

耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)耐药机制复杂^[18],早期干预危险因素及合理使用抗菌药物将有助于减少MDRAB的发生率^[19]。

“四网一会”联动实现了四家网络与一家学会在抗菌药物管理相关的监测数据上实现分享和互通,打破了数据“壁垒”,以协作的方式共同面对和应对细菌耐药、抗菌药物临床应用管理及医院感染控制等这些艰巨的难题。这一联动效果在某院实现了积极作用,推动了该院的抗菌药物科学化管理水平的提高和细菌耐药率的下降,未来将有助于引领抗菌药合理应用和科学管理再上新台阶。

参考文献

- [1] 方会慧,许元宝,张菁,等.抗菌药物联合用药体外研究方法的现状及进展[J].中国感染与化疗杂志,2023,23(1):101-106.
- [2] 国家卫生健康委.国家卫生健康委关于进一步加强抗菌药物管理遏制耐药工作的通知:国卫医函〔2021〕73号[EB/OL].(2021-04-02)[2023-01-01].<http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202104/7c59c2c5a80f4b468e646c003e14a150.shtml>.
- [3] 国家卫生健康委,教育部,科技部,等遏制微生物耐药国家行动计划(2022-2025年)[J].中国感染控制杂志,2022,21(12):1264-1266.
- [4] 国家卫生健康委.关于持续做好抗菌药物临床应用管理有关工作的通知:国卫办医发〔2018〕9号[EB/OL].(2018-05-09)[2023-01-01].<http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201805/c79c998bdf4744858051cdfd1e6818.shtml>.
- [5] 干铁儿,占伟江,蒋旭宏,等.信息化临床决策支持系统对住院患者抗菌药物合理使用的影响[J].中华医院感染学杂志,2019,29(13):2041-2047.
- [6] 陆叶青,丁瑞芳,姜春平,等.围术期手术预防性抗菌药物使用专项质控模块设计与运用[J].中国卫生质量管理,2021,28(10):28-30.
- [7] 王明贵.广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制:中国专家共识[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(1):82-93.
- [8] 中华预防医学会医院感染控制分会,中华医学会感染病学分会,中国医院协会医院感染管理专业委员会,等.中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引[J].中华医院感染学杂志,2019,29(13):2075-2080.
- [9] 杨启文,吴安华,胡必杰,等.临床重要耐药菌感染传播防控策略专家共识[J].中国感染控制杂志,2021,20(1):1-14.
- [10] 郭玲玲,陈韵,吴晓英.应用综合干预措施提高临床微生物标本送检质量[J].中国感染控制杂志,2022,21(1):80-85.
- [11] 孙红娟,吕庆排,黄敏,等.某院2010—2019年常见肠杆菌目细菌临床分布及耐药性变迁[J].中国感染控制杂志,2021,20(6):524-531.
- [12] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会.抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(6):409-446.
- [13] 肖永红.感染控制与抗菌药物管理齐头并进 有效遏制细菌耐药[J].中国感染控制杂志,2021,20(7):583-585.
- [14] 罗志红,李新贵,陈慧颖,等.临床药师干预提升碳青霉烯类抗菌药物合理使用效果分析[J].安徽医药,2019,23(10):2098-2100.
- [15] 唐慧玲.PDCA循环在抗菌药物科学化管理中的应用效果[J].临床合理用药杂志,2021,14(3):146-148.
- [16] 吴晓琴,廖书娟,阚红侠,等.多重耐药菌感染信息化透明监管干预模式的效果[J].中国感染控制杂志,2021,20(8):704-710.
- [17] 蓝锴,季萍,王小明,等.2018-2020年多中心耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的耐药及分布特点[J].中国抗生素杂志,2021,46(11):1026-1030.
- [18] 梁小英,农波.多重耐药鲍曼不动杆菌的耐药机制研究[J].检验医学与临床,2022,19(11):1566-1569.
- [19] 李娜,刘晓霞.多重耐药鲍曼不动杆菌感染的相关危险因素分析[J].安徽医药,2020,24(1):197-201.

(收稿日期:2022-09-29,修回日期:2022-11-14)

引用本文:乔会菊,王亚丽,董燕红,等.儿童药物超敏反应综合征15例临床分析[J].安徽医药,2023,27(10):2116-2120.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.10.045.

◇ 药物警戒 ◇



儿童药物超敏反应综合征15例临床分析

乔会菊,王亚丽,董燕红,刘茹,张素琴

作者单位:郑州大学第一附属医院儿科,河南 郑州 450052

通信作者:张素琴,女,副主任医师,硕士生导师,研究方向为儿童呼吸系统疾病,Email:qinsu321@126.com

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190102)

摘要: **目的** 探讨儿童药物超敏反应综合征(DIHS)的临床特点、治疗方法及预后。**方法** 回顾性分析2013年8月至2022年9月在郑州大学第一附属医院住院治疗的15例DIHS病儿的致敏药物、潜伏期、临床表现、实验室检查、并发症及预后。**结果** 15例病儿致敏药物以β内酰胺类抗生素、抗癫痫药物为主。中位潜伏期14.5(10.0,22.3)d。15例病儿均有反复发热、全身红色皮疹伴瘙痒、脏器损害等,其中肝损害14例(93.33%),肾脏损害1例(6.67%),心肌损害7例(46.67%)。浅表淋巴结肿大8例

(53.33%),嗜酸粒细胞及异型淋巴细胞增高各有6例(40.00%)。严重的合并症包括转氨酶升高10倍以上8例,占53.33%,合并肝衰竭、肝性脑病、多脏器衰竭死亡1例。治疗主要为停用致敏药物,及时使用糖皮质激素,必要时可联合丙种球蛋白冲击治疗及血浆置换等。12例患儿治愈出院,2例患儿在我院治疗好转后转至上级医疗机构进一步诊治,1例患儿因多脏器损害死亡。**结论** DIHS是一种严重药物不良反应,具有潜在致死性,早期足量糖皮质激素必要时联合丙种球蛋白冲击治疗可有效控制病情。

关键词: 药物过敏; 变态反应; 儿童; 肝功能损害; 糖皮质激素

Clinical analysis of 15 cases of drug-induced hypersensitivity syndrome in children

QIAO Huiju, WANG Yali, DONG Yanhong, LIU Ru, ZHANG Suqin

Author Affiliation: Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical characteristics, treatment methods and prognosis of drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) in children. **Methods** The sensitizing drugs, incubation period, clinical manifestations, laboratory tests, complication and prognosis of 15 children with DIHS hospitalized in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from August 2013 to September 2022 were retrospectively analyzed. **Results** The main sensitizing drugs were β -lactam antibiotics and antiepileptic drugs. The median incubation period was 14.5(10.0, 22.3) days. All the 15 children had recurrent fever, systemic red rash with pruritus and organ damage, including liver damage in 14 cases (93.33%), kidney damage in 1 case (6.67%) and myocardial damage in 7 cases (46.67%). Superficial lymph node enlargement was found in 8 cases (53.33%), and eosinophils and heterogeneous lymphocytes were increased in 6 cases (40.00%). Severe complications included 8 cases with a 10-fold increase in transaminase, accounting for 53.33%, and 1 case died of hepatic failure, hepatic encephalopathy, and multiple organ failure. The main treatment was to stop the use of allergenic drugs, timely use of glucocorticoid, combined with gamma globulin and plasma exchange if necessary. Twelve cases were cured and discharged, 2 children were transferred to superior medical institutions for further treatment after treated in our hospital, and 1 child died due to multiple organ damage. **Conclusion** DIHS is a serious adverse drug reaction and may be fatal. Early sufficient glucocorticoid, if necessary, combined with gamma globulin pulse therapy can effectively control the disease..

Key words: Drug hypersensitivity; Allergic reaction; Children; Hepatic function lesion; Glucocorticoid

药物超敏反应综合征(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS)是以急性广泛皮肤损害,伴发热、淋巴结肿大、血液学异常及多脏器受损等为特征的一种迟发性药物不良反应^[1]。已知DIHS与多种药物有关,包括芳香族抗癫痫药物(卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠、拉莫三嗪等)、抗生素(β 内酰胺类、磺胺类、抗结核药、四环素、氨基糖苷类、米诺环素等)、抗逆转录病毒药物(阿巴卡韦、奈韦拉平)、解热镇痛药(布洛芬)、别嘌醇和柳氮磺吡啶等^[2]。DIHS的发病率约为1/10 000至1/1 000,较为罕见,但致死率可达10%~20%^[1],停用致敏药物后病情仍可持续及进展,因此早期识别,及时、有效的治疗对挽救患儿生命至关重要。回顾性分析15例儿童DIHS病人病例资料,为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以2013年8月至2022年9月在郑州大学第一附属医院住院的15例DIHS患儿为研究对象。收集15例患儿的临床资料,回顾性分析其致敏药物、潜伏期、临床表现、实验室检查、并发症及预后等。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 诊断标准 采用欧洲严重皮肤不良反应登记处(RegiSCAR)的提出的诊断标准:①急性皮疹;②使用过可疑致敏药物;③需要住院治疗;④发热(体温 $>38^{\circ}\text{C}$);⑤至少有下列1项血液学异常:淋巴细胞升高或降低,嗜酸性粒细胞增多或血小板下降;⑥至少累及一个内脏器官;⑦2个部位以上淋巴结肿大。前3项是诊断必需的,后4项中需具备其中3项方可确诊^[1]。

1.3 统计学方法 应用SPSS 25.0统计学软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;不符合正态分布的计量资料以中位数(第25、75百分位数)、即 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料以例(%)表示。

2 结果

2.1 一般资料比较 15例患儿中,男10例(66.67%),女5例(33.33%),中位年龄5.0(1.5, 13.0)岁,发病潜伏期 <7 d有2例(13.33%),潜伏期7~13 d有4例(26.67%),潜伏期14~35 d有8例(53.33%),潜伏期不明确1例(6.67%),中位潜伏期14.5(10.0, 22.3)d,住院天数(18.9 $\pm$ 8.9)d。15例患儿中14例致敏药物明确,包括抗癫痫药物奥卡西平、苯巴比妥各1例,拉莫三嗪2例, β 内酰胺类抗生素7

例,布洛芬、奋乃静、利福喷汀分别与米诺环素联合使用各1例。1例患儿未能提供明确用药史,但临床表现及实验室检查符合药物超敏反应综合征,故诊断。15例患儿中6例(40.00%)有过敏性疾病史,其中哮喘、皮肤过敏各2例,头孢菌素、牛奶蛋白过敏各1例。见表1。

表1 药物超敏反应综合征(DIHS)患儿15例的一般资料						
病 例	性 别	年龄	潜伏 期/d	致敏药物	原发病	过敏性 疾病史
1	男	11岁	不明	不明	无	皮肤过敏
2	女	2岁	10	头孢类	手足口病;癫痫	无
3	男	11岁	23	奥卡西平	癫痫	无
4	女	1岁6个月	15	头孢类	手足口病	无
5	男	9个月	12	哌拉西林 他唑巴坦	哮喘;肺炎	哮喘
6	男	12岁	14	拉莫三嗪	癫痫	无
7	男	5岁	10	头孢类	肠梗阻	哮喘
8	男	2岁	3	布洛芬	热性惊厥	无
9	男	1岁	10	头孢类	手足口病	无
10	男	13岁	35	拉莫三嗪	癫痫	无
11	女	2个月	19	阿莫西林 克拉维酸钾	肺炎	牛奶蛋 白过敏
12	女	1岁6个月	5	阿莫西林	肺炎	无
13	男	14岁	25	苯巴比妥	癫痫;孤独症	头孢过敏
14	女	14岁6个月	16	奋乃静	精神分裂症	无
15	男	13岁	22	米诺环素、 利福喷汀	肺部感染	皮肤过敏

2.2 临床表现 15例患儿均有发热、全身泛发红色皮疹伴瘙痒和内脏损害等。其中以皮疹为首发症状者5例(33.33%),以发热为首发者7例(46.67%),皮疹及发热同时出现者3例(20.00%)。13例(86.67%)患儿表现为典型的双峰或多峰病程。内脏损害以肝损害为主,14例,占93.33%,急性肾衰竭1例,占6.67%。皮疹主要表现为弥漫性红色斑疹伴瘙痒、脱屑等,其中伴有口唇皲裂或口腔黏膜糜烂、眼睑和(或)手足水肿各有6例(40.00%)。伴有浅表淋巴结肿大、肝脾增大、黄疸各有8例(53.33%),5例(33.33%)伴有胸水或腹水,9例(60.00%)伴有支气管炎或肺炎,3例(20.00%)伴有脓毒症。3例患儿有手足口病前驱病史,在手足口病治疗好转过程中出现皮疹、发热症状加重。1例患儿因首发症状为皮疹,入院前1周出现发热,伴肝脾肿大,肝功能异常,EB病毒定量高,曾误诊为传染性单核细胞增多症,出院11天全身再次出现皮疹而确诊。见表2。

2.3 实验室检查 15例患儿中,血常规示白细胞增高7例(46.67%),白细胞正常7例(46.67%),白细胞减低1例(6.67%),贫血6例(40.00%),均为轻中度贫血,血小板减少1例(血小板计数 $45\times 10^9/L$),CRP

表2 药物超敏反应综合征(DIHS)患儿15例的 主要临床特点/例(%)			
临床特点		临床特点	
例数 与占比		例数 与占比	
皮疹首发	5(33.33)	EV71、腺病毒、CMV混合感染	1(6.67)
发热首发	7(46.67)	脓毒血症	3(20.00)
发热、皮疹同时	3(20.00)	口唇黏膜糜烂	6(40.00)
双(多)峰病程	13(86.67)	手足或眼睑水肿	6(40.00)
肝损害	14(93.33)	浅表淋巴结肿大	8(53.33)
急性肾衰竭	1(6.67)	肝脾增大	8(53.33)
支气管(肺)炎	9(60.00)	黄疸	8(53.33)
EB病毒感染	1(6.67)	胸(腹)水	5(33.33)
EV71病毒	2(13.33)		

注:EV71为肠道病毒71型,CMV为巨细胞病毒。

为10.89(4.89,40.86)mg/L,PCT为0.61(0.28,1.25)μg/L,10例行血沉检测9例正常,1例增高,为26mm/h。血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高14例(93.33%),ALT为435(122,833)U/L,AST为372(83,583)U/L,其中ALT超过正常上限10倍者为8例(53.33%),胆红素增高8例(53.33%),以直接胆红素升高为主,低蛋白血症9例(60.00%);1例肝功能正常,但肾功异常(血尿素氮20.14mmol/L、肌酐797μmol/L、尿素774μmol/L);肌酸激酶同工酶(CK-MB)增高7例(46.67%),CK-MB增高范围28.9~278U/L;外周血嗜酸粒细胞增多6例(40.00%);异型淋巴细胞增高6例(40.00%);免疫球蛋白E(IgE)增高5例(33.33%);凝血功能异常4例(26.67%),均表现为凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)延长,纤维蛋白原(FIB)降低。见表3。

表3 药物超敏反应综合征(DIHS)患儿15例主要实验室检查/例(%)			
实验室检查	例数与占比	实验室检查	例数与占比
白细胞增高	7(46.67)	IgE增高	5(33.33)
白细胞减低	1(6.67)	凝血功能异常	4(26.67)
白细胞正常	7(46.67)	ALT 100~400 U/L	6(40.00)
贫血	6(40.00)	ALT(>400 U/L)	8(53.33)
血小板减少	1(6.67)	ALT正常	1(6.67)
胆红素增高	8(53.33)	肾功能异常	1(6.67)
低蛋白血症	9(60.00)	嗜酸粒细胞增多	6(40.00)
CK-MB增高	7(46.67)	异型淋巴细胞增高	6(40.00)

2.4 治疗及转归 确诊DIHS后立即停用可疑致敏药物,根据病情严重程度给予静脉甲泼尼龙2~15mg·kg⁻¹·d⁻¹,分2~3次给药。合并感染时予以抗感染,并给予抗过敏、保肝、营养心肌、皮肤护理、维持内环境稳定等治疗,4例合并疱疹病毒感染患儿给予抗病毒治疗,3例合并脓毒症患儿给予抗生素抗

感染。其中1例脓毒症合并肾衰竭患儿给予抗感染、血液透析治疗,恢复良好。7例重症患儿联合丙种球蛋白冲击治疗,2例危重患儿联合血浆置换、血液滤过等治疗,其中1例手足口病合并腺病毒、巨细胞病毒混合感染患儿,因病情重,进展快,出现肝衰竭及肝性脑病,给予血浆置换、血液滤过及人工肝替代等治疗,最终因多脏器功能衰竭死亡。2例患儿在我院治疗好转后转至上级医疗机构进一步诊治,12例患儿治愈出院。

3 讨论

DIHS的发病机制未完全明确,目前认为是遗传因素、免疫反应、药物代谢途径异常、疱疹病毒再激活之间的复杂的相互作用的结果^[3]。①遗传易感性:编码药物代谢酶的基因的多态性、人类白细胞抗原(HLA)等位基因^[1],可能参与了DIHS的病理生理过程,目前已发现DIHS与某些人类白细胞抗原(HLA)有关:例如HLA-A*3101与卡马西平^[4]、HLA-B*5801与别嘌醇^[5]、HLA-B*1301与柳氮磺胺吡啶^[6]和氨苯砜^[7]、HLA-A*3201与万古霉素^[8],这些HLA等位基因和DIHS易感性密切相关,因此在应用相关药物前进行风险基因筛查可减少DIHS发生的概率。②病毒感染:HHV-6的再激活可以在绝大多数DIHS病人(>70%)中被检测到,日本学者将HHV-6再激活作为诊断标准之一^[1]。Kano等^[9]的研究发现其他疱疹病毒,如EBV、HHV-7、巨细胞病毒(CMV)和水痘带状疱疹病毒(VZV),也在DIHS过程中按顺序再激活。③免疫反应:包括药物特异性免疫反应和抗病毒免疫反应,CD4T细胞主要是对药物抗原引发药物过敏,对药物的免疫反应诱导促进病毒再活化,出现针对病毒感染细胞的特异性CD8T细胞,导致组织损伤,调节性T细胞在DIHS过程中也发挥作用^[10]。另外,药物代谢产物的积累可引起B细胞的免疫抑制,出现低丙种球蛋白血症和由此导致的病毒再激活^[3]。本研究中4例患儿检测到病毒感染,1例为巨细胞病毒、腺病毒、EV71病毒混合感染;1例为EB病毒感染,另外2例为EV71病毒,这4例均为疱疹病毒。Mizukawa等^[11]对55例DIHS病人的回顾性分析发现巨细胞病毒再激活时加用抗巨细胞病毒药物对改善预后至关重要,因此合并病毒感染时建议积极抗病毒治疗。因本研究为回顾性研究,之前对该病认识不足,患儿均未行HHV-6及相关风险基因检测。

药物超敏反应综合征潜伏期较长,常在应用致敏药物2周至2个月(平均3周)内出现^[12],本研究中潜伏期不足1周有2例(13.33%),1例因上呼吸道感染口服布洛芬3 d出现症状,另外1例为肺部感染使

用阿莫西林所致。潜伏期7~13 d患儿4例(26.67%),致敏药物均为 β 内酰胺类抗生素。该病属于迟发性药物超敏反应,原则上认为用药2周内发病者不属于药物超敏反应综合征。但 β 内酰胺类抗生素及布洛芬均为儿科常用药物,考虑患儿既往可能已暴露于此类药物,再次使用同类致敏药物,症状可很快出现。亦有相关文献报道使用万古霉素小于1周就出现DIHS的病例^[13],其余8例(53.33%)患儿发病潜伏期在2~5周,与既往报道相符^[14-15]。DIHS的典型临床病程表现为症状的双峰分布,即在发病时和发病后2~3周(在HHV-6再激活时)临床症状最为严重,在严重的情况下,症状可以继续恶化或出现几次发作^[11],本研究中13例患儿表现为典型的双峰或多峰病程。

引发DIHS最常见的药物是抗癫痫药,其次是解热镇痛药和抗生素等^[1]。本组患儿致敏药物中由抗生素引起者有8例,抗癫痫药物4例,解热镇痛药物布洛芬1例。致敏药物以抗生素最常见,考虑儿童疾病谱以感染性疾病最多见。1例精神分裂症患儿因服用喹硫平、奋乃静出现DIHS,查阅文献,目前无喹硫平致药物超敏反应综合征的报道,吴秀梅等^[16]曾报道一例32岁女性病人,服用奋乃静8 d出现发热、皮疹,停药后发热无好转,皮疹症状继续恶化,并伴有肝损害,本研究中患儿的致敏药物考虑为奋乃静可能性大。

DIHS可引起发热、皮疹、多系统损害,除最常见的肝脏损害外,还有间质性肾损害、间质性肺炎、噬血细胞综合征、过敏性心肌炎、急性坏死性嗜酸性粒细胞性心肌炎、胃肠炎、脑膜炎等^[17]。肝衰竭是导致患儿死亡最常见原因^[18],本研究中15例患儿14例(93.33%)患儿有肝脏损害,1例(6.67%)患儿有肾脏损害。心脏损害也是常见脏器损害之一,DIHS有两种特殊的心肌炎亚型。第一个是过敏性心肌炎,它往往是轻微的,一般是自限性的。第二种是急性坏死性嗜酸性心肌炎(ANEM),它可影响左心室收缩功能,死亡率可高达50%^[17]。本研究中7例心肌损害患儿,无心电图异常及心功能异常,主要表现为心肌酶增高,给予营养心肌治疗,均恢复良好,考虑为过敏性心肌炎可能性大。DIHS还有颜面部、眼睑、手足水肿等表现,对本病的诊断有一定提示意义,发生率约25%^[13],本研究中6例(40.00%)患儿伴眼睑或手足水肿,与梁金鑫等^[19]的报道一致。

DIHS病人糖皮质激素剂量需根据病情严重程度使用,儿童初始剂量为泼尼松 $1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,如症状无改善或加重可加大剂量,甚至使用甲泼尼龙 $30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 冲击治疗,临床症状和实验室指标稳

定后需逐渐减量,疗程应大于8周,以免复发^[1-2]。因儿童疾病以感染性疾病最为常见,且DIHS病人皮肤黏膜屏障破坏,在糖皮质激素抗炎治疗过程中需警惕原发感染扩散、病毒再激活及继发新的感染等。本组中3例(20.00%)有脓毒血症,9例(60.00%)有支气管炎或肺炎,提示本病合并感染的概率较高。伴有感染及多脏器损害者可联合使用丙种球蛋白冲击治疗,本组有7例重症患儿联合丙种球蛋白冲击治疗。血浆置换可减少血液循环中的炎症因子,适用于重症病人,尤其是对糖皮质激素及丙种球蛋白冲击疗法反应欠佳者。本组中2例危重患儿联合血浆置换、血液滤过及人工肝替代治疗等,1例患儿出现肝功能衰竭、凝血功能异常、肝性脑病等,虽经积极治疗,仍因多脏器功能衰竭而死亡。

DIHS病人有自身免疫性疾病及脏器衰竭等后遗症的风险,这些后遗症可出现在急性期症状完全缓解后,时间长短不一,常见疾病有自身免疫性甲状腺炎、暴发性1型糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、脏器功能衰竭和斑秃等,对145例亚洲DIHS病人的随访发现中长期后遗症的总体累积发生率为8.3%^[20]。这表明,即使在DIHS急性期临床症状缓解后,也需要长期随访。对14例治愈或好转出院患儿随访,5例失访,9例出院后病情恢复良好,目前无自身免疫性疾病、肝肾功能衰竭等后遗症的发生。

DIHS具有起病隐匿,潜伏期长,病情进展快,停药后脏器损害仍进展,可引起多器官损害及具有潜在致死性等特点。但由于该病发病率低,临床医生对该病认识不足,即使在皮肤科就诊,仍有漏诊的可能,邓伶俐等^[21]的报道显示漏诊率可达37.84%。故早期识别该病,及时停用致敏药物,给予全身糖皮质激素治疗,必要时联合丙种球蛋白冲击等治疗是降低病死率的关键。

参考文献

- [1] SHIOHARA T, MIZUKAWA Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an update in 2019[J]. *Allergol Int*, 2019, 68(3):301-308.
- [2] 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.
- [3] MORI F, CAFFARELLI C, CAIMMI S, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children[J]. *Acta Biomed*, 2019, 90(3S):66-79.
- [4] KSOUDA K, AFFES H, MAHFOUDH N, et al. HLA-A*31:01 and carbamazepine-induced DRESS syndrome in a sample of North African population[J]. *Seizure*, 2017, 53:42-46.
- [5] DELOW, NURUL-AAIN AF, TAN WC, et al. HLA-B*58:01 association in allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the implication of ethnicity and clinical phenotypes in multiethnic Malaysia[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2020, 30(7):153-160.
- [6] YANG F, GU B, ZHANG L, et al. HLA-B*13:01 is associated with salazosulfapyridine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in Chinese Han population[J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(11):1461-1469.
- [7] PARK HJ, PARK JW, KIM SH, et al. The HLA-B*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome in Korean and Asian populations: genotype- and meta-analyses[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(10):1349-1356.
- [8] KONVINSE KC, TRUBIANO JA, PAVLOS R, et al. HLA-A*32:01 is strongly associated with vancomycin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(1):183-192.
- [9] KANO Y, HIRAHARA K, SAKUMA K, et al. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease[J]. *Br J Dermatol*, 2006, 155(2):301-306.
- [10] MIYAGAWA F, ASADA H. Current perspective regarding the immunopathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS)[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):2147.
- [11] MIZUKAWA Y, HIRAHARA K, KANO Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: a useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(3):670-678.
- [12] HAMA N, ABE R, GIBSON A, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinical features and pathogenesis[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(5):1155-1167.
- [13] 吴光华, 吕萌, 邢亚兵, 等. 52例万古霉素致药物超敏反应综合征文献分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2021, 18(6):392-396.
- [14] 崔迅迟, 朱雪萍. 拉莫三嗪致儿童药物超敏反应综合征1例[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2019, 51(2):356-358.
- [15] 李帮涛, 庞启明, 王翠, 等. 苯巴比妥致儿童药物超敏反应综合征一例[J]. *海南医学*, 2022, 33(17):2295-2297.
- [16] 吴秀梅, 刘新梅, 岳东春. 1例奋乃静致剥脱性皮炎精神病人的护理[J]. *南方护理学报*, 2005, 12(6):91-91.
- [17] SCRACE B, FITYAN A, BIGHAM C. Drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms[J]. *BJA Educ*, 2020, 20(2):65-71.
- [18] 刘聪, 许红梅, 谭利平, 等. 儿童药物超敏反应综合征22例临床分析[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(7):522-524.
- [19] 梁金鑫, 曲东, 任晓旭, 等. 严重脓毒症合并药物超敏反应综合征临床分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(10):747-749.
- [20] KANO Y, TOHYAMA M, AIHARA M, et al. Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: survey conducted by the Asian research committee on severe cutaneous adverse reactions (ASCAR)[J]. *J Dermatol*, 2015, 42(3):276-282.
- [21] 邓伶俐, 刘林莉, 杨清媛, 等. 药物超敏反应综合征14例漏诊原因分析[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(4):10-15.

(收稿日期:2022-12-21, 修回日期:2023-02-20)