

- [6] 周小鸽, 谢建兰, 柳玮华. 诊断病理教学中开展实践教学工作的探讨[J]. 中国病案, 2014, 15(11): 66-67.
- [7] 汪鑫平, 谢鑫, 刘燕, 等. 病理学与临床医学联合教学探讨[J]. 中华医学教育杂志, 2017, 37(5): 696-699.
- [8] 张小静, 侯刚强, 彭音, 等. 分子病理引入病理学教学的探讨及意义[J]. 基础医学教育, 2017, 19(9): 651-653.
- [9] 桂秋萍. WHO(2016)中枢神经系统肿瘤分类新增病理类型解读[J]. 诊断病理学杂志, 2016, 23(12): 897-901.
- [10] 孙瑞芳, Stein H, 王晋芬. 2016年版WHO淋巴瘤分类新进展及其应用[J]. 白血病·淋巴瘤, 2016, 25(6): 321-325.
- [11] ETTINGER DS, WOOD DE, AISNER DL, et al. Non-small cell lung cancer, Version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(4): 504-535.
- [12] 曹明, 张帆. 人类表皮生长因子受体-2在乳腺癌研究中进展[J]. 安徽医药, 2015, 19(12): 2263-2267.
- [13] 韩振宇, 郑吉阳, 周威, 等. 胃肠道间质瘤基因突变及靶向治疗进展[J]. 西南国防医药, 2018, 28(6): 599-600, 封3.
- [14] LOUIS DN, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6): 803-820.
- [15] 余党会, 彭俊, 惠朝阳, 等. 医学研究生开设SCI论文写作课程的几点体会[J]. 基础医学教育, 2015, 17(3): 269-272.
- [16] 陈敏, 杨洁亮, 吕丽霞, 等. 全自动荧光原位杂交实验条件的优化及与手工方法的对比[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(6): 694-696.
- [17] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(7): 485-509.
- [18] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Comprehensive and Integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma[J]. Cell, 2017, 169(7): 1327-1341. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.046.
- [19] 王丹, 沙岩, 胡俊峰, 等. 精准医学信息学对临床医疗和卫生领域的促进和影响[J]. 医学信息学杂志, 2018, 39(7): 27-30.
- [20] 毛峥嵘, 马丽琴, 张伟, 等. "互联网+"背景下病理学教学实践与发展[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(6): 479-480.

(收稿日期: 2019-06-04, 修回日期: 2019-06-25)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.07.053

◇ 药物警戒 ◇

重症药疹 32 例回顾性分析

赵文, 郭书萍

作者单位: 山西医科大学第一医院皮肤科, 山西 太原 030001

通信作者: 郭书萍, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为炎症性皮肤病与皮肤病理, E-mail: gsp6688@sina.com

摘要: **目的** 探讨重症药疹的发生发展规律、治疗、临床特点和预后。 **方法** 回顾分析山西医科大学第一医院皮肤科 2014 年 12 月至 2018 年 4 月间收治的 32 例重症药疹(Severe Drug Eruption, SDE)病人相关资料。 **结果** 重症多形红斑型药疹是最常见重症药疹类型, 共 20 例(62.50%)。潜伏期最长的重症药疹类型是剥脱性皮炎型药疹, 为(22.44±13.97)d。最常见致敏药物为抗癫痫药。发热及黏膜损害发生率最高。激素联合静脉滴注丙种球蛋白治疗重症药疹病人在皮损控制时间(6.38±1.71)d、激素的最大用量(1.06±0.37)mg·kg⁻¹·d⁻¹、皮损控制时激素累积剂量(6.62±3.32)mg/kg、激素总累积剂量(8.40±3.39)mg/kg 等方面均较单用激素组低(P<0.05)。 **结论** 各型重症药疹临床表现各有不同; 且易对黏膜、肝肾等造成伤害, 威胁到病人生命, 临床医师应该谨慎使用易致敏药物, 如卡马西平、中药/中成药、青霉素等; 首选治疗方案仍然是静脉滴注糖皮质激素, 早期联合丙种球蛋白疗效更佳。

关键词: 药疹; 多形红斑; 抗惊厥药; 丙种球蛋白类; 回顾性研究

Retrospective analysis of 32 cases of severe drug eruption

ZHAO Wen, GUO Shuping

Author Affiliation: Department of Dermatology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Abstract: Objective To explore the occurrence, development, treatment, clinical characteristics and prognosis of severe drug eruption. **Methods** The clinical data of 32 patients with severe drug eruption admitted to the Department of Dermatology in the First Hospital of Shanxi Medical University from December 2014 to April 2018 were retrospectively analyzed. **Results** Severe erythema multiforme drug eruption is the most common type of severe drug eruption, with a total of 20 cases (62.50%). The type of severe drug eruption with the longest incubation period is exfoliative dermatitis, and its incubation period was (22.44±13.97)d. The most

common sensitizing drugs were antiepileptic drugs. The incidence of fever and mucosal damage is the highest. Hormone combined with static point gamma globulin in patients with severe drug eruption in terms of skin lesion control time (6.38 ± 1.71)d, cumulative dose of hormone during skin lesion control (6.62 ± 3.32)mg/kg, maximum amount of hormone (1.06 ± 0.37) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, and total cumulative dose of hormone (8.40 ± 3.39)mg/kg are lower than the single-use hormone group ($P < 0.05$). Hormone combined with intravenous infusion of gamma globulin in the treatment of severe drug eruption had lower the skin lesion control time (6.38 ± 1.71) d, the maximum dose of hormone (1.06 ± 0.37)mg/kg 6.62 ± 3.32 mg/kg and total cumulative dose of hormone (8.40 ± 3.39) mg/kg than hormone alone ($P < 0.05$). **Conclusions** The clinical manifestations of various types of severe drug eruptions are different, and it is easy to cause damage to the mucous membrane, liver and kidney, threatening the life of patients. Clinicians should be cautious about using susceptible drugs, such as carbamazepine, traditional Chinese medicine/Chinese patent medicine, penicillin, etc. The preferred treatment option is still intravenous infusion of glucocorticoids, and early combination with gamma globulin is more effective.

Key words: Drug eruption; Erythema multiforme; Anticonvulsants; Gamma-Globulins; Retrospective studies

药疹,包括轻型药疹、重症药疹(Severe Drug Eruption, SDE),是皮肤科常见病之一。其中SDE分为四型,分别为重症多形红斑型药疹(Stevens-Johnson Syndrome, SJS)、剥脱性皮炎型药疹(Drug-Induced Exfoliative Dermatitis, ED)、大疱性表皮松解型药疹(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)及药物超敏反应综合征(Drug Hypersensitivity Syndrome, DHS)等。本研究对山西医科大学第一医院收治的32例SDE病人进行了回顾分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 笔者收集了2014年12月至2018年4月山西医科大学第一医院收治的SDE病人(筛选临床确诊且资料完整者32例)的临床资料,包括一般资料、用药史、治疗方案、住院日、并发症等,并展开回顾分析。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 诊断及分类 所有病人发疹前都使用过相关药物。诊断和分类标准遵循《中国临床皮肤病学》^[1]。

1.3 致敏药物的确定及分类 基于病人的用药史来实现对致敏药物的探寻。将用药史 ≥ 2 种的病人归类为不能明确致敏药物组。分类则依据《新编药理学》第16版^[2]。

1.4 统计学方法 本研究采用SPSS 24.0进行统计。观测资料中的计量数据,均通过正态性检验或经log转换,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间的比较为成组 t 检验。计数资料以例(%)描述,两组间比较为 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况 入组SDE病人32例,男性15例,女性17例,在年龄分布上较为分散,年龄范围为8~79岁,年龄(45.19 ± 21.01)岁。20~60岁的病人有21例(65.62%),男11例,女10例; < 20 岁病人有3例(9.38%),全为女性; > 60 岁病人有8例(25.00%),男4例,女4例。SJS 20例(62.50%),男10例,女10例;

TEN 8例(25.00%),男3例,女5例;ED 3例(9.38%),男2例,女1例;DHS 1例(3.12%),为女性。

2.2 致敏药物 本研究中能确定致敏药物的病人共25例(78.13%)。常见致敏药物包括:抗癫痫药9例(28.13%)、抗生素类药7例(21.88%)、中药/中成药3例(9.38%)和解热镇痛药2例(6.25%),共占比65.63%。其中卡马西平导致的SDE最常见,共7例(相应的比重为21.88%)。过去 ≥ 2 种用药史的病人数在试验中总共为7例,致敏药物无法被有效的明确(见表1)。

表1 重症药疹32例的致敏药物分型

致敏药物	DHS/ 例	ED/ 例	TEN/ 例	SJS/ 例	总计/ 例	占比/ %
抗癫痫药						
奥卡西平	0	0	0	1	1	3.13
拉莫三嗪	0	1	0	0	1	3.13
卡马西平	0	1	0	6	7	21.88
抗生素类药						
青霉素类	0	0	1	2	3	9.38
大环内酯类	0	0	1	2	3	9.38
磺胺类	0	0	0	1	1	3.13
中药类						
朱砂安神丸	0	0	1	0	1	3.13
四季抗病毒胶囊	0	0	0	2	2	6.25
解热镇痛药						
洛索洛芬钠片	0	0	1	0	1	3.13
对乙酰氨基酚	0	0	0	1	1	3.13
多巴胺受体激动剂						
普拉克索片	0	0	0	1	1	3.13
中枢性镇痛药						
曲马朵	0	0	0	1	1	3.13
抗痛风药						
别嘌醇	0	0	0	1	1	3.13
生物制剂	1	0	0	0	1	3.13
致敏药物不详	0	1	4	2	7	21.88
总计	1	3	8	20	32	100

注:DHS为药物超敏反应综合征,ED为剥脱性皮炎型药疹,TEN为大疱性表皮松解型药疹,SJS为重症多形红斑型药疹

2.3 潜伏期 潜伏期范围为 1~40 d, 潜伏期为 (13.48±11.75)d。最常见四种药物的潜伏期分别为: 抗癫痫药(22.44±13.97)d, 抗生素类药物潜伏期为 (5.15±4.22)d, 中药/中成药潜伏期为 (5.67±5.51)d, 解热镇痛药潜伏期为 (5.51±16.97)d。各型SDE潜伏期: ED潜伏期(28.33±20.21)d, SJS(11.78±10.40)d, TEN(10.57±8.12)d, DHS 20 d。

2.4 临床表现及实验室化验检查 对比文献可知, 全部病人临床特点及分型与相关记录是契合的^[1]。常见的伴随病症有发热、黏膜受累、血白细胞升高、肝功异常等。其中SJS病人常出现发热、黏膜受累、血白细胞升高、肝功异常等。TEN病人最常出现黏膜受累、发热等不适。本研究中3例ED病人均伴有发热、白细胞升高等, 而黏膜受累症状相对较轻。DHS病人伴有高热、口腔、眼睑、外阴部位的黏膜受累、肝肾功异常、淋巴结肿大等病症, 其表皮大量剥脱, 化验血白细胞及肝酶均异常偏高。除2死亡病例外, 余病人在出院时化验检查指标趋于正常。

笔者对不同致敏药物所致SDE及不同分型SDE病人的临床表现、实验室化验检查进行了比较, 相对SJS, TEN黏膜受累要相对更严重一些, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2, 3。

2.5 治疗

2.5.1 系统治疗 所有可疑的致敏药物在入院后立即停止使用, 临床用药需要尽可能简化以防止出现交叉过敏反应, 多采取抗过敏、抗炎等对症治疗。所有病人入院后均给予地塞米松(8例)或甲泼尼龙(24例)等糖皮质激素治疗以控制病情的进展, 初始剂量等效换算成甲泼尼龙剂量为 0.33~2.00 mg·kg⁻¹·d⁻¹; 7例病人在用药2~7 d后病情控制不佳, 增加了原剂量的 1/3~1/2; 病情好转、原有皮损颜色发暗且无新发皮损时开始逐步减量, 初始减少原剂量的 1/4; 病情较轻者于2周内逐步减量至停, 以减少激素的副作用; 病情较重者缓慢减量, 以免快速减量时出现激素反跳现象。

本研究共有16例病人联合静脉注射用丙种球蛋白(IVIg, 成都蓉生药业有限责任公司, 生产批号S19993043)静脉滴注, 在初期治疗阶段采用了 0.11~0.46 g·kg⁻¹·d⁻¹的剂量, 持续治疗的时间达3~6 d, 此

阶段所采用的剂量总体为 0.25~1.69 g/kg。TEN病人在治疗中全部联合静脉滴注IVIg, 在初期阶段我科采用了 0.15~0.46 g·kg⁻¹·d⁻¹的治疗剂量, 整个治疗阶段所采用的剂量总体为 0.25~1.69 g/kg。SJS中联用静脉滴注IVIg的病人数量为6例, 在初期治疗阶段给予的剂量为 0.11~0.26 g·kg⁻¹·d⁻¹, 整个治疗阶段所采用的剂量总体为 0.33~0.92 g/kg。ED病人中辅助使用IVIg的病人总共有1名, 在初期治疗阶段给予了 0.12 g·kg⁻¹·d⁻¹的剂量, 整个治疗阶段所采用的剂量总体为 1.57 g/kg。DHS全部辅助使用静脉滴注IVIg, 在初期阶段我科给予了 0.19 g·kg⁻¹·d⁻¹的治疗剂量, 整个治疗阶段所采用的剂量总体为 0.96 g/kg。

20例合并有感染的病人均给予了抗菌药物治疗。当病人血糖异常升高, 可以采取降糖药口服等方式治疗, 护理好皮肤黏膜, 联合维持水电解质平衡、抗炎等支持治疗。对于病人的原发病灶需要给予积极的处理。

2.5.2 不同分型SDE治疗的比较 本研究对SJS与TEN病人的治疗资料进行了比较, 发现在皮损控制时激素的累积剂量与总累积剂量方面TEN组均高于SJS组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

2.5.3 单用糖皮质激素与激素联合IVIg治疗比 对分组为单纯糖皮质激素治疗组、激素联合IVIg治疗组。发现激素联合IVIg治疗组在皮损控制时间、住院日、控制时激素累积量以及激素总累积量方面, 均较单纯糖皮质激素组低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表5。

2.6 预后 全部病人皆给予综合治疗。多数病人好转出院, 共30例, 少数病人死亡, 共2例(6.25%)。2例死亡的病人均被明确为TEN, 年龄分别为36、79岁, 发病前用药史非常的复杂, 无法有效的探寻出致敏药物。36岁的病人在进行颅脑外伤手术后继发皮损。老年病人发病初期即合并了肺部感染, 且既往患有阿尔兹海默症。

3 讨论

本研究对32例SDE病人临床资料进行了整理分析, 发现女性较男性稍多, 以中青年(20~60岁)最为普遍, 超过60岁的老年人也比较多见; SJS病人主要年龄范围为21~49岁, 这要不同于TEN、

表2 不同致敏药物所致重症药疹16例临床表现与化验结果比较/例

致敏药物	例数	体温升高	黏膜受累	白细胞升高	肝功异常	白细胞降低	D-二聚体	白蛋白降低	肾功异常	LDH升高	BNP升高
抗癫痫类药	9	4	5	8	6	1	3	3	2	1	3
抗生素类药	7	6	5	4	4	2	5	1	1	2	2
P值		0.15	0.63	0.26	1.00	0.55	0.32	0.59	1.00	0.55	1.00

注: LDH为乳酸脱氢酶, BNP为B型钠尿肽。余致敏药物所致的16例重症药疹例数过少, 本表仅对抗癫痫类药、抗生素类药进行比较

表3 不同分型的重症药疹32例临床表现与化验结果比较/例

分型	例数	黏膜受累	体温升高	白细胞升高	肝功异常	白蛋白降低	血脂异常	血糖升高	BNP升高	白细胞降低	肾功异常	D-二聚体升高	LDH升高	血/蛋白尿
TEN	8	8	7	4	6	5	4	4	3	3	3	3	2	1
SJS	20	11	13	13	9	4	6	6	4	3	4	8	3	6
ED	3	1	3	2	1	1	1	2	0	2	1	1	2	ED
DHS	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	DHS
P值		0.03	0.37	0.14	0.22	0.07	0.40	0.40	0.37	0.31	0.37	1.0	0.61	0.063

注:由于ED、DHS病人例数过少,本研究仅对TEN、SJS病人进行了统计学比较;TEN为大疱性表皮松解型药疹,SJS为重症多形红斑型药疹,ED为剥脱性皮炎型药疹,DHS为药物超敏反应综合征,BNP为B型钠尿肽,LDH为乳酸脱氢酶

表4 重症药疹32例不同分型情况的比较/ $\bar{x} \pm s$

分型	例数	住院日/d	潜伏期/d	起效时间/d	控制时间/d	激素的初始剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	控制时激素的累积 剂量/(mg/kg)	激素的最大使用量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	激素的累积 使用量/(mg/kg)
DHS	1	14	20	3	7	0.77	4.62	1.54	9.08
ED	3	12.67±7.37	28.33±20.21	4.00±1.00	6.67±0.58	0.84±0.46	4.79±2.13	0.84±0.46	5.37±2.02
TEN	8	15.13±6.33	10.57±8.12	6.43±3.46	10.71±4.89	1.15±0.45	11.0±8.41	1.34±0.47	12.82±6.03
SJS	20	11.65±5.83	11.78±10.40	4.50±2.26	8.05±3.91	0.99±0.36	6.31±3.47	1.05±0.34	8.72±4.08
t值		1.391	0.275	-1.690	-1.455	-0.936	-2.489	-1.852	-2.088
P值		0.176	0.79	0.10	0.16	0.36	0.02*	0.075	0.04*

注:DHS为药物超敏反应综合征,ED为剥脱性皮炎型药疹,TEN为大疱性表皮松解型药疹,SJS为重症多形红斑型药疹;因ED、DHS病例过少,仅对SJS及TEN进行了统计学分析比较,表中t、P值均为SJS与TEN的比较

表5 重症药疹32例单用糖皮质激素组与激素联合静脉注射用丙种球蛋白(IVIg)组治疗比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	住院日/d	皮疹控制 时间/d	激素的初始剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	皮疹控制时激素的 累积剂量/(mg/kg)	激素的最大使用量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	激素的总累积 剂量/(mg/kg)
激素联合IVIg	16	11.88±2.58	6.38±1.71	1.05±0.38	6.62±3.32	1.06±0.37	8.40±3.39
单用糖皮质激素	16	16.06±5.42	8.38±2.68	0.97±0.40	9.88±5.36	1.18±0.44	11.96±5.94
t值		2.790	2.517	-0.564	2.070	-0.873	2.081
P值		0.009*	0.017*	0.58	0.049*	0.39	0.048*

ED、DHS病人,后者较容易出现在中老年人群中。

本研究发现SJS病人最多见,与目前国内部分学者报道^[3-4]一致,多数病人合并黏膜损害。其次是TEN,其病情凶险,国内外有文献报道死亡率可达25%~40%^[5-6],本研究所有TEN病人的黏膜皆受累;很多病人出现了发热的症状,不少病人出现了异常的白细胞计数,占比均为87.50%;部分病人检查发现存在着肝功异常(70%);表现出低蛋白血症的病人也不在少数(62.5%);一部分病人检查结果显示肾功异常(37.5%);这些均提示着TEN预后较差。有1例病人入院诊断为SJS,入院4d后转变为TEN,这说明SJS和TEN可能是同一病理过程中不同的阶段,TEN是更为严重阶段,与目前部分学者的报道一致^[7-8]。ED与DHS相对少见。

致敏药物可以明确的有25例。多为抗癫痫药物、抗菌药物、中药/中成药和解热镇痛药等。其中抗癫痫药物最常见(尤其是卡马西平),卡马西平是目前一线抗癫痫药物,还可用于治疗双相情感障碍、三叉神经痛,性价比相对较高,临床上被广泛应用^[9];有研究者对卡马西平所引发的SDE进行基因

检测后可以发现,HLA-A*31:01、HLA-B*15:02与之相关,其表现出遗传基因易感性^[10-12];临床上可以合理的应用遗传学筛查方法,在使用卡马西平治疗前行HLA-B75相关基因检测,指导临床医师合理规范用药,降低药疹的发生率。其次是抗生素类药物,与近年来过度使用抗菌药物、病人购药途径增多等有关,临床要做到规范用药,对病人积极引导。最近几年,中药/中成药致敏病例也在逐年上升,这可能与国人多认为中草药毒副作用少,更加温和安全有关;但中草药的药理作用十分独特,当联用方剂时,其存在着十分复杂的作用机制,若出现SDE则难以找出明确病因,临床医师应给予重视。本研究发现的常见致敏药物与部分文献报道有所不同^[13-15],可能与样本偏倚、地域差异和用药习惯不同等相关。

笔者认为SDE病人有着不同的潜伏期,可能原因有个体差异、药物的药理结构不同等。很多病人首次用药后发生SDE,潜伏期1~40d不等;若过去有类似药物过敏史的病人发病,其潜伏期极短,或为几个小时。故临床医生在询问病人用药史时,可以扩大到40d或60d以上(别嘌醇可长达2月甚

至更长^[16]。

在治疗方面,先前的治疗多以单一大剂量激素冲击疗法为主,虽然多个研究发现其可以显著的降低病人死亡风险^[14,17],但激素的副作用在治疗过程中更易出现(特别是老年人);若未控制住病情,激素剂量要适量增加,不过更容易出现并发症,必须要做出平衡;现阶段单一激素冲击疗法仍存在争议;本研究中所有SDE病人均未使用大剂量激素冲击疗法,有6.25%的病人死于感染等并发症,死亡率未见明显升高。目前治疗方案多采用早期激素应用、IVIg使用、预防并治疗并发症、对症支持等综合治疗方案^[18]。我科所有SDE病人一经确诊入院,立即停用所有可疑的致敏药物,同时给予静脉滴注足量糖皮质激素(初始剂量相当于甲泼尼龙当量 $0.33 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗,有效降低了激素的副作用,疗效满意。近些年临床上逐渐开始联合静脉滴注IVIg,研究^[19-20]显示在应用了IVIg后,糖皮质激素受体将表现出更高的敏感性,协同实现对淋巴细胞活化的有效抑制,使得免疫反应得到缓解,强化疗效,减少副作用。一些病人有较重的病情,可联用IVIg静脉滴注 $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连用3~6 d,较单用激素疗效好。SDE病人易出现感染、低蛋白血症、肝肾功能受累等并发症;其中黏膜受累最为普遍,必须要加强护理病人的皮肤黏膜,积极处理原发病灶;并发感染的病人,需根据药敏结果给予抗菌药物抗感染治疗;但SDE急性发展阶段,要尽可能避免使用抗生素类药物,以免因交叉过敏反应加重病情。

综上所述,在诊疗过程中,临床医师应仔细询问病人的病史及用药史(甚至追溯到发疹前40 d以上),及时发现药物不良反应,以采取正确系统治疗方案,阻断病情的进一步恶化。在选用卡马西平治疗时应更为谨慎,有条件者可以于用药前行相关基因检测,指导临床安全用药。轻型药疹有向SDE演变的风险,也应提高警惕。治疗上,早期足量的激素仍是控制疾病的关键,及时合理的联合静脉滴注IVIg治疗也尤为重要,同时加强皮肤与黏膜的护理,防治并发症,提高疗效,减轻疾病给病人带来的痛苦。

参考文献

[1] 赵辩.中国临床皮肤病学[M].2版.南京:江苏凤凰科学技术出版社,2017.
[2] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].16版.北京:人民卫生出版社,2007:2-23.
[3] 梅永红,高锦团,郭燕妮.151例重症药疹的临床分析[J].中外医学研究,2017,15(35):149-151.

[4] 梁宁,曹妍,范文,等.44例重症药疹患者临床分析[J].临床皮肤科杂志,2018,47(12):779-782.
[5] BARVALIYA M, SANMUKHANI J, PATEL T, et al. Drug-induced stevens-johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: a multicentric retrospective study[J]. J Postgrad Med, 2011, 57(2): 115-119.
[6] 郑先喆,丁街生,万建绩,等.重症药疹64例临床分析[J].中国皮肤性病杂志,2016,30(7):702-704.
[7] MILISZEWSKI MA, KIRCHHOF MG, SIKORA S, et al. Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an analysis of triggers and implications for improving prevention[J]. Am J Med, 2016, 129(11): 1221-1225.
[8] ZALEWSKA-JANOWSKA A, SPIEWAK R, KOWALSM ML. Cutaneous manifestation of drug allergy and hypersensitivity[J]. Immunol Allergy Clinics, 2017, 37(1): 165-181.
[9] WIFFEN PJ, DERRY S, MOORE RA, et al. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005: CD005451. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005451>.
[10] MOUTAOUAKKIL Y, ADOUANI B, CHERRAH Y, et al. Diagnostic utility of human leukocyte antigen B*15: 02 screening in severe carbamazepine hypersensitivity syndrome [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2019, 22(4): 377-383.
[11] YIP VLM, PIRMOHAMED M. The HLA-A*31: 01 allele: influence on carbamazepine treatment [J]. Pharmgenom Pers Med, 2017, 31(10), 29-38.
[12] CHONG KW, CHAN DW, CHEUNG YB, et al. Association of carbamazepine-induced severe cutaneous drug reactions and HLA-B*1502 allele status, and dose and treatment duration in paediatric neurology patients in Singapore [J]. Arch Dis Child, 2014, 99(6): 581-584.
[13] 王艳心,吴景良,陈丽莉,等.109例住院药疹患者临床分析[J].中国中西医结合皮肤性病杂志,2018,17(5):416-418.
[14] 廖理超,胡白,赵政龙,等.重症药疹73例临床分析[J].中国麻风皮肤病杂志,2016,32(11):661-664.
[15] JARJOUR S, BARRETTE M, NORMAND V, et al. Genetic markers associated with cutaneous adverse drug reactions to allopurinol: a systematic review[J]. Pharmacogenomics, 2015, 16(7): 755-767.
[16] 杨凡萍,陈圣安,朱沁媛,等.1883例住院药疹患者致敏药物分析[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2017,11(3):232-240.
[17] HIRAHARA K, KANO Y, SATO Y, et al. Methylprednisolone pulse therapy for stevens-johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers [J]. J Am Acad Dermatol, 2013, 69(3): 496-498.
[18] ARDERN-JONES MR, FRIEDMANN PS. Skin manifestations of drug allergy[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 71(5): 672-683.
[19] 于涓.静脉注射人免疫球蛋白联合糖皮质激素治疗重症多形红斑药疹二例[J].中国麻风皮肤病杂志,2017,33(1):11-11,28.
[20] YE L, ZHANG C, ZHU Q. The effect of intravenous immunoglobulin combined with corticosteroid on the progression of stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis [J]. Plos One, 2016, 11(11): e0167120. DOI: 10.1371/journal.pone.0167120.

(收稿日期:2019-03-12,修回日期:2019-04-08)