%且WBC<4.00×10 ⁹ L ⁻¹	1	0	0
EOC≥1.50×10 ⁹ L ⁻¹ 或EO%≥20.0%且WBC<4.00×10 ⁹ L ⁻¹	2	0	0
非典型淋巴细胞	1	0	0
皮肤受累			
皮疹范围>50%体表面积	1	0	0
皮疹表现提示DRESS ^a	1	-1	0
活检提示DRESS	0	-1	0
器官受累 ^b			
1个器官	1	0	0
≥2个器官	2	0	0
皮肤症状缓解≥15 d	0	-1	-1
其他潜在因素评估 ^c	1	0	0

a: ≥2个特征——紫癜性皮疹(除腿部外)、浸润、颜面部水肿、银屑病样脱屑。b: 肝脏——2次检测丙氨酸转氨酶>2倍正常值或直接胆红素>2倍正常值,或者1次检测天冬氨酸转氨酶、总胆红素、碱性磷酸酶均大于2倍正常值;肾脏——2次检测肌酐>1.5倍基线或蛋白尿>1 g/d,血尿、肌酐清除率或肾小球滤过率降低;肺——间质性肺病影像学证据(CT、胸片)、支气管肺泡灌洗液或活检标本异常、异常血气分析;肌肉/心脏——血清肌酸磷酸激酶>2倍正常值、肌酸磷酸激酶同工酶升高(骨骼肌、心肌)、肌钙蛋白T升高(>0.01 μg/L),或影像学检查(包括X线胸片、超声心动图、心电图、肌电图、CT或核磁共振成像)异常;胰腺——淀粉酶/脂肪酶>2倍正常值;其他器官。c: ≥3项阴性——抗核抗体、血培养、甲型肝炎/乙型肝炎/丙型肝炎血清学检测、衣原体/支原体。

DRESS 通常具有迟发性,常见的潜伏期为2~4周,但有研究报道,碳青霉烯类所致 DRESS 的平均潜伏期仅为4 d^[3]。本例患者 DRESS 的迟发性不明显,分析原因可能为患者院外曾有比阿培南导致皮疹、高热不退的病史,在我院治疗期间使用抗菌药物时均在β-内酰胺类药物中选择,导致患者持续使用致敏药物。

同时,本例患者入院CT虽提示存在肺部感染,但在我院就诊过程中,患者WBC、NEUT%、CRP始终表现为轻度异常,PCT入院初期稍高(<1 ng/mL),此后持续低于0.5 ng/mL,提示患者肺部感染并不严重。但患者却反复发热,临床药师分析患者在入院初期的发热症状可能为肺部感染与DRESS相重叠,但后续发热症状持续,特别是9月9日再发高热可能与DRESS首次发病时糖皮质激素疗程不足导致DRESS复发更为相关。

2.3 致敏药物分析

患者的致敏药物头孢菌素类(头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦)和碳青霉烯类(亚胺培南/西司他汀、比阿培南)均属β-内酰胺类抗菌药物。头孢菌素结构与青霉素相似,但其β-内酰胺环是与六元二氢噻嗪环而非五元噻唑烷环稠合。头孢菌素在肝脏代谢,其β-内酰胺环开环后最终形成的以C—7位侧链为主的衍生物是其发生过敏反应的主要原因。若青霉素C—6位与头孢菌素C—7位有相同或类似的R侧链,则存在交叉过敏可能。碳青

霉烯类骨架结构介于青霉素与头孢菌素之间,区别在于青霉烷环的硫原子被碳原子代替,并在五元环的2,3位原子间有一双键,由青霉素的五元环和头孢菌素的共轭双键融合,使得β-内酰胺环更稳定,同时活化后的β-内酰胺环表现出较强的抗菌活性^[12-13]。

头孢菌素类和碳青霉烯类的药品说明书均警告与其他β-内酰胺类药物可能存在交叉过敏反应,由于β-内酰胺类药物结构相似,对具有青霉素过敏史的患者,使用其他β-内酰胺类药物是否具有更高的过敏风险也一直存在争议。但最近的研究认为,β-内酰胺类药物大多数的过敏反应抗原是β-内酰胺环裂解产物,由于碳青霉烯类的β-内酰胺环在正常代谢过程中不会裂解,所以碳青霉烯类通常与青霉素类或头孢菌素类不存在交叉过敏反应^[14-15]。有研究显示,头孢菌素类和碳青霉烯类与青霉素的交叉过敏率分别为<5%和<1%^[16-17]。所以,目前使用头孢菌素类和碳青霉烯类并不是青霉素过敏患者的禁忌,碳青霉烯类甚至可作为青霉素过敏的替代治疗方案。

本案例中,患者在治疗过程中先后使用了头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、比阿培南和亚胺培南/西司他汀,在用药后皮疹均加重。从DRESS发病机制分析,推测可能存在与β-内酰胺母环特异性结合的HLA或TCR结合位点。该患者可能存在β-内酰胺环特异性的HLA等位基因或T细胞受体,使用具有β-内酰胺环的药物后均可诱发或加重DRESS。但目前头孢菌素类和碳青霉烯类诱发DRESS的相关报道较少,且尚未有研究报道与β-内酰胺环相关的HLA等位基因,同时不能排除患者处于过敏状态下,使用β-内酰胺类药物更易激发过敏或加重原有过敏反应,最终导致DRESS的可能。上述推论还有待后续进一步机制研究加以证实。

另外,HHV-6不仅可能激活T细胞免疫导致DRESS复发,而且可能与DRESS的严重并发症(如肝炎)有关^[4]。患者治疗过程中DRESS复发时伴随肝功能损伤,作者推测可能也与第一次发病使用糖皮质激素后导致疱疹病毒感染有关,但缺乏实验室证据。通过本案例作者认为,对于具有青霉素过敏史的患者在使用其他β-内酰胺类药物出现DRESS时,应谨慎选择其他β-内酰胺类药物,同时可通过病原微生物宏基因组测序等手段监测是否存在疱疹病毒复发并及时予以干预。以上结论还有待大规模的临床研究加以验证。

2.4 DRESS 的治疗

DRESS 在治疗上首先应立即停用疑似致敏药物^[4,6]。治疗方案的选择目前大多源于病例对照或专家经验,缺乏高等级的临床证据。《药物超敏反应综合征诊治专家共识》(2018年版)推荐使用的药物包括糖皮质激素、IVIg、免疫抑制剂和抗病毒药^[6]。

2.4.1 糖皮质激素

有研究显示,对于轻症 DRESS 患者无需使用全身类固醇,仅进行物理降温及外用糖皮质激素等支持治疗,预后良好;对于重症患者(转氨酶超过5倍正常值,或合并肾损伤、肺炎和心肌损伤),静脉糖皮质激素给药是目前公认的首选治疗方案^[4,18]。调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)是负责调节机体免疫反应的T淋巴细胞,具有抑制细胞免疫及体液免疫的功能,可避免过度免疫反应损伤机体。DRESS 急性期可刺激 Treg 扩增,从而抵消药物特异性和疱疹病毒再激活诱导的T细胞免疫反应。然而,在 DRESS 症状缓解期,Treg 功能会逐渐衰退,从而可能导致各种迟发的自身免疫性疾病。急性期全身糖皮质激素给药不仅可以缓解组织损伤,还可恢复受损的 Treg 活性^[18]。糖皮质激素的起始剂量为1~2 mg/(kg·d)的泼尼松龙或等效剂量,随后逐渐减量^[19]。需要注意的是,即使 DRESS 临床症状消失,糖皮质激素仍需在6~8周内逐渐减量,以防止 DRESS 复发和免疫重建炎症综合征^[20]。

但也有研究显示,糖皮质激素的使用可能与 DIHS/DRESS 复发的风险增加、病毒激活、其他感染并发症和自身免疫后遗症有关^[21-22],同时,全身性皮质类固醇用药并不能改善合并肝功能障碍的 DIHS/DRESS 预后^[23]。所以,已有研究在探索通过联用 IVIg、环孢菌素、IL-5 抑制剂、抗病毒、Janus 激酶抑制剂等药物来减少全身糖皮质激素的用量,具体见后文。

2.4.2 其他治疗药物

当糖皮质激素治疗效果不佳时,联合使用糖皮质激素和 IVIg 可使患者获益。IVIg 可直接抑制T细胞、加速抗体代谢、中和补体、干扰抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用、恢复 Th1/Th2 细胞平衡、抑制细胞黏附、调节细胞增殖和凋亡以及增强糖皮质激素受体敏感性,因此,IVIg 与糖皮质激素在免疫抑制上具有协同作用^[24],但不可单独使用^[25]。一项回顾性病例对照研究比较了5例接受静脉或口服环孢菌素 A[3~5 mg/(kg·d),7 d后逐渐减量至1.5~2.5 mg/(kg·d)]治疗的患者与21例接受静脉甲泼尼龙(1~2 mg/kg,每日1次,逐渐减量)治疗的患者。结果显示,环孢菌素 A 组较甲泼尼龙组治疗起效快、疗程短,缩短了住院时间,且发热、白细胞、嗜酸性粒细胞和肝细胞标志物的转归速度更快;环孢菌素 A 组未观察到复发,而甲泼尼龙组存在复发病例^[26]。但该试验样本量较小,环孢菌素 A 组可能排除了肾功能不全和其他高危用药风险的患者,从而结论可能存在选择偏倚。另一项回顾性研究显示,在14例接受 IL-5 抑制剂联合糖皮质激素治疗的患者中,有13例患者的临床症状迅速改善,同时 EOC 减少,也降低了全身糖皮质激素的用量^[27],对于严重或难治性 DIHS/DRESS 病例,或许可考虑该治疗方案。在 DRESS 的治疗中,目前推荐使用的抗病毒药物包括更昔洛韦(静脉注射)和缙更昔洛韦(口服)^[4,6]。

一项个案研究对1例难治性 DRESS 患者的受累皮肤和血液样本进行了单细胞 RNA 测序,发现 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞中 Janus 激酶/信号转导和激活转录因子信号通路激活,同时 CD4⁺ T 细胞中有大量 HHV-6B 核酸富集,使用托法替尼联合缙更昔洛韦有效控制了患者病情,并在体外试验中抑制了药物诱导的 CD4⁺ T 细胞增殖^[28]。所以,对于 HHV-6 阳性患者,或许应该进行抗病毒治疗。

本例患者在我院治疗期间,因高龄和卧床状态,临床医生面对发热时首先考虑为感染症状,从而始终选择安全性相对较高的β-内酰胺类药物进行治疗,导致患者未能及时脱离致敏药物。患者第一次出现皮疹时使用糖皮质激素(40 mg, qd)治疗后发热逆转,但皮疹仍持续加重,考虑与所调整的药物仍为致敏药物有关。9月9日患者再发高热、皮疹伴肝功能异常,考虑与患者第一次皮疹好转后立即停用激素而非逐渐减量,且疗程(10 d)过短导致 DRESS 复发有关,同时不排除使用糖皮质激素后导致了疱疹病毒复发,但缺乏实验室证据。第二次出现皮疹时,临床直接选择糖皮质激素联合 IVIg 治疗,皮疹与高热症状得到缓解。IVIg 用药3 d后停药,此后持续单用糖皮质激素并逐渐减量,糖皮质激素使用24 d后患者出院,其间患者 DRESS 症状未再复发,但糖皮质激素使用疗程(应为6~8周)仍不足,不排除后续 DRESS 复发的可能。另外,对 DRESS 复发的患者,应积极排查 HHV-6 感染,若存在感染应及时加用更昔洛韦。

回顾本例患者病史,其在使用头孢菌素类和碳青霉烯类药物过程中皮疹面积持续扩大、高热不退、EOC 持续上升,与上述药物使用存在合理的时间相关性。通过临床药师参与诊疗,停用可疑相关药物,并静脉给予糖皮质激素联合 IVIg 治疗及其他对症处理后,患者病情最终得以好转。

综上所述,头孢菌素类与碳青霉烯类存在交叉过敏导致 DRESS 的可能,对出现 DRESS 的患者建议及时排查可疑药物并停药;糖皮质激素联合免疫球蛋白是可行的治疗方案,有条件的医疗机构应进行疱疹病毒筛查和治疗。

参考文献

- [1] BOCQUET H, BAGOT M, ROUJEAU J C. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS) [J]. *Semin Cutan Med Surg*, 1996, 15 (4): 250-257.
- [2] SHARIFZADEH S, MOHAMMADPOUR A H, TAVANAEE A, et al. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77 (3): 275-289.
- [3] SHIOHARA T, KANO Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogene-

- sis and management[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(2):139-147.
- [4] WEI B M, FOX L P, KAFFENBERGER B H, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Part I. Epidemiology, pathogenesis, clinicopathological features, and prognosis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2024, 90(5):885-908.
- [5] SHIOHARA T, KANO Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2007, 33(1/2):124-133.
- [6] 中国医师协会皮肤科医师分会变态反应性疾病专业委员会. 药物超敏反应综合征诊治专家共识[J]. *中华皮肤科杂志*, 2018, 51(11):787-790.
- [7] MCCORMACK M, ALFIREVIC A, BOURGEOIS S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(12):1134-1143.
- [8] MIYAGAWA F, NAKAMURA Y, MIYASHITA K, et al. Preferential expression of CD134, an HHV-6 cellular receptor, on CD4T cells in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)[J]. *J Dermatol Sci*, 2016, 83(2):151-154.
- [9] MIYAGAWA F, NAKAMURA-NISHIMURA Y, KANATANI Y, et al. Correlation between expression of CD134, a human herpesvirus 6 cellular receptor, on CD4⁺ T cells and Th2-type immune responses in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms[J]. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100(6):adv00102.
- [10] SHIOHARA T, IJIMA M, IKEZAWA Z, et al. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations[J]. *Br J Dermatol*, 2007, 156(5):1083-1084.
- [11] PEYRIÈRE H, DEREURE O, BRETON H, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?[J]. *Br J Dermatol*, 2006, 155(2):422-428.
- [12] PEREZ-INESTROSA E, SUAUI R, MONTAÑEZ M I, et al. Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005, 5(4):323-330.
- [13] ROMANO A, GAETA F, VALLUZZI R L, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(3):685-691.
- [14] ZAGURSKY R J, PICHICHERO M E. Cross-reactivity in β -lactam allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(1):72-81.
- [15] LEE Y M, BRADLEY N. Overview and insights into carbapenem allergy[J]. *Pharmacy (Basel)*, 2019, 7(3):110.
- [16] TERICO A T, GALLAGHER J C. Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity[J]. *J Pharm Pract*, 2014, 27(6):530-544.
- [17] SODHI M, AXTELL S S, CALLAHAN J, et al. Is it safe to use carbapenems in patients with a history of allergy to penicillin? [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54(6):1155-1157.
- [18] USHIGOME Y, KANO Y, ISHIDA T, et al. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68(5):721-728.
- [19] HUSAIN Z, REDDY B Y, SCHWARTZ R A. DRESS syndrome: part II. management and therapeutics[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68(5):709.
- [20] BRIN C, BERNIGAUD C, HUA C, et al. Impact of systemic to topical steroids switch on the outcome of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a monocenter retrospective study of 20 cases [J]. *Ann Dermatol Venereol*, 2021, 148(3):168-171.
- [21] TOHYAMA M, HASHIMOTO K, ODA F, et al. Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms[J]. *J Dermatol*, 2020, 47(5):476-482.
- [22] FUNCK-BRENTANO E, DUONG T A, BOUVRESSE S, et al. Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72(2):246-252.
- [23] ICHAI P, LAURENT-BELLUE A, SALIBA F, et al. Acute liver failure/injury related to drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: outcomes and prognostic factors[J]. *Transplantation*, 2017, 101(8):1830-1837.
- [24] SIM D W, YU J, KOH Y I. Efficacy of add-on therapy with intravenous immunoglobulin in steroid hyporesponsive DRESS syndrome[J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(3):782-788.
- [25] JOLY P, JANELA B, TETART F, et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS[J]. *Arch Dermatol*, 2012, 148(4):543-544.
- [26] NGUYEN E, YANES D, IMADOJEMU S, et al. Evaluation of cyclosporine for the treatment of DRESS syndrome [J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(6):704-706.
- [27] GSCHWEND A, HELBLING A, FELDMEYER L, et al. Treatment with IL5-/IL-5 receptor antagonists in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)[J]. *Allergo J Int*, 2022, 23:1-8.
- [28] KIM D, KOBAYASHI T, VOISIN B, et al. Targeted therapy guided by single-cell transcriptomic analysis in drug-induced hypersensitivity syndrome: a case report[J]. *Nat Med*, 2020, 26(2):236-243.

(收稿日期:2025-03-09 修回日期:2025-07-22)

(编辑:舒安琴)