

27 例来氟米特致重症药疹文献病例分析

杨春兰¹ 王康² 汪燕燕¹ 夏泉¹ 许杜娟¹

(安徽医科大学第一附属医院 1. 药剂科; 2. 风湿免疫科 合肥 230022)

摘要 目的:探讨来氟米特致重症药疹的发生特点,为临床安全用药提供参考。**方法:**检索建库至2019年12月的VIP、CNKI、WanFang Data和PubMed数据库,筛选后获得来氟米特致重症药疹病例报道相关文献。对纳入病例的患者性别、年龄、原患疾病、给药剂量、发病时间、药疹类型、累及脏器、治疗与转归等进行统计分析。**结果:**共检索到20篇文献27例重症药疹患者,其中女20例,男7例;平均年龄(40.33±16.60)岁。药疹类型包括中毒性表皮坏死松解7例,多形红斑6例,剥脱性皮炎4例,伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹(DRESS)综合征3例,其他7例。重症药疹发病中位时间21 d。22例患者经治疗后好转,3例出现腹泻和肝功能损害最终死亡,死亡率达11.1%,1例失访,1例因点状结膜炎失明。**结论:**来氟米特致重症药疹是较为严重的罕见不良反应,腹泻伴发肝功能损害是导致死亡的高危因素,临床应用时应提高警惕。

关键词 来氟米特;重症药疹;药品不良反应;病例报道;文献综述

中图分类号:R979 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2021)04-0283-06

Literature Review of Leflunomide-induced Severe Drug Eruption Cases

Yang Chunlan¹, Wang Kang², Wang Yanyan¹, Xia Quan¹, Xu Dujuan¹

1. Pharmacy Department, 2. Department of Rheumatism and Immunology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

ABSTRACT Objective: To explore the general patterns and characteristics of severe drug eruption caused by leflunomide, in order to provide a reference for clinical safe medication. **Methods:** Relevant literature reports in the VIP, CNKI, WanFang Data and PubMed databases were searched from domestic and foreign literature databases until December 2019. And after screening with the inclusion criteria, the gender, age, primary disease, leflunomide dose, onset time, type of drug eruption, main therapeutic drugs and outcome of the included cases were analyzed. **Results:** A total of 20 literatures were retrieved which included 27 cases, they were 20 females and 7 males. The mean age was (40.33±16.60) years. The type of drug eruption was 7 cases of toxic epidermal necrolysis, 6 cases of erythema multiforme, 4 cases of exfoliative dermatitis, 3 cases of DRESS syndrome, and 7 others. The median time to onset of severe drug eruption was 21 days. 22 cases improved after treatment, 3 cases developed diarrhea and liver function damage and eventually died, accounting for 11.1%, 1 case was lost to follow-up, 1 case was blind due to punctate conjunctivitis. **Conclusion:** Severe drug eruption caused by leflunomide is a more serious rare adverse reaction, accompanied by diarrhea and liver damage is a high risk factor for death. These findings suggest clinicians to monitor patient skin symptoms seriously.

KEY WORDS Leflunomide; Severe drug eruption; Adverse drug reactions; Case report; Literature review

来氟米特(leflunomide)通过抑制二氢乳酸脱氢酶降低T细胞和B细胞增殖来达到良好的抗炎、免疫调节作用^[1-3],在自身免疫性疾病中应用广泛^[4-7]。重症药疹是指皮肤广泛损害和伴有明显全身中毒症状及内脏损害的药疹,包括Stevens-Johnson综合征(SJS)、中毒性表皮坏死松解症(TEN)及伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹(DRESS)等^[8]。易引发重症药疹的药物有抗菌药类、非甾体抗炎药、抗癫痫与抗痛风药物^[9],而来氟米特所致

重症药疹仅见于少量个例报道^[10]。本文收集来氟米特诱发重症药疹病例的国内外相关文献,并进行统计分析,以期临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

检索PubMed、中国知网(CNKI)、万方数据(WanFang Data)、维普数据库(VIP)等国内外文献数据库,检索时间均为建库至2019年12月,收集

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:8180090607)

通信作者:许杜娟 Tel:(0551)62922242 E-mail:xudujuan6365@163.com

来氟米特片致重症药疹的临床病例报道。检索词为：“来氟米特 (leflunomide)”和“多形红斑 (erythema multiforme, EM)”, “Steven-Johnson 综合征 (Steven-Johnson syndrome, SJS)”, “中毒性表皮坏死松解 (toxic epidermal necrolysis, TEN)”, “剥脱性皮炎 (exfoliative dermatitis, ED)”, “伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹 (drug rash/ reaction with eosinophil and systemic symptoms, DRESS)”, “药物超敏反应 (drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS)”, “严重皮肤不良反应 (severe skin reaction, severe cutaneous adverse drug reaction)”, “严重皮疹 (severe rash)”, “重症药疹 (severe drug eruption)”。

1.2 重症药疹病例纳入排除标准

1.2.1 纳入标准

①国内外公开发表的个案报道; ②符合《药品不良反应报告和监测管理办法》^[11] 中药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 的判断标准; ③病例资料, 包括患者性别、年龄、原患疾病、所致 ADR 的出现时间、临床症状、治疗与转归等基本信息完整; ④参考文献^[11], 评价文献中的 ADR 病例与怀疑药物来氟米特之间的关联性, 纳入评价结果为肯定、很可能、可能的病例。

1.2.2 排除标准

①非中文、英文文献报道的的病例; ②病例中描述重症药疹诊治情况重要资料不完整而无法进行分析; ③综述性文献; ④重复的病例; ⑤ADR 系统数据库分析、实验研究类文献; ⑥无法获得全文的文献。

1.3 统计分析项目与方法

采用 Excel 软件设计统一的表格, 记录患者以下信息: 性别、年龄、原患疾病, 来氟米特给药剂量、合并用药情况, 开始用药至重症药疹发病的时间, 药疹类型、累及器官-系统与临床表现, 主要治疗用药、转归等信息。采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理和分析, 计数资料以频数 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果

共检索出 214 篇文献, 剔除不符合要求的文献, 最终纳入符合要求文献 20 篇^[10, 12-30], 共 27 例患者。27 例不良反应的关联性评价结果为: 很可能 24 例, 可能 3 例。文献检索流程见图 1。27 例病例资料见表 1。

2.2 患者情况

2.2.1 性别和年龄分布

27 例中男 7 例

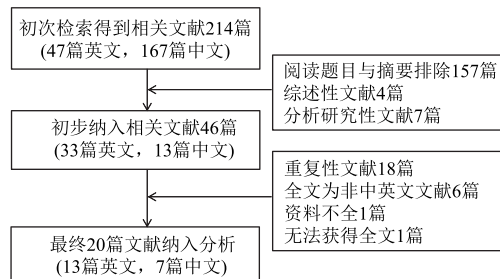


图 1 文献检索流程图

(25.83%), 女 20 例 (74.07%), 年龄最小 13 岁, 最大 70 岁, 平均年龄 (40.33±16.60) 岁。

2.2.2 原患疾病

27 例患者中, 近 60% 的原患疾病为关节炎 (16 例), 包括类风湿关节炎 11 例, 其次是系统性红斑狼疮 6 例, 皮肤型红斑狼疮 1 例, 其他为自身免疫性疾病 (4 例)。

2.3 来氟米特剂量及合并用药情况

27 例患者中, 7 例服用来氟米特日剂量为 10 mg·d⁻¹, 8 例为 20 mg·d⁻¹, 6 例最初 3 d 给予 100 mg·d⁻¹ 的负荷剂量, 后改为 20 mg·d⁻¹, 这 3 种给药方法比较, 用药后发生皮疹的时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其他 6 例未描述具体剂量。17 例报道了联合用药, 其中 15 例联用糖皮质激素 (泼尼松、甲泼尼龙) 及免疫抑制药 (环孢素、沙利度胺), 激素剂量因疾病不同而有所差异, 另有 2 例联用非甾体抗炎药 (罗非昔布、布洛芬)。

2.4 用药至 ADR 出现时间

服用来氟米特至发生重症药疹的时间具体见表 1, 最短 2 d, 最长 10 个月, 中位时间为 21 d。20 例 (74.07%) 发生在用药后 1 个月内, 其中 1 周内发生 4 例, 1~2 周内发生 6 例, 2~3 周发生 6 例, 3~4 周发生 4 例。发生在 1~4 个月的有 6 例, 服用来氟米特至出现重症药疹时间最长为 10 个月^[12]。

2.5 累及器官-系统与临床表现

最多累及的器官-系统与临床表现是皮肤系统, 药疹类型为 TEN 7 例, EM 6 例, ED 4 例, DRESS 3 例, 其他 7 例。表现为皮疹最初起始于颜面部或四肢, 多数伴瘙痒, 后逐渐发展至躯干及全身, 部分患者还伴发口腔溃疡、生殖器溃疡、结膜炎等皮肤黏膜的损害。此外, 严重的 ED、TEN 不仅出现皮疹, 斑丘疹, 且逐渐融合成片, 在短期内累及全身 40%~55% 的体表面积^[10, 13], 最高达 85%^[14], 形成水泡样, 渐渐水泡破裂, 形成脱屑。皮肤黏膜损害的病理改变为广泛的角质形成细胞坏死和真皮上层的轻微炎症浸润^[15-17]。

来氟米特导致的重症药疹还累及多个脏器。74.07% 患者 (20 例) 出现发热, 其中 4 例患者体温

大于 40℃,另 3 例体温分别为 37.8, 37.9, 38.1℃^[12,18,19],其他 13 例报道中未提及发热具体体温及类型。59.26% 患者(16 例)出现了血细胞异常,表现形式不一,其中白细胞增多 7 例、减少 6 例,贫血 2 例,血小板减少 4 例、增多 1 例。55.56% 患者(15 例)出现肝功能损害,表现为转氨酶升高、胆红素升高或转氨酶升高伴黄疸。22.22% 患者(6 例)出现了腹泻^[20-22],其中 1 例以发热、皮疹和腹泻为首发症状^[20],另 5 例是病程中逐渐出现腹泻^[20-22]。5 例患者出现急性肾功能损伤,其中 1 例与原患疾病狼疮肾炎引起的肾损无法辨别^[12];5 例出现淋巴结肿大。此外,累及的器官-系统与临床表现还有心动过速、吞咽困难、恶心、全身乏力等不良反应症状,具体见表 1。

2.6 治疗及转归

除了 2 例外^[21,23],25 例均使用了糖皮质激素进

行治疗,其中 10 例初始剂量不详,其他初始剂量为(63.07±35.60)mg(按泼尼松计)。6 例患者使用了促进来氟米特排泄的药物,如 Teraki 等^[24]报道,一名患者初始来氟米特血药浓度为 25.6 μg · L⁻¹ 时给予考来烯胺洗脱,11 d 后复测来氟米特血药浓度降低至 0.06 μg · L⁻¹。Hassikou 等^[13]采取同样的方案,11 d 后来氟米特血药浓度,提示已基本消除。有 3 例患者在使用糖皮质激素的情况下,联合了大剂量免疫球蛋白冲击治疗,均得到好转。

22 例患者经治疗后好转,其中 13 例患者明确报道了在 7~30d 内皮疹及其他脏器损害得到显著好转,平均好转时间为 19.23 d。死亡 3 例(11.11%),重症药疹类型分别是 TEN、DRESS、红色斑丘疹,临床表现共同点为皮疹、发热、腹泻和肝功能损害。1 例失访,1 例因点状结膜炎失明。具体见表 1。

表 1 来氟米特致重症药疹的病例报道

文献	年龄(岁)	性别	原患病	使用剂量	合并用药	出现时间	药疹类型	体温	血细胞计数异常	其他	治疗	结局	关联性评价
Soliotis ^[15]	32	女	关节炎	100mg×3d→20mg · d ⁻¹	泼尼松	10d	TEN	-	-	-	泼尼松,考来烯胺	1 个月好转	很可能
宋慧 ^[25]	53	女	RA	10mg · d ⁻¹	-	2 周	皮疹	-	贫血,白细胞降低	-	泼尼松	2 周好转	很可能
Fischer ^[16]	62	女	RA	100mg×3d→20mg · d ⁻¹	类固醇激素	3 周	EM	+	白细胞和血小板增多	肾功能受损	泼尼松	28d 好转	很可能
Bandyopadhyay ^[26]	52	男	RA	100mg×3d→20mg · d ⁻¹	布洛芬	7d	ED	+	嗜酸性粒细胞增多	转氨酶升高	甲泼尼龙	3 周好转	很可能
祖国友 ^[12]	16	女	LN	10mg · d ⁻¹	泼尼松	10 个月	ED	37.9℃	-	肾功能受损	泼尼松	2 周后好转	可能
Shastri ^[20]	21	女	RA	100mg×3d→20mg · d ⁻¹	罗非昔布	6 周	TEN	+	白细胞增多	腹泻,黄疸,胸腔积液,肝肿大	糖皮质激素	死于 TEN	很可能
	24	男	RA	-	-	4 周	EM	+	白细胞及淋巴细胞增多	乏力,水肿,心动过速	糖皮质激素	好转	很可能
	50	女	RA	-	-	5 周	EM	+	白细胞增多	腹泻,黄疸	糖皮质激素	好转	很可能
	52	男	RA	-	-	6 周	EM	+	白细胞增多	腹泻,恶心	糖皮质激素	好转	很可能
	47	女	RA	-	-	2 周	紫癜样皮疹	+	白细胞增多,血小板低,	转氨酶升高,黄疸,腹泻	糖皮质激素	失访	很可能
Teraki ^[24]	51	女	RA	100mg×3d→20mg · d ⁻¹	泼尼松	11d	TEN	40℃	-	转氨酶升高	泼尼松,考来烯胺	3 周好转	很可能
Suess ^[23]	42	女	CLE	100mg×3d→20mg · d ⁻¹	-	3 个月	EM	-	白细胞减少	转氨酶升高	考来烯胺	好转	可能
Marzano ^[18]	24	女	AS	20mg · d ⁻¹	甲泼尼龙	3 周	EM	37.8℃	-	转氨酶升高	甲泼尼龙	1 周改善	很可能

续表 1

文献	年龄(岁)	性别	原患病	使用剂量	合并用药	出现时间	药疹类型	体温	血细胞计数异常	其他	治疗	结局	关联性评价
Hassikou ^[13]	36	女	RA	20mg · d ⁻¹	-	2周	TEN	+	白细胞减少	转氨酶升高,心动过速,血小板减少,DIC	泼尼松,考来烯胺	失明	很可能
Jian ^[27]	13	女	SLE	10mg · d ⁻¹	泼尼松	3个月	TEN	+	-	全身乏力	甲泼尼龙,免疫球蛋白	好转	很可能
	63	女	pSS	20mg · d ⁻¹	泼尼松	4个月	紫癜样皮疹	-	-	-	甲泼尼龙	好转	很可能
Vaish ^[19]	40	男	关节痛	20mg · d ⁻¹	-	20d	DRESS	38.1℃	嗜酸性粒细胞计数升高	转氨酶升高,黄疸	泼尼松	好转	很可能
DO-Pham ^[21]	70	女	PsA	-	-	4周	DRESS	+	贫血,血小板减少	腹泻,转氨酶升高,肾功能受损,蛋白尿,血尿	抗病毒与抗菌药物治疗	5周后死亡	很可能
郝慧玲 ^[22]	16	男	斯蒂尔病	10mg · d ⁻¹	泼尼松	21d	红色斑丘疹	41.0℃	白细胞及血小板减少	转氨酶升高,肝脾大,腹泻,肠道感染	糖皮质激素	死亡	很可能
	28	女	SLE	10mg · d ⁻¹	泼尼松	4d	ED	-	白细胞减少	转氨酶升高	地塞米松	2周后好转	很可能
	52	男	白塞病	10mg · d ⁻¹	泼尼松、沙利度胺	20d	紫癜样皮疹	40.0℃	-	转氨酶升高	糖皮质激素	2周后好转	可能
Pinto ^[17]	50	男	膝盖痛	20mg · d ⁻¹	-	4周	DRESS	+	白细胞和嗜酸性粒细胞增多	肾功能受损	甲泼尼龙,消胆胺	好转	很可能
王志英 ^[28]	26	女	LN	-	泼尼松、环孢素	23d	红色皮疹	-	-	-	泼尼松,药用炭片	18d好转	很可能
温晓漪 ^[29]	54	女	LN	20mg · d ⁻¹	甲泼尼龙	7d	ED	40.6℃	血小板减少	转氨酶肌酐升高	甲泼尼龙	25d好转	很可能
叶果馨 ^[14]	21	女	肾病综合征	20mg · d ⁻¹	甲泼尼龙	2d	TEN	36.2℃	-	转氨酶升高	甲泼尼龙,免疫球蛋白	1个月出院	很可能
张立欣 ^[30]	32	女	SLE	20mg · d ⁻¹	甲泼尼龙	3周	红色皮疹	-	-	肾功能损害	甲泼尼龙	2周好转	很可能
Wang ^[10]	62	女	RA	10mg · d ⁻¹	甲泼尼龙	14d	TEN	+	-	-	甲泼尼龙,免疫球蛋白	好转	很可能

注：“+”：异常；“-”：无异常或未记录；TEN：中毒性表皮坏死松解症；EM：多形红斑；ED：剥脱性皮炎；DRESS：伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹；RA：类风湿关节炎；SLE：系统性红斑狼疮；CLE：皮肤型狼疮；LN：狼疮肾炎；PsA：银屑病关节炎；pSS：原发性干燥综合征；AS：强直性脊柱炎。

3 讨论

来氟米特的主要不良反应包括腹泻和恶心、肝酶升高,皮肤过敏反应多为轻度至中度皮疹和瘙痒,导致重症药疹的发生率低^[31]。重症药疹是系统性疾病,通常累及多个系统和重要的内脏器官,是一种可危及生命的药物不良反应,预期死亡率高^[32]。来氟米特致重症药疹的患者可发生于任何年龄段,女性多见。重症药疹发病时间与使用剂量无显著相关

性,可能由于重症药疹的发病机制是 T 细胞介导的迟发型变态反应^[33],而来氟米特对肿瘤坏死因子(TNF)效应机制的抑制可能也参与其中^[34]。发病中位时间(21 d)比其他药物的平均潜伏期^[35](3.77 d)相对较长,可能因为来氟米特半衰期长约 15~18 d,还可能由于来氟米特本身药理作用,以及其常与糖皮质激素联合使用有关。需要注意的是,文献报道中均提到出现皮疹或发热等初始症状一段时间后入院治疗,这个时间为 5 d~1 个月^[20,25],

表明来氟米特导致的重症药疹未能引起重视,延误了治疗。

3例死亡患者,原患疾病为类风湿关节炎、银屑病性关节炎和斯蒂尔病,发病潜伏期长,分别为21 d、4周和6周。临床表现为多系统损害,包括发热、血细胞异常、肝功能损害、腹泻。其中1例70岁老年女性,还表现淋巴结肿大,肾功能受损,面部水肿、吞咽困难,蛋白尿,血尿。陈茂蓉等^[36]报道了来氟米特的不良反应中仅1例因出血、白细胞下降和肝功能衰竭死亡。可见累及系统损害多、尤其腹泻合并肝损是来氟米特致重症药疹死亡的高危因素。

立即停用致敏药物对改善患者的预后至关重要。糖皮质激素是众多研究及指南中推荐的治疗药物,其可抑制活化的细胞毒性T细胞和细胞因子的产生,减少角质形成细胞的凋亡量和半胱天冬酶的活化^[37]。给药强调早期、足量、足疗程推荐剂量为 $1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[38],后随着病情好转逐渐减量。由于来氟米特存在肝肠循环,可以在人体内持续长达2年,考来烯胺等洗脱可以阻断其肝肠循环,迅速降低来氟米特的血浆浓度,从而促进药物消除。推荐治疗方案为考来烯胺(8 g,po,tid),或者药用炭片(3 g,po,tid),治疗时间至少11 d。有研究表明免疫球蛋白可以迅速中和致敏抗体,还具有明显的抗炎和抗病毒效应,尤其适用于有感染性疾病且合并有多脏器损害者^[39]。Barron等^[40]的一项系统评价显示,静脉滴注人免疫球蛋白大于 $2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可显著降低Sevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死溶解症的死亡率。

27例来氟米特致重症药疹发病时间最短2 d,最长10个月,中位时间21 d,主要表现为发热、皮疹、腹泻、可累及血液系统,导致肝肾功能异常等系统损害,腹泻合并肝损是导致死亡的高危因素。早期诊断和及时停用来氟米特是治疗的关键,糖皮质激素是的首选药物,早期给予考来烯胺、药用炭片等可以促进来氟米特的排出,加快疾病的恢复,重症患者可联合予以免疫球蛋白。

参 考 文 献

- 1 Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, et al. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis [J]. *Drugs*, 2014, 74(6):659-674
- 2 Fragoso YD, Brooks JB. Leflunomide and teriflunomide: altering the metabolism of pyrimidines for the treatment of autoimmune diseases[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8(3):315-320

- 3 O'Donnell EF, Saili KS, Koch DC, et al. The anti-inflammatory drug leflunomide is an agonist of the aryl hydrocarbon receptor [J]. *PLoS One*, 2010, 5(10):e13128
- 4 Cao H, Rao Y, Liu L, et al. The efficacy and safety of leflunomide for the treatment of lupus nephritis in Chinese patients: Systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e0144548
- 5 Dai Q, Xu L, Yu X. Efficacy and safety of leflunomide in psoriatic arthritis treatment: A single-arm meta-analysis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(8):1498-1505
- 6 Ayaz NA, Karadag SG, Cakmak F, et al. Leflunomide treatment in juvenile idiopathic arthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2019, 39(9):1615-1619
- 7 中华医学会风湿病学分会. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(4):242-251
- 8 Hoetzenecker W, Nageli M, Mehra ET, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding [J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38(1):75-86
- 9 谢建翔,张丽. 重症药疹297例分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(3):247-249
- 10 Wang Y, Wang F, Li H, et al. Toxic epidermal necrolysis induced by leflunomide in a patient with rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Rheumatol*, 2019, doi: 10.1097/RHU.0000000000000997
- 11 原国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 [S]. 2011
- 12 祖国友,那红军. 来氟米特致剥脱性皮炎1例 [J]. *中国误诊学杂志*, 2006, 6(20):4093-4094
- 13 Hassikou H, El Haouri M, Tabache F, et al. Leflunomide-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with rheumatoid arthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2008, 75(5):597-599
- 14 叶果馨,汤日宁,刘宏,等. 来氟米特引起中毒性表皮坏死松解症一例 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32(3):227-228
- 15 Soliotis F, Glover M, Jawad AS. Severe skin reaction after leflunomide and etanercept in a patient with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(9):850-851
- 16 Fischer TW, Bauer HI, Graefe T, et al. Erythema multiforme-like drug eruption with oral involvement after intake of leflunomide [J]. *Dermatology*, 2003, 207(4):386-389
- 17 Pinto B, Dhir V, Krishnan S et al. Leflunomide-induced DRESS syndrome with renal involvement and vasculitis [J]. *Clin Rheumatol*, 2013, 32(5):689-693
- 18 Marzano AV, Ramoni S, Del Papa N, et al. Leflunomide-induced subacute cutaneous lupus erythematosus with erythema multiforme-like lesions [J]. *Lupus*, 2008, 17(4):329-331
- 19 Vaish AK, Tripathi AK, Gupta LK, et al. An unusual case of DRESS syndrome due to leflunomide [J]. *BMJ Case Rep*, 2011, 2011; bcr0620114330. doi: 10.1136/bcr.06.2011.4330
- 20 Shastri V, Betkerur J, Kushalappa PA, et al. Severe cuta-

neous adverse drug reaction to leflunomide: a report of five cases[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2006, 72(4):286-289

21 Do-Pham G, Charachon A, Duong TA, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms and severe involvement of digestive tract: description of two cases[J]. *Br J Dermatol*, 2011, 165(1):207-209

22 郝慧玲,李军霞,王好. 来氟米特致严重不良反应三例[J]. *中华风湿病学杂志*, 2012, 16(2):143-144

23 Suess A, Sticherling M. Leflunomide in subacute cutaneous lupus erythematosus-two sides of a coin[J]. *Int J Dermatol*, 2008, 47(1):83-86

24 Teraki Y, Hitomi K, Sato Y, et al. Leflunomide-induced toxic epidermal necrolysis[J]. *Int J Dermatol*, 2006, 45(11):1370-1371

25 宋慧,习昕,伍沪生. 来氟米特导致严重皮疹一例[J]. *中华内科杂志*, 2003, 42(2):87-88

26 Bandyopadhyay D. Exfoliative dermatitis induced by leflunomide therapy[J]. *J Dermatol*, 2003, 30(11):845-846

27 Jian X, Guo G, Ruan Y, et al. Severe cutaneous adverse drug reaction to leflunomide: a report of two cases[J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2008, 27(1):5-9

28 王志英,角灿武,沈实现. 来氟米特致皮肤严重不良反应的药学处置[J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(3):158-159.

29 温晓漪,卢国元,高杰,等. 来氟米特致剥脱性皮炎与多系统损伤[J]. *药物不良反应杂志*, 2016, 18(5):362-364

30 张立欣,郭岚,冯珍,等. 来氟米特致严重皮肤不良反应1例[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(23):2451-2452.

31 王志宏,傅得兴,封宇飞. 来氟米特的不良反应及合理应用[J]. *中国全科医学*, 2008, 11(8):496-498

32 吴超,刘铁军,晋红中. 药物不良反应的流行病学和发病机制研究进展[J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47(7):521-524

33 Yacoub MR, Berti A, Campochiaro C, et al. Drug induced exfoliative dermatitis: state of the art[J]. *Clin Mol Allergy*, 2016, 14(1):9

34 Elias AR, Tam CC, David-Bajar KM. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with leflunomide[J]. *Cutis*, 2005, 76(3):189-192

35 杨月,于天强,陈煜初. 抗菌药物致药疹住院患者 93 例分析[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2020, 34(11):1267-1271

36 陈茂蓉,童荣生. 来氟米特致 45 例不良反应的文献分析[J]. *中国药房*, 2010, 21(32):3043-3045

37 Trautmann A, Akdis M, Schmid-Grendelmeier P, et al. Targeting keratinocyte apoptosis in the treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(5):839-846

38 左亚刚,晋红中. 糖皮质激素治疗免疫相关性皮肤病专家共识(2018年)[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2018, 12(1):1-7

39 Marcus N, Smuel K, Almog M, et al. Successful intravenous immunoglobulin treatment in pediatric severe DRESS syndrome[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(4):1238-1242

40 Barron SJ, Del Vecchio MT and Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies[J]. *Int J Dermatol*, 2015, 54(1):108-115

(上接第 244 页)

15 Briasoulis A, Dhaybi OA, Bakris GL. SGLT2 inhibitors and mechanisms of hypertension[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(1):1

16 Filippas NS, Tsimihodimos V, Filippatos T, et al. SG-LT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(11):1113-1121

17 Tenkanen L, Mänttari M, Kovanen PT, et al. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166:743-748

18 Ray KK, Del PS, Müller WD, et al. Alirocumab therapy in individuals with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease: analysis of the ODYSSEY DM-DYS-LIPIDEMIA and DM-INSULIN studies[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):149

19 Perkovic V, de-Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canaglifloz-

in and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(9):691-704

20 Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10226):795-808

21 Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(6):603-615

22 Xie XF, Atkins E, Lv JC, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2016, 387(10017):435-443

(2020-07-06 收稿 2021-01-09 修回)