

## · 论著 ·

## 440 例药疹临床回顾性分析

李维, 陈伟, 李孟莲, 单葵

(重庆医科大学附属第一医院皮肤科, 重庆 400016)

**[摘要]** **目的:**探讨药疹的临床特点及致敏药物,为临床诊断、治疗及用药提供参考。**方法:**对本院2013年6月-2018年6月期间的440例住院药疹患者的临床资料进行回顾性分析。**结果:**440例患者中283例可明确致敏药物。其中抗生素致敏者最多见(37.10%),其次为中药及中成药(28.62%)。非重症药疹中最常见的类型为多形红斑型药疹(29.54%),重症药疹最常见类型为重症多形红斑型药疹(10.91%)。**结论:**本院非重症药疹患者中最主要致敏药物为抗生素类,重症药疹中主要致敏药物为中药及中成药类。临床中应该合理用药,加强药品使用管理,尤其是抗生素类。对于中药或者中成药,应该明确严格适应症,避免滥用。

**[关键词]** 药疹; 抗生素; 中药及中成药

**[中图分类号]** R758.25 **[文献标识码]** A **DOI:**10.3969/j.issn.1674-8468.2020.01.004

**Retrospective analysis of drug eruption in 440 cases**

LI Wei, CHEN Wei, LI Meng-lian, SHAN Kui

(The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Corresponding author: SHAN Kui, E-mail: 18084031350@163.com

**[Abstract]** **Objective:** To explore the clinical characteristics and allergenic drugs of drug eruption, providing reference for the diagnosis and the treatment of drug eruption. **Methods:** We retrospectively analyzed the clinical data of 440 inpatients with drug eruption in the first affiliated hospital of Chongqing medical university from 2013.06-2018.06. **Results:** Among the 440 patients, allergenic drugs were identified in 283 patients. Antibiotics were the most common drugs (37.10%), followed by Chinese herb medicines and patent medicines (28.62%). Erythema multiforme (29.54%) was the most common in mild to moderate drug eruption, while Stevens-Johnson syndrome (10.91%) was the most common in severe drug eruption. **Conclusions:** The main allergenic drugs in patients with mild to moderate drug eruption and severe drug eruption are antibiotics, and Chinese herb medicines and patent medicines, respectively. In clinic, drugs, especially antibiotics, should be properly used. Chinese herb medicines and patent medicines should be used according to their indications, avoiding abuse of them.

**[Keywords]** drug eruption; antibiotics; Chinese herb medicines and patent medicines

药疹根据严重程度和皮疹形态,可分为重症药疹和非重症药疹。药疹临床表现复杂多样:不

同药物可引起不同临床表现;同种药物对不同患者或同一患者不同时期可出现不同临床表现;不同地区用药习惯差异较大,引起药疹的临床类型也有一定差异。近年来,随着临床药物品种的不

断增加及药物的广泛应用,引起药疹的药物亦不断增加,致敏药物也发生了变化,故有必要对药疹患者临床资料进行分析,为临床诊断、治疗及用药提供参考。本研究回顾分析了我院 440 例药疹患者临床资料,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

资料来源于 2013 年 6 月-2018 年 6 月期间我院收治住院并确诊的药疹患者,共 440 例,均按照以下诊断标准及分型标准确诊。

诊断标准<sup>[1]</sup>:根据病史及临床症状,发疹前有明确用药史,有一定潜伏期,停用致敏药物后皮疹逐渐好转或消退,排除其他皮肤病,如麻疹、传染性单核细胞增多症、猩红热等。

分型标准<sup>[1]</sup>:非重症药疹包括发疹型药疹、荨麻疹型药疹、多形红斑型药疹、固定性药疹、紫癜型药疹等,重症药疹包括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)、中毒性表皮坏死松解型药疹(drug-induced toxic epidermal necrolysis, TEN)、药物超敏反应综合征(drug hypersensitive syndrome, DHS)和急性泛发性发疹性脓疱病(acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)。

### 1.2 方法

调阅所有药疹患者的病历资料,包括患者的性别、年龄、致敏药物、用药途径、潜伏期、药疹类型、实验室检查及治疗情况与转归,数据录入 EXCEL 2019 统计学软件,并进行分析。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

440 例药疹患者中,男 204 例,女 236 例,男:女=1: 1.16。年龄 13~91 岁,平均(48.11±18.32)岁。其中以 41~50 岁、51~60 岁和 21~30 岁 3 个年龄阶段为主,见表 1。

### 2.2 潜伏期

潜伏期明确者共 395 例,不详 45 例。潜伏期多数在 7 d 以内,见表 2。

表 1 440 例药疹患者年龄分布		
Tab.1 Age distribution of 440 patients		
年龄(岁)	例数(例)	占比(%)
13~	24	5.45
21~	74	16.82
31~	63	14.32
41~	83	18.86
51~	75	17.05
61~	59	13.41
71~	47	10.68
81~	14	3.18
91~	1	0.23

表 2 440 例药疹患者潜伏期分布		
Tab.2 Distribution of incubation period in 440 patients		
潜伏期(d)	例数(例)	占比(%)
<1	118	26.82
1~7	164	37.27
8~14	54	12.27
15~30	51	11.59
31~50	8	1.82
不详	45	10.23

### 2.3 用药途径

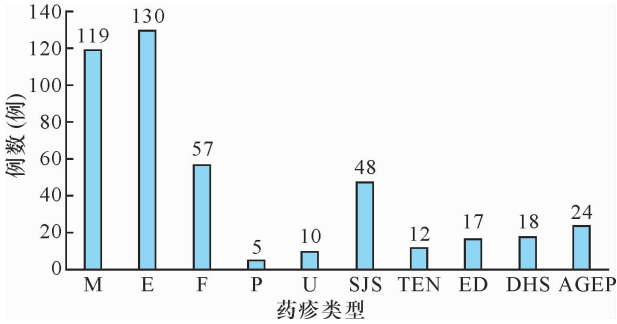
静脉用药 80 例(18.18%),口服用药 316 例(71.82%),肌肉注射 1 例(0.23%),局部注射 1 例(0.23%),具体用药途径不明确或两种以上用药途径 42 例(9.54%)。

### 2.4 药疹类型

非重症药疹 321 例(72.95%),其中多形红斑型最多,占总例数的 29.54%(130/440),其次是发疹型 119 例(27.05%),固定性药疹 57 例(12.95%),荨麻疹型 10 例(2.27%),紫癜型 5 例(1.14%)。重症药疹 119 例(27.05%),其中 SJS 最多见,占总例数的 10.91%(48/440),其次是 AGEP 24 例(5.46%),DHS 18 例(4.09%),ED 17 例(3.86%),TEN 12 例(2.73%),见图 1。

### 2.5 致敏药物与药疹类型关系

明确为单一药物过敏者 283 例(64.32%),其中以抗生素类致敏最多见(37.10%),其次为中药及中成药(28.62%)、解热镇痛类药(13.43%);抗癫痫药致敏中由卡马西平引起最多见(12/20, 60.00%),抗痛风药中均由别嘌醇引起。联合用药致敏 101 例(22.95%)。用药品种不详,难以明确具体致敏药物 56 例(12.73%)。



注:M;发疹型; E;多形红斑型; F;固定性; P;紫癜型; U;荨麻疹型

图1 440例药疹患者药疹类型分布

Fig. 1 Distribution of drug eruption types in 440 patients.

表3 283例单一药物过敏患者药疹类型分布 例

Tab.3 Distribution of drug eruption types caused by single drug in 283 cases Case

致敏药物	非重症药疹					重症药疹					合计(%)
	M	E	F	P	U	SJS	TEN	ED	DHS	AGEP	
抗生素类	33	27	23	1	4	5	4	2	0	6	105(37.10)
青霉素类	12	8	3	0	2	1	1	1	0	0	28(9.89)
头孢类	12	10	7	1	0	3	0	1	0	5	39(13.78)
磺胺类	0	2	4	0	0	0	0	0	0	0	6(2.12)
硝唑类	3	2	4	0	0	0	1	0	0	1	11(3.89)
氟喹诺酮类	2	3	1	0	1	1	2	0	0	0	10(3.53)
大环内酯类	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	5(1.77)
其他类抗生素	2	1	2	0	1	0	0	0	0	0	6(2.12)
解热镇痛类	9	8	8	0	0	3	2	1	2	5	38(13.43)
抗癫痫药	6	3	0	0	0	6	0	1	4	0	20(7.07)
抗痛风药	3	0	0	0	0	5	1	0	3	0	12(4.24)
中药及中成药	16	33	8	0	5	10	1	3	3	2	81(28.62)
镇静催眠类	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	3(1.06)
其他	10	4	2	0	0	3	0	3	0	2	24(8.48)
合计	77	75	43	1	9	33	8	10	12	15	283(100)

2.6 临床表现与实验室检查

440例药疹患者中继发肝功能异常共120例(27.27%),其中非重症药疹58例(13.18%);重症药疹62例(14.09%)。黏膜受累173例(39.32%),其中非重症药疹96例(21.82%),重症药疹77例(17.50%)。伴发热129例(29.32%),其中非重症药疹59例(13.41%),重症药疹70例(15.91%)。

2.7 药物与肝功能异常

120例肝功能异常者中,明确单一致敏药物85例,其中以抗生素类最多(21.67%),其次为中药及中成药(20.00%);致敏药物不详或者联合用药35例,见表4。

分析可明确为单一药物过敏的283例患者,结果显示,非重症药疹最常见的致敏药物为抗生素类,其次为中药及中成药类。发疹型药疹及固定性药疹最常由抗生素引起,多形红斑型药疹及荨麻疹型药疹最常由中药及中成药引起。重症药疹中最常见的致敏药物为中药及中成药,其次为抗生素。抗癫痫药及抗痛风药均较易引发重症药疹,尤其是重症多形红斑型药疹,详见表3。

表4 120例肝功能异常者致敏药物类型

Tab.4 Types of sensitizing drugs in 120 patients with abnormal liver function

药物	例数(例)	占比(%)
单一致敏药物	85	70.83
抗生素类	26	21.67
解热镇痛类	11	9.17
中药及中成药	24	20.00
抗癫痫药	12	10.00
抗痛风药	9	7.50
其他	3	2.50
不详或联合用药	35	29.17
合计	120	100

2.8 治疗及转归

所有患者诊断明确后立即停用致病药物或可

疑致病药物,视病情轻重给予不同治疗方案,多饮水或静脉补液以促使体内药物排泄。轻症者一般给予抗组胺药物、复方甘草酸苷、维生素C及钙剂,疗程多为1~2周。视病情可给予泼尼松 $0.5\sim 1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ,治疗3~7 d,皮损明显消退后逐渐减量、停药。重症药疹患者无规范化治疗方案,多采用综合治疗,如及时足量使用糖皮质激素、丙种球蛋白、环孢素等。同时需警惕并防止继发感染、电解质紊乱,保护胃黏膜,并视具体情况给予营养支持等。对于皮肤糜烂面积大的患者,加强护理,联合远红外光照射、银离子敷料换药治疗等处理。对于合并严重眼部受累患者,予以抗生素类及激素类滴眼液滴眼,同时请眼科协助治疗。经治疗后439例患者痊愈,1例放弃治疗出院。

### 3 讨论

本次回顾性分析发现,非重症药疹最常见的药疹类型为多形红斑型,其次为发疹型和固定性,与刘小丽等<sup>[2]</sup>报道的发疹型最为常见不相符,可能与发疹型药疹多数临床表现轻、部分患者门诊治疗、未住院治疗相关;重症药疹中最常见红斑型药疹(SJS),与梅永红等<sup>[3]</sup>报道一致。

就致敏药物种类来说,本研究中最常见的致敏药物为抗生素,与国内外文献报道基本一致<sup>[4-5]</sup>,这可能与抗生素使用广泛、购买途径较多有关。抗生素中头孢菌素类最为多见,与既往研究报道相似<sup>[6]</sup>,其次是青霉素类、硝唑类、喹诺酮类。头孢类药物致病率明显上升,超过青霉素类药物,可能因为青霉素类目前耐药率较高,而头孢类药物尤其是二、三代头孢抗菌谱广,耐药率明显低于青霉素类药物,导致近年头孢类抗生素使用增加。磺胺类药物致病率明显下降,可能与药物临床使用率下降有关。另外,中药及中成药致敏率近年来呈上升趋势,可能因为一是中成药大多数为非处方药,购买方便;二是中药制剂剂型增加、使用中药制剂的病种增加,目前临床上较为广泛使用中药制剂。

本研究中抗癫痫药致病大多由卡马西平引起,抗痛风药致病均由别嘌醇引起,且抗癫痫药及抗痛风药均较易引发重症药疹,尤其是SJS,两者致病可能与其发病机制相关。目前已经在不同人

群和不同种族背景下进行了有关研究,发现中国汉族人HLA-B\*15:02与卡马西平诱导的SJS/TEN密切相关<sup>[7]</sup>。HLA-B\*5801等位基因与别嘌醇引起的DHS、SJS、TEN高度相关<sup>[8]</sup>。因此临床医生在应用别嘌醇或者卡马西平前需进行基因检测,用药过程中严密观察有无药物不良反应。

药疹可累及多个系统,肝脏作为人体最大的解毒及代谢器官,易受到各种药物和代谢产物的损伤。本研究中肝功能异常者致敏药物以抗生素类最多,其次是中药及中成药,可能是因为抗生素及中药是导致药物性肝损伤的主要原因<sup>[9-11]</sup>。其中中药化学成分较复杂,剂型、配伍较复杂多变等多种因素增加了其导致肝损害的风险。

本研究中,伴有发热者占29.32%,原因可能有以下:药物本身作为抗原或半抗原刺激机体产生内源性致热原;发病同时合并感染;发生黏膜损害等继发感染;药物直接作用于体温调节中枢,刺激机体产热或减少散热;药物在制作或使用中混入致热原等<sup>[12]</sup>。

药疹的治疗首先停用可疑致敏药物,多饮水或予以静脉补液加速药物排泄。对于非重症药疹,予以抗组胺药物、维生素C、钙剂、复方甘草酸苷等治疗,必要时加用中小剂量糖皮质激素。对于重症药疹,目前最常用的治疗药物是糖皮质激素,但系统用糖皮质激素的临床治疗价值存在争议,因为同时可能增加感染的风险。另外,研究发现静脉注射用人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)具抗Fas潜力,目前有较多报道IVIG治疗重症药疹,且有报道显示糖皮质激素联合IVIG治疗比单用糖皮质激素治疗可降低患者死亡率<sup>[13]</sup>。一项环孢菌素A的Meta分析显示,环孢菌素A治疗SJS/TEN可显著降低死亡率<sup>[14]</sup>,环孢菌素A可作为重症药疹候选药物之一。其他药物治疗重症药疹,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 抑制剂、血浆置换术等目前也有相关报道<sup>[15-16]</sup>,但具体疗效尚有待进一步研究。

综上所述,临床医师在用药前需仔细询问患者有无药物过敏史,避免使用过敏药物或含有过敏成分的复合制剂。临床中应该合理用药,尽量简单用药,避免联合用药,加强药品使用管理,尤其是抗生素类。对于中药或者中成药,应该明确

严格适应症,避免滥用。对于卡马西平、别嘌醇等此类药物,可开展用药前基因检测,尽量避免应用于易感人群。

#### [参考文献]

- [1] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 江苏科学技术出版社, 2009:751-761.
- [2] 刘小丽,邓云华,张成国. 777例药疹临床分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2018,47(3):150-153.
- [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] 伍伟,唐彪,宋家俊,等. 344例药疹住院患者临床分析[J]. 皖南医学院学报,2019,38(6):546-548.
- [5] MACHADO-ALBA J E, LONDOÑO-BUILES M J, ECHEVERRI-CATAÑO L F, et al. Adverse drug reactions in Colombian patients, 2007-2013; analysis of population databases[J]. Biomedica, 2016, 36(1):59-66.
- [6] 吴小枫,林珍,李扬,等. 346例药疹病例回顾性分析[J]. 中国药物警戒,2019,16(3):149-153.
- [7] 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.
- [8] YU K H, YU C Y, FANG Y F. Diagnostic utility of HLA-B\*5801 screening in severe allopurinol hypersensitivity syndrome; an updated systematic review and meta-analysis[J]. Int J Rheum Dis, 2017, 20(9):1057-1071.
- [9] 郭立杰,张海丛,叶立红,等. 中西药所致药物性肝损

伤临床及病理特点分析[J]. 临床误诊误治,2019,32(8):28-33.

- [10] 徐礼通,陈松海,李忠斌,等. 肝活检确诊药物性肝损害的病因及临床特征分析[J]. 解放军医学杂志, 2018,43(2):130-134.
- [11] 刘毅,陈明颖,徐旭. 药物性肝损害不良反应综合分析185例[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(29):75,79.
- [12] 高永友,陈大洋. 28例药物热临床分析[J]. 深圳中西医结合杂志,2017,27(20):134-135.
- [13] MICHELETTI R G, CHIESA-FUXENCH Z, NOE M H, et al. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis; a multicenter retrospective study of 377 adult patients from the united states[J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(11):2315-2321.
- [14] NG Q X, DE DEYN M L Z Q, VENKATANARAYANAN N, et al. A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis[J]. J Inflamm Res, 2018, 11:135-142.
- [15] PHAM C H, GILLENWATER T J, NAGENGAST E, et al. Combination therapy: etanercept and intravenous immunoglobulin for the acute treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis[J]. Burns, 2019, 45:1634-1638.
- [16] 黄悦,周凌辉,林维嘉,等. 血浆置换疗法治疗糖皮质激素不敏感或者不耐受重症药疹临床疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(16):1662-1665.

[收稿日期] 2019-10-24

[修回日期] 2020-01-23

## 《中华皮肤医药学丛书》征文发行及中华皮肤医药学研修班通知

一、为全面贯彻实施《中华人民共和国中医药法》,发展中华皮肤医药学,由世界华人皮肤科医师协会组织编辑《中华皮肤医药学丛书》,由河南科学技术出版社北京名医世纪文化传媒有限公司出版、发行,将出版国际巨著《鲁克皮肤病学》中译本、内外用《皮肤古代经典名方》、英文版《中国皮肤科学史》百部以上,成为全国皮肤医药学图书中心,向国内外征集皮肤医药学图书,代为出版发行。①已出版《新编中西皮肤药物手册》(邮购价128元);②《中西皮肤外用制剂手册》(邮购价138元),统一优惠100元/册。

二、继续举办中华皮肤医药学研修班,推动、推进、推广皮肤病外用中药制剂、古代经典名方、中药备案制剂、临方调配、名老中医制剂、中药配方颗粒制剂、白桦树汁美容化妆品、医学护肤品配方、皮肤病适宜中医技术,由丛书作者授课,2020年择期开班。预报名者赠送《中西皮肤外用制剂手册》。

联系人:马巍巍,手机/微信:13227015533;马振友,手机/微信:13379033002。