

表1 温泉矿物泥对小鼠皮肤中羟脯氨酸及胶原蛋白含量的影响

组别	小鼠/只	$\bar{x} \pm s$	
		羟脯氨酸/ (mg · g <sup>-1</sup> )	胶原蛋白/ (mg · g <sup>-1</sup> )
矿物泥			
低剂量组	10	4.25 ± 0.49 <sup>*1</sup>	32.70 ± 3.73 <sup>*1</sup>
高剂量组	10	4.03 ± 1.14 <sup>*1</sup>	31.01 ± 8.79 <sup>*1</sup>
正常对照组	10	4.43 ± 0.93 <sup>*1</sup>	34.06 ± 7.19 <sup>*1</sup>
衰老模型组	10	1.98 ± 0.31	15.20 ± 2.41
基质对照组	10	2.66 ± 0.49 <sup>*1</sup>	20.44 ± 3.74 <sup>*1</sup>
阳性对照组	10	4.20 ± 1.03 <sup>*1</sup>	32.30 ± 7.94 <sup>*1</sup>

与衰老模型组比较, <sup>\*1</sup>P < 0.05

表2 温泉矿物泥对小鼠中SOD活性和MDA量的影响

组别	小鼠/只	$\bar{x} \pm s$	
		SOD/ (U · g <sup>-1</sup> )	MDA/ (μg · g <sup>-1</sup> )
矿物泥			
低剂量组	10	144.0 ± 21.21 <sup>*1</sup>	0.72 ± 0.29 <sup>*1</sup>
高剂量组	10	98.0 ± 13.17 <sup>*1</sup>	0.95 ± 0.27 <sup>*1</sup>
正常对照组	10	145.0 ± 21.21 <sup>*1</sup>	0.31 ± 0.27 <sup>*1</sup>
衰老模型组	10	33.0 ± 17.67	2.59 ± 0.25
基质对照组	10	65.0 ± 19.00 <sup>*1</sup>	2.05 ± 0.16 <sup>*1</sup>
阳性对照组	10	119.0 ± 17.92 <sup>*1</sup>	0.84 ± 0.40 <sup>*1</sup>

与衰老模型组比较, <sup>\*1</sup>P < 0.05

酸,它的含量可以直接反应出真皮内胶原纤维的含量变化。而胶原的含量变化可以提示皮肤老化的程度。自由基学说目前国际上公认的衰老学说之一。SOD作为机体清除自由基的主要酶类,是抗衰老研究中公认的参考指标之一。由于各种原因引起的皮肤或血液中SOD活性降低,会使自由基过度的攻击正常细胞,破坏各种生物膜,使细胞发生衰老,功能丧失。MDA是体内自由基反应的老化产物,沉积于皮肤会出现色斑及老年

斑,因此自由基的积累损伤作用是皮肤衰老的重要原因之一<sup>[4]</sup>。由此可见,减少自由基的产生和清除老化代谢产物,提高抗氧化酶的活性已经成为目前延缓皮肤衰老的有效方法。大宝SOD的抗皮肤老化作用目前已经得到证实,故此实验采用作为阳性对照。

从本研究实验的结果来看,温泉矿物泥具有显著增加皮肤羟脯氨酸含量和提高SOD活性的能力,同时亦可以降低MDA的含量。温泉矿物泥之所以能够使皮肤保持健美状态,因为其富含的微量元素是多种功能酶系统所必需的成分,同时它们参与神经系统活动和细胞膜通透性的调节,因此在促进皮肤细胞生长、调节皮肤呼吸及毛发正常生长方面起到了重要作用,但是低剂量较高剂量的黑泥效果更为显著。其中的原因还有待于进一步的研究探讨。

另外,温泉矿物泥从涂于皮肤第几天开始起效,继续涂抹是否会产生更好的效果,这些动态指标需要进一步探索。小鼠皮肤涂敷结果能否以完全一致的平行关系推论到人体皮肤还有待研究。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.07.012

[参考文献]

[1] 谢卫华,姚菊芳,袁勤生.邻苯三酚自氧化测定超氧化物歧化酶活性的改进[J].医药工业,1988,19(5):217-219.

[2] 李仪奎,王钦奎.中药药理实验方法学[M].上海:上海科学技术出版社,1991:205-206.

[3] 邵邻相,赵铁军.佛手提取液对小鼠皮肤胶原蛋白含量影响的研究[J].日用化学工业,2003,33(3):157-162.

[4] 方允中.自由基生命科学进展[M].北京:原子能出版社,1993:46-51.

## 别嘌呤醇药疹26例临床分析

徐贤挺<sup>1,2</sup>,林小敏<sup>2</sup>,金永真<sup>2</sup>,许洁<sup>2</sup>

(1.温州医学院,325000;2.浙江省温州市第二人民医院皮肤科,325000)

**[摘要]** 目的 探讨别嘌呤醇药疹的临床特点。方法 对26例别嘌呤醇药疹患者,从性别、年龄、潜伏期、皮疹类型、实验室检查、治疗情况、病程及预后等方面进行回顾性分析。结果 别嘌呤醇药疹多发于中老年男性,潜伏期长,皮疹类型以重症药疹居多,多伴有肝肾受累,糖皮质激素是首选治疗药物。结论 别嘌呤醇药疹是较严重的疾病,及时停药,早期给予足量糖皮质激素治疗非常重要。

**[关键词]** 别嘌呤醇;药疹;临床分析

**[中图分类号]** R971.1;R758.25

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1004-0781(2009)07-0858-02

别嘌呤醇是治疗痛风及高尿酸血症的首选药,近年来该药引起的药疹逐渐增多,其临床症状多较重,除皮肤损害外,常伴有发热、内脏多器官损害。2000~2007年我院收治别嘌呤醇药疹26例,现分析报道如下。

### 1 临床资料

**1.1 一般资料** 别嘌呤醇药疹26例,男21例,女5例,年龄45~82岁,平均62.5岁。均为原患痛风或高尿酸血症患者;部分患者同时伴有其他基础疾病,其中原发性高血压12例,糖尿

病、肾功能不全各 8 例,心脏病 7 例,慢性支气管炎 5 例,肝硬化 2 例,多发性骨髓瘤、血小板减少症各 1 例。潜伏期 2 周~2 个月,平均 34.8 d。

**1.2 皮疹类型** 麻疹猩红热样型 9 例,表现为全身泛发性针头至粟粒大红色斑丘疹及丘疹,分散或密集成片。一般均以面颈及躯干部为著,而四肢较轻。重症渗出性多形红斑型 3 例,皮疹以累及面颈及四肢远端为主,为水肿性红斑、丘疹,部分伴有水疱或大疱、糜烂,均有口腔、眼和(或)外生殖器黏膜受累。剥脱性皮炎型 10 例,表现为全身弥漫性水肿性红斑,尤以头面部红肿、渗出为著。历时 2~3 周后红肿、渗出减轻,代之以全身广泛性脱屑,手、足部位颇似破手套、袜套,具特征性。脱屑多反复出现,持续 >1 个月。大疱性表皮坏死松解型 4 例,表现为全身广泛性红色斑片基础上出现松弛性大疱,有些部位酷似 II 度烫伤,均伴有眼、口腔及外生殖器黏膜损害。

**1.3 全身症状** 22 例患者出现发热,体温 37.8~40.5℃。大多数患者伴有全身乏力、关节酸痛等症状。9 例患者触及浅表淋巴结肿大。

**1.4 实验室检查** 血常规示白细胞升高 15 例,白细胞降低 2 例。肝功能受损者 13 例,主要表现为丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高、清蛋白降低。肾功能异常 16 例,主要表现为肌酐、尿素氮、尿酸升高及蛋白尿,原 8 例肾功能不全患者上述指标升高更为明显。

**1.5 治疗情况** 入院明确诊断后,立即停用别嘌醇,所有患者均接受糖皮质激素治疗,予甲泼尼龙 80~120 mg·d<sup>-1</sup> 静脉滴注,或地塞米松 15~20 mg·d<sup>-1</sup> 静脉滴注,待病情稳定,皮损明显好转后逐渐减量,每次激素减量间隔时间为 4~5 d,减少原有剂量的 1/5~1/4。同时,治疗原发基础疾病、并发症及其他对症处理,包括保肝降转氨酶、护肾等治疗。注意糖皮质激素的副作用,如继发细菌、真菌感染,低血钾、上消化道出血,血糖、血压升高等。注意水电解质平衡、加强支持治疗。对重症患者适当使用抗菌药物,选择产生变态反应概率相对较小的药物,如阿奇霉素、克林霉素或喹诺酮类。加强局部皮肤及黏膜的护理,对重症渗出性多形红斑型及大疱性表皮坏死松解型药疹患者尤为重要,每日病房空气紫外线消毒,用 0.9% 氯化钠溶液清洗皮肤剥脱面,敷以消毒红霉素凡士林纱布,眼部每 2 h 滴抗菌药物眼液,夜间涂眼膏,防止眼睑球结膜粘连;口腔用 2% 碳酸氢钠溶液漱口,预防口腔细菌、真菌感染。另外,4 例患者同时大剂量静脉注射丙种球蛋白,2 例患者经血液透析治疗。

**1.6 病程及预后** 23 例患者经治疗皮疹完全消退,肝肾功能均有明显改善或恢复正常,住院 18~55 d,平均住院 32.5 d。1 例重症渗出性多形红斑型药疹患者因出现胆道感染,弥漫性腹膜炎,自动出院,3 d 后死亡。1 例剥脱性皮炎型药疹患者因肺部感染、感染性休克、多脏器功能衰竭死亡。1 例大疱性表皮坏死松解型药疹患者因血小板减少致颅内出血死亡。

**1.7 随访** 2 例患者在出院后经常出现药疹样皮损,追问病史,患者未再服用别嘌醇,亦无其他明显诱发因素,给予小剂量糖皮质激素治疗,数天内皮疹能消退。

## 2 讨论

痛风及高尿酸血症是嘌呤代谢异常引起的疾病,随着生活水平的提高,饮食结构的改变,发病率亦越来越高。别嘌醇是目前治疗痛风和高尿酸血症的首选药,该药及其代谢产物可抑制次黄嘌呤氧化酶,进而使尿酸合成减少,降低血中尿酸浓度<sup>[1]</sup>。别嘌醇出现胃肠或皮肤等不良反应的发生率约为 10%,约 3% 患者出现皮疹。该药引起的药疹在临床上有以下特点:①患者均因痛风或者血尿酸升高而服用别嘌醇。②潜伏期长,主要是由于别嘌醇代谢产物一氧嘌呤醇半衰期长达 8~30 h,经肾脏排泄,加之痛风患者多为中老年人,伴有不同程度的肾功能损害。因此,药物在体内代谢时间延长,排泄缓慢,易造成蓄积,从而使潜伏期比一般药疹长<sup>[2]</sup>。③皮疹类型:以重症药疹多见。④有瘙痒、发热、白细胞升高、肝肾功能受累为特征的药物变态反应综合征<sup>[3]</sup>,这种反应在重症药疹中常见。⑤病程长。有报道<sup>[4]</sup>平均 2 个月,最长 1 493 d;病情易反复,多见于剥脱性皮炎型,本组 1 例剥脱性皮炎型药疹死亡病例病情反复达 7 次,考虑与治疗过程中糖皮质激素减量过快有关。⑥药疹的轻重及预后与肾功能损害密切相关,重症药疹肾功能损害重,预后差,病死率高<sup>[5]</sup>。⑦治疗用药:及时停药是关键,糖皮质激素是治疗首选药,应早期、足量应用,重症药疹采用甲泼尼龙或地塞米松静脉滴注,疗效快,治愈率高。另外,积极综合辅助治疗和护理能明显改善病情、缩短病程。

以上特点提示,别嘌醇药疹是较严重的疾病,多见于中老年人男性患者,且多有肝、肾功能受累,治疗上应及时停药,糖皮质激素的应用特别要注意早期、足量、疗程够,缓慢减量的原则。同时,因该药物在体内代谢缓慢,为加强药物排泄,可鼓励患者多饮水,碱化尿液,必要时可尝试大剂量静脉给予丙种球蛋白或血液透析治疗。值得提醒的是,本组剥脱性皮炎型药疹患者 10 例,占所有患者的 38.5%,占重症药疹患者的 52.6%,而剥脱性皮炎型药疹的发生,大多数是由于在出现麻疹猩红热样型药疹时仍继续使用致敏药物而导致病情发展形成全身皮肤剥脱。这表明别嘌醇引起的重症药疹中其实有一部分是可以避免的。因此,临床医师应该嘱咐服用别嘌醇的患者在开始服药 2 个月内,如果出现皮疹时应高度警惕药疹的发生,立即停用别嘌醇,同时赴医院诊治,争取做到早诊断,早治疗。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.07.013

### [参考文献]

- [1] 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,2007:163-164.
- [2] 徐利,张道之,周光平.别嘌醇药疹 19 例临床分析[J].中国皮肤病学杂志,2000,14:397.
- [3] 吴志华.现代皮肤病学[M].广州:广东人民出版社,2000:192.
- [4] 王侠生,朱月明,孙清娟.别嘌醇药疹 26 例临床分析[J].临床皮肤科杂志,1992,6:301-303.
- [5] 陈磊,潘萌,郑捷.别嘌醇所致各型药疹的预后与肾功能的关系[J].中华皮肤科杂志,2000,33:102-103.

[收稿日期] 2008-09-03

[作者简介] 徐贤挺(1975-),男,浙江温州人,副主任医师,学士,主要研究方向:药疹、荨麻疹等变态反应性皮肤病。电话:0577-88070127, E-mail: xuxianting1@163.com。