

儿童药物超敏反应相关噬血细胞综合征 9 例分析

赵云泽 马宏浩 王冬 廉红云 王天有 张蕊

国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心 儿童血液病与肿瘤分子分型北京市重点实验室 儿科学国家重点学科 儿科重大疾病研究教育部重点实验室, 北京 100045

通信作者: 张蕊, Email: ruizh1973@126.com

【摘要】 **目的** 探讨儿童药物超敏反应相关噬血细胞综合征(DIHS-HLH)的临床特征、治疗及预后。**方法** 回顾性病例分析。以2020年1月至2022年12月就诊于首都医科大学附属北京儿童医院的9例DIHS-HLH患儿为研究对象,总结患儿的临床表现、实验室检查、治疗及预后情况。使用Kaplan-Meier法计算总生存率。**结果** 9例患儿男6例、女3例,年龄0.8~3.1岁,均有发热、皮疹、肝肿大和2个及以上部位淋巴结肿大,其他表现包括脾肿大4例、肺部影像学改变6例、中枢神经系统表现3例、水样便3例等。实验室检查以可溶性CD25升高(8例)、肝功能损伤(7例)、高铁蛋白血症(7例)较为突出,其他包括骨髓噬血现象5例、低纤维蛋白原血症3例、高甘油三酯血症2例、细胞因子以白细胞介素(IL)5、IL-8、干扰素 γ (IFN- γ)升高(分别有6、7、6例)为著。所有患儿均应用足量免疫球蛋白、激素和芦可替尼治疗,其中4例应用大剂量甲泼尼龙冲击,2例应用依托泊苷,2例应用环孢素。随访0.2~38.6个月,7例存活,1年总生存率为(78 \pm 14)%。2例死亡患儿均为病初应用足量免疫球蛋白、甲泼尼龙2 mg/(kg·d)联合芦可替尼病情控制不佳者。2例死亡患儿均有水样便、IL-5和IL-8升高、IgM减低。**结论** 对于发热、皮疹并有可疑用药史的患儿,如存在肝肿大及肝功能损伤、IL-5和IL-8升高,需高度警惕DIHS-HLH,及时停用可疑药物,应用足量免疫球蛋白、激素联合芦可替尼有助于疾病控制。

【关键词】 淋巴组织细胞增多症; 嗜血细胞性; 超敏反应; 儿童

基金项目: 国家自然科学基金(82200203); 北京市教育委员会科研计划(KM202110025011); 首都临床特色诊疗技术研究及转化应用(Z221100007422054); 北京市医院管理中心“青苗”人才项目(QML20231210); 首都医科大学附属北京儿童医院研究型病房项目(BCRW202101)

Analysis of 9 cases of drug induced hypersensitivity syndrome related hemophagocytic lymphohistiocytosis

Zhao Yunze, Ma Honghao, Wang Dong, Lian Hongyun, Wang Tianyou, Zhang Rui

Hematology Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing Key Laboratory of Pediatric Hematology Oncology, National Key Discipline of Pediatrics, Key Laboratory of Major Diseases in Children, Ministry of Education, Beijing 100045, China
Corresponding author: Zhang Rui, Email: ruizh1973@126.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical features, treatment and prognosis of drug induced hypersensitivity syndrome related hemophagocytic lymphohistiocytosis (DIHS-HLH). **Methods** This was a retrospective case study. Clinical characteristics, laboratory results, treatment and prognosis of 9 patients diagnosed with DIHS-HLH in Beijing Children's hospital between January 2020 and December 2022 were summarized. Kaplan-Meier survival analysis was used to calculate

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20231023-00317

收稿日期 2023-10-23 本文编辑 孙艺倩

引用本文: 赵云泽, 马宏浩, 王冬, 等. 儿童药物超敏反应相关噬血细胞综合征9例分析[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(1): 60-65. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20231023-00317.



the overall survival rate. **Results** Among all 9 cases, there were 6 males and 3 females, with the age ranged from 0.8 to 3.1 years. All patients had fever, rash, hepatomegaly and multiple lymph node enlargement. Other manifestations included splenomegaly (4 cases), pulmonary imaging abnormalities (6 cases), central nervous system symptoms (3 cases), and watery diarrhea (3 cases). Most patients showed high levels of soluble-CD25 (8 cases), hepatic dysfunction (7 cases) and hyperferritinemia (7 cases). Other laboratory abnormalities included hemophagocytosis in bone marrow (5 cases), hypofibrinogenemia (3 cases) and hypertriglyceridemia (2 cases). Ascending levels of interleukin (IL) 5, IL-8 and interferon- γ (IFN- γ) were detected in more than 6 patients. All patients received high dose intravenous immunoglobulin, corticosteroid and ruxolitinib, among which 4 patients were also treated with high dose methylprednisolone, 2 patients with etoposide and 2 patients with cyclosporin A. After following up for 0.2–38.6 months, 7 patients survived, and the 1-year overall survival rate was (78 \pm 14)%. Two patients who had no response to high dose immunoglobulin, methylprednisolone 2 mg/(kg·d) and ruxolitinib died. Watery diarrhea, increased levels of IL-5 and IL-8 and decreased IgM were more frequently in patients who did not survive. **Conclusions** For children with fever, rash and a suspicious medication history, when complicated with hepatomegaly, impaired liver function and high levels of IL-5 and IL-8, DIHS-HLH should be considered. Once diagnosed with DIHS-HLH, suspicious drugs should be stopped immediately, and high dose intravenous immunoglobulin, corticosteroid and ruxolitinib could be used to control disease.

【 Key words 】 Lymphohistiocytosis, hemophagocytic; Hypersensitivity; Child

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82200203); R&D Program of Beijing Municipal Education Commission (KM202110025011); Research and Transformation Application of Clinical Characteristic Diagnosis and Treatment Techniques in the Capital (Z221100007422054); Beijing Municipal Administration of Hospitals' Youth Program (QML20231210); Beijing Children's Hospital Research Ward Project (BCRW202101)

噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是一种急危重症, 以发热、血细胞减低、高铁蛋白血症、高甘油三酯血症或低纤维蛋白原血症为特点, 发病率约为 1/100 000^[1-3]。根据病因可分为原发性 HLH 和继发性 HLH, 前者常与 HLH 相关基因异常有关, 后者则继发于感染、恶性肿瘤和风湿免疫性疾病等, 少数情况下可继发于药物超敏反应综合征 (drug induced hypersensitivity syndrome, DIHS)。DIHS 是一种以急性皮疹、发热、多部位浅表淋巴结肿大、血常规异常及多脏器损伤为特点的严重药物不良反应, 确切发病率不详, 病死率 10% 以上^[4-6]。DIHS-HLH 更为罕见, 此类患儿起病急, 病情凶险, 可出现严重多器官功能障碍, 治疗困难, 预后不良, 病死率更高。本研究对 9 例 DIHS-HLH 患儿的临床资料进行回顾性分析, 旨在探讨 DIHS-HLH 患儿初诊时的临床特点, 指导临床医师早期发现此类患儿, 及时给予有效治疗, 以提高患儿生存率。

对象和方法

一、对象

回顾性病例分析。选择 2020 年 1 月至 2022 年 12 月就诊于首都医科大学附属北京儿童医院的

9 例 DIHS-HLH 患儿为研究对象。纳入标准: (1) 符合 HLH-2004 诊断标准^[3]; (2) 需同时符合 DIHS 诊断标准^[7]。排除标准: (1) 原发性 HLH; (2) 感染相关性 HLH; (3) 恶性肿瘤相关性 HLH; (4) 风湿免疫性疾病相关 HLH。本研究经首都医科大学附属北京儿童医院伦理委员会批准, 批号: [2023]-E-076-R, 豁免患儿知情同意。

二、方法

1. 资料收集: 通过医院病历系统收集 9 例 DIHS-HLH 患儿初诊及治疗过程中的临床资料, 包括基本信息、症状、实验室检查、影像学检查、治疗及预后情况。

2. 治疗: 主要治疗方案包括足量免疫球蛋白、激素 [包括常规剂量甲泼尼龙 2 mg/(kg·d) 和冲击剂量甲泼尼龙 10~20 mg/(kg·d)]、芦可替尼 (体重 < 10 kg, 2.5 mg/次, 每 12 小时 1 次; 体重 10~20 kg, 5.0 mg/次, 每 12 小时 1 次; 体重 > 20 kg, 10.0 mg/次, 每 12 小时 1 次), 少数 HLH 患儿应用依托泊苷或环孢素控制 HLH 状态。

3. 随访: 电话随访患儿的生存情况。随访终点为 2023 年 6 月 1 日, 以死亡为终点事件。

三、统计学处理

应用 SPSS 24.0 软件进行统计数据处理, 计量

资料用范围表示。应用 Kaplan-Meier 法计算生存率。

结 果

一、一般情况

9 例患儿中男 6 例、女 3 例,年龄 0.8~3.1 岁,9 例患儿基本情况见表 1。

二、临床特点

9 例患儿均存在发热、皮疹、不同程度的肝肿大(肋下 2.2~4.8 cm)和至少 2 处淋巴结肿大,出疹前可疑药物以头孢类抗菌药物最为常见,其中 4 例患儿脾肿大。颈部淋巴结肿大 9 例、腋窝淋巴结肿大 8 例、腹股沟淋巴结肿大 6 例、纵隔淋巴结肿大 3 例、肠系膜淋巴结肿大 3 例;具有肺部影像学病变患儿 6 例,以间质或间实质病变为主;合并神经系统症状 3 例;出现水样便或血便患儿 3 例(表 1)。

三、实验室检查

9 例患儿实验室检查见表 2,血常规显示血细胞减低不明显,铁蛋白升高者($\geq 500 \mu\text{g/L}$)7 例,高甘油三酯血症者($> 3.0 \text{ mmol/L}$)2 例,低纤维蛋白原血症者($< 1.5 \text{ g/L}$)3 例,骨髓细胞学检查可见噬血现象 5 例,可溶性 CD25 升高($> 6 400 \text{ ng/L}$)者 8 例,自然杀伤细胞活性减低($< 15.1\%$)者 5 例,丙氨酸转氨

酶 $> 200 \text{ U/L}$ 者 7 例,白蛋白 $< 30 \text{ g/L}$ 者 6 例,9 例患儿均未见明显肾功能损伤。

9 例患儿细胞因子谱中干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)水平升高者($> 23.1 \text{ ng/L}$)6 例,白细胞介素(interleukin, IL)6 水平升高者($> 5.4 \text{ ng/L}$)7 例,仅 3 例患儿 IL-10 水平升高($> 12.9 \text{ ng/L}$)。8 例患儿同时检测了 IL-5 和 IL-8, IL-5 升高者($> 3.1 \text{ ng/L}$)6 例, IL-8 升高者($\geq 2.4 \text{ ng/L}$)7 例,其中 4 例患儿治疗 1 周后细胞因子均降至正常,3 例患儿仍有轻度 IL-8 和 IL-6 水平升高,之后缓慢降至正常,2 例死亡患儿(例 2、例 8)评估时仍有 INF- γ 、IL-8 和 IL-6 水平升高。

在 CD 系列亚群分析中,总 T 细胞 $\geq 75.0\%$ 的患儿 7 例,总 B 细胞 $< 7.0\%$ 者 8 例。在体液免疫中,3 例患儿存在 IgA 水平减低($< 0.19 \text{ g/L}$),2 例患儿 IgM 水平减低($< 0.40 \text{ g/L}$), IgE $> 60 000 \text{ U/L}$ 者 4 例,由于患儿均静脉应用免疫球蛋白,故未予统计 IgG 水平。

四、治疗

9 例患儿的治疗均包括足量免疫球蛋白、激素及芦可替尼(表 1)。4 例患儿(例 1、4、5、9)病初应用常规剂量激素后病情未控制,后加用芦可替尼口服 HLH 控制,1 例(例 3)外院应用激素及血浆置换效果不佳来本院,应用甲泼尼龙 $2 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 联合

表 1 药物超敏反应相关噬血细胞综合征患儿的基本情况、临床特点、治疗及预后

例序	性别	年龄(岁)	可疑药物	应用可疑药物至出皮疹时间(d)	脾大	严重腹泻	肺部改变	CNS 症状	治疗情况	预后
1	女	1.4	头孢类	16	有	无	有	无	IVIG+激素+Ru、VP16(单次 $50 \text{ mg}/\text{m}^2$)	生存
2	男	0.8	头孢类、万古霉素	16	有	水样便	有	无	IVIG+激素+Ru	死亡
3	男	1.9	头孢类、苯巴比妥	15	无	无	有	抽搐	IVIG+激素+血浆置换+Ru	生存
4	男	0.8	头孢类	7	无	无	无	无	IVIG+激素+Ru、CsA 口服	生存
5	女	0.8	头孢类	9	有	无	无	无	IVIG+激素+Ru	生存
6	男	2.3	头孢类	17	无	水样便	有	意识障碍	IVIG+激素+Ru	生存
7	女	1.5	头孢类	26	有	无	无	无	IVIG+激素+Ru	生存
8	男	3.1	头孢类、苯巴比妥、万古霉素	23	无	水样便、血便	有	抽搐	IVIG+激素+Ru、CsA 静脉滴注、VP16 ^b	死亡
9	男	1.6	头孢类	27	无	无	有	无	IVIG+激素+Ru	生存

注: CNS 为中枢神经系统; IVIG 为静脉注射免疫球蛋白; Ru 为芦可替尼; VP16 为依托泊苷; CsA 为环孢素; ^a常规剂量甲泼尼龙 $2 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 控制不佳后改甲泼尼龙 $10\sim 20 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 冲击治疗 3~5 d, 其余患儿激素治疗剂量为甲泼尼龙 $2 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$; ^b入院前于外院应用依托泊苷约 $130 \text{ mg}/\text{m}^2$



表 2 药物超敏反应相关噬血细胞综合征患儿的实验室检查特点

例序	WBC ($\times 10^9/L$)	HGB (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	骨髓噬血 现象	SF ($\mu g/L$)	TG (mmol/L)	FIB (g/L)	sCD25 (ng/L)	NK 细胞 活性(%)	ALT (U/L)	ALB (g/L)	CR ($\mu mol/L$)
1	16.6	101	104	有	31 705	2.2	1.7	41 562	15.4	628	26	23
2	14.1	75	159	有	2 308	3.1	1.8	107 740	12.6	600	30	26
3	8.6	129	142	有	344	2.4	2.4	31 238	13.9	531	38	17
4	9.1	102	100	有	1 228	1.7	2.2	37 586	16.1	8	25	25
5	12.6	88	422	无	5 643	1.3	1.4	52 725	10.0	590	20	15
6	16.1	95	71	有	122	2.3	0.6	41 404	18.3	217	28	19
7	17.6	93	249	无	4 344	2.7	1.9	6 335	9.9	210	37	26
8	18.3	117	569	无	2 197	1.0	1.5	28 482	11.9	14	29	16
9	10.9	107	296	无	41 249	3.4	1.0	32 953	20.6	431	28	35

例序	IFN- γ (ng/L)	IL-5 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	IgE (U/L)	总 T 细胞 (%)	总 B 细胞 (%)
1	1.8	-	-	9.1	6.2	0.14	0.83	45 300	87.9	2.9
2	716.8	30.0	766.0	186.4	13.7	<0.07	0.21	12 700	57.2	3.1
3	134.4	7.0	31.0	10.8	6.9	0.20	1.04	11 500	82.8	5.0
4	673.2	2.9	11.1	281.5	5.1	0.39	0.72	74 100	74.8	16.6
5	43.7	<2.4	92.1	35.8	14.8	1.31	0.90	142 000	75.0	6.2
6	3.4	35.7	16.3	5.2	14.7	0.87	1.11	115 000	90.7	6.1
7	21.1	46.3	<2.4	<2.4	<2.4	0.12	0.77	46 900	94.2	2.6
8	174.9	94.5	238.0	35.6	<2.4	0.40	0.34	21 500	94.4	0.1
9	39.2	14.0	9.4	16.0	2.8	1.31	0.90	142 000	90.9	6.3

注:WBC为白细胞计数;HGB为血红蛋白;PLT为血小板计数;SF为铁蛋白;TG为甘油三酯;FIB为纤维蛋白原;sCD25为可溶性CD25;NK为自然杀伤;ALT为丙氨酸转氨酶;ALB为白蛋白;CR为肌酐;IFN- γ 为干扰素 γ ;IL为白细胞介素;Ig为免疫球蛋白;-为未测

芦可替尼病情控制。4例(例2、6、7、8)甲泼尼龙2 mg/(kg·d)联合芦可替尼未控制,其中2例(例6、7)改为冲击剂量后控制,另2例(例2、8)改冲击剂量后1例(例2)控制不佳死亡,另1例(例8)短期控制,激素减量后再次活动,2周后合并巨细胞病毒感染、腹泻及便血死于呼吸衰竭。

其他治疗药物包括环孢素及依托泊苷。2例患儿(例4、8)应用环孢素:例4治疗第4周随访可溶性CD25明显升高(64 295 ng/L),体温正常,不除外HLH活动,予口服环孢素后第7周可溶性CD25恢复正常;例8外院应用过依托泊苷,入院后大剂量甲泼尼龙冲击后短期控制但激素依赖,合并水样便及血便口服耐受差,加用环孢素静脉滴注,后死于呼吸衰竭。1例患儿(例1)控制后门诊随访监测细胞因子再次升高,体温正常,不除外HLH活动,予小剂量依托泊苷(50 mg/m²)1次,细胞因子逐渐降至正常。

五、预后

9例患儿随访至2023年6月1日,随访时间为0.2~38.6个月,存活7例,死亡2例。死亡原因主要为消化道出血和呼吸衰竭。1个月总生存率

(overall survival, OS)为(78±14)%,由于DIHS-HLH死亡基本发生在炎症爆发期,故半年和1年OS不变。9例患儿中有3例表现为水样便或血便,2例死亡(例2、8)患儿初诊时IgM指标均明显减低,分别为0.21和0.34 g/L,IFN- γ 、IL-5和IL-8也偏高。

讨论

HLH是由多种原因导致的免疫过度激活引起炎症因子风暴的血液科危重疾病,虽然在HLH-94方案推出之后其预后有所改观,但由于其起病凶险,进展迅速,总病死率仍高达30%以上^[3]。根据病因不同分为原发性和继发性HLH,DIHS-HLH是继发性HLH的一种特殊类型,是一种T细胞介导的严重药物不良反应,表现为广泛皮疹、发热、多部位淋巴结肿大、多器官功能损伤等。DIHS确切发病率不详,发生机制通常与用药剂量无关,通常在应用致敏药物后2~6周后发病,具有潜在致死性,累及器官越多,病死率越高^[8]。DIHS-HLH虽临床罕见,但一旦发生,如不能及时治疗将严重威胁患儿生命,目前研究多为个案报道^[8],临床医师

在遇到具有相应特点的 HLH 患儿时,应警惕是否为 DIHS-HLH,早期发现并及时给予有效治疗以提高生存率。

文献报道可诱发 DIHS 的药物超过 50 种,由于儿童用药的特殊性,主要为抗癫痫药、解热镇痛药及抗菌药物^[9]。本组 DIHS-HLH 患儿因用药种类多,并不能完全确定是由具体哪种药物引起,因此只将应用的可疑药物列出,通过分析发现在这 9 例 DIHS-HLH 患儿中最常见的可疑药物为抗菌药物、抗癫痫药物和解热镇痛药物,该结论与前期研究相符^[9]。由于患儿病初常存在发热,就诊时医生考虑可能存在感染因而给予抗菌药物治疗;在发热不能控制时,部分医疗机构加用激素控制炎症反应,或者应用免疫抑制剂控制噬血状态,可能导致患儿免疫功能下降从而继发或加重感染。在临床工作中,医生需要详细评估发热病因,积极寻找病原,更加科学合理地使用抗菌药物。

DIHS 的具体发病机制尚不完全清楚,可能与 CD8⁺细胞毒性 T 细胞介导的免疫反应引起的多器官功能损伤有关,同时一些特定的人类白细胞抗原在 DIHS 发生中可能起到一定作用^[10]。本组 9 例 DIHS-HLH 患儿中有 7 例 T 细胞比例升高,8 例总 B 细胞比例减低,考虑在 DIHS-HLH 患儿中存在 B 细胞介导的体液免疫功能受损,T 细胞过度活化分泌大量细胞因子引起炎症因子风暴进而诱发 HLH,该结果与 DIHS 患儿体内细胞亚群分布相符^[2]。有报道显示 CD8⁺T 细胞增多提示预后不良^[11],由于本研究样本量有限,尚未进行危险因素分析,后续需要扩大样本量进一步研究。

对于 DIHS-HLH 患儿的治疗,国际上尚未推出统一的专家共识。DIHS 作为一种致死性疾病,“药物超敏反应综合征诊治专家共识”推荐糖皮质激素、免疫球蛋白联合免疫抑制剂积极治疗 DIHS^[4]。对于 HLH,国际组织细胞协会推荐采用 HLH-94 或 HLH-04 方案作为一线治疗方案^[3],包括激素、环孢素、依托泊苷用以抑制过度活化的单核巨噬细胞和 T 细胞。对于风湿免疫性疾病相关的继发性 HLH 一般推荐采用激素和其他免疫抑制剂,不建议应用依托泊苷^[12],以上治疗方案均包括激素的早期应用。本中心近年来应用分层治疗方案^[1],根据原发病进行分层,DIHS-HLH 患儿不一定需要化疗。因该类患儿往往前期应用激素或免疫抑制剂,容易合并感染,加用依托泊苷可能引起骨髓抑制,导致继发严重感染而增加病死率。本组患儿早期出现

HLH,此时病因尚在排查之中,加用芦可替尼联合激素控制炎症反应,及时停用可疑药物,使 5 例常规剂量激素治疗控制不佳的患儿病情得到控制。本研究首次提出利用芦可替尼联合免疫球蛋白和激素治疗 DIHS-HLH,其治疗机制可能由于 DIHS-HLH 患者体内常存在诸如 IL-5、IL-8、IFN- γ 等细胞因子水平的升高,芦可替尼作为选择性 JAK1/2 抑制剂,能够靶向作用于 JAK-STAT 通路,控制细胞因子的产生,从而减少对靶器官的损伤。

虽然本研究未进行预后风险因素分析,但需要注意的是,2 例死亡患儿均存在水样便,其中 1 例出现严重水样便和血便,并且 2 例死亡患儿初诊时 IL-5 和 IL-8 水平较高,二者往往与过敏反应有关,有研究表明哮喘患者体内 IL-5 和 IL-8 水平均升高,IL-5 单抗已被用于治疗难治性重症哮喘^[13],而 IL-8 的水平与哮喘相关慢性阻塞性肺疾病的严重程度呈正相关^[14],故芦可替尼不仅能够控制噬血状态,对于药物超敏状态亦有一定控制。由于我国 HLH 患儿中 EB 病毒感染相关 HLH 占 70% 以上,EB 病毒感染相关 HLH 的细胞因子谱常表现为 IFN- γ 、IL-10 显著升高^[15],而在 DIHS 患儿体内被激活的 CD8⁺T 细胞可能以分泌 IL-5 和 IL-8 为主,因此 IL-10 升高不明显。DIHS-HLH 患儿体内 IgM 水平减低考虑与 T 细胞活化、B 细胞受抑制有关,体液免疫功能受损亦容易引起继发感染,导致预后不良。因此,对于存在上述不良因素的 DIHS-HLH 患儿,临床医生应高度关注,及时应用免疫球蛋白、激素和芦可替尼,停用可疑药物,必要时给予大剂量激素冲击治疗,并注意感染的监测和控制。由于本研究纳入的病例数量有限,后续将进一步扩大样本量分析独立预后风险因素。

总之,继发于 DIHS 的 HLH 在临床上虽然罕见,但往往起病急,进展快,如果合并多脏器功能受累(尤其消化道受累)可能预后不良。在临床工作中,抗菌药物、抗癫痫药物和解热镇痛药的合理使用尤为重要。对于具有广泛皮疹、发热、多部位淋巴结肿大、肝肿大、铁蛋白升高、肝功能受损、肺部间质改变、IL-5 和 IL-8 水平升高并有可疑药物应用史的 HLH 患儿尤其需要警惕 DIHS-HLH 的发生,及时停用可疑药物并给予足量的免疫球蛋白及激素,联合芦可替尼可能有助于提高该类患儿的生存率。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 赵云泽:论文撰写、数据整理、统计分析;马宏浩、王冬:数据整理、电话随访、统计分析;廉红云:论文修改;王天有、

张蕊:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Zhang Q, Zhao YZ, Ma HH, et al. A study of ruxolitinib response-based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2022, 139(24): 3493-3504. DOI: 10.1182/blood.2021014860.
- [2] Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020, 34(4):101515. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101515.
- [3] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131. DOI: 10.1002/pbc.21039.
- [4] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.11.002.
- [5] 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.
- [6] 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. e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.004.
- [7] Shiohara T, Iijima 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. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x.
- [8] 唐鲜艳, 李小青, 王利, 等. 儿童药物超敏反应综合征合并噬血细胞综合征一例[J]. *中国小儿急救医学*, 2020, 27(12): 959-960. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2020.12.020.
- [9] Hamm RL. Drug-hypersensitivity syndrome: diagnosis and treatment[J]. *J Am Coll Clin Wound Spec*, 2012, 3(4): 77-81. DOI: 10.1016/j.jcws.2012.06.001.
- [10] Illing PT, Mifsud NA, Purcell AW. Allotype specific interactions of drugs and HLA molecules in hypersensitivity reactions[J]. *Curr Opin Immunol*, 2016, 42:31-40. DOI: 10.1016/j.coi.2016.05.003.
- [11] Kang SY, Kim J, Ham J, et al. Altered T cell and monocyte subsets in prolonged immune reconstitution inflammatory syndrome related with DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) [J]. *Asia Pac Allergy*, 2020, 10(1): e2. DOI: 10.5415/apallergy.2020.10.e2.
- [12] Aytac S, Batu ED, Ünal Ş, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(10): 1421-1429. DOI: 10.1007/s00296-016-3545-9.
- [13] Principe S, Porsbjerg C, Bolm Ditlev S, et al. Treating severe asthma: targeting the IL-5 pathway[J]. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51(8):992-1005. DOI: 10.1111/cea.13885.
- [14] Ding Q, Sun S, Zhang Y, et al. Serum IL-8 and VEGFA are two promising diagnostic biomarkers of asthma-COPD overlap syndrome[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15:357-365. DOI: 10.2147/COPD.S233461.
- [15] Tang Y, Xu X, Song H, et al. Early diagnostic and prognostic significance of a specific Th1/Th2 cytokine pattern in children with haemophagocytic syndrome[J]. *Br J Haematol*, 2008, 143(1): 84-91. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07298.x.

· 作者须知 ·

关于按照中华儿科杂志双盲审稿要求处理稿件的通知

为了在审稿过程中更好地体现公平、公正的原则,中华儿科杂志(以下简称我刊)实行双盲审稿制度多年,但在本刊远程稿件管理系统中,仍屡屡收到未按照双盲审稿要求处理的稿件。为提高投稿效率,请作者在网上传稿前及投稿后对稿件进行如下处理。

1. 上传的双盲稿件正文及论著类文章的中、英文摘要中,只写文题和论文内容,不要出现作者信息(即作者的姓名、单位、联系地址、邮政编码、联系电话、电邮地址等)。若文内描述时需要体现作者单位,请以“××医院”“××科室”代替。

2. 作者信息(即作者的姓名、单位、联系地址、邮政编码、联系电话、电邮地址)等内容,请作者登录本刊投稿系统(通过中华医学会网站 <http://www.cma.org.cn> 查找“在线服务”,点击“期刊在线投稿”;通过中华医学会杂志社学术期刊出版服务平台 <https://medpress.yiigle.com> 或通过中华儿

科杂志网站 <http://www.cmaped.org.cn> 点击“在线投稿”)注册时进行详细填写。

3. 网上投稿成功后,请将(1)1份纸质稿件(同网上投稿稿件完全一致,首页上方写出系统生成的稿号),(2)1份作者信息页(含文章题目、作者的姓名、单位、联系地址、邮政编码、联系电话、电邮地址等),(3)论文介绍信(请在投稿系统下载、打印、填写、盖章),(4)论文授权书(请在投稿系统下载、打印、填写、签名)一并快递到:北京市西城区东河沿街69号正弘大厦317室,中华儿科杂志编辑部。

4. 本刊不收取审稿费。稿件处理进展以本刊远程稿件管理系统显示为准。

本刊远程稿件处理系统接收到将作者信息与正文写在一起的稿件,会做退稿处理。请作者务必做好投稿前准备,以免耽误投稿时间。