

以肝功能异常伴发热为首发表现的 药物超敏反应综合征1例

王晶晶, 纪冬, 陈国凤(解放军总医院第五医学中心 肝硬化二中心, 北京 100039)

摘要: 药物超敏反应综合征属严重药物不良反应, 在皮肤科疾病中属重症药疹之一, 但在肝病领域诊治经验较少, 如未能及时有效诊治, 病死率极高。本文现报道1例以肝功能异常及发热为首发表现的典型药物超敏反应综合征, 以提高肝病领域中对少见病药物超敏反应综合征的认识, 避免漏诊及误诊。

关键词: 肝功能异常; 发热; 药物; 超敏

Drug-induced hypersensitivity syndrome with liver function abnormality and fever as the first manifestation: a case report

WANG Jing-jing, JI Dong, CHEN Guo-feng (Second Liver Cirrhosis Diagnosis and Treatment Center, the Fifth Medical Center of the PLA General Hospital, Beijing 100039, China)

Abstract: Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) is a serious adverse drug reaction, which is one of the severe drug eruptions in dermatological diseases. However, there is less experience of diagnosis and treatment in the field of liver diseases. If it is not treated promptly and effectively, the mortality rate of DIHS is extremely high. This article reported a case of DIHS with liver function abnormalities and fever as the first manifestation. The purpose is to improve the understanding of the rare drug hypersensitivity syndrome in the field of liver diseases and to avoid missed diagnosis and misdiagnosis.

Key words: Abnormal liver function; Fever; Drug; Hypersensitivity

药物超敏反应综合征(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS)也称嗜酸性粒细胞增多症和全身症状的药物反应(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), 是一种罕见的危及生命的严重皮肤不良反应(severe cutaneous adverse reactions, SCAR)^[1,2], 一般多收治于皮肤科, 但由于其临床呈现的可变性易被延迟诊断^[3-6], 以至漏诊、误诊, 错过最佳诊疗时机。虽然国内外有过相关文献报道^[7-9], 但本文从肝病科医生的角度分享1例以肝功能异常伴发热为首发表现的药物超敏反应综合征, 该患者治疗过程复杂, 希望可为临床医生提供有参考价值的诊疗经验。

1 病例资料

1.1 主述 患者男性, 28岁, 农民, 因“乏力1个月, 加重伴发热、身目黄染、皮疹半月”于2018年1月4日入院。

1.2 现病史 患者于2017年11月28日因间断失神、抽搐服用抗癫痫药物(苯巴比妥、苯妥英钠、癫痫平片、左乙拉西坦片), 之后自觉体力下降, 12月17日乏力加重, 伴有发热, 最高体温39.5℃, 身目黄染, 且周身红色皮疹, 12月25日于当地医院查HBsAg、抗-HCV、自身免疫相关检查均阴性, 肝功能: DBil 107.9 μmol/L, TBil 164.4 μmol/L, ALT 205 U/L, AST 142 U/L, ALP 866 U/L, GGT 1763 U/L, 给予保肝、降酶等药物, 并间断应用阿奇霉素、头孢类药物及阿莫西林等, 仍有发热及明显肝功异常。12月29日应用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠4d, 40 mg/d, 之后换用醋酸泼尼松片2d, 20 mg/d, 患者曾一度体温正常、皮疹好转、脱屑, 入院前再次出现发热, 为进一步诊治入院。

1.3 既往史 无输血史、无慢性病史、无药物过敏史、无长期饮酒史。

1.4 入院检查 体格检查: 体温38℃, 脉搏86次/min, 呼吸18次/min, 血压126/78 mmHg (1 mmHg = 133.32 Pa)。神志清楚, 精神萎靡, 全身皮肤巩膜

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.03.015

基金项目: 北京医学奖励基金资助项目(YJHYXKYJJ-247); 北京市科委2016年度科技计划重大项目(D161100002716003)

通讯作者: 陈国凤 Email: guofengchen302@163.com

重度黄染,其余无特殊阳性体征。实验室检查:血常规 WBC $9.71 \times 10^9/L$, NE% 0.71, HGB 116.00 g/L, PLT $220.00 \times 10^9/L$, 嗜酸性粒细胞百分比 12% (正常参考范围 0.5% ~ 5%), 嗜酸性粒细胞绝对值 $1.17 \times 10^9/L$ (正常参考范围 $0.02 \times 10^9/L \sim 0.5 \times 10^9/L$), PCT 0.464 ng/ml; 肝功能: ALB 27 g/L, PTA 60.80%, DBil 300.7 $\mu\text{mol/L}$, TBil 385.7 $\mu\text{mol/L}$, ALT 184 U/L, AST 78 U/L, ALP 728 U/L, GGT 1619 U/L; 免疫球蛋白: IgA 0.22 g/L (正常参考范围 0.7 ~ 4.0 g/L), IgG 3.87 g/L (正常参考范围 7.23 ~ 16.6 g/L), IgM 0.37 g/L (正常参考范围 0.4 ~ 2.3 g/L); 甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒及戊型肝炎病毒标志物均阴性; 抗核抗体、抗线粒体抗体、抗平滑肌抗体、抗线粒体 M2 抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体均阴性; EBV-IgM、CMV-IgM 阴性; 铜蓝蛋白、血清铁正常; 尿常规: 尿蛋白 (+)、尿红细胞 (+)。布鲁杆菌凝集试验 (-); 肺炎支原体抗体 (-)。腹部超声示: ①肝回声增粗、脾大; ②第一肝门部稍低回声结节 (考虑淋巴结, 建议复查); ③胆囊异常所见 (考虑胆囊实体样变)。双肺 CT 平扫未见异常。腹部增强 MRI 提示: ①肝顶部小囊肿; ②胆囊炎可能。腹部 MRCP: 肝内外胆道未见扩张。

1.5 诊治经过 患者入院后胆红素仍有升高,有肝病重症化趋势,且伴有过敏反应表现(发热伴有皮疹及嗜酸性粒细胞明显升高),需采用激素治疗。患者无明显感染证据,且院外抗感染治疗效果差,暂时不予抗感染治疗。排除激素禁忌证后,第2d开始给予48 mg 甲泼尼龙片口服,辅以保肝、退黄等治疗,之后胆红素明显下降,体温恢复正常,皮疹消退,期间激素逐步减量(见图1)。该患者在诊疗期间主要问题为肝功能明显异常及发热,故不断完善相关检查:①针对肝功能异常原因进行全面排查,除外嗜肝病毒性肝炎、自身免疫性肝病、酒精性肝病、非嗜肝病毒性肝炎、遗传代谢性肝病等常见因素引起的肝功能异常,结合其可疑用药史,考虑药物性因素可能;②患者从院外发病至入院,反复发热,进行了发热原因的全面筛查,包括布鲁杆菌凝集试验、抗CMV-IgM、抗EBV-IgM、肺炎支原体、肺炎衣原体抗体等血液学和肺CT等影像学检查,均未发现明显感染的证据。综合上述特点:①以药物性肝损伤为主要表现;②伴有发热,且以中高热为主(38℃以上);③伴有全身散在皮疹;伴有其他脏器损伤(肾脏、免疫系统);④嗜酸粒细胞明显升高,完善诊断为DIHS。按照DIHS的

治疗原则,以应用全身糖皮质激素为主要治疗手段,且该患者目前口服甲泼尼龙片效果良好,故于第2周甲泼尼龙片开始减量至32 mg,辅以保肝、退黄、降酶等其他综合内科治疗,肝功能逐步恢复,体温下降。然而,在患者入院后第13d再次出现发热,且高达38~39.5℃,考虑是否为应用激素后并发感染,故对发热原因进行全面筛查(包括病毒、细菌、真菌),先后进行了痰培养、痰涂片、咽拭子、血培养、尿培养、结核检查、G试验、GM试验、肥达试验、呼吸道病原体、EBV-IgM及CMV-IgM检查,均未发现阳性结果,肺部CT(2018年1月17日)提示多发点状及小结节状高密度影(图2),考虑感染。结合血象有升高趋势,考虑肺部细菌感染可能,予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染治疗,期间肝功能仍处恢复趋势,甲泼尼龙片缓慢减量(见图1),同时继续保肝、降酶、退黄等内科辅助治疗,但体温仍未降低,复查血象仍升高趋势,1周后(2018年1月23日)复查肺部CT提示双肺多发结节较前稍进展(图2),考虑感染可能。期间反复进行发热原因筛查均未发现阳性病原学证据,但患者仍高热,肺部CT提示感染进展,治疗升级为美罗培南抗感染,1周后(2018年1月29日)再次复查肺部CT提示双肺感染,较前进展(图2)。提示感染仍继续恶化。至此回顾既往检查,患者在口服激素13d后因持续高热先后多次进行了全面筛查(细菌、真菌、病毒),均无阳性结果。多次胸部CT提示感染进展,先后数次调整治疗方案,使用多种抗菌药物,抗感染治疗主要以经验性、广覆盖为主,但治疗效果不佳,体温、肺部CT未见改善。最终于2018年2月1日检查发现血CMV DNA 2.27×10^5 IU/ml,尿CMV DNA 9.89×10^2 IU/ml,CMV-PP65弱阳性,而此时CMV-IgG、CMV-IgM均阴性,考虑一方面为应用激素后免疫抑制导致的巨细胞病毒感染,另一方面可能是DIHS患者因自身存在免疫抑制导致的潜在病毒再激活可能,立即予更昔洛韦抗病毒治疗,效果明显,体温下降,复查CMV DNA下降,肺部CT示感染逐步好转(图3),肝功能持续恢复,于2018年3月1日完成抗病毒治疗疗程后出院。

1.6 肝组织活检 为更加明确肝功能异常的原因是由于药物性因素所致,同时除外其他引起肝功能异常的原因,患者病情平稳后完善了肝组织病理检查(图4),光学显微镜下可见肝细胞弥漫性水样变性,区域性气球样变部分肝细胞内淤胆,肝细胞内胆色素颗粒沉着,散在点灶状坏死,凋亡小体易见;肝窦内可见少量分叶核白细胞浸润及含色素颗

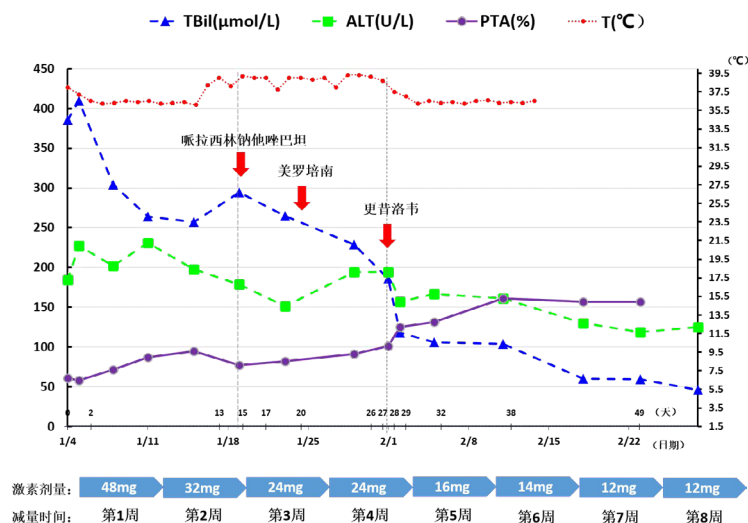


图1 治疗过程中患者肝功能、体温变化趋势图及激素剂量调整情况

注: TBil 总胆红素; ALT 丙氨酸氨基转移酶; PTA 凝血活动度; T 体温

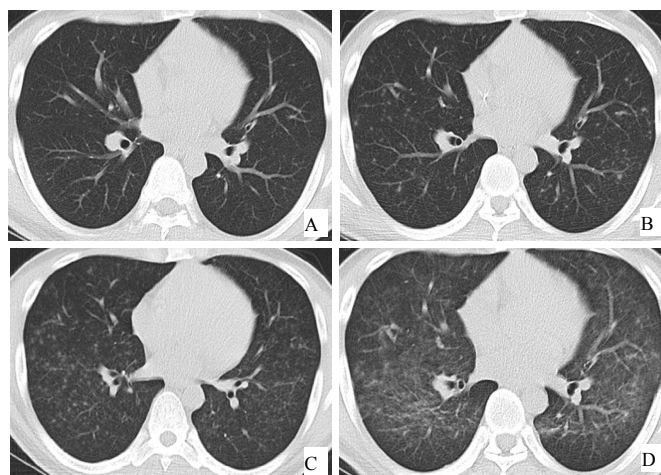


图2 肺部CT示感染逐步加重

注: A. 入院时(2018年1月5日)未见明显异常; B. 入院后2周(2018年1月17日)双肺多发点状及小结节状; C. 抗感染治疗1周(2018年1月23日)双肺小结节状高密度影; D. 抗感染治疗2周(2018年1月29日)双肺多发斑片状稍高影

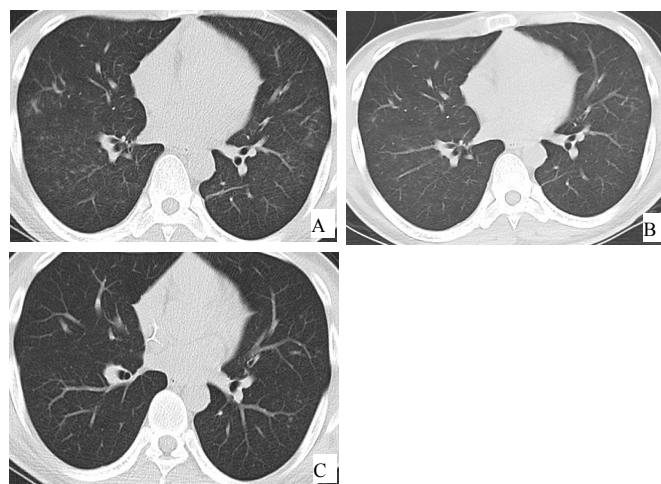


图3 换用更昔洛韦抗病毒治疗后肺部CT示感染逐步好转

注: A. 换用更昔洛韦5 d (2018年2月5日); B. 换用更昔洛韦10 d (2018年2月11日); C. 换用更昔洛韦21 d (2018年2月22日)

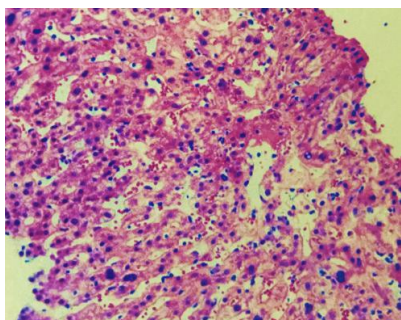


图4 肝组织病理图(HE染色, 20×)

粒的Kupffer细胞;汇管区少量混合性炎细胞浸润,未见明确界面炎。提示淤胆性肝炎,结合临床考虑急性/亚急性药物性肝损伤,轻度肝内淤积。

1.7 随访 患者2018年3月1日出院后以甲泼尼龙12 mg/d维持治疗,于2018年4月28日回院复查肝功能持续正常,尿蛋白转阴。

2 讨论

DIHS是一种多器官全身反应,其特征为皮疹、发热、淋巴结肿大、嗜酸粒细胞增多、非典型淋巴细胞的白细胞增多及肝功能障碍^[10-12],发病率为1/10000~1/1000,病死率为10%~20%^[13]。

2.1 DIHS的诊断标准 目前以2006年日本药物评议小组的诊断标准^[14]和2007年RegiSCAR研究组的诊断标准^[15]最为常用。2006年日本药物评议小组J-SCAR的诊断标准如下:①予某些药物后出现迟发型发病并迅速扩展为红斑,大多进展为红皮病;②停用致敏药物后症状可迁延2周以上;③发热(体温>38℃);④伴发脏器受累(肝、肾、肺功能损伤等);⑤至少伴有下列1项血液学改变:白细胞升高(>11×10⁹/L),嗜酸粒细胞百分比或绝对值计数升高,出现异型淋巴细胞(>5%);⑥淋巴结肿大;⑦人类疱疹病毒-6(human herpesvirus 6, HHV-6)再激活。典型的具备以上全项,非典型的具备1~5项。2007年RegiSCAR的诊断标准如下:①急性发疹;②与药物相关;③需要住院;④发热(体温>38℃);⑤至少2个部位淋巴结肿大;⑥至少1个脏器受累;⑦至少伴有下列1项血液学改变:淋巴细胞高或低于正常值,嗜酸性粒细胞高于正常值(百分比或绝对值),血小板计数低于正常值。符合3项或以上即可确诊。

2.2 DIHS诊治最新进展 DIHS的病理机制和免疫动力学目前仍未明确,但多项研究发现DIHS与HHV-6再激活密切相关。HHV-6是一种普遍存在的人体疱疹病毒,在DIHS的发病机制中具有独特作用。最新研究表明,HHV-6在多数DIHS病

例中会发生活化并参与临床表现,且HHV-6的活化程度与炎症反应的严重程度相关^[16],以此推测HHV-6再激活有助于诊断DIHS,目前多项研究均集中在寻找预测病毒再激活的生物标志物方面。有研究表明肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)水平升高与临床HHV-6 DNA的增加显著相关^[17,18]。Ogawa等^[19]研究表明DRESS患者的血清胸腺和活化调节趋化因子(thymus and activation-regulated chemokine, TARC)水平显著高于其他形式药疹患者。DIHS急性期患者血清TARC水平与疾病活动性相关,HHV-6再激活患者血清TARC水平显著高于无HHV-6再激活的患者。以上结果均提示TNF- α 和TARC是预测HHV-6再激活的良好生物学标志物^[7],进一步的研究可能为DIHS的预防和治疗提供更好的策略,但需更多的大样本研究来验证。DIHS患者皮疹的组织病理有助于疾病的诊断,Ortonne等^[20]对来自36例DIHS患者的50个皮肤活组织检查进行了回顾性研究,结果显示DIHS患者常出现界面皮炎病灶,另外还在60%DIHS病例中发现了凋亡的角质形成细胞^[21],这提示在临床工作中可考虑通过皮肤活组织检查来协助DIHS的诊断。DIHS的诊断和预测方法仍在不断更新和完善,但对于不典型的DIHS应全面分析,避免漏诊。有患者在发病前期应用IL-6后缺乏典型的DIHS症状,如发热和白细胞计数异常,不符合DIHS的诊断标准,然而,在随后的过程中可清楚地观察到DIHS的典型特征,包括皮疹的反复复发,肝功能障碍的延长和疱疹病毒的再激活,提示应考虑患者发病前的治疗用药以获得准确的诊断。

目前尚无基于循证医学证据的管理指南及前瞻性临床试验来指导DIHS的治疗,所有建议均是基于个案报告^[8,9]和专家意见^[22]。总结DIHS的治疗原则包括:①立即停用可疑致敏药物,这是治疗的第一步也是最重要的一步,没有这一步,其他治疗将是徒劳的,早期停用可疑药物可改善预后^[23]。②全身糖皮质激素的应用,全身皮质类固醇被认为是DIHS患者的首选治疗方法,但可能增加机会性感染等并发症的风险^[24],因此在治疗过程中需严密监测感染指标的变化,对于大多数患者推荐开始以40~60 mg/d泼尼松治疗,然后在10周内逐渐减少使用剂量,以防止对各种病原体的有效免疫反应迅速重建,同时在急性期给药,可改善远期疗效^[25]。③其他免疫抑制剂和静脉免疫球蛋白,在严重和皮质类固醇耐药的病例中,可使用更有效的免疫抑制药物,包括环孢菌素、硫唑嘌呤和霉酚酸酯,有时可静脉注射免

疫球蛋白(Intravenous immunoglobulin, IVIg)^[26]。过去有研究报道了IVIg治疗的有效性^[1],然而由于严重的不良反应,过早停止了关于IVIg治疗作用的前瞻性研究^[27]。④抗病毒治疗,在明确病毒再激活证据后可予抗病毒药物如更昔洛韦治疗^[28]。⑤血浆置换及其他对症支持治疗。此外,Leman等^[29]报道了用含有碳酸锂的TNF- α 抑制剂成功治疗1例DIHS,这是使用TNF- α 抑制剂治疗DIHS的唯一报道,仍需进一步临床研究。

2.3 经验教训 本病例值得借鉴之处在于:①诊断方面,作为一名肝病科医生,遇到以药物性肝损伤为主要表现的病例往往会先入为主,直接诊断为药物性肝损伤,而未考虑到DIHS,按照一元论的诊断原则,常见的药物性肝损伤不能解释所有的临床特点,如严重的皮疹、反复高热、嗜酸粒细胞显著升高及伴有其他系统的受累,药物性肝损伤只是DIHS的部分表现;②治疗方面,DIHS是应用糖皮质激素治疗的绝对适应证,DIHS中伴有严重肝功能损伤的治疗经验较少,且激素的使用尚无统一论,本病例分享了糖皮质激素的成功诊治经验,包括剂量、疗程及疗效;③激素治疗过程出现的发热问题,每个患者应用激素后出现的并发症不尽相同,本例患者在应用激素两周后出现了持续高热,最应该考虑是否合并细菌感染,多次调整抗感染治疗方案后效果仍欠佳,经全面反复筛查最终发现为CMV-IgM阴性巨细胞病毒感染。

通过该病例,应吸取以下经验和教训:①伴有发热、皮疹的药物性肝损伤要引起绝对重视,要首先考虑到药物超敏反应综合征的可能,早诊断对于疾病的诊疗及预后至关重要;②DIHS患者体内存在严重的免疫抑制或紊乱,在进行激素或免疫制剂治疗的患者中,CMV-IgM和EBV-IgM均可能呈现假阴性,一定要同时完善相关DNA检测才能明确是否存在相关病毒感染。通过本病例的回顾和反思,在筛查发热原因时多次对CMV-IgM进行巨细胞病毒筛查,而未早期检测CMV DNA,这是今后需要完善的地方,同时希望通过该病例给大家的诊疗提供一定的帮助。

参考文献

- [1] Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics[J]. J Am Acad Dermatol, 2013, 68(5): 709.e1-e9.
- [2] 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.
- [3] Fleming P, Marik PE. The DRESS syndrome: the great clinical mimicker[J]. Pharmacotherapy, 2011, 31(3): 332.
- [4] Schwartz RA, Husain Z, Reddy BY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome and toxic epidermal necrolysis: an uncommon confounding oral mucosal overlap[J]. J Am Acad Dermatol, 2013, 69(6): 1057.
- [5] Chen CB, Abe R, Pan RY, et al. An updated review of the molecular mechanisms in drug hypersensitivity[J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 6431694.
- [6] De A, Rajagopalan M, Sarda A, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an update and review of recent literature[J]. Indian J Dermatol, 2018, 63(1): 30-40.
- [7] Watanabe H. Recent advances in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms[J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 5163129.
- [8] James J, Sammour YM, Virata AR, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome secondary to furosemide: case report and review of literature[J]. Am J Case Rep, 2018, 19: 163-170.
- [9] Jeimy S, McRae K, Pattani R. A 63-year-old returned traveller with fever, rash, hepatitis and eosinophilia[J]. CMAJ, 2018, 190(27): E831-E835.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. 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.
- [13] López-Rocha E, Blancas L, Rodríguez-Mireles K, et al. Prevalence of DRESS syndrome[J]. Rev Alerg Mex, 2014, 61(1): 14-23.
- [14] Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses[J]. Allergol Int, 2006, 55(1): 1-8.
- [15] Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, 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, 2007, 156(3): 609-611.
- [16] Johnson S, Mathews S, Hudnall SD. Human herpesvirus 6 lymphadenitis in drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a lymphoma mimic[J]. Histopathology, 2017, 70(7): 1166-1170.
- [17] Kamijima M, Wang H, Yamanoshita O, et al. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome: human herpesvirus 6 reactivation and rash phenotypes[J]. J Dermatol Sci, 2013, 72(3): 218-224.
- [18] Uno H, Kabashima K, Tohyama M, et al. TNF- α as a useful predictor of human herpesvirus-6 reactivation and indicator of the disease process in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug

- reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)[J]. J Dermatol Sci, 2014, 74(2):177-179.
- [19] Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, et al. Elevated serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)[J]. Br J Dermatol, 2014, 171(2):425-427.
- [20] Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study[J]. Br J Dermatol, 2015, 173(1): 50-58.
- [21] Sasidharanpillai S, Govindan A, Riyaz N, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A histopathology based analysis[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2016, 82(1):28-36.
- [22] 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.
- [23] Garcia-Doval I, LeClerc L, Bocquet H, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death?[J]. Arch Dermatol, 2000, 136(3):323-327.
- [24] Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an interplay among drugs, viruses, and immune system[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6). pii:E1243.
- [25] Shiohara T, Kano Y, Hirahara K, et al. Prediction and management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2017, 13(7):701-704.
- [26] Bourgeois GP, Cafardi JA, Groysman V, et al. A review of DRESS-associated myocarditis[J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 66(6):e229-e236.
- [27] 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.
- [28] Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, et al. Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)[J]. Ann Dermatol Venereol, 2010, 137(11):703-708.
- [29] Leman RE, Chen L, Shi X, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) successfully treated with tumor necrosis factor- α inhibitor[J]. JAAD Case Rep, 2017, 3(4):332-335.

收稿日期: 2018-11-14

王晶晶, 纪冬, 陈国凤. 以肝功能异常伴发热为首发表现的药物超敏反应综合征1例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(3):79-84.

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对来稿参考文献格式的要求

本刊执行 GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录, 依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后。内部刊物、未发表资料(不包括已被接受的待发表资料)、个人通信等请勿作为文献引用, 确需引用时, 可将其在正文相应处注明。日文汉字请按日文规定书写, 勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过3人全部著录; 超过3人可以只著录前3人, 后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后, 外国人的名字采用首字母缩写形式, 缩写名后不加缩写点; 不同作者姓名之间用“,”隔开, 不用“和”、“and”等连词。请于文献题名项后增加标注文献类型标志项目, 示例如下:

[1] 陈登原. 国史旧闻 [M]. 北京: 中华书局, 2000:29.

[2] 袁训来, 陈哲, 肖书海, 等. 蓝田生物群: 一个认识多细胞生物起源和早期演化的新窗口 [J]. 科学通报, 2012, 55(34):3219.

[3] 余建斌. 我们的科技一直在追赶: 访中国工程院院长周济 [N/OL]. 人民日报, 2013-01-12(2). [2013-03-20]. http://paper.people.com.cn/rmrb/html/2013-01/12/nw.D110000renmrb_20130112_5-02.htm.

本刊编辑部