

药物致剥脱性皮炎的临床分析

季士亮^{1,2}

(1.苏州科技城医院临床药学室,江苏 苏州 215000;

2.南京医科大学附属苏州医院,江苏 苏州 215000)

摘要:目的 调查药源性剥脱性皮炎的发生特点及诊疗方法,为临床合理用药提供参考。方法 计算机检索中国知网、万方数据库、PubMed、Embase 电子数据库有关药物致剥脱性皮炎的不良反应文献并结合手工检索不良反应网站,检索时间为 2000~2018 年,查阅药物型剥脱性皮炎的病例报道。按照相关项目录入 SPSS22.0 对性别、年龄以及药物品种、类别、给药途径等用药情况进行统计分析。结果 共查阅药物型剥脱性皮炎报道 285 篇,文献中包含病例 320 例,其中男性占 60.30%,女性占 38.13%,男性发病率高于女性,差异有统计学意义($P<0.05$);年龄分布以成年人为主;其中有 63.75% 的患者存在药物过敏史或皮肤病史;大部分患者的症状能在 1 个月内得到控制或治愈。结论 药物致剥脱性皮炎与性别有一定的关联性,且患者预先存在的皮肤病及其治疗可能是引起 ED 发生的主要原因。

关键词:药物不良反应;剥脱性皮炎型药疹;药学监护

中图分类号:R758.25

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.18.035

文章编号:1006-1959(2018)18-0112-03

Clinical Analysis of Drug-induced Exfoliative Dermatitis

Ji Shi-liang^{1,2}

(1.Clinical Pharmacy Room,Suzhou Science and Technology Town Hospital,Suzhou 215000,Jiangsu,China;

2.Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University,Suzhou 215000,Jiangsu,China)

Abstract:Objective To investigate the occurrence characteristics and diagnosis and treatment methods of drug-induced exfoliative dermatitis, and provide reference for clinical rational drug use. Methods Computers were searched for the adverse reactions of drug-induced exfoliative dermatitis in China Knowledge Network, Wanfang Database, PubMed, and Embase electronic databases, and combined with manual retrieval of adverse reaction sites. The search time was as 2000 to 2018, and the case report of drug-type exfoliative dermatitis was reviewed. According to the relevant items, SPSS22.0 was used to analyze the sex, age, drug type, category, and route of administration. Results A total of 285 cases of drug-type exfoliative dermatitis were reported. There were 320 cases in the literature, including 60.30% of males and 38.13% of females. The male incidence rate was higher than that of females, the difference was statistically significant ($P<0.05$); age distribution adults are the main; 63.75% of them have a history of drug allergy or skin history; most patients can be controlled or cured within 1 month. Conclusion Drug-induced exfoliative dermatitis has a certain correlation with gender, and pre-existing skin diseases and treatment may be the main cause of ED.

Key words: Adverse drug reaction; Exfoliative dermatitis eruption; Pharmaceutical monitoring

剥脱性皮炎(exfoliative dermatitis, ED)又称红皮病,是一种严重变态反应性药疹,其中红斑与脱屑性皮损波及范围占体表面积的 90%以上。患者常表现为严重而广泛的全身或局部皮肤剥脱、肿胀、弥漫性红斑,导致血液动力学和代谢紊乱^[1],同时可伴支气管炎、中毒性肝炎、白细胞显著升高或降低,如不及时治疗可因继发感染或全身衰竭危及生命^[2]。有报道称药物引起的剥脱性皮炎占 12.69%~21.6%^[3,4]。ED 的病因复杂,可继发于其他皮肤病、药物反应、恶性肿瘤等。近年来药源性剥脱性皮炎屡有发生,笔者作为临床药师通过参与剥脱性皮炎型药疹患者的会诊,从药物不良反应判断和制定个体化用药方案为切入点,协助临床确保患者成功治愈也有所体

会。为了进一步探究该病的病因机制、影响因素等,现对近年来国内外报道的有关药物致剥脱性皮炎的文献进行统计分析,以期发现其潜在的规律,为临床药物致剥脱性皮炎的诊断、治疗提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以“剥脱性皮炎”、“红皮病”、“Exfoliative Dermatitis”为关键词,分别检索万方、知网、PubMed、Embase 数据(2000~2018)中有关药物所致 ED 的病例报道。排除非病例报道及重复报道文献。

1.2 文献筛选 导入检索文献后,文献资料选择分三步:①查重:先将所有重复文献筛去;②初筛:根据文题、摘要筛除不合格的文献;③再筛:对剩下的文献。逐一阅读全文并分析,以确定文献是否纳入。特殊文献由两位专家协商是否纳入研究。

作者简介:季士亮(1990.2-),男,江苏苏州人,硕士,临床药师,研究方向:医院药学服务与循证药学

1.3 方法 经检索符合筛选标准的药物致 ED 的文献资料共有 285 篇, 包含 320 例病例。将所得病例按年龄、性别、不良反应发生时间、是否有药物过敏史或皮肤病史、好转与痊愈时间及初始治疗方案等进行归纳与分析。

1.4 统计学处理 使用 SPSS22.0 软件对数据进行分析处理, 比较药物致剥脱性皮炎与性别、年龄、过敏史的关系及不同致敏药所致重症药疹间的差异, 定量分析应用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药物致剥脱性皮炎与性别、年龄的关系及用药至出现 ADR 时间的关系 320 例药物致剥脱性皮炎病例中男性占 60.30%, 女性占 38.13%, 不详占 1.56%。男性发病率明显高于女性, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明药物致剥脱性皮炎与性别有一定的关联性。在年龄分布上, 0~18 岁占 15%; 19~59 岁占 45.62%, >60 岁占 37.19%, 见表 1。不良反应最快在用药后 30 min 内出现 13 例, 最迟在连续用药 135 d 后发生。其中 <2 h 47 例 (15.11%), >2~24 h 54 例 (17.36%), >2~7 d 124 例 (39.87%), 第 2 周 32 例 (10.29%), 第 3 周 25 例 (8.04%), 第 4~7 周 19 例 (6.11%), >7 周 10 例 (3.22%), 不详 9 例 (2.82%)。

表 1 320 例患者的性别与年龄构成 (n, %)

性别	0~18 岁	19~59 岁	≥60 岁	不详	合计	构成比
男	28	85	78	2	193	60.30
女	20	61	41	0	122	38.13
不详	0	0	0	5	5	1.56
合计	48	146	119	7	320	100.00

2.2 药物过敏史或皮肤病史 320 例药物致剥脱性皮炎病例中, 有 204 例 (63.75%) 患者之前存在药物过敏史或皮肤病史, 其中 74 例 (23.12%) 患者提及有银屑病 (牛皮癣), 35 例 (10.93%) 患者提及有接触性皮炎史, 41 例 (12.81%) 患者提及相关过敏史或非常见皮肤病史。其中大部分病例报道未提及相关过敏史或皮肤病史。

2.3 转归情况 320 例药物致剥脱性皮炎病例中, 有 35 例病死, 药物不良反应结果记录不详 24 例 (7.50%)。另 261 例中好转及痊愈 <1 周 41 例 (12.81%); 第 1~4 周 126 例 (39.37%); 1~3 个月 79 例 (24.69%); >3 个月 15 例 (4.70%)。

2.4 治疗方案 目前 ED 型药疹皮损广泛, 病情危重, 应严密观察病情变化, 及时发现并正确处理并发症。320 例患者中明确使用大剂量激素 (以甲泼尼龙

为例) 治疗有 97 例 (30.31%); 使用大剂量激素联合大剂量静脉丙种球蛋白有 57 例 (17.81%); 短期使用地塞米松或其他有 145 例 (45.31%); 使用治疗药物不详有 20 例 (6.25%), 统计分析的病例报道或相关文献几乎都提及停用可疑药物, 进行抗过敏和外敷等对症治疗。

3 讨论

3.1 药物致剥脱性皮炎呈现部分共性与特点 320 例药物致剥脱性皮炎病例中男性发生率约为女性的 3 倍, 说明药物致剥脱性皮炎与性别有一定的关联性。也有国内外文献^[5,6]报道剥脱性皮炎的男女发生比例为 2:1 或 4:1。在年龄分布上, 青年和老年患者发病率明显高于 18 岁以下人群, 尤其是老年男性, 可能与这部分人口比例相对高, 用药机会相对大有关。也有资料^[7-9]显示药源性 ED 存在明显的性别差异, 男性高于女性, 而与年龄关系不大。ED 发生时间从即刻到数月以后都有, 其中以第 1 周发生最多。临床上应将用药第 1 周作为重点关注时段, 注意观察患者此阶段机体变化情况, 及时发现如皮疹、水疱、皮肤脱屑等 ED 的发病征兆。

ED 的发病机制较复杂, 主要可能有以下 3 种: 迟发型超敏反应、抗原抗体反应、类过敏反应。其中迟发型超敏反应多发生于用药 24 h 以后, 一般持续 2~3 周; 抗原抗体反应多发生在连续用药后; 类过敏反应无免疫系统的参与, 即使首次用药也可发生临床反应^[10]。本次调查显示, 用药第 1 周多发; 经对症治疗后 ED 多于第 1~4 周内缓解或痊愈。(39.37%) 因此, 药源性 ED 可能以迟发型超敏反应为主, 对患者有一定的致死性。对于病情危重, 常规疗法无效或糖皮质激素引起严重不良反应的患者, 应辅以大剂量静脉丙种球蛋白治疗, 减少糖皮质激素和免疫抑制剂用量, 从而降低此类药物造成的并发症, 降低死亡率^[11,12]。

本次文献分析中, 约有 23% 的患者之前患有银屑病 (牛皮癣), 约 11% 的患者有接触性皮炎史。本研究提示预先存在的皮肤病及其治疗可能是引起 ED 发生的主要原因。银屑病 (牛皮癣) 可能是引起 ED 的常见单一疾病。国外一项前瞻性研究表明^[6], 由于预先存在的皮肤病, 其中最常见的是牛皮癣, 82% 发展为红皮病。

3.2 临床药师参与重症药疹患者救治的重要性 重症药疹目前尚未被临床医师充分认识, 同时临床医师也很难对药物的药效学、药动学、相互作用、不良

反应——注意,而临床药师正好可以弥补这一不足,协助临床提高药物使用的安全性及有效性^[13-15],参与患者药物治疗方案的制订,提高治疗效果。通过本次调查,临床药师参与重症药疹患者的诊疗可通过以下途径来实现。

首先,临床药师通过仔细询问患者既往用药史及目前用药情况,结合查阅文献资料,及时准确判断药品不良反应的相关性,确定最可疑致敏药物,并通知临床在第一时间停用可疑药物。

其次,在确诊药疹特别是重症药疹后要尽快应用足量的糖皮质激素抑制炎症反应,改善患者病情,缩短病程。甲泼尼龙为中效糖皮质激素,生物半衰期较短,水钠潴留较轻,在体内无需肝脏代谢活化,肝功能不全者可使用^[16-18]。临床药师建议使用甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg/d,连续使用 3-5 d,根据病情逐渐减量;继续使用氯雷他定片抗过敏治疗。

最后,临床药师应告知患者及患者家属大剂量应用糖皮质激素的必要性以及大剂量糖皮质激素应用过程中可能出现的不良反应,主动与患者沟通,消除患者及家属顾虑,嘱患者饮食应以低盐、低胆固醇、高蛋白、高热量及富含纤维素且清淡食物为主,同时告知患者瘙痒时勿抓皮肤,以免破溃引起皮肤感染。重症药疹往往会引起患者情绪不稳,临床药师的心理干预及教育在一定程度上可消除患者的恐惧和不安情绪,使患者树立战胜疾病的信心。同时做好进行院外随访工作,及时关注患者病情。

参考文献:

- [1]Mona-Rita Y,Alvise B,Corrado C,et al. Drug induced exfoliative dermatitis:state of the art [J].Clinical and Molecular Allergy,2016,14(1):9.
- [2]曹艳云,徐顺明.剥脱性皮炎型药疹的诊疗[J].世界临床药物,2013,34(06):328-330.
- [3]Li J,Zheng HY.Erythroderma:A Clinical and Prognostic Study[J].Dermatology,2012,225(2):154-162.
- [4]Schwartz RA,Mcdonough PH,Lee BW.Toxic epidermal necrolysis:Part I Introduction,history,classification,clinical features,systemic manifestations,etiology,and immunopathogenesis

[J].J Am AcadDermatol,2013,69(2):173-174.

[5]Hulmani M,NandaKishore B,Bhat MR,et al.Clinico-etiological study of 30 erythroderma cases from tertiary center in South India[J].Indian dermatology online journal,2014,5(1):25-29.

[6]Sadeep MS,Celine MI,Sobhanakumari K,et al.an Aetiopathological study of exfoliative dermatitis [J].J Evid Based Med Healthc,2018,5(8):2349-2562.

[7]黄琼,夏萍,方棚,等.红皮病 169 例回顾性临床分析[J].临床皮肤科杂志,2009,38(08):504-505.

[8]陈青,唐志华.药源性剥脱性皮炎 270 例文献回顾性分析[J].安徽医药,2008(08):763-765.

[9]张娜.药源性剥脱性皮炎 310 例文献回顾性分析[J].中国城乡企业卫生,2009(06):45-46.

[10]Cho YT,Lin JW,Chen YC,et al.Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features [J].J Am AcadDermatol,2014,70(3):539-548.

[11]Law EH,Leung M.Corticosteroids in Stevens-Johnson Syndrome toxic epidermal necrolysis: current evidence and implications for future research [J].Ann Pharmacother,2015,49 (3):335-342.

[12]Prins C,Kerdel FA,Padilla RS,et al.Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases[J].Arch-Dermatol,2013,139(1):26-32.

[13]沈洁,丘懿.临床药师参与 1 例重症药疹病例会诊及药学监护的体会[J].海峡药学,2016,28(10):227-229.

[14]高慧,马琳,桂婵.临床药师参与 1 例剥脱性皮炎型药疹患者会诊的体会[J].中国药师,2014,17(11):1914-1916.

[15]胡斌,李海燕,李艳.临床药师在药学信息服务中的作用[J].中国药物与临床,2015,15(08):1197-1199.

[16]高红.重型药疹 27 例临床分析[J].中国处方药,2015,13(02):32-33.

[17]陈氏.大剂量丙种球蛋白对重症药疹的疗效分析[J].医学信息,2015,28(18):48.

[18]周芸丽.剥脱性皮炎型药疹治疗体会[J].中国民族民间医药,2014,23(17):129.

收稿日期:2018-3-27;修回日期:2018-4-10

编辑/成森