

一例头孢噻肟过敏性休克及疑似迟发型超敏反应的案例分析

席一鸣^{1,2*}, 任长杰^{1#}

¹济宁市第一人民医院, 山东 济宁

²山东第一医科大学, 山东 济南

收稿日期: 2022年9月24日; 录用日期: 2022年10月17日; 发布日期: 2022年10月27日

摘要

抗菌药物过敏一直是临床中关注的重点, 无论是在询问患者病史还是在使用药物前的皮试与用药时的核对等都体现出了对抗菌药物使用的重视。抗生素过敏多属于I型超敏反应, 可累及多种器官系统产生各种临床症状, 具有起病急, 症状重且表现复杂的特点, 其中过敏性休克是患者死亡的首要因素, 有时也可出现少见的迟发性超敏反应, 往往会在数天至数周出现, 易被忽视、难以诊断及追踪过敏源。目前严重超敏反应并不多见, 迟发性超敏反应尤甚, 因此很多医务人员少有相关处理治疗经验, 本文通过介绍一例济宁市第一人民医院心内科收治的头孢噻肟过敏病人, 分析相关疾病及其治疗特点。

关键词

头孢噻肟, 过敏性休克, 迟发型超敏反应, 药物超敏综合征

A Case Analysis of Anaphylactic Shock and Suspected Delayed Type Hypersensitivity of Cefotaxime

Yiming Xi^{1,2*}, Changjie Ren^{1#}

¹Jining First People's Hospital, Jining Shandong

²Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Sep. 24th, 2022; accepted: Oct. 17th, 2022; published: Oct. 27th, 2022

Abstract

Antibacterial drug allergy has always been the focus of clinical attention. Whether it is inquiring

*第一作者。

#通讯作者。

about the patient's medical history or checking the skin test before using the drug and the drug use, it reflects the importance of the use of antibacterial drugs. Antibiotic allergy mostly belongs to type I hypersensitivity reaction, which can involve multiple organ systems and produce various clinical symptoms. It has the characteristics of acute onset, severe symptoms and complex manifestations. Anaphylactic shock is the primary cause of death of patients, and sometimes it can also occur rare delayed hypersensitivity reactions, which often appear over a period of days to weeks, and are easily overlooked and difficult to diagnose and trace. At present, severe hypersensitivity reactions are rare, especially delayed hypersensitivity reactions. Therefore, many medical staff have little experience in related treatment. This article introduces a case of cefotaxime allergic patient admitted to the Department of Cardiology of Jining First People's Hospital and the related diseases and their treatment characteristics are analyzed.

Keywords

Cefotaxime, Anaphylactic Shock, Delayed Type Hypersensitivity, Drug Hypersensitivity Syndrome

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

药物是医源性伤害的主要原因之一, 药物不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR)往往会造成严重后果, 3%以上的住院病人可出现 ADR, 超敏反应(Hypersensitivity Reaction, HSR)是通过免疫调节的 ADR, 在一项关于非甾体抗炎药不良反应的研究显示 HSR 可占总 ADR 的 20%左右[1] [2] [3], 而 Sousa-Pinto B 等人在一项自我报告药物过敏的荟萃分析中得出人群总发生率为 7.9% [4], 抗生素过敏是免疫介导性药物不良反应的最常见原因, 其为非靶标反应, 可累及皮肤在内的多种器官系统[1], 其多属 I 型超敏反应, 发作迅速, 易于发现与处理但也可能合并少见的迟发性超敏反应, 难以准确诊断与治疗, 在增加患者心理负担的同时激发医患矛盾。目前抗生素使用有了越来越规范的要求, 抗生素过敏发生率逐年下降, 但即便如此也不能完全保证药物的安全性, 主要受不同厂家生产工艺及生产批次的不同, 药物贮存和使用会受 PH 值、光照、温度等因素影响导致变性产生杂质同时过大剂量的使用、多药联合使用、长疗程以及患者体质与性别也是重要的易感因素[5], 此外也受医务人员主观因素的影响, 需要在临床治疗中予以注意。

2. 病例介绍

患者女性, 30 岁, 行巴氏腺囊肿穿刺术后于次日在当地诊所静滴头孢噻肟预防性抗感染, 皮试显示阴性, 自诉静滴后不久出现腹痛、腹泻, 未予以重视停药, 随后出现胸痛、胸闷、精神萎靡伴肢体红色丘疹样皮损, 诊所紧急停药并予以静推地塞米松、肾上腺素后于 2020 年 12 月 26 日 13 时 30 分经急诊绿色通道转入济宁市第一人民医院心内科, 入院时患者未在腹痛、腹泻, 胸痛、胸闷较前减轻, 丘疹样皮损少量散在于肢体, 精神稍好转, 生命体征示: BP 71/52 mmHg、T 36.3℃、P 76 次/分、R17 次/分, 心电图检查示: V4-V6 导联 ST 段弓背向上抬高, II、III 导联 ST 段压低, 急查心梗三联未见明显异常, 血常规示: 血红蛋白 96 g/L (115~150)其余未见明显异常, 自诉长期贫血病史, 平常无明显不适, 主要体格检查示: 意识清晰, 精神欠佳, 双肺呼吸音清, 未闻及明显干湿性啰音, 心律齐, 心音可, 各瓣膜区未

闻及明显杂音, 腹部平坦, 无腹肌紧张、压痛及反跳痛, 肠鸣音 5 次/分。初步诊断: 1) 胸痛待查过敏性心肌损害? 急性冠脉综合征? 2) 巴氏腺囊肿穿刺术后; 3) 贫血, 入科后先予以心电监护、鼻导管吸氧 3 升/分, 医嘱静滴烟酰胺 300 mg qd、口服曲美他嗪片 20 mg tid、瑞舒伐他汀钙片 10 mg qn、左西替利嗪片 5 mg qn、2 小时后复查心电图示: 大致正常心电图。次日查房, 患者诉仍有轻度胸闷, 无胸痛, 饮食、睡眠较差, 嘱停用左西替利嗪片, 其余继续当前治疗, 测量血压平均值示 80/52 mmHg, 入院后检验检查示: 大便隐血阳性、尿酮体 4+、D-二聚体 0.88 mg/L (0~0.55)、B 型钠尿肽 378.00 pg/ml (0~100), 甲功五项、凝血四项、血糖、血脂、肝肾功未见明显异常, 心脏彩超示: 左心收缩功能减低, EF 值 53%。12 月 28 日患者诉胸闷不适消失, 饮食、睡眠好转, 嘱加用辅酶 Q10 10 mg tid, 停止服用曲美他嗪, 测量血压示: 90/58 mmHg, 12 月 29 日患者病情继续好转, 予以停止吸氧, 其余治疗如前, 测量血压示: 81/56 mmHg, 12 月 30 日患者无明显不适, 饮食、睡眠恢复, 测量血压示: 83/53 mmHg, 检查大小便常规恢复正常, 12 月 31 日出院, 出院诊断: 1) 过敏性休克治疗后; 2) 心肌损害; 3) 巴氏腺囊肿穿刺术后; 4) 贫血, 院后嘱服用辅酶 Q10 10 mg tid, 定期复查。

院后患者遵医嘱服药治疗, 定期门诊取药, 自诉偶有胸闷不适但程度轻可耐受, 无胸痛。01-24 凌晨患者因出现发热, 最高体温 37.5℃ 伴畏寒、头痛、咽痛、乏力及四肢酸痛, 无咳嗽、咳痰, 无明显胸闷、胸痛等不适再次就诊我院急诊, 血常规示: 白细胞 $11.66 \times 10^9/L$ (3.5~9.5)、中性粒细胞 83% (40~75)、血红蛋白 100 g/L (115~150), 予以静滴左氧氟沙星 0.5 g qd、帕拉米韦 0.3 g qd 治疗, 嘱服用连花清瘟颗粒 6 g tid, 01-26 患者发热消退停药, 院后未在治疗, 01-30 患者再次出现胸闷且较前加重伴咽痛、乏力、咳黄痰, 再次经我院急诊就住于心内科, 心肌酶谱示: CK-MB 27.0 U/L (0~16), 入院体征: T 36.8℃ P 85 次/分、R 20 次/分、BP 118/80 mmHg, 查体未见明显阳性体征, 心电图示: 大致正常心电图, 入院后予以吸氧, 加用曲美他嗪片 20 mg tid 与辅酶 Q10 片 10 mg tid 营养心肌治疗, 服用奥司他韦胶囊 75 mg bid、连花清瘟颗粒 6 g tid, 静滴二丁酰环磷腺苷钙 40 mg qd, 烟酰胺 300 mg qd, 考虑呼吸道感染加用左氧氟沙星 0.5 g qd。次日查房, 患者胸闷减轻但仍咳嗽、咳痰, 嘱予以雾化吸入沙丁胺醇 2.5 mg、布地奈德混悬液 2 mg bid 治疗, 加用美托洛尔缓释片 47.5 mg qm, 测量血压 107/64 mmHg, 入院后检验检查示: 白细胞 $9.80 \times 10^9/L$ (3.5~9.5)、血红蛋白 97.0 g/L (115~150)、C 反应蛋白 14.11 mg/L (0~10), 凝血五项、B 型钠尿肽前体、甲功五项、大小便常规、肝肾功及心肌酶谱等未见明显异常, 予以停用烟酰胺与二丁酰环磷腺苷钙, 2 月 1 日患者未诉胸闷、咳嗽、咳痰等不适, 血压测量 118/80 mmHg, 嘱继续当前药物治疗, 停止吸氧, 2 月 2 日患者不适症状消失, 一般体力活动可, 测量血压 120/60 mmHg, 嘱准予出院, 院后注意休息、保暖、保持情绪稳定及营养饮食, 如一般情况可, 1 月后门诊复查相关指标。

3. 分析讨论

免疫系统可通过多种机制确保对宿主的最佳保护但免疫系统的异常或过度激活会引起过敏反应, 也被称为超敏反应, 即机体对外来或自身抗原的过度或病理性反应[6] [7], 大致过程为抗原与机体相互作用产生特异性抗体或致敏淋巴细胞, 当抗原再次侵入机体后可产生病理性免疫应答使机体组织细胞损害与生理功能障碍。与已知药理作用导致的 A 型反应不同, 此种反应属于不可预测、非剂量依赖性的 B 型反应[8], “过敏”一词最早由 von Pirquet 提出, 指的是保护宿主的免疫反应和潜在的导致宿主损伤的免疫反应[9]而“过敏症”一词则最早表示哺乳动物类机体在接触感染剂后的状态, 当第二次接触其时能有效地处理它, 过去这两种概念被认为是有害的, 正是在这种背景下, 1963 年 Gell 和 Coombs 根据组织损伤的机制将超敏反应分为四类: I 型(即刻或 IgE 介导)、II 型(细胞毒或 IgG/IgM 介导)、III 型(免疫复合物介导)和 IV 型(延迟型或 T 细胞介导) [6] [10], 受到学术界的广泛应用与认可。

3.1. 超敏反应分类

1) I型超敏反应属于速发型超敏反应主要由 IgE 型抗体分子介导,当抗原初次侵入机体后被抗原提呈细胞加工处理、提呈,激活 Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5 等因子使 B 细胞分化成浆细胞分泌 IgE,其与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面表达的 FcεRI 受体相结合[11],当相同抗原再次侵入后与细胞表面的 IgE 结合使其脱颗粒产生组胺、缓激肽及白三烯等生物活性介质,进而产生平滑肌收缩、腺体分泌增多、血管通透性增加等效应,常见药物导致的过敏性休克,支气管哮喘、过敏性鼻炎等。

2) II型超敏反应又称细胞毒型超敏反应,主要由 IgG、IgM 抗体介导,发作较为延迟,通常在暴露后 5~8 天出现[12],带有抗原的宿主细胞与 IgG 或 IgM 抗体结合,经补体激活形成膜攻击复合物(C5~C9)及与 NK 细胞与巨噬细胞的 FcγRIIb 受体结合进而清除破坏靶细胞[13],包括自身免疫性溶血、RH 血型不合型溶血等。

3) III型超敏反应为 IgG、IgM (以 IgG 为主)与抗原结合形成的免疫复合物介导,通常在接触药物后 1 周至数周发生[12],症状的表现通常是由免疫复合物沉积的部位决定的,而不是由抗原的来源决定的,抗原抗体复合物通常沉积在小动脉,肾小球和关节滑膜中进而产生相应症状[14]。

4) IV型超敏反应又称迟发型超敏反应,通常在暴露后 72 h 至数周出现相应症状[15],由活化的 T 细胞介导,可进一步细分为由 Th1 细胞分泌干扰素 γ 介导巨噬细胞活化的 IVa 型,由 Th2 细胞产生 IL-4、IL-5 介导嗜酸性粒细胞炎症的 IVb 型,由细胞毒性 T 细胞产生穿孔素、颗粒酶 B 介导细胞杀伤的 IVc 型,由 T 细胞产生 IL-8 导致中性粒细胞聚集与活化的 IVd 型[16],以上类型各自产生不同的迟发型超敏症状。

超敏反应(DHR)也可总体分为速发或迟发反应,速发反应定义为 1~6 h 内发生,包括皮肤反应(皮疹、瘙痒等)、呼吸系统反应(支气管痉挛等)、心血管系统反应(低血压、心动过速等)及胃肠道症状(恶心、呕吐、腹泻、腹痛等)。迟发反应则定义为发生在暴露后 6 h 至数周,可累计多个器官、系统,其中皮肤反应较多见[12][15]。

3.2. 头孢菌素化学特点及病例分析

3.2.1. 头孢菌素化学特点

经李洪德[17]等人统计研究目前临床上使用最多的抗生素为头孢菌素类,头孢菌素属于 β -内酰胺类抗生素,其以 7-氨基头孢烷酸(7-ACA)为母核,含有 7 位的 R1 与 3 位的 R2 两个活性取代基,其中 R1 侧链在过敏反应中起着重要作用,具有相同 R1 侧链的不同头孢菌素有着明显的交叉过敏反应,目前临床上所应用的头孢菌素均为半合成,其分为四代,头孢噻肟属于第三代。头孢菌素及其降解产物属于小分子半抗原需与蛋白质等大分子物质结合或者在其 3 位及 7 位侧链的介导下形成高分子聚合物才可导致超敏反应的发生[18][19][20],胡昌勤等[21]对头孢噻肟等噻肟类头孢菌素的研究示 7 位氨基是主要的聚合反应发生位点,此外形成的各种聚合物也可进一步降解形成各种降解产物。过敏会影响多个器官系统,皮肤表现往往是最常见的,其他器官系统,包括胃肠道、肺、血液系统和肾等也可能受累[22]。

3.2.2. 病例分析

此患者初次病情发作迅速呈现典型的 I 型超敏反应即速发型超敏反应症状,出现瘙痒性皮疹,腹痛、腹泻等消化系统症状及低血压、心电图与心肌酶谱等有关心血管系统指标的异常。患者自诉既往无过敏史,患者及诊所医务人员均诉静滴前已行头孢皮试检查,结果显示阴性。目前临床上头孢菌素皮试阳性率约 5%,有相关研究指出皮试检查能有效减少不良事件的发生,其结果受患者皮肤状况、伴随药物使用、消毒液的刺激、皮试液浓度及医务人员主观辨别有关[18],但也有文章指出早在 2004 年医学界就对用药前是否行相关皮试检查的问题上做出了否定性回答。治疗前病史的详细询问,治疗时的仔细观察与及时

合理的抢救更应成为关注的重点[23], 2021年4月国家卫健委发布《 β 内酰胺类抗菌药物皮肤试验指导原则(2021年版)》明确指出不推荐使用头孢菌素前进行常规皮试, 张宏亮等人[24]在其本院研究发现取消头孢皮试后不良反应发生率与取消前无统计学差异, 且能节省大量医疗费用, 但对于药品说明书明确要求皮试的以及患者既往有头孢过敏(尤其是I型反应)的可以进行皮试。

患者初始发病临床表现呈现多器官系统受累, 其中有典型的过敏样皮损及过敏性休克症状出现, 入院后检查示大便潜血阳性、尿酮体 4+, B 型钠尿肽及心脏彩超均示心功能异常, 赵赞[25]等人研究发现头孢噻肟速发型超敏反应主要发生在用药后 30 min 内, 而休克大都出现在前 10 min 内, 其可影响皮肤、血象、凝血功能、心血管系统、肝胆肾与神经系统、皮肤及相关附件等多个器官系统, 导致多种症状出现及指标异常。过敏性休克是首要致死因素, 需紧急处理, 治疗原则主要为三个方面: 首先脱离、清理过敏原, 保持患者合适体位、心电血氧监护、保持气道通畅及建立静脉通路等一般治疗, 行液体复苏治疗、纠正酸碱平衡紊乱、应用血管活性药物等的支持治疗及使用肾上腺素、糖皮质激素、抗组胺药甚至过敏原拮抗剂等的药物治疗, 其中肾上腺素是首选药物, 可以激动 β 与 α_1 受体进而提高心肌收缩力改善循环、舒张支气管、减轻血管渗出与过敏物质释放, 抗组胺药及糖皮质激素为二线药物, 有强大的抗炎、抗过敏作用, 但无升压作用, 一般不予以单独使用[26] [27], 根据相关指南推荐肾上腺素首选肌内注射, 最佳位置选择在大腿中上 1/3 前外侧, 具有操作方便、药物吸收速度快、副作用小等优点, 而临床上由于患者往往早已经开通静脉通路, 因此静推成了医护的首选给药方法, 但需稀释后给药, 相关指南及临床常见配制为稀释至 1:10,000 (规格 1 ml; 1 mg 规格的肾上腺素稀释至 10 ml)并缓慢静注, 否则可能会导致血压急性升高导致心脑血管意外。有关指南与资料建议用量为 0.3~0.5 mg/次, 也有研究建议 0.1~0.2 mg/次, 均小于临床中常用的 0.5~1.0 mg/次[28] [29]。患者来院前已经静推肾上腺素与地塞米松, 但具体用量及配制诊所人员未能提供, 患者来我院急诊后精神、胸痛、胸闷及皮损等明显好转, 可见以上药物治疗速发型超敏反应尤其过敏性休克的效果是显著的。入院后患者精神、意识可, 予以吸氧、心电监护, 给予抗组胺药、营养心肌等支持治疗, 患者不适进一步好转, 血压仍较低, 大多时候处于休克标准以下, 但心率及心电监护正常, 考虑患者原本基础血压较低, 未予以升压处理。

出院后患者于 2021 年 1 月 24 日因发热、肢体酸痛再次就诊我院, 此时距头孢噻肟暴露已有 25 天, 来院症状可考虑药物超敏综合征(DHS), 包括 β -内酰胺类抗生素在内的多种药物均可引起。DHS 可具有药物过敏与病毒感染双重特征, 常于用药后 2~8 周出现, 有迟发性、迁延性但发病急、进展快, 累及多器官、系统等特征, 通常为发热、皮疹与内脏受累三联征, 血象检查有白细胞的增多或降低, 尤其是嗜酸性粒细胞及异型淋巴细胞增多伴有淋巴结肿大, 同时也与人疱疹病毒-6、巨细胞病毒、EB 病毒等感染有关[30] [31], Girijala RL 等[32]也发现了与流感病毒感染有关的病例。入院后检查血常规示白细胞指标较高, 中性粒细胞占比升高, 嗜酸性粒细胞等无异常, 未对患者行病原学检查, 考虑患者头孢过敏, 根据经验予以左氧氟沙星、帕拉米韦等抗炎、抗病毒治疗 2 天后病情好转, 且期间患者无皮疹出现, 体温 $< 38^{\circ}\text{C}$, 考虑此次发热是由病原体感染所致并不是头孢噻肟导致的 DHS。1 月 30 日患者因胸闷伴有咽痛及咳痰入院, 入院后血象检查示感染指标升高、心肌酶谱指标轻度异常, 首先考虑心肌炎, 但患者生命体征正常, 心电图无明显异常, 入院后病情好转迅速, 次日心肌酶谱恢复正常, 治疗时间仅 3 天, 心肌炎可能性较小。邓艳辉等[33]报道了一例左氧氟沙星导致的 DHS, 但本例患者住院后仍继续使用左氧氟沙星且病情未加重, 考虑不良反应与该药无关。目前国内外尚未帕拉米韦导致 DHS 的报道[34], 但 Hiroyuki Tanaka 等[35]统计分析发现帕拉米韦仍可致超敏反应发生且在各个年龄段均可发生, 青年女性为超敏反应好发人群, 因此不排除为帕拉米韦所导致。目前未找到头孢噻肟导致 DHS 的报道但徐昌静[34]等发现一例同为第三代的头孢曲松导致儿童 DHS 发生的案例。根据病史患者可能伴有流感病毒等感染, 其可作为 DHS 的诱发因素, 后续胸闷入院且心肌酶谱异常仍可能与头孢噻肟有关, 由于超敏反应的个体差异

较大, DHS 临床表现可能不会完全符合标准, 当然也不排除为普通的迟发性超敏反应。此次患者病情发作急, 但一般情况可, 病情好转快, 主要采取了对症支持治疗即好转出院。

4. 讨论

药物超敏反应目前临床上难以彻底预防, 其起病急、发生时间不定、临床表现多样、机制复杂与可累及多个器官系统等特点往往导致诊断与治疗难度较大, 综上因素医务人员往往对此认识不足, 缺少处理经验, 尤其是对严重超敏反应。目前抗生素过敏的预防除了根据患者过敏史外主要依赖皮试结果但众多头孢过敏案例表明, 皮试不能做到百分之百预防, 其结果受到多种因素影响, 相关指南文献不再推荐头孢菌素的皮试, 医务人员的注意力或许更应放到治疗期间与治疗后对患者的观察与及时有效的治疗上, 需要根据患者表现合理处置, 包括相关治疗药物种类、剂量、剂型、用法的选择乃至相关物理疗法的使用上。

参考文献

- [1] Senst, B.L., Achusim, L.E., Genest, R.P., Cosentino, L.A., Ford, C.C., Little, J.A., *et al.* (2001) Practical Approach to Determining Costs and Frequency of Adverse Drug Events in a Health Care Network. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **58**, 1126-1132. <https://doi.org/10.1093/ajhp/58.12.1126>
- [2] Blumenthal, K.G., Peter, J.G., Trubiano, J.A. and Phillips, E.J. (2019) Antibiotic Allergy. *Lancet*, **393**, 183-198. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32218-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32218-9)
- [3] Blumenthal, K.G., Lai, K.H., Huang, M., Wallace, Z.S., Wickner, P.G. and Zhou, L. (2017) Adverse and Hypersensitivity Reactions to Prescription Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents in a Large Health Care System. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **5**, 737-743.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.12.006>
- [4] Fonseca, J.A. and Gomes, E.R. (2017) Frequency of Self-Reported Drug Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis with Meta-Regression. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **119**, 362-373.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.07.009>
- [5] Brandt, O. and Bircher, A.J. (2017) Delayed-Type Hypersensitivity to Oral and Parenteral Drugs. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **15**, 1111-1132. <https://doi.org/10.1111/ddg.13362>
- [6] Dispenza, M.C. (2019) Classification of Hypersensitivity Reactions. *Allergy and Asthma Proceedings*, **40**, 470-473. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4274>
- [7] Casey, G. (2013) Hypersensitivity and Anaphylaxis. *Nursing New Zealand*, **19**, 20-24. https://doi.org/10.1007/978-3-642-00663-0_16
- [8] Clarke, J.B. (2010) Mechanisms of Adverse Drug Reactions to Biologics. In: Uetrecht, J., Ed., *Adverse Drug Reactions*, Springer, Berlin, Heidelberg, Vol. 196, 453-474.
- [9] Bendiner, E. (1981) Baron von Pirquet: The Aristocrat Who Discovered and Defined Allergy. *Hospital Practice*, **16**, 137-144.
- [10] Rajan, T.V. (2003) The Gell-Coombs Classification of Hypersensitivity Reactions: A Re-Interpretation. *Trends in Immunology*, **24**, 376-379. [https://doi.org/10.1016/S1471-4906\(03\)00142-X](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(03)00142-X)
- [11] 王睿. I 型超敏反应的发生机制[J]. 高校生物学教学研究(电子版), 2017, 7(4): 5-7.
- [12] Dykewicz, M.S. and Lam, J.K. (2020) Drug Hypersensitivity Reactions. *Medical Clinics of North America*, **104**, 109-128. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.09.003>
- [13] Wilkerson, R.G. (2022) Drug Hypersensitivity Reactions. *Emergency Medicine Clinics of North America*, **40**, 39-55. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2021.09.001>
- [14] Uzzaman, A. and Cho, S.H. (2012) Chapter 28: Classification of Hypersensitivity Reactions. *Allergy and Asthma Proceedings*, **33**, S96-S99. <https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3561>
- [15] Waheed, A., Hill, T. and Dhawan, N. (2016) Drug Allergy. *Primary Care*, **43**, 393-400. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.04.005>
- [16] Pichler, W.J. (2003) Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Annals of Internal Medicine*, **139**, 683-693. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00012>
- [17] 李洪德, 承秀芳, 罗国琼. 医院门诊抗生素类药物应用现状分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2014, 29(s1): 67.
- [18] 张洪强, 秦丽洁, 王凤英. 影响头孢类抗菌素皮试判断准确性的原因分析[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(11):

190-191.

- [19] 袁斌. 头孢菌素类抗生素过敏反应与皮试[J]. 亚太传统医药, 2010, 6(11): 186-187.
- [20] 胡昌勤, 张夏, 李进. 头孢菌素的聚合物分析[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(3): 221-228.
- [21] 胡昌勤, 李进, 张夏. 7-氨基头孢菌素的聚合物分析[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(3): 209-220.
- [22] Seth, D. and Kamat, D. (2018) Drug Allergy. *Pediatric Annals*, **47**, e419-e425. <https://doi.org/10.3928/19382359-20180920-02>
- [23] 霍婷, 王岳. 从头孢类抗生素过敏案件探究诊疗注意义务内容[J]. 中国司法鉴定, 2022(2): 88-93.
- [24] 张宏亮, 李卉, 刘滔滔, 黄振光, 蒙华, 尚丽明. 广西某三甲医院取消头孢菌素类药物皮试实践[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(17): 1834-1836+1846.
- [25] 赵赞, 张东梅, 姜旻, 宗黎琼, 郭澄, 张剑萍. 头孢噻肟所致药品不良反应文献分析[J]. 中国药业, 2021, 30(6): 89-91.
- [26] 张晓雪, 李婉莹. 过敏性休克的药物治疗[J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(2): 175-176+179.
- [27] 杨兴易. 内科急危重病与休克[J]. 实用休克杂志(中英文), 2018, 2(6): 323-326.
- [28] 司继刚, 段磊, 赵群, 刘萍. 肾上腺素救治过敏性休克使用方法调查分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(6): 744-748.
- [29] 滕威, 逢晓云. 某三甲医院 2009 年至 2019 年药物相关过敏性休克报告分析与救治[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(2): 196-199.
- [30] 樊平中, 廖文俊, 胡雪慧. 药物超敏综合征[J]. 临床皮肤科杂志, 2005, 34(8): 557-558.
- [31] 孙青苗, 张建中. 药物超敏综合征[J]. 皮肤病与性病, 2009, 31(3): 20-21.
- [32] Girijala, R.L., Ramamurthi, A., Wright, D., Kwak, Y. and Goldberg, L.H. (2019) DRESS Syndrome Associated with Influenza Virus. *Baylor University Medical Center Proceedings*, **32**, 277-278. <https://doi.org/10.1080/08998280.2019.1576094>
- [33] 邓艳辉, 郑晓霞, 宋羽. 左氧氟沙星致药物超敏综合征 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(15): 1299-1300.
- [34] 徐昌静, 钟晓燕, 李梦雅, 王述蓉, 黄毅岚. 头孢曲松致儿童药物超敏反应综合征 1 例[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(3): 65-66. <https://doi.org/10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.03.019>
- [35] Tanaka, H., Ohyama, K., Horikomi, Y. and Ishii, T. (2021) Association between Anaphylaxis and Anti-Influenza Drug Use: An Analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Drug Discoveries & Therapeutics*, **15**, 150-155. <https://doi.org/10.5582/ddt.2021.01053>