

· 论著 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2025-0311

135例药疹患者的临床特征及致病药物谱分析

赵永琴¹, 黄影², 李晓蝶¹, 洪毅勇¹, 赖维¹, 龚子鉴¹✉

(1. 中山大学附属第三医院皮肤科, 广东 广州 510630; 2. 惠州市第三人民医院皮肤科, 广东 惠州 516002)

【摘要】 **目的** 探讨药疹患者的致病药物谱、临床特征及预后相关因素, 为药疹的临床诊治与风险评估提供依据。**方法** 回顾性分析2019年1月至2023年12月于中山大学附属第三医院皮肤科住院诊治的135例药疹患者临床资料。收集患者一般情况、致病药物、药疹类型、实验室检查结果及治疗方式等。根据病情严重程度分为轻型与重型药疹组, 并根据致病药物分为非免疫检查点抑制剂(ICIs)组和ICIs组。采用Kruskal-Wallis *H*检验和Dunn's检验比较不同亚组间潜伏期差异, 并通过多元线性回归分析重型药疹患者住院时间的影响因素。**结果** 135例药疹患者中, 轻型药疹56例(41.5%), 重型药疹79例(58.5%)。轻型药疹主要致病药物为解热镇痛药($n=5$), 重型药疹主要为别嘌醇($n=9$)。2022年后ICIs所致重型药疹呈增加趋势($n=12$)。不同药疹亚型间潜伏期差异有统计学意义($H=15.684$, $P=0.014$), 其中ICIs所致药疹潜伏期长于非ICIs。多重线性回归分析显示, 发热热峰($\beta=0.266$, $P=0.010$)与血白蛋白最低值($\beta=-0.273$, $P=0.023$)为重型药疹患者住院时间的独立影响因素。**结论** 轻型药疹主要由解热镇痛药引起, 重型药疹则以别嘌醇为主。发热程度升高及血白蛋白降低可能是延长重型药疹患者住院时间的潜在预测因素。近年来ICIs所致重型药疹呈上升趋势, 且ICIs相关药疹潜伏期较非ICIs更长, 临床应加强识别与管理。

【关键词】 药疹; 免疫检查点抑制剂; Stevens-Johnson综合征; 中毒性表皮坏死松解症; 解热镇痛药; 别嘌醇

Analysis of clinical characteristics and spectrum of causative drugs in 135 patients with drug eruptions

ZHAO Yongqin¹, HUANG Ying², LI Xiaodie¹, HONG Yiyong¹, LAI Wei¹, GONG Zijian¹✉

(1. Department of Dermatology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China;

2. Department of Dermatology, the Third People's Hospital of Huizhou City, Huizhou 516002, China)

Corresponding author: GONG Zijian, E-mail: gongzj@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the causative drugs, clinical characteristics, and prognostic factors of drug eruptions, and to provide evidence for clinical diagnosis, management, and risk assessment. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 135 patients with drug eruptions who were hospitalized in the Department of Dermatology of the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 2019 to December 2023. Clinical data including demographic characteristics, causative drugs, types of drug eruptions, laboratory findings, and treatment strategies were collected. Patients were classified into mild and severe drug eruption groups according to disease severity. In addition, cases were categorized into non-immune checkpoint inhibitors (ICIs) and ICIs groups. Latency periods among subgroups were compared by Kruskal-Wallis *H* test and Dunn's test, and the influencing factors of hospitalization duration in patients with severe drug eruptions were performed by multivariate linear regression analysis. **Results** A total of 135 patients were included, comprising 56 cases (41.5%) of mild drug eruptions and 79 cases (58.5%) of severe drug eruptions. Antipyretic and analgesic drugs ($n=5$) were the most common causative agents of mild drug eruptions, whereas allopurinol ($n=9$) was the leading cause of severe drug eruptions. Since 2022, an increasing trend in severe drug eruptions associated with ICIs has been observed ($n=12$). Significant differences in latency periods were found among different types of drug eruptions ($H=15.684$, $P=0.014$), with ICI-related drug eruptions showing significantly longer latency compared with non-ICIs. Multivariate linear regression analysis demonstrated that peak body temperature ($\beta=0.266$, $P=0.010$) and the lowest serum albumin level ($\beta=-0.273$, $P=0.023$) were independent factors of hospitalization duration in patients with severe drug eruptions. **Conclusions** Antipyretic and analgesic drugs are the main causative agents of mild drug eruptions, whereas allopurinol is the predominant cause of severe drug eruptions. Elevated body

收稿日期: 2025-09-18

基金项目: 广东省自然科学基金(2018A030313042)

作者简介: 赵永琴, 硕士研究生, 研究方向: 药疹, E-mail: zhaoyq68@mail2.sysu.edu.cn; 龚子鉴, 通信作者, 副主任医师, 研究方向: 药疹, E-mail: gongzj@mail.sysu.edu.cn

temperature and decreased serum albumin levels may serve as potential predictors of prolonged hospitalization duration. In recent years, the incidence of severe cutaneous adverse drug reactions induced by ICIs has shown an increasing trend, and ICI-related eruptions exhibit a longer latency period than those caused by non-ICIs. Therefore enhanced clinical awareness and monitoring are warranted.

【Key words】 Drug eruption; Immune checkpoint inhibitors; Stevens-Johnson syndrome; Toxic epidermal necrolysis; Antipyretic and analgesic drugs; Allopurinol

药疹是药物或其代谢产物经多种途径进入人体后引发的皮肤黏膜炎症反应，其中重症药疹发生率及诊断率较低，但其致死率很高，住院患者的发病率约为2%，病死率为4%~20%^[1]。随着免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）等新型疗法在肿瘤治疗中的广泛应用，药疹的致病药物谱、临床特征及发病机制正发生显著变化，传统诊疗经验面临新挑战。从国内外研究现状来看，针对新型药物所致药疹相关研究仍较缺乏，目前多为小样本报道。此外，华南地区近5年药疹患者致病药物构成变化、ICIs等新药所致药疹的流行病学特征尚无明确数据更新。重症药疹的预后影响因素虽已有研究^[2]，但发热程度、血白蛋白水平与住院时间的量化关联及独立性验证仍需更多临床数据支持。

因此，本研究分析我院诊治的药疹患者临床资料，系统梳理致病药物谱的演变规律、非ICIs与ICIs所致药疹的临床特征，重点探索重症药疹住院时间的独立影响因素，旨在更新药疹诊治的临床证据，为优化药疹防控策略、提升个体化诊疗水平提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2019年1月1日至2023年12月31日在中山大学附属第三医院皮肤科住院诊治的135例药疹患者临床资料。纳入标准：①发病前有明确用药史；②首诊科室为皮肤科且为住院患者；③出院时明确诊断为药疹，其中诊断包括药物性皮炎、重症多形红斑（Stevens-Johnson syndrome, SJS）、多形红斑型药疹、中毒性表皮坏死松解症（toxic epidermal necrolysis, TEN）、药物超敏反应综合征（drug hypersensitivity syndrome, DRESS）、红皮病型药疹（erythrodermic drug eruption, ED）、急性泛发性发疹性脓疱病（acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP）等药

疹类型。排除标准：①临床资料缺失；②自动出院或放弃治疗；③非首次发病或外院已接受系统治疗者；④合并其他严重影响疗效判断的皮肤疾病或系统性疾病。本研究经中山大学附属第三医院伦理委员会批准（批件号：中大附三医伦-SL-II2023-308-02），豁免患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

收集患者性别、年龄、潜伏期、住院时间、药疹类型、致病药物、治疗前白细胞（white blood cell, WBC）总数、中性粒细胞（neutrophile, NEUT）比值、嗜酸性粒细胞（eosinophils, EOS）比值、住院期间丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）峰值、肌酐（creatinine, Cr）峰值、白蛋白（albumin, ALB）最低值、糖皮质激素（glucocorticoid, GC）初始剂量、丙种球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）使用情况、肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor alpha, TNF- α ）抑制剂使用情况。

1.2.2 分组

①按病情严重程度，将患者分为轻型药疹组与重型药疹组，其中重型药疹组包括SJS、TEN、DRESS、ED等。比较2组一般情况、实验室指标及治疗疗效等。②按致病药物类型，将患者分为非ICIs组与ICIs组。比较2组潜伏期、药疹类型分布等。ICIs相关的皮肤不良事件的发病机制（药物诱导的自身免疫样反应）区别于其他药物（迟发性超敏反应），但两者在临床上均表现为药物引发的皮肤炎症，为全面显示住院患者药物相关皮肤反应的临床谱系，本研究将免疫相关不良事件（immune-related adverse events, irAEs）统称为ICIs所致药疹。③按治疗方案，将重型药疹患者分为GC单药治疗组（GC组）、GC联合IVIG治疗组（GC+IVIG组）、GC联合IVIG及TNF- α 抑制剂治疗组（GC+IVIG+TNF- α 抑制剂组）。比较3组住院时间等预后指标。本研究治疗方案的选择基于患者病情严重程度，所有重型

药疹患者均使用 GC 治疗，根据病情联合 IVIG 和（或）TNF- α 抑制剂治疗。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。连续型变量经 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2 组间比较采用独立样本 t 检验；3 组比较采用单因素方差分析，进一步两两比较时，方差齐采用 LSD- t 检验，方差不齐采用 Games-Howell 法。非正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示，2 组比较采用 Mann-Whitney U 检验，3 组比较采用 Kruskal-Wallis H 检验，进一步两两比较采用 Dunn's 检验。计数资料以 $n (%)$ 表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用多重线性回归分析药疹患者住院时间的影响因素，变量筛选采用逐步回归法（纳入标准为 $P < 0.05$ ，排除标准为 $P > 0.10$ ）。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

共 135 例药疹患者纳入研究。其中，男 64 例，女 71 例，男女比例为 1 : 1.11。①年龄：患者年龄为 7~89 岁，中位年龄 49 岁。其中 20 岁以下 5 例，21~40 岁 45 例，41~60 岁 42 例，61~80 岁 37 例，81 岁以上 6 例。②分型：重型药疹患者 79 例（58.5%），中位年龄 50 岁；轻型药疹患者 56 例（41.5%），中位年龄 47 岁。③药物过敏史：既往有药物过敏史 16 例，致敏药物包括头孢菌素、磺胺类药物、阿莫西林、别嘌醇、造影剂、氯霉素、青霉素、林可霉素、痢疾灵、奥卡西平。④年度分布：2019 年 25 例（重型药疹 16 例），2020 年 16 例（重型药疹 6 例），2021 年 22 例（重型药疹 13 例），2022 年 36 例（重型药疹 17 例），2023 年 36 例（重型药疹 15 例）。⑤ICIs 所致重型药疹：2019—2021 年 0 例，2022 年 6 例，2023 年 6 例。由此可见 2022 年后 ICIs 所致重型药疹有增多趋势。

2.2 非 ICIs 和 ICIs 所致药疹的分布情况

非 ICIs 包括解热镇痛药、抗生素（克林霉素、头孢菌素、四环素、甲硝唑）、抗癫痫药、抗抑郁药（卡马西平）、降尿酸药（别嘌醇）、中药、靶向药等，非 ICIs 所致药疹 112 例，其中重型药疹 67 例，轻型药疹 45 例。ICIs 包括程序

性死亡受体 1/程序性死亡受体配体 1（programmed death-1/programmed death-ligand 1, PD-1/PD-L1）抑制剂和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4）抑制剂，ICIs 所致药疹 23 例，其中重型药疹 12 例，轻型药疹 11 例。ICIs 所致药疹类型不包括 DRESS、AGEP、荨麻疹型，但会出现银屑病样或扁平苔藓样皮损，此类表现在非 ICIs 所致药疹中较为罕见。

如图 1 所示，79 例重型药疹（58.5%）中，SJS 为 37 例（27.4%），TEN 为 19 例（14.1%），DRESS 为 17 例（12.6%），ED 为 6 例（4.4%）。56 例（41.5%）轻型药疹中，麻疹猩红热型为 9 例（6.6%），AGEP 为 8 例（6.0%），银屑病样为 3 例（2.2%），荨麻疹型药疹为 3 例（2.2%），扁平苔藓样药疹为 2 例（1.5%），多形红斑型药疹为 5 例（3.7%），其他未分型或混合型的药疹为 26 例（19.3%）。非 ICIs 与 ICIs 所致药疹在严重程度分布上差异有统计学意义（ $\chi^2 = 5.427$, $P = 0.020$ ）。

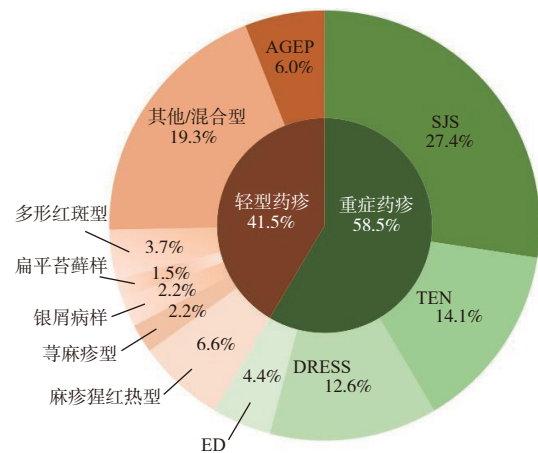


图 1 不同类型药疹分布比例

Figure 1 Distribution ratio of different types of drug eruptions

2.3 非 ICIs 和 ICIs 所致药疹的潜伏期

本研究中，药疹患者的潜伏期从数小时至数年不等。各亚型药疹的例数及潜伏期分布见表 1，各亚型间潜伏期差异有统计学意义（ $H = 15.684$, $P = 0.014$ ）。进一步两两比较显示，DRESS 与 AGEP（ $P = 0.009$ ）、DRESS 与 SJS/TEN（ $P = 0.017$ ）、ED 与 SJS/TEN 之间的潜伏期差异有统计学意义（ $P = 0.013$ ）。

在单一致病药物中，非 ICIs 所致药疹的潜伏

表1 非ICIs所致不同类型药疹的潜伏期
Table 1 Incubation period of different types of drug eruptions caused by non-ICIs

药疹类型	<i>n</i>	潜伏期/d
SJS	29	11.0 (4.0, 15.5)
TEN	15	9.0 (4.0, 20.0)
DRESS	17	21.0 (16.5, 28.5)
AGEP	8	3.0 (1.0, 20.0)
ED	5	25.0 (4.3, 60.0)
麻疹猩红热型	6	10.0 (6.8, 18.0)
荨麻疹型	3	6.0 (10.0, 20.0)

期为14.0 (7.0, 21.0) d, ICIs所致药疹的潜伏期为45.0 (10.0, 90.0) d。不同药物所致药疹的潜伏期差异有统计学意义 ($H = 18.953, P = 0.002$), 见表2。进一步两两比较显示, ICIs所致药疹的潜伏期长于抗生素 ($P = 0.003$)、解热镇痛药 ($P = 0.006$)及抗癫痫药 ($P = 0.016$); ICIs的潜伏期亦长于中药 ($P = 0.029$)和降尿酸药 ($P = 0.041$); 此外, 降尿酸药所致药疹的潜伏期亦长于抗生素 ($P = 0.020$)。

表2 单一药物所致药疹的潜伏期
Table 2 Latent period of a single causative drug

致病药物	<i>n</i>	潜伏期/d
降尿酸药	9	20.5 (15.5, 30.0)
抗生素	21	6.0 (1.0, 9.0)
中药	13	12.0 (5.0, 20.0)
抗癫痫药	7	10.5 (7.8, 14.0)
解热镇痛药	10	7.0 (1.0, 13.0)
靶向药	6	6.0 (3.0, 10.0)
ICIs	6	45.0 (10.0, 90.0)

2.4 单一药物所致的药疹类型的分布情况

对单一致病药物分析显示, 克林霉素主要导致AGEP、TEN; 头孢菌素主要导致SJS、TEN、多形红斑型药疹; 四环素主要导致DRESS、麻疹猩红热型药疹; 甲硝唑主要导致麻疹猩红热型药疹; 解热镇痛药主要导致TEN、DRESS、SJS、AGEP、麻疹猩红热型药疹; 卡马西平主要导致SJS、TEN; 别嘌醇主要导致DRESS、SJS、TEN; 中药主要导致SJS、TEN、ED、麻疹猩红热型药疹、荨麻疹型药疹; 靶向药主要导致SJS、TEN、麻疹猩红热型药疹; ICIs主要导致SJS、TEN、ED、麻疹猩红热型药疹、银屑病样药疹、扁平苔

藓样药疹。26例单一用药轻型药疹中排名前5位的致病药物依次为解热镇痛药(5例)、克林霉素(4例)、中药(4例)、头孢菌素(3例)、靶向药(3例)。46例单一用药重型药疹中排名前5位的致病药物依次为别嘌醇(9例)、中药(9例)、头孢菌素(8例)、卡马西平(6例)、解热镇痛药(5例), 见表3。

2.5 重型药疹患者的临床表现及实验室检查情况

在临床表现方面, 79例重型药疹患者中, 48例出现发热。其中37例SJS中, 发热22例; 19例TEN中, 发热12例; 17例DRESS中, 发热11例; 6例ED中, 发热3例; 热峰中位数均 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 。所有TEN患者均出现黏膜损害, 86.5%的SJS患者出现黏膜损害。

在实验室检查方面, DRESS患者治疗前WBC总数及NEUT升高者占70.6%, ED患者占50%。6例ED患者中, 3例治疗前出现EOS比值升高。住院期间SJS、TEN、DRESS患者主要出现ALT升高, ED患者主要出现Cr升高。各类型重型药疹均有出现不同程度的血白蛋白降低, 以TEN、DRESS、ED患者占比较高。TEN、DRESS和ED患者的白蛋白最低值比较差异有统计学意义 ($H = 9.328, P = 0.025$), 其中TEN组和ED组低于SJS组 ($P = 0.017, 0.035$)。

2.6 不同治疗组重型药疹患者的住院时间分布情况

不同治疗分组重型药疹患者的住院时间比较差异有统计学意义 ($F = 5.214, P = 0.007$), 见表4。其中GC组住院时间短于GC+IVIG组 ($P = 0.008$)和GC+IVIG+TNF- α 抑制剂组 ($P = 0.004$); GC+IVIG组与GC+IVIG+TNF- α 抑制剂组间差异无统计学意义 ($P = 0.362$)。

2.7 重型药疹患者住院时间的影响因素

多重线性回归分析结果显示模型拟合度较好 ($R^2 = 0.446$, 调整后 $R^2 = 0.412$), 整体回归方程显著 ($F = 5.971, P < 0.001$), 模型拟合结果显示其具有良好的解释力和预测效率; 各自变量之间不存在明显多重共线性, 其方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) 均小于5, 提示自变量之间相关性不大, 回归模型稳定。多元线性回归分析显示, 发热热峰 ($t = 2.64, P = 0.010$)和ALB最低值 ($t = -2.27, P = 0.023$)是重型药疹患者住院时间的独立影响因素, 提示发热热峰升高与低白蛋白水平平均会延长住院时间, 见表5。

表3 单一药物所致的药疹类型
Table 3 Types of drug eruptions caused by single causative drugs

药疹类型	克林霉素	头孢菌素	四环素	甲硝唑	解热镇痛药	卡马西平	别嘌醇	中药	靶向药	ICIs
重型药疹/例										
SJS	0	5	0	0	1	4	2	7	1	3
TEN	1	3	0	0	2	2	1	1	2	1
ED	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
DRESS	0	0	1	0	2	0	6	0	0	0
总计	1	8	1	0	5	6	9	9	3	4
轻型药疹/例										
AGEP	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0
多形红斑型	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
麻疹猩红热型	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0
银屑病样	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
荨麻疹型	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
扁平苔藓样	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
其他类型	0	1	1	1	3	1	0	1	2	0
总计	4	3	2	2	5	1	0	4	3	2

表4 不同治疗组的用药及住院时间
Table 4 Medication and length of hospitalization duration in different treatment groups

组别	n	糖皮质激素初始剂量/[mg/(kg·d)]	丙种球蛋白初始剂量/[g/(kg·d)]	住院时间/d
GC	38	1.25 ± 0.39	0	13.87 ± 7.63
GC+IVIG	30	1.46 ± 0.45	0.36 ± 0.10	19.53 ± 7.29
GC+IVIG+TNF-α	19	1.71 ± 0.51	0.30 ± 0.19	21.58 ± 7.04

表5 重型药疹患者住院时间的影响因素
Table 5 Influencing factors of hospitalization duration in patients with severe drug eruptions

变量	b	SE	β	t值	P值	95% CI 下限	95% CI 上限	VIF
年龄	0.085	0.093	0.094	0.91	0.366	-0.099	0.270	1.348
性别	0.152	0.362	0.043	0.41	0.680	-0.559	0.860	1.331
发热热峰	0.245	0.093	0.266	2.64	0.010	0.061	0.430	1.264
黏膜受累	0.317	0.323	0.113	0.98	0.330	-0.319	0.950	1.661
ALT 峰值	0.074	0.081	0.094	0.93	0.358	-0.089	0.230	1.751
Cr 峰值	0.012	0.065	0.020	0.19	0.854	-0.109	0.130	1.445
ALB 最低值	-0.308	0.134	-0.273	-2.27	0.023	-0.579	-0.040	1.748
GC 初始剂量	0.098	0.213	0.129	0.46	0.653	-0.319	0.510	1.531
IVIG 使用率	0.402	0.236	0.199	1.70	0.092	-0.069	0.870	1.602

注：b 为非标准化回归系数，SE 为标准误，β 为标准化回归系数。

3 讨论

药疹是一个全球性的健康问题，可影响高达10%的住院患者^[3]。本研究显示，非ICIs所致药疹占83.0%，其中重型药疹占比49.6%，这提示

非ICIs仍是药疹的主要致敏原。值得注意的是，ICIs所致药疹占比虽小（17.0%），重型药疹仅8.9%，但2022年后其所致重型药疹明显增多，这与该类药物的临床应用日益广泛密切相关。需要注意的是，ICIs相关皮肤不良事件在发病机制上

与非ICIs有本质不同。非ICIs通常为T细胞介导的针对药物抗原的迟发性超敏反应；而ICIs通过阻断免疫检查点，引发“自身免疫样”反应，应归类于irAEs。尽管机制迥异，二者在临床上均表现为药物性皮炎，本研究的对比分析旨在揭示其临床特征的差异。

致病药物谱分析显示，轻型药疹的首要致病药物是解热镇痛药，而重型药疹的首要致病药物是别嘌醇和中药，由于中药成分复杂，难以锁定单一成分，本研究仅讨论别嘌醇的临床特征。别嘌醇是治疗高尿酸血症的一线药物，但可诱发DRESS、SJS和TEN等重型药疹^[4]，这与本研究结果一致。既往研究显示，亚洲人群中人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）-B58:01等位基因的携带频率明显高于欧洲人群，该基因型与别嘌醇所致重型药疹的发生密切相关，而该等位基因与别嘌醇所致药疹密切相关^[5]。美国风湿病学会建议用药前对高危人群进行HLA-B58:01检测^[6]。遗传谱与种族的特异基因变异（如非裔美国人群中的载脂蛋白L1变异、亚洲人群影响药物代谢的CYP2C19基因多态性）已为疾病筛查和个体化治疗提供了科学依据^[7]。此外，本研究证明了不同药物倾向于引发特定类型的药疹，如别嘌醇主要导致DRESS，克林霉素主要导致AGEP，而ICIs主要导致SJS、TEN及银屑病样药疹。鉴于临床上多药合用的情况普遍，致病药物的认定尤为复杂，建议综合运用ALDEN评分法^[8]、Naranjo等^[9]并结合多学科会诊进行判断，以指导患者后续用药。

非ICIs所致药疹主要由T细胞介导的迟发性超敏反应导致^[10]。免疫检查点分子是肿瘤和T淋巴细胞表面抑制性受体的一个子集，可对抗T淋巴细胞介导的杀伤从而逃避免疫识别，有利于肿瘤生长。而PD-1抑制剂所致药疹是通过抑制T细胞免疫反应的负向调节，达到效应T细胞的活化^[11]。非ICIs中，不同类型药疹的潜伏期仍显示存在差异，如DRESS潜伏期较长（21 d），而AGEP潜伏期较短（3 d），其差异可以用已知的IV型超敏反应亚型（IVa~IVd）解释。AGEP属IVd亚型，中性粒细胞快速浸润，潜伏期短（3 d）；DRESS属IVb亚型，Th2细胞/EOS介导的迟发反应，潜伏期长（21 d）。本研究显示，ICIs所致药疹的潜伏期远超非ICIs。这种差异无法完全用经典分型解释，可能与ICIs类药物代谢时间较长、

药物的累积效应以及合并多种肿瘤用药相关^[12]。此外，ICIs通过持续阻断免疫检查点，可能导致T细胞功能的渐进性失调，因此在用药后较长时间才引发临床表现。ICIs所致药疹的皮损也较特殊，可表现为银屑病样或扁平苔藓样。这些差异为临床鉴别诊断提供了一定依据，也说明ICIs相关药疹可能存在独特免疫时序调控，需进一步研究分子通路。

本研究显示，黏膜损害、低白蛋白血症是重型药疹的常见临床表现，且特定药疹类型呈现出特异的靶器官损伤模式：SJS/TEN/DRESS以肝损伤为主（ALT升高），而红皮病型药疹则以肾功能异常为特征（Cr升高）。重型药疹的系统治疗主要依赖GC，并可联合IVIG、环孢素或TNF- α 抑制剂等。有系统评价表明，GC与环孢素在促进皮肤上皮化、缩短病程方面可能最为有效^[13]。与成人相比，IVIG在降低儿童因SJS或TEN导致的病死率方面展现出独特优势。此外，TNF- α 抑制剂也被证实是一种有效治疗SJS或TEN的方法^[14]。然而，鉴于TNF- α 抑制剂价格较为昂贵，且存在肿瘤再激活和潜在感染风险，其临床应用频率目前仍低于GC和IVIG。不同治疗组住院时间差异有统计学意义。多重线性回归分析显示发热热峰和ALB最低值是药疹患者住院时间的独立影响因素。GC+IVIG+TNF- α 抑制剂组住院时间最长，这可能反映了该组患者病情更为严重，而非治疗效果不佳。这提示当发生重型药疹时，及时住院进行干预治疗、加强皮肤及黏膜护理、及时补充ALB以及一旦明确感染征象及时采取抗感染治疗，对于患者的恢复来说至关重要。另外，局部外用皮质类固醇、口服抗组胺药和外涂润肤剂已被证明可减少轻度DRESS患者的复发率和缩短住院时间^[14]。

值得注意的是，2022年后ICIs所致重型药疹明显增多，尽管ICIs为癌症患者带来了显著的治疗效果，但激活的免疫系统同时也可能引发irAEs。irAEs的发生不仅影响患者的生活质量，还可能对肿瘤治疗进程造成干扰，甚至威胁患者的生命安全^[15-16]。有研究报道，在接受ICIs联合放化疗的肿瘤患者中，血清白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）水平显著升高，并在给予大剂量甲泼尼龙等综合治疗后逐渐恢复至正常水平^[17]。这提示ICIs联合同步放射治疗和化学治疗可能导致患者皮肤细胞中IL-6大量释放，进而介导重型药疹

发生^[18]。研究还显示,在纳武利尤单抗(PD-1抑制剂)所致的药疹患者中,各类药疹患者血清中的IL-6水平均较对照组升高,其中银屑病样药疹升高最为显著^[19]。目前,GC仍是重型药疹的主要治疗手段,但大剂量使用可能抑制免疫、增加肿瘤再激活及代谢性风险。近年来,随着靶向药物在银屑病上的使用增多,如TNF- α 抑制剂^[20]、IL-17A抑制剂^[21]也被应用于药疹的治疗,并取得了不错疗效。相较于GC,靶向药物主要作用于特定的通路或细胞因子,对免疫系统的抑制范围较小,不良反应也较轻。

重型药疹(如SJS、TEN)的治疗方式不断发展,传统GC仍为基础治疗,但其疗效和安全性存在争议。多项系统综述提示,环孢素在缩短病程和改善生存方面具有潜在优势,部分研究甚至认为其优于单用GC^[22]。而静脉IVIG在治疗SJS/TEN中的疗效结论不一,低剂量(<2 g/kg)可能无明显获益,但高剂量(≥ 2 g/kg)有助于降低病死率^[23]。近年来,TNF- α 抑制剂(如依那西普)逐渐应用于重型药疹,随机对照研究显示其可显著缩短皮肤愈合时间并降低病死率,相关meta分析和系统综述进一步支持了这一观点^[13, 24]。ICIs所致药疹在致病机制、潜伏期、皮损形态(如银屑病样、扁平苔藓样)等方面均展现出不同于传统药疹的鲜明特征,尤其是一旦诱发SJS/TEN重型药疹治疗更加困难、病死率更高,这与其独特的免疫机制有关。上述发现提示,在临床实践与学术研究中,应将ICIs相关皮肤irAEs视为一个独立的疾病实体进行管理。

本研究显示,非ICIs仍是药疹的主要致病因素,其中轻型药疹以解热镇痛药最为常见,重型药疹则以别嘌醇为主。在诱发因素方面,别嘌醇相关药疹在亚洲人群中较为常见,与HLA-B58:01基因高度相关^[24]。临床实践表明,对高危人群进行基因检测可显著降低别嘌醇诱发重型药疹的风险^[25]。值得注意的是,近年来ICIs所致药疹逐渐增多,且其潜伏期显著长于非ICIs。研究显示,ICIs相关重度皮肤不良反应的中位起病时间多在10~12周^[26],并可表现为银屑病样、扁平苔藓样或多形红斑样皮损^[27]。个案报道和小型队列提示,对于类固醇抵抗或复发的ICIs相关银屑病样皮损,IL-17A抑制剂可能是一种有效的替代治疗选择^[21, 28]。这些发现提示,ICIs相关药疹具有独特的临床特点和免疫机制,

应与非ICIs所致药疹加以区分。未来研究应进一步结合分子机制和个体化治疗策略,以提高重型药疹的诊治水平。

本研究不足之处是,单中心回顾性分析样本量有限,特别是亚组分析,未来需进一步行大规模、多中心前瞻性研究加以验证。此外,未能对基线严重程度进行量化校正,可能导致病情严重程度对住院时间的影响偏倚,未来应增加严重程度评分进一步分析。

综上所述,本中心轻型药疹的主要致病药物为解热镇痛药,而重型药疹以别嘌醇最为常见。发热程度加重及血ALB降低可能是延长重型药疹患者住院时间的独立影响因素,可作为评估预后后的潜在临床指标。2022年后,ICIs所致重型药疹呈增多趋势,其临床类型以SJS和TEN为主,常伴有潜伏期长、银屑病样或扁平苔藓样皮损等特征,提示其发病机制更为复杂,值得临床关注。

利益冲突声明:本研究未受到企业、公司等第三方资助,不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] TEE C T, ABDULLAH N H, KRISTUMMOONTHY P, et al. Severe cutaneous adverse reactions: a 5-year retrospective study at Hospital Melaka, Malaysia, from December 2014 to February 2020 [J]. *Med J Malaysia*, 2022, 77(4): 409-414.
- [2] ZHOU J, WANG C P, LI J, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1414136. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1414136.
- [3] DEL POZZO-MAGAÑA B R, LIY-WONG C. Drugs and the skin: a concise review of cutaneous adverse drug reactions [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2024, 90(8): 1838-1855. DOI: 10.1111/bcp.15490.
- [4] STAMP L K, CHAPMAN P T. Allopurinol hypersensitivity: pathogenesis and prevention [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020, 34(4): 101501. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101501.
- [5] KANG H R, JEE Y K, KIM Y S, et al. Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21(5): 303-307. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32834282b8.
- [6] FITZGERALD J D, DALBETH N, MIKULS T, et al. 2020 American college of rheumatology guideline for the management of gout [J]. *Arthritis Care Res*, 2020, 72(6): 744-760. DOI: 10.1002/acr.24180.
- [7] BORRELL L N, ELHAWARY J R, FUENTES-AFFLICK E,

- et al. Race and genetic ancestry in medicine—a time for reckoning with racism [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(5): 474-480. DOI: [10.1056/NEJMms2029562](https://doi.org/10.1056/NEJMms2029562).
- [8] SASSOLAS B, HADDAD C, MOCKENHAUPT M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88(1): 60-68. DOI: [10.1038/clpt.2009.252](https://doi.org/10.1038/clpt.2009.252).
- [9] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- [10] CHUNG W H, WANG C W, DAO R L. Severe cutaneous adverse drug reactions [J]. *J Dermatol*, 2016, 43(7): 758-766. DOI: [10.1111/1346-8138.13430](https://doi.org/10.1111/1346-8138.13430).
- [11] LLOVET J M, CASTET F, HEIKENWALDER M, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(3): 151-172. DOI: [10.1038/s41571-021-00573-2](https://doi.org/10.1038/s41571-021-00573-2).
- [12] HOMŠEK A, RADOSAVLJEVIĆ D, MILETIĆ N, et al. Review of the clinical pharmacokinetics, efficacy and safety of pembrolizumab [J]. *Curr Drug Metab*, 2022, 23(6): 460-472. DOI: [10.2174/1389200223666220609125013](https://doi.org/10.2174/1389200223666220609125013).
- [13] ZHANG S, TANG S, LI S, et al. Biologic TNF- α inhibitors in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systemic review [J]. *J Dermatolog Treat*, 2020, 31(1): 66-73. DOI: [10.1080/09546634.2019.1577548](https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1577548).
- [14] TEMPARK T, JOHN S, RERKNIMITR P, et al. Drug-induced severe cutaneous adverse reactions: insights into clinical presentation, immunopathogenesis, diagnostic methods, treatment, and pharmacogenomics [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 832048. DOI: [10.3389/fphar.2022.832048](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.832048).
- [15] JOHNSON D B, CHANDRA S, SOSMAN J A. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018 [J]. *JAMA*, 2018, 320(16): 1702-1703. DOI: [10.1001/jama.2018.13995](https://doi.org/10.1001/jama.2018.13995).
- [16] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 38. DOI: [10.1038/s41572-020-0160-6](https://doi.org/10.1038/s41572-020-0160-6).
- [17] 胡雪晴, 陈玉迪, 李琳, 等. 信迪利单抗联合化疗致中毒性表皮坏死松解症合并肝损伤一例报告 [J]. *北京医学*, 2024, 46(1): 81-84. DOI: [10.15932/j.0253-9713.2024.01.019](https://doi.org/10.15932/j.0253-9713.2024.01.019).
HU X Q, CHEN Y D, LI L, et al. Toxic epidermal necrolysis complicated with liver injury caused by cindilizumab combined with radiotherapy and chemotherapy: a case report [J]. *Beijing Med J*, 2024, 46(1): 81-84. DOI: [10.15932/j.0253-9713.2024.01.019](https://doi.org/10.15932/j.0253-9713.2024.01.019).
- [18] ZHANG W, YAN C, GAO X, et al. Safety and feasibility of radiotherapy plus camrelizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncologist*, 2021, 26(7): e1110-e1124. DOI: [10.1002/onco.13797](https://doi.org/10.1002/onco.13797).
- [19] TANAKA R, OKIYAMA N, OKUNE M, et al. Serum level of interleukin-6 is increased in nivolumab-associated psoriasiform dermatitis and tumor necrosis factor- α is a biomarker of nivolumab recativity [J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 86(1): 71-73. DOI: [10.1016/j.jderm.2016.12.019](https://doi.org/10.1016/j.jderm.2016.12.019).
- [20] WOOLRIDGE K F, BOLER P L, LEE B D. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of toxic epidermal necrolysis [J]. *Cutis*, 2018, 101(1): E15-E21.
- [21] JOHNSON D, PATEL A B, UEMURA M I, et al. IL17A blockade successfully treated psoriasiform dermatologic toxicity from immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(6): 860-865. DOI: [10.1158/2326-6066.CIR-18-0682](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0682).
- [22] DEAN L, KANE M. Allopurinol therapy and HLA-B*58: 01 genotype [M] // PRATT V M, PIRMOHAMED M, ESQUIVEL B, et al. Medical genetics summaries. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, 2020: 17-27.
- [23] CHANG H C, WANG T J, LIN M H, et al. A review of the systemic treatment of stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(9): 2105. DOI: [10.3390/biomedicines10092105](https://doi.org/10.3390/biomedicines10092105).
- [24] CAO J, ZHANG X, XING X, et al. Biologic TNF- α inhibitors for stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and TEN-SJS overlap: a study-level and patient-level meta-analysis [J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023, 13(6): 1305-1327. DOI: [10.1007/s13555-023-00928-w](https://doi.org/10.1007/s13555-023-00928-w).
- [25] NG Q X, DE DEYN MLZQ, 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. DOI: [10.2147/JIR.S160964](https://doi.org/10.2147/JIR.S160964).
- [26] National Institute For Health And Care Excellence. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: evidence review for intravenous immunoglobulin [R]. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
- [27] KUO A M, MARKOVA A. High grade dermatologic adverse events associated with immune checkpoint blockade for cancer [J]. *Front Med*, 2022, 9: 898790. DOI: [10.3389/fmed.2022.898790](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.898790).
- [28] WATANABE T, YAMAGUCHI Y. Cutaneous manifestations associated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1071983. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1071983](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1071983).

(责任编辑: 谢汝莹)