

· 实践与交流 ·

美罗培南致儿童药物超敏反应综合征 1 例



李 雯¹, 李 根¹, 江永贤¹, 胡思琪¹, 张 波²

1. 四川省妇幼保健院药学部 (成都 610041)

2. 宜宾市第二中医医院药学部 (四川宜宾 644000)

【摘要】 本文报道 1 例美罗培南致患儿发生药物超敏反应综合征的病例。患儿, 男, 10 个月, 多系统 (皮肤、呼吸道、血液) 感染铜绿假单胞菌, 主要表现为发热、皮下硬肿、皮疹、腹泻、抽搐、无尿等。入院后先后经头孢噻肟 0.5 g ivd q8h、美罗培南 0.2 g ivd q8h、头孢哌酮舒巴坦 0.5 g ivd q8h、头孢他啶 0.5 g ivd q12h 等抗感染治疗后, 病情反复再次启用美罗培南后 (距离首次用药 22 d) 出现典型药物超敏反应综合征表现 (泛发性皮疹、多部位淋巴结肿大、发热、肝功能损害、白细胞升高), 并出现 EB 病毒再激活。停用美罗培南同时给予氢化可的松琥珀酸钠及免疫球蛋白对症处理后, 患儿病情好转。采用 Naranjo's 评估量表进行关联性评价, 结果为“很可能有关”。本病例提示, 美罗培南在儿童中可能诱发潜伏期较长的药物超敏反应综合征, 临床需提高警惕, 早期识别并综合处理。

【关键词】 美罗培南; 药物超敏反应综合征; 药品不良反应; 铜绿假单胞菌; 儿童

【中图分类号】 R969.3 **【文献标志码】** A

Meropenem-induced drug hypersensitivity syndrome in children: a case report

LI Wen¹, LI Gen¹, JIANG Yongxian¹, HU Siqu¹, ZHANG Bo²

1. Department of Pharmacy, Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu 610041, China

2. Department of Pharmacy, Yibin Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yibin 644000, Sichuan Province, China

Corresponding author: ZHANG Bo, Email: 14726776601@163.com

【Abstract】 This report describes a case of meropenem-induced hypersensitivity syndrome in a pediatric patient. The patient, a 10-month-old male, had multi-system (skin, respiratory tract, and hematologic) infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*, with clinical manifestations including fever, subcutaneous induration, rash, diarrhea, convulsions, and anuria. After admission, the patient received sequential anti-infective therapy including cefotaxime 0.5 g ivd q8h, meropenem 0.2 g ivd q8h, cefoperazone-sulbactam 0.5 g ivd q8h, and ceftazidime 0.5 g ivd q12h. After relapse and re-administration of meropenem (22 days after the initial treatment), the patient exhibited classic hypersensitivity reaction syndrome features (generalized rash, multi-site lymphadenopathy, fever, hepatic impairment, and leukocytosis), accompanied by reactivation of Epstein-Barr virus. Symptomatic management with hydrocortisone sodium succinate and immunoglobulin was initiated upon discontinuation of meropenem, resulting in clinical

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202512011

基金项目: 2024 年第七次成都药学会药学重点科研项目 (Cdyxky7001)

通信作者: 张波, 副主任药师, Email: 14726776601@163.com

improvement. Naranjo's Assessment Scale evaluation indicated a "highly probable association." This case suggests that meropenem may induce drug hypersensitivity reactions with prolonged latency periods in children, necessitating heightened clinical vigilance, early identification, and comprehensive management.

【Keywords】 Meropenem; Drug hypersensitivity syndrome; Adverse reactions; *Pseudomonas aeruginosa*; Children

药物超敏反应综合征 (drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS) 又称伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物反应, 是一种少见但严重的药品不良反应^[1]。临床表现为发热、全身性皮疹、淋巴结肿大、血液学异常以及内脏器官受累。其患病率为 $1/10^4 \sim 1/10^3$, 死亡率高达 10%^[2]。该病潜伏期较长, 临床表现复杂多样, 早期诊断难度较大^[3]。发病年龄多见于 50 岁以上, 儿童中较为罕见^[4]。常见的致敏药物为抗癫痫药物, 其次为抗菌药物^[5] (阿莫西林克拉维酸钾或哌拉西林他唑巴坦较为常见^[6])。目前, 美罗培南引起 DIHS 的国内外报道均较少。本文报道 1 例美罗培南导致患儿发生 DIHS 的病例, 通过分析其临床表现、诊疗经过及关联性评价, 探讨该病在儿童中的发病特点与诊治策略, 旨在提高临床对该病的警惕性, 加强早期识别与综合治疗。本研究已通过四川省妇幼保健院医学伦理委员会审批 (批号: 20250425-108), 并取得患儿法定监护人书面知情同意。

1 病例资料

患儿, 男, 10 月 18 天, 体重 10 kg。因“发热 4 d, 腹泻 1 d, 抽搐 1 次”于 2021 年 11 月 15 日收入四川省妇幼保健院。患儿发热体温最高 40 °C; 腹泻 10 余次/d, 为黄绿色水样便, 无粘液、血丝; 伴呕吐 1 次, 呕吐物为奶汁, 奶量稍下降, 尿量减少, 约 20 小时无尿。查体: T 38.7 °C, P 195 次/min, R 50 次/min, BP 103/52 mmHg。格拉斯哥昏迷 (Glasgow Coma Scale, GCS) 评分 11 分, 面色及口唇欠红润, 重度脱水貌, 前囟凹陷, 哭时无泪, 皮肤弹性差。无咽充血, 双侧扁桃腺无肿大, 气促明显, 可见轻度吸气性三凹征。双肺呼吸音粗糙、对称, 未闻及干湿啰音。入院诊断: ①脓毒性休克 (代偿期); ②急性胃肠炎; ③重症肺炎; ④重度脱水等。患儿既往体健, 无药物、食物过敏史。

11 月 15 日患儿在鼻导管氧气吸入下, 有气

促、吸气三凹征, 有恶心、干呕, 稍烦躁。查体: 右侧大腿外侧可见 3 处皮肤红肿, 可扪及皮下硬肿, 大小分别为 2 cm×2 cm、1 cm×1 cm、1 cm×1 cm。血常规: WBC $4.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Neu% 22.3%; CRP 170.0 mg·L⁻¹; PCT > 100 ng·mL⁻¹, 检测乙型流感病毒为阳性。针对急性胃肠炎及脓毒症常见致病菌经验性给予头孢噻肟 (华北制药河北华民, 批号: RF3201208, 规格: 0.5 g) 0.5 g ivd q8h 抗感染, 予帕拉米韦 (广州南新制药, 批号: 9000055, 规格 100 mL : 0.15 g) 0.1 g ivd qd 抗病毒治疗 5 d。同时积极扩容、纠正电解质紊乱。

11 月 17 日患儿在鼻高流量湿化氧疗辅助通气下, 仍有气促、吸气三凹征, 查体: T 37.8 °C, P 152 次/min, R 42 次/min, BP 107/63 mmHg。PCT 39.95 ng·mL⁻¹; CRP > 148 mg·L⁻¹。呼吸道分泌物培养及血培养均回示: 铜绿假单胞菌, 且药敏结果一致, 对美罗培南、亚胺培南西司他丁、阿米卡星、头孢他啶、氨基糖苷类敏感。脑脊液常规: 细胞总数 $18.0 \times 10^6 \cdot L^{-1}$, WBC $16.0 \times 10^6 \cdot L^{-1}$ 。脑脊液生化: 蛋白质 143.4 mg·L⁻¹, 氯化物 110 mmol·L⁻¹, 乳酸脱氢酶 15 U·L⁻¹, 乳酸 2.9 mmol·L⁻¹。脑脊液培养阴性, 头颅 CT 平扫未见明显异常, 排除颅内感染。胸腹片: 双肺少许炎症, 较 11 月 15 日旧片, 双肺病变较前有所增加; 腹部肠管充气不均匀。根据药敏结果停用头孢噻肟, 换用美罗培南 (住友制药有限公司, 批号: 24810) 0.2 g ivd q8h 抗感染 7 d。11 月 23 日患儿在辅助通气下经皮氧饱和度维持在正常范围内, 咳嗽、腹泻好转。炎症指标 (WBC、CRP、PCT) 均在正常范围内, 体温恢复正常 2 d。

11 月 24 日患儿呼吸平稳, 新增右侧上臂皮下硬肿, 边界清楚, 扪及大小 1.5 cm×1.5 cm。右大腿较大硬肿顶端有结痂样脱屑。体表包块彩超提示双侧大腿皮下脂肪层稍高回声团。外科在局麻下行右大腿外侧皮肤脓肿切开引流术, 硬肿分泌物及呼吸道分泌物培养回示均为: 铜绿假单胞菌重度生长 (头孢哌酮舒巴坦、头孢他啶、美罗培南等敏感)。根据药敏结果停用美罗培南换用头

孢哌酮舒巴坦（辉瑞制药，批号：FD0533，规格：1 g）0.5 g ivd q8h，12月3日降阶梯停用头孢哌酮舒巴坦换用头孢他啶（浙江巨泰药业，批号：T18211001，规格：1 g）0.5 g ivd q12h。12月5日呼吸道分泌物培养阴性。

12月9日患儿左上臂新增皮下硬肿1处。上下腹部CT平扫：①双肺散在炎变（间质受累为主）；②腹腔肠系膜上、腹膜后及纵隔内、双侧腋窝区见较多增大淋巴结；③肝影稍偏大，胰头区显示欠清。经多学科会诊讨论患儿有铜绿假单胞菌败血症基础，全身扪及多处皮下结节，且近日有新增结节，考虑感染尚未控制。抗感染方案停用头孢他啶换回美罗培南（住友制药有限公司，批号：24810）抗感染治疗0.2 g ivd q8h。12月13日血培养阴性。

12月14日患儿出现发热，最高体温38.1℃，患儿面部、躯干、四肢、手掌、足底新发红色粟粒样小丘伴瘙痒，皮疹面积累计超过体表面积50%。无新增皮下结节，右上臂皮下硬肿较前有缩小。12月15日血常规：WBC $23.43 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Neu% 24.2%。肝功：AST $191 U \cdot L^{-1}$ ，ALT $153 U \cdot L^{-1}$ 。PCT $0.20 ng \cdot mL^{-1}$ 。全院多学科会诊考虑为药物致DIHS，目前患儿感染中毒表现不重，无咳嗽，双肺呼吸音粗糙、对称，未闻及干湿啰音。近期分泌物及血培养阴性，暂不予抗生素，停用美罗培南。给予西替利嗪糖浆（鲁南贝特制药，批号：58210708，规格120 mL：0.12 g）1.5 mL po qn及氢化可的松琥珀酸钠（天津生物化学制药，批号：012005043，规格：50 mg）50 mg ivd q12 h抗过敏后加用免疫球蛋白（成都蓉生药业，批号：202101B008，规格50 mL：2.5 g）1 g·kg⁻¹·d⁻¹冲击治疗，复方甘草酸苷10 mL ivd q12 h保肝。补充诊断：药物超敏反应。

12月17日患儿仍有发热，最高体温39.5℃，全身皮疹较前好转；少咳，精神食欲欠佳，稍有烦躁，解黄色糊状便1次。双侧颈部、腹股沟淋巴结扪及，枕后可扪及数枚淋巴结，最大直径约1.5 cm左右。眼睑、颜面部、手足皮肤稍肿胀。触诊见左大腿、左上臂及右上臂皮下结节，大小较前无显著改变，无新增皮下结节。双肺呼吸音粗糙、对称，未闻及干湿啰音。血常规：WBC $18.92 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Neu% 27.1%，EB病毒衣壳抗原IgM抗体（Epstein-Barr virus capsid antigen IgM

antibody，VCA-IgM） $47.20 U \cdot mL^{-1}$ ，查见异型淋巴细胞约占10%，CRP $3.0 mg \cdot L^{-1}$ 。12月19日肝功：ALB $30.0 g \cdot L^{-1}$ ，GLO $30.6 g \cdot L^{-1}$ ，AST $717 U \cdot L^{-1}$ ，ALT $521 U \cdot L^{-1}$ 。补充诊断：EB病毒感染。第37天患儿凌晨发热，最高体温38.6℃，偶有咳嗽，全身皮疹明显消退，精神食欲尚可，仍有腹泻，解黄绿色稀水便，小便量减少。患儿转院继续治疗，1个月后电话随访患儿好转。

2 讨论

目前临床诊断DIHS无统一标准，多参考日本^[7]和欧洲^[8]标准。本例患儿临床表现符合我国《药物超敏反应综合征诊治专家共识》^[9]中提出的诊断标准：①迟发性皮疹（用药22 d后出现）；②多部位淋巴结肿大；③发热；④肝脏损害（转氨酶显著升高）；⑤血液学异常（白细胞升高，异型淋巴细胞>5%）；⑥病情反复（停用可疑药物后肝功能仍恶化）。根据Naranjo's评估量表^[10]评分为7分，关联性评价为“很可能”。符合以下几项标准：①美罗培南药品说明书已记载有DIHS的不良反应；②用药与不良反应出现的时间顺序合理，皮疹出现于第二次用药期间，且距首次用药长达22 d，符合DIHS的潜伏期特征；③停药后给予对症治疗好转；④使用美罗培南期间无合并用药，无法用疾病及其他药物解释DIHS的发生；⑤患儿临床表现已达到DIHS诊断标准。

本例患儿在病程中先后使用多种抗感染类药物：头孢噻肟、美罗培南、头孢哌酮舒巴坦、头孢他啶，精准识别可疑药物是改善预后的关键。皮疹的出现与美罗培南的第二次使用（再激发）在时间上高度相关，且符合该药已知的不良反应谱，而其他抗菌药物均为单次使用，无再激发过程。因此，美罗培南是本例DIHS最可能的诱发药物。此外，本案例需重点鉴别传染性单核细胞增多症。该病亦可表现为发热、淋巴结肿大、皮疹、肝功能异常及异型淋巴细胞增多。但本例特点不支持单纯EB病毒原发感染作为唯一解释：①DIHS的发生与使用美罗培南时间关联性强；②病程中VCA-IgM升高出现于疑似DIHS发生后，符合DIHS常伴EB病毒再激活的特征；③停用美罗培南并予免疫调节治疗后病情逐渐好转，全程未使用抗EB病毒类药物。因此，综合考虑用药史、时序特征及治疗反应，美罗培南所致DIHS

可能性大, EB 病毒再激活可能为继发现象并参与了病情的复杂化。

美罗培南引起 DIHS 较为罕见。基于 FAERS 数据库的美罗培南不良反应信号挖掘^[11]显示, 2015 至 2020 年上报的美罗培南不良反应中, 超敏反应报告仅占 1.19%^[12], 且少有导致 DIHS 的报道^[13-14]。DIHS 确切的发病机制尚不完全明确, 目前认为主要涉及两个方面, 一是药物特异性免疫应答, 导致 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞大量增殖^[4]; 二是人疱疹病毒 (如人类疱疹病毒 6 型、EB 病毒) 的再激活。高达 30% 的 DIHS 患者出现多种疱疹病毒序贯再激活^[15]。本例患儿在住院第 30 天出现高热、多部位淋巴结肿大及皮疹的同时, 检测到 VCA-IgM 显著升高。这提示在本病例中, 除了美罗培南直接诱发的免疫反应, EB 病毒的再激活也可能参与了 DIHS 的发病过程, 或使病情复杂化。若将临床表现单纯归因于 EB 病毒感染而忽视药物因素, 未能及时停用美罗培南, 可能导致病情进一步加重。

DIHS 治疗关键在于早期识别及停用致敏药物。然而, 现有诊断标准中“用药至皮疹出现时间大于 3 周”这一条, 可能导致临床识别延迟。为尽早诊断, 有文献提出更宽泛的早期预警标准^[16]: 在出现急性皮疹、疑似药物反应且需住院的基础上, 若同时满足发热 (> 38 °C)、实验室检查异常 (淋巴细胞异常、血小板减少或嗜酸性粒细胞增多)、至少一处内脏器官受累及两个以上部位淋巴结肿大中的任意三项, 即应高度怀疑 DIHS。临床亦可借助欧洲 RegiSCAR 评分系统进行辅助诊断与验证。

DIHS 的基础治疗是立即停用所有可疑药物, 尽早、足量糖皮质激素治疗^[17], 对激素治疗反应不佳者, 可考虑加用免疫球蛋白。有条件时, 监测血清胸腺活化调节趋化因子水平及嗜酸性粒细胞计数, 有助于评估病情严重程度与预后^[18]。此外, DIHS 的发生可能与易感基因有关, 如别嘌醇易感基因为 *HLA-B*5801*^[19], 哌拉西林他唑巴坦易感基因为 *HLA-B*62*^[20] 等。目前尚未见美罗培南致 DIHS 的易感基因报道。本例患儿虽未进行相关基因检测, 但今后应警惕并尽量避免再次使用美罗培南及其他常见致敏药物, 如抗癫痫药 (苯巴比妥、卡马西平、拉莫三嗪)、部分抗菌药物 (哌拉西林他唑巴坦、万古霉素) 及解热镇痛药等。

综上, 本例患儿为 10 月龄婴儿, 因铜绿假单胞菌所致多系统严重感染, 在第二次使用美罗培南治疗期间, 于首次用药 22 d 后出现了典型的 DIHS 临床表现, 包括泛发性皮疹、多部位淋巴结肿大、发热、肝功能损害及血液学异常, 并伴有 EB 病毒再激活迹象。本病例提示, 美罗培南虽能有效控制多重耐药铜绿假单胞菌感染, 但在儿童患者中, 即使是非经典致敏药物, 也可能诱发严重且潜伏期较长的 DIHS。在感染与超敏反应并存的复杂情况下, 临床医生与药师需高度警惕, 结合用药史、临床表现及实验室检查, 运用早期预警标准进行综合判断。治疗上应在多学科协作下, 谨慎权衡控制感染与规避药物风险, 及时停用致敏药物并启动免疫调节治疗。本例的诊治经验说明, 加强对碳青霉烯类药物罕见严重不良反应的认识、早期识别与规范处理, 对于改善儿童 DIHS 的预后至关重要。未来仍需进一步研究美罗培南致 DIHS 的易感基因与发病机制, 以利于风险预测与个体化用药。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 朱晓洁, 刘检, 张予阳. 2010 年英文期刊罕见药源性疾病的分析[J]. 药物流行病学杂志, 2011, 20(11): 599-602. [Zhu XJ, Liu J, Zhang YY. Analysis of rare drug-induced diseases in English journals in 2010[J]. Chinese Journal of Pharmacoeconomics, 2011, 20(11): 599-602.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn.1005-0698.2011.11.013.
- 2 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. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.004.
- 3 Stirton H, Shear NH, Dodiuk-Gad RP. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms(DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)-readdressing the DRESS[J]. Biomedicines, 2022, 10(5): 999. DOI: 10.3390/biomedicines10050999.
- 4 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. DOI: 10.1016/j.alit.2019.03.006.
- 5 Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study[J]. Br J Dermatol, 2013, 169(5): 1071-1080. DOI: 10.1111/bjd.12501.

- 6 Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(2): 139–147. DOI: [10.1080/14740338.2017.1270940](https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1270940).
- 7 Kim DH, Koh YI. Comparison of diagnostic criteria and determination of prognostic factors for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014, 6(3): 216–221. DOI: [10.4168/aaair.2014.6.3.216](https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.3.216).
- 8 Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68(5): 693.e1–e14. DOI: [10.1016/j.jaad.2013.01.033](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.033).
- 9 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]. *中华皮肤杂志*, 2018, 51(11): 787–790. [Chinese Dermatologist Association, Allergic Disease Committee of Chinese Dermatologist Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of drug-induced hypersensitivity syndrome[J]. *Chinese Journal of Dermatology*, 2018, 51(11): 787–790.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.11.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.11.002).
- 10 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239–245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- 11 唐春梅, 杨思芸, 詹阳洋, 等. 基于 FAERS 数据库的 3 种碳青霉烯类药物不良反应信号挖掘研究[J]. *中南药学*, 2021, 12: 2576–2581. [Tang CM, Yang SY, Zhan YY, et al. Adverse drug reaction signals of three carbapenems based on FAERS database mining[J]. *Central South Pharmacy*, 2021, 12: 2576–2581.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2021.12.019](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2021.12.019).
- 12 Prados-Castaño M, Piñero-Saavedra M, Leguísamo-Milla S, et al. DRESS syndrome induced by meropenem[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2014, 43(2): 232–235. DOI: [10.1016/j.aller.2013.12.004](https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.12.004).
- 13 Song G, Cheng MQ, Li R, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome with high procalcitonin levels due to piperacillin/tazobactam and meropenem: a case report[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 951714. DOI: [10.3389/fmed.2022.951714](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.951714).
- 14 de Camargo MB, Ribeiro-Vaz I, de Cássia Bergamaschi C, et al. Antibiotics and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: analysis of Brazilian pharmacovigilance registries[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2025, 34(4): e70128. DOI: [10.1002/pds.70128](https://doi.org/10.1002/pds.70128).
- 15 Picard D, Janela B, Descamps V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(46): 46–62. DOI: [10.1126/scitranslmed.3001116](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001116).
- 16 Ben-Said B, Arnaud-Butel S, Rozieres A, et al. Allergic delayed drug hypersensitivity is more frequently diagnosed in drug reaction, eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome than in exanthema induced by beta-lac-tam antibiotics[J]. *Dermatol Sci*, 2015, 80(1): 71–74. DOI: [10.1016/j.jdermsci.2015.07.014](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.07.014).
- 17 Kinoshita Y, Saeki H, Asahina A, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome in Japan in the past 10 years based on data from the relief system of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency[J]. *Allergol int*, 2017, 66(2): 363–365. DOI: [10.1016/j.alit.2016.09.003](https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.09.003).
- 18 Komatsu-Fujii T, Chinuki Y, Niihara H, et al. The thymus and activation-regulated chemokine (TARC) level in serum at an early stage of a drug eruption is a prognostic biomarker of severity of systemic inflammation[J]. *Allergol Int*, 2018, 67(1): 90–95. DOI: [10.1016/j.alit.2017.06.001](https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.06.001).
- 19 Chu MT, Chang WC, Pao SC, et al. Delayed drug hypersensitivity reactions: molecular recognition, genetic susceptibility, and immune mediators[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(1): 177. DOI: [10.3390/biomedicines11010177](https://doi.org/10.3390/biomedicines11010177).
- 20 Rutkowski K, Taylor C, Wagner A. HLA B62 as a possible risk factor for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms to piperacillin/tazobactam[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(3): 829–830. DOI: [10.1016/j.jaip.2016.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.10.008).

收稿日期: 2025 年 12 月 02 日 修回日期: 2026 年 03 月 06 日

本文编辑: 桂裕亮 李绪辉