

呋喃唑酮诱导急性肺部毒性临床病例分析

沈琦^a, 李志军^b, 汪飞^b, 韩奇^a, 李力^{a*} (浙江医院, a.药剂科, b.呼吸内科, 杭州 310013)

摘要: 目的 总结呋喃唑酮诱导急性肺部反应的临床特征、病程和转归, 提高呋喃唑酮肺部毒性的认识。方法 回顾性分析 9 例使用呋喃唑酮后出现急性肺损伤住院患者的临床特征、实验室检查、治疗手段及临床结局。结果 使用呋喃唑酮后发生肺部毒性反应平均时间为(9.78±3.15)d, 首发症状均为发热。早期胸部影像特征为双肺小叶间隔增厚、小叶内线状影及小叶内间质增厚等肺间质改变。所有患者就诊时停用呋喃唑酮, 其中 8 例未接受糖皮质激素治疗。总体好转率为 100%, 5 例患者出院前复查 CT 提示间质改变吸收。结论 治疗幽门螺杆菌的重要药物呋喃唑酮可引起肺间质改变为特征的急性肺毒性, 需严密监测以便及时发现和处理。

关键词: 呋喃唑酮; 急性肺毒性; 间质; 药物不良反应

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)18-2387-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.18.014

引用本文: 沈琦, 李志军, 汪飞, 等. 呋喃唑酮诱导急性肺部毒性临床病例分析[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(18): 2387-2391.

Clinical Cases Analysis of Furazolidone-induced Acute Pulmonary Toxicity

SHEN Qi^a, LI Zhijun^b, WANG Fei^b, HAN Qi^a, LI Li^{a*} (Zhejiang Hospital, a.Department of Pharmacy, b.Department of Respiratory Medicine, Hangzhou 310013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To summarize clinical features, course and outcome of furazolidone-induced acute pulmonary reactions, and to improve the understanding of furazolidone associated the pulmonary toxicity. **METHODS** A retrospective analysis including clinical characteristics, laboratory tests, treatments and outcomes was made on 9 hospitalized cases of acute lung injury which were attributed to furazolidone. **RESULTS** Acute pulmonary reactions appeared a mean of (9.78±3.15)d after the start of furazolidone treatment, their initial manifestation was fever. Early chest imaging feature was pulmonary interstitial changes containing bilateral interlobular septa thickening, intralobular lines and intralobular interstitial thickening. Furazolidone therapy was discontinued in all patients at visit, 8 cases did not receive glucocorticoid therapy. The improving rate in general was 100%, 5 cases reexamining CT indicated interstitial changes were absorbed before discharge. **CONCLUSION** Furazolidone as an important drug for treatment of *Helicobacter pylori* infection may induce acute pulmonary toxicity characterized by interstitial changes, need to monitor closely, so as to find and process it timely.

KEYWORDS: furazolidone; acute pulmonary toxicity; interstitial; adverse drug reaction

目前, 世界范围内幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)耐药率升高导致传统三联方案根除率不断降低^[1]。“幽门螺杆菌感染处理的 Maastricht V(2017)共识”推荐呋喃唑酮为克拉霉素和甲硝唑高耐药地区的幽门螺杆菌感染的一线治疗方案^[2]。幽门螺杆菌对呋喃唑酮的耐药率在中国仅为 0%~1%,《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》推荐的四联根除方案中, 抗菌药物组合包含呋喃唑酮联合阿莫西林或四环素^[3]。因此, 呋喃唑酮是治疗幽门螺杆菌感染的主要药物之一。

药物引起肺损伤临床表现无特异性, 发病机制多样, 诊断困难^[4]。呋喃唑酮已知不良反应包含肺浸润, 但其引起肺浸润类型、严重程度和发生

频率均不详。目前, 国内外仅见数例个案报道提示呋喃唑酮引起急性肺毒性有超敏反应特征^[5-6]。多项国内外前瞻性临床研究比较疗程或既往抗菌药物暴露对呋喃唑酮根除幽门螺杆菌的影响, 主要不良反应为疲劳、眩晕、恶心、呕吐、腹泻、腹痛等, 安全性评价中均未见肺浸润或呼吸道相关不良事件^[7-9]。近年来, 与呋喃唑酮化学结构类似的呋喃妥因使用增多, 其诱发的肺损伤发生率有所回升^[10-11]。回顾性研究表明呋喃妥因引起急性和慢性肺损伤的机制与组织病理学表现均不同^[12-13], 其中肺部间质改变很可能是 Arthus 型免疫复合物介导的反应结果^[14]。因此, 呋喃唑酮作为根除幽门螺杆菌一线和补救治疗药物, 其肺部毒性问题需

作者简介: 沈琦, 女, 硕士, 主管药师
ronaldoli2001@163.com

E-mail: njsq_314500@126.com

*通信作者: 李力, 男, 博士, 副主任药师

E-mail:

要进一步关注和研究。本研究通过回顾性分析单中心呋喃唑酮诱导急性肺部毒性反应 9 例,旨在总结呋喃唑酮致急性肺毒性的临床与影像学特征,为认识和防范呋喃唑酮急性肺部毒性反应提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择浙江医院 2020 年 1 月 1 日—2021 年 9 月 30 日因幽门螺杆菌感染使用含呋喃唑酮的铋剂四联方案,治疗 30 d 内出现发热或不伴呼吸道症状就诊,新型冠状病毒核酸检测阴性同时胸部 CT 存在间质性改变且排除心力衰竭、社区获得性肺炎、哮喘或慢性阻塞性肺病发作、既往结缔组织疾病、间质性肺病及肿瘤病史的患者。根据诺氏药物不良反应评估量表对 9 例患者进行详细评分。从笔者所在医院电子病历系统记录 ①基本资料:性别、年龄、主要相关疾病;②一般情况:发病前所用药物、潜伏期(即服药到出现临床症状的时间)、总病程(即出现症状到临床

症状缓解的时间)及首发症状;③血常规、IgE、细胞因子等实验室检验指标及肺功能、胸部 CT 检查结果;④治疗措施及转归。

1.2 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的资料采用 *t* 检验,非正态分布采用 Mann-Whitney U 秩和检验。如果 $P < 0.05$,则说明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 诺氏评分

9 例患者经诺氏药物不良反应量表评估,得分为 5~7 分,提示急性肺损伤与呋喃唑酮很可能有关,结果见表 1。诺氏评分无性别差异,结果见表 2。

2.2 患者基本资料与不良反应发生情况

2.2.1 基本资料 9 例患者中男性 4 例,女性 5 例,男女比例为 1:1.25。男女患者年龄无显著性差异,结果见表 2。所有患者因抗幽门螺杆菌治疗服用呋喃唑酮,用法均为 100 mg bid po。

表 1 9 例患者基本资料与诺氏药物不良反应量表评估

Tab. 1 Clinical data of 9 patients and assessment with Naranjo's probability scale

编号	性别	年龄/岁	基础疾病	治疗方案 ¹⁾	潜伏期/d	临床表现	肺间质改变及积液情况	主要治疗方案	总病程/d	诺氏量表得分/分
1	女	36	支气管哮喘;神经性皮炎	RBAF	8	发热、胸闷气促、干咳	小叶间隔增厚,小叶内间质增厚,双侧少量胸腔积液	头孢地嗪联合左氧氟沙星 ivgtt 7 d, 甲泼尼龙 iv 3 d	8	5
2	男	31	慢性非萎缩性胃炎;复合性溃疡	RBAF	13	发热伴干咳,声音嘶哑,咽喉部肿胀	两肺小叶间隔局部增厚,小叶内现状影	枸地氯雷他定片 po 3 d, 补液补钾 3 d	3	7
3	男	54	慢性胃炎;胆囊结石伴慢性胆囊炎;支气管扩张	RBAF	10	发热伴畏寒,伴头痛	小叶间隔增厚,小叶内间质增厚,小叶内线状影,两侧胸腔少量积液	头孢曲松 ivgtt 7 d, 补液补钾 7 d	9	7
4	男	61	十二指肠球部溃疡,慢性非萎缩性胃炎	OBAF	10	发热伴关节酸痛	双肺多发小叶间隔增厚,小叶内间质增厚,小叶内线状影	莫西沙星 ivgtt 5 d	9	7
5	男	35	强直性脊柱炎;慢性非萎缩性胃炎	RBCF	14	发热伴咳嗽咳痰,乏力	多发小叶间隔增厚	苏黄止咳胶囊 po 6 d	10	5
6	女	30	慢性胃炎;甲状腺结节	PBCF	11	发热伴四肢酸痛、头痛	散在间质水肿,两肺散在小叶间隔增厚	莫西沙星 ivgtt 11 d, 头孢噻肟舒巴坦钠 ivgtt 7 d, 吡哌美辛栓 塞肛 2 d	11	7
7	女	33	无	EBAF	9	发热,偶有咳嗽、胸闷	多发小叶间隔增厚,小叶内间质增厚,小叶内线状影	莫西沙星联合头孢地嗪 ivgtt 7 d	10	7
8	女	29	甲状腺结节	EBCF	3	发热伴少许咳嗽,伴咽喉部不适	两肺散在间质改变,多发小叶间隔增厚,小叶内线状影	头孢地嗪 ivgtt 9 d, 复方对乙酰氨基酚片 po 2 d	9	7
9	女	33	慢性肾病	EBCF	10	发热伴全身酸痛	间质增厚,小叶间隔增厚,小叶内线状影,双侧少量胸腔积液	莫西沙星 ivgtt 2 d	7	7

注: ¹⁾治疗方案中, A-阿莫西林; B-铋剂; F-呋喃唑酮; R-雷贝拉唑; O-奥美拉唑; C-克拉霉素; P-泮托拉唑; E-艾司奥美拉唑。

Note: ¹⁾In treatment plan, A-amoxicillin; B-bismuth; F-furazolidone; R-rabeprazole; O-omeprazole; C-clarithromycin; P-pantoprazole; E-esomeprazole.

表 2 男女患者年龄、不良反应发生情况及因果关联度的比较

Tab. 2 Comparison of age, adverse drug reaction occurrence and causality assessment between male and female patients

性别	年龄/岁	潜伏期/d	总病程/d	诺氏量表得分	嗜酸性粒细胞绝对值峰值/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$
男(n=4)	45.25±14.52	11.75±2.06	7.75±3.20	6.60±0.89	0.44±0.25
女(n=5)	32.20±2.77	8.20±3.11	9.00±1.58	6.50±1.00	0.45±0.10
P 值	0.170 ¹⁾	0.092 ¹⁾	0.707 ²⁾	0.866 ²⁾	0.800 ²⁾

注: ¹⁾采用 *t* 检验; ²⁾采用 Mann-Whitney U 秩和检验。

Note: ¹⁾*t*-test was adopted; ²⁾ Mann Whitney U rank sum test was used.

2.2.2 不良反应发生情况 9 例患者平均潜伏期为(9.78±3.15)d, 总病程(8.44±2.35)d。9 例患者的首发症状均为发热, 最高体温为 38.9~39.5 °C。其他临床表现主要为咳嗽(55.6%)、四肢关节酸痛(33.3%)、胸闷(22.2%)、头痛(22.2%)、咽喉部不适(22.2%)及乏力(11.1%), 见表 1。男女患者急性肺部毒性的潜伏期与总病程差异无统计学意义, 结果见表 2。

2.3 实验室检查

2.3.1 血液学改变 所有患者发热首次就诊时白细胞平均升高至 $(15.02 \pm 3.23) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞平均升高至 $(13.54 \pm 3.28) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 超敏 C 反应蛋白平均升高至 $(71.01 \pm 55.67) \text{mg} \cdot L^{-1}$, 仅 1 例患者的白细胞和中性粒细胞计数在正常范围内。9 例患者发热就诊时的嗜酸粒细胞计数和百分比均正常。住院期间 44.4% 的患者的外周血嗜酸性粒细胞百分比和(或)嗜酸性粒细胞绝对值高于正常上限, 3 例患者的外周嗜酸性粒细胞百分比轻度升高至 $(11.33 \pm 1.47)\%$, 2 例患者的嗜酸性粒细胞绝对值分别升高至 $0.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 和 $0.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。同时, 嗜酸性粒细胞计数峰值无性别差异, 见表 2。辅助性 T 淋巴细胞因子检测中, 75%(3/4) 的患者白介素-6 水平升高至 $(307.49 \pm 442.52) \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 50%(2/4) 的患者出现白介素-10 水平升高。此外, 过敏原总 IgE 检测阳性率为 42.9%(3/7)。

2.3.2 肺间质改变 所有患者发热就诊时行胸部 CT 检查均可见双肺间质渗出性改变, 表现为小叶间隔增厚(100%)、小叶内线状影形成(66.7%), 小叶内间质增厚(44.4%), 其中 3 例患者出现少量双侧胸腔积液, 见表 1。典型的肺间质病变见图 1。

2.3.3 肺功能评价 9 例患者中 4 例患者完善肺功能检查提示正常。2 例胸闷患者进行血气分析提示

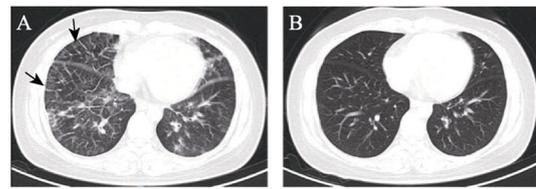


图 1 呋喃唑酮导致急性肺毒性的典型胸部 CT

A-1 号患者因发热入院, 胸部 CT 提示多发小叶间隔增厚、小叶内间质增厚(黑色箭头); B-1 号患者停用呋喃唑酮 7 d 后胸部 CT, 显示病灶完全吸收。

Fig. 1 Representative chest CT of furazolidone inducing acute pulmonary toxicity

A-patient 1 was admitted for fever, with chest CT scan showing multiple areas of interlobular speta and intralobular interstitial thickening(black arrows); B-chest CT showed that the lesion of patient 1 was completely absorbed 7 d after the patient stopped using furazolidone.

1 例有轻度低氧血症但未出现呼吸衰竭, 1 例正常。

2.4 治疗转归

所有患者均在发热就诊后停用呋喃唑酮。仅 1 号患者排除哮喘发作(支气管舒张试验阴性), 因胸闷气促明显给予双鼻塞吸氧, 呼吸频率为每分钟 24 次, 考虑呼吸功能受损, 予甲泼尼龙 40 mg qd 静脉注射 3 d, 其他 8 例患者未给予糖皮质激素治疗。9 例住院患者中, 7 例接受静脉抗菌药物治疗, 2 例仅给予止咳及抗过敏等对症治疗, 治疗方案见表 1。5 例患者出院前复查胸部 CT 提示间质渗出吸收, 小叶间隔增厚消失。所有患者无发热, 咳嗽、胸闷等临床症状好转后出院。除 1 例患者未复查, 其余 8 例患者的白细胞和中性粒细胞绝对值均恢复正常, 超敏 C 反应蛋白较自身峰值明显下降。

3 讨论

呋喃唑酮所致急性肺毒性的诊断基于肺部特征性影像学改变, 启动治疗与症状发作时间间隔及停药反应。排除其他基础疾病, 同时结合诺氏不良反应评估结果, 本研究将判定为“很可能有关”的 9 例患者纳入分析。所有病例均具备合理的时间关系, 排除原患疾病等干扰因素的特异性及去激发试验的阳性结果。同时, 除肺部体征外, 9 例患者全身其他部位均未发现感染线索。考虑年龄、发病环境及继发感染常见的病原菌, 排除患者二重感染的可能。此外, 2 例个案报道提示, 抗幽门螺杆菌感染方案中的克拉霉素可引起肺间质改变, 但 CT 特征为弥漫磨玻璃影、网格影或实变影, 且吸收缓慢, 与本研究病例不同^[15-16]。尽管阿莫西林引起药物超敏反应综合征可累及肺部, 但本研究病例未符合药物超敏反应综合征的诊断标准。质子泵抑制剂、铋剂目前均未见肺毒性相

关报道。因此,多方面的结果印证了呋喃唑酮与急性肺损伤的因果关系成立。实验室检验指标中,外周血嗜酸性粒细胞异常升高比例(44.4%)低于中性粒细胞和超敏 C-反应蛋白(88.9%)。同时,血嗜酸性粒细胞绝对值出现峰值的平均时间较晚,且其均值无性别差异。5 例患者出院前复查 CT 提示肺部间质改变吸收,小叶间隔增厚消失。综上所述,呋喃唑酮引起急性肺毒性病程较短,影像学表现短期内好转。因此,停用可疑药物呋喃唑酮是治疗关键。

目前,呋喃唑酮相关急性肺部超敏反应在国内外仅 4 例个案报道。4 例患者在使用呋喃唑酮第 2~5 天后均出现发热、呼吸困难,第 2 天发作病例为再次使用呋喃唑酮,胸部 X 光片都显示双侧间质浸润或弥漫性异常^[5-6,17-18]。与上述个案类似,本研究系列病例急性首发症状均为发热,55.6%的患者伴呼吸道症状包括咳嗽、胸闷。本研究总结 CT 影像学特征为双肺小叶间隔增厚、小叶内线状影及小叶内间质增厚等肺间质改变。这些间质改变特征可促进呋喃唑酮诱导急性肺毒性的识别与诊断。已知嗜酸性粒细胞增多与寄生虫感染、变态反应性疾病、炎症等多种病因相关^[19],且其绝对值作为药物超敏反应综合征重要的实验室诊断线索之一^[20]。个案病例表明外周血嗜酸性粒细胞比例高达 21%,绝对值升高至 $0.88 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或 $1.05 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ^[6,17-18]。但本研究出现嗜酸性粒细胞异常高值的比例和升高幅度均较低。由此提示外周血嗜酸性粒细胞升高非呋喃唑酮诱导急性肺毒性的必要条件。值得注意的是,辅助性 T 淋巴细胞因子检测结果显示,男性患者白介素-6 升高比例为 75%,个别患者伴随白介素-10 和白介素-4 升高(女性患者无法获取)。上述细胞因子主要由辅助性 T 细胞 2(T helper 2 cell, Th2)分泌,介导体液免疫应答,辅助抗体尤其是 IgE 生成,在过敏反应中起主导作用^[21]。结合 IgE 水平升高、嗜酸性粒细胞增多等变化,提示部分呋喃唑酮相关急性肺部损伤也存在以 Th2 型细胞因子为主导的超敏反应特征^[22],但仍未明确 IgE、嗜酸性粒细胞和上述白介素水平之间的相关性。

呋喃妥因是药源性肺病的常见药物之一。平均用药后 8.7 d 产生急性肺部反应,最常见的症状是发热、呼吸困难及咳嗽,其急性肺损伤的 CT 类型表现为马赛克征、网状结节型改变(包括小叶间隔

增厚)^[23-24],因此,2 种硝基呋喃类药物诱导急性肺毒性在发作时间、症状和影像学特征较为相似。

鉴于含呋喃唑酮四联抗幽门螺杆菌感染方案在临床广泛应用,本研究为呋喃唑酮诱导急性肺部反应的特征、病程、处理措施及预后提供借鉴。存在明确用药史,胸部 CT 典型特征为间质炎症排除感染且无不良结局高危因素的患者建议无需使用抗菌药物。本次治疗中 88.9% 的患者均未接受糖皮质激素治疗且病情缓解迅速。1 号患者短期全身应用甲泼尼龙症状缓解,但无法判断是疾病自然好转还是糖皮质激素发挥了主导作用。因此,短期全身给予糖皮质激素获益尚不明确,严重呼吸功能受损时可谨慎使用。

总之,呋喃唑酮引起的急性肺部毒性反应以发热、干咳为主要首发症状,典型胸部 CT 特征为双肺间质浸润及小叶间隔增厚。对于无肺部基础病史且使用呋喃唑酮抗幽门螺杆菌的患者,临床医师排除感染和血管炎后,需警惕呋喃唑酮相关的肺部损害,早发现、早停药是最重要的处置措施。

REFERENCES

- [1] LIU D S, WANG Y H, ZHU Z H, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: Data from four different populations[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2019(8): 192.
- [2] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the maastricht V/Florence consensus report[J]. Gut, 2017, 66(1): 6-30.
- [3] 刘文衷, 谢勇, 陆红, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(6): 364-378.
- [4] MATSUNO O. Drug-induced interstitial lung disease: Mechanisms and best diagnostic approaches[J]. Respir Res, 2012, 13(1): 39.
- [5] 阎永生. 痢特灵致过敏性肺炎 1 例[J]. 陕西新医药, 1984, 13(10): 55-58.
- [6] KOWALSKI T J, HENRY M J, ZLABEK J A. Furazolidone-induced pulmonary hypersensitivity[J]. Ann Pharmacother, 2005, 39(2): 377-379.
- [7] ZHOU J J, SHI X, ZHENG S P, et al. Efficacy of bismuth-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection based on previous antibiotic exposure: A large-scale prospective, single-center clinical trial in China[J]. Helicobacter, 2020, 25(6): e12755.
- [8] MANSOUR-GHANAIE F, SAMADI A, JOUKAR F, et al. Efficacy and tolerability of fourteen-day sequential quadruple regimen: Pantoprazole, bismuth, amoxicillin, metronidazole and or furazolidone as first-line therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: A randomized, double-blind clinical trial[J]. EXCLI J, 2019(18): 644-652.

- [9] XIE Y, ZHANG Z Y, HONG J B, et al. Furazolidone-containing triple and quadruple eradication therapy for initial treatment for *Helicobacter pylori* infection: A multicenter randomized controlled trial in China[J]. *Helicobacter*, 2018, 23(5): e12496.
- [10] SANTOS J M, BATECH M, PELTER M A, et al. Evaluation of the risk of nitrofurantoin lung injury and its efficacy in diminished kidney function in older adults in a large integrated healthcare system: A matched cohort study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(4): 798-805.
- [11] CLAUSSEN K, STOCKS E, BHAT D, et al. How common are pulmonary and hepatic adverse effects in older adults prescribed nitrofurantoin? [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(6): 1316-1320.
- [12] HOLMBERG L, BOMAN G. Pulmonary reactions to nitrofurantoin. 447 cases reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee 1966-1976[J]. *Eur J Respir Dis*, 1981, 62(3): 180-189.
- [13] ROBINSON B W. Nitrofurantoin-induced interstitial pulmonary fibrosis. Presentation and outcome[J]. *Med J Aust*, 1983, 1(2): 72-76.
- [14] SOVIJÄRVI A R, LEMOLA M, STENIUS B, et al. Nitrofurantoin-induced acute, subacute and chronic pulmonary reactions[J]. *Scand J Respir Dis*, 1977, 58(1): 41-50.
- [15] OHNISHI H, ABE M, YOKOYAMA A, et al. Clarithromycin-induced eosinophilic pneumonia[J]. *Intern Med*, 2004, 43(3): 231-235.
- [16] 梁丽娟, 张晓雷, 李桂芳, 等. 克拉霉素所致间质性肺疾病[J]. *临床荟萃*, 2014, 29(11): 1306-1307.
- [17] CORTEZ L M, PANKEY G A. Acute pulmonary hypersensitivity to furazolidone[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1972, 105(5): 823-826.
- [18] COLLINS J V, THOMAS A L. Pulmonary reaction to furoxone[J]. *Postgrad Med J*, 1973, 49(573): 518-520.
- [19] FULKERSON P C, ROTHENBERG M E. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(2): 117-129.
- [20] KARDAUN S H, 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.
- [21] ROMAGNANI S. The role of lymphocytes in allergic disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 105(3): 399-408.
- [22] LUCEY D R, CLERICI M, SHEARER G M. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases[J]. *Clin Microbiol Rev*, 1996, 9(4): 532-562.
- [23] DISTEFANO G, FANZONE L, PALERMO M, et al. HRCT patterns of drug-induced interstitial lung diseases: A review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(4): 244.
- [24] LIVANIOS K, KARAMPI E S, SOTIRIOU A, et al. Nitrofurantoin-induced acute pulmonary toxicity[J]. *Respirol Case Rep*, 2016, 4(1): 25-27.

收稿日期: 2021-11-12
(本文责编: 李艳芳)