

物经过萃取、柱层析分离纯化和重结晶精制处理,得到了纯度较高,收率较好的薯蓣皂苷元,且制备工艺简便易行。

以优甲乐灌胃制作的甲亢动物模型,其症状、体征与甲亢的临床表现基本吻合,与正常对照组比较,甲亢模型组血清 T_3 、 T_4 显著升高, TSH 显著降低,符合甲亢的临床诊断标准,表明甲亢大鼠模型造模成功。经薯蓣皂苷元给药治疗 21 d 后,与甲亢模型组比较,薯蓣皂苷元低、中、高剂量组大鼠体重均增加,血清中 T_3 、 T_4 和 TSH 值均有不同程度改善,表明薯蓣皂苷元对甲亢大鼠有治疗作用,随着剂量的增加,薯蓣皂苷元的治疗作用也在增强,但高于中剂量($2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)后,治疗活性不再明显变化。这可能与 TSH 的药理作用特点有关,在预实验中,我们选取了 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 8 个剂量组,做了 TSH 的药理曲线,发现该药作用范围较窄, $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 以下剂量没有明显作用, $3.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 以上剂量作用递减,且 $1.5 \sim 3.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 之间 TSH 药理曲线非线性,如果按常规等比递增法设计剂量并不能准确反映其药效作用,故最终将实验剂量按等差递增法确定为 1.5, 2.5, $3.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 3 个剂量组,以便能更好的表达该成分的药理活性范围。

本实验同时选用甲巯咪唑进行平行对照研究,从血清 T_3 、 T_4 、TSH 值进行比较,与薯蓣皂苷元中剂量组之间差异无统计学意义,研究表明薯蓣皂苷元对甲亢大鼠治疗作用与甲巯咪唑类似,值得进一步探索研究。

REFERENCES

- [1] 王深明. 甲状腺功能亢进的分类和病因[J]. 中国实用外科杂志, 2006, 26(7): 487-489.
- [2] CHEN B L. Evaluation of the effects of detection of serum thyroid peroxidase antibody and thyroid globulin antibody in Graves patients with hyperthyroidism treated with ^{131}I [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2013, 33(22): 1865-1867.
- [3] YE Y Q, ZOU J L, LIN Z D, et al. Effect of preoperative drugs prepared on thyroid hemodynamics [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(9): 857-859.
- [4] ZHOU Q, ZHEN Z, LIU C, et al. The mechanisms of single Chinese medicine in treatment of hyperthyroidism [J]. Liaoning J Tradit Chin Med(辽宁中医杂志), 2010, 37(S1): 343-345.
- [5] WANG Q H, CHEN R Q, ZHANG S L. Screen study on Chinese herbs with antithyroid function [J]. Liaoning J Tradit Chin Med(辽宁中医杂志), 2003, 30(7): 519-520.
- [6] HE Y, WANG J S, ZHANG P, et al. Research progress on pharmacological properties of diosgenin and its mechanism [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2013, 44(19): 2759-2765.
- [7] WANG J, CHEN J, YANG K D, et al. Study on the production condition of extraction in combination hydrolysis in situ for isolating diosgenin [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2003, 28(10): 934-937.
- [8] LIU K J, ZHANG T, DENG D L. Research progress on chemical constituents and separation and purification of dioscorea nipponica makino [J]. Guangzhou Chem Indust(广州化工), 2013, 41(10): 21-22, 57.
- [9] ZHAO M, TAN D W, YU H S. Research progress in preparation of diosgenin [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2013, 44(13): 1860-1866.
- [10] 朱传湘, 易法银, 阳春林. 内外合治对甲亢模型大鼠甲状腺激素水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(7): 72-73.
- [11] LI B, CHEN J, SONG F. The model of hyperthyroidism in female rats [J]. J Baotou Med Coll(包头医学院学报), 2010, 26(6): 1-2.

收稿日期: 2014-10-30

五味子酯甲在大鼠体内代谢产物的鉴定

靳茂礼¹, 李淳瑞², 王玉峰², 苏红宁³, 李松², 刘敏彦^{2*} (1. 石家庄市食品药品检验所, 石家庄 050035; 2. 石家庄以岭药业股份有限公司, 石家庄 050035; 3. 河北省石家庄市第四医院, 石家庄 050017)

摘要: 目的 考察五味子酯甲在大鼠体内的代谢转化。方法 采用超高效液相色谱串联四级杆飞行时间质谱(UPLC-TOF-MS/MS)分析鉴定大鼠灌胃五味子酯甲后, 其在尿样中的代谢产物。Phenomenex UPLC C_{18} 色谱柱, 流动相为乙腈-1%甲酸水, 梯度洗脱, 质谱仪离子源为电喷雾离子源(ESI), 正离子方式检测。结果 经代谢物软件处理后, 根据 MS/MS 给出质谱碎片信息对五味子酯甲代谢产物进行结构推测, 共检测到 5 种代谢产物。结论 五味子酯甲在大鼠体内的代谢途径主要为氧化反应和还原反应。

关键词: 超高效液相色谱串联四级杆飞行时间质谱; 五味子酯甲; 代谢产物; 鉴定

作者简介: 靳茂礼, 男, 主任药师 Tel: (0311)85901712
Tel: (0311)66703011 E-mail: liuminyan75@163.com

E-mail: liuminyan@yiling.cn

*通信作者: 刘敏彦, 女, 博士, 副主任中药

Identification of Metabolites of Schisantherin A in rats

JIN Maoli¹, LI Chunrui², WANG Yufeng², SU Hongning³, LI Song², LIU Minyan^{2*} (1. Shijiazhuang Institute for Food and Drug Control, Shijiazhuang 050035, China; 2. Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical, Shijiazhuang 050035, China; 3. The Fourth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the metabolite profile of schisantherin A in rat urine. **METHODS** Ultra high performance liquid chromatography combined with Triple TOF mass spectrometry (UPLC-TOF/MS/MS) was used for the separation and analysis of schisantherin A and its metabolites in rat urine. The metabolites were separated using a Phenomenex UPLC C₁₈ column with gradient elution program of acetonitrile and 0.1% formic acid aqueous as mobile phase. **RESULTS** MetabolitePilot software was employed to speculate the structures of the metabolites of schisantherin A and five metabolites were identified. **CONCLUSION** Oxidation and reduction reactions are the metabolic pathways of schisantherin A in rat.

KEY WORDS: UPLC-Q-TOF-MS/MS; schisantherin A; metabolites; identification

五味子酯甲(Schisantherin A)为木兰科植物南五味子和北五味子的主要有效成分^[1-2], 具有抗肝损伤、抗氧化、保护中枢神经系统等广泛的药理作用^[3-4]。近年来, 与五味子酯甲相关的药代动力学研究报道较多^[5-6], 然而其代谢研究却鲜见报道。近年来, 高分辨质谱(HRMS)以其高灵敏度和高分辨率等特点成为复杂生物体系中化合物分离和鉴定的有力工具^[7-8]。本研究应用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术检测大鼠灌胃五味子酯甲后的体内代谢产物, 利用低碰撞能量下获得精确分子量确定代谢产物的分子组成, 在高碰撞能量下获得碎片离子, 根据质谱裂解规律, 借助代谢软件, 推测代谢产物的化学结构, 为五味子酯甲的开发应用提供参考。五味子酯甲化学结构见图 1。

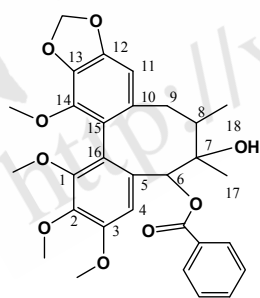


图 1 五味子酯甲化学结构

Fig. 1 Chemical structure of schisantherin A

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent 1290 超高效液相色谱系统(美国 Agilent 公司); Triple TOF5600+质谱仪(美国 AB SCIEX 公司), 配有 ESI 源和 APCI 源; 代谢物

处理软件系统: Metabolite Pilot 1.5(美国 AB SCIEX 公司); 超高效液相色谱柱 Phenomenex Kinetex C₁₈(100 mm×2.1 mm, 2.6 μm)。

1.2 材料与试剂

五味子酯甲对照品(中国药品生物制品检定研究院, 批号: 111529-200604, 供含量测定用), 用于质谱分析; 五味子酯甲对照品(成都曼斯特生物科技有限公司, 批号: MUST-12110606, 纯度≥98%), 用于动物实验; 乙腈和甲酸均为色谱纯; 水为 Millipore 超纯水; 其他试剂为市售分析纯。

1.3 动物

SD 大鼠, ♂, 6 只, 250~300 g, 由中国食品药品检定研究院实验动物资源研究所提供, 生产许可证号: SCXK(京)2009-0017, 合格证编号: 0252886。

2 方法

2.1 分组及样品的采集

动物随机分为空白组和给药组, 每组 3 只, 分别饲养在不同的代谢笼中, 自由饮水。给药组灌胃给予含 1 mg·mL⁻¹ 五味子酯甲的 0.5% CMC-Na 溶液, 给药剂量为 15 mg·kg⁻¹, 空白组灌胃给予 0.5% CMC-Na 溶液, 分别收集 0~48 h 的尿液, -40 °C 保存。

2.2 生物样品预处理

分别将大鼠的尿样加在不同固相萃取小柱上(先用 4 mL 甲醇和 4 mL 水预洗), 先用水 2 mL 洗涤, 再用甲醇 2 mL 洗脱, 收集甲醇洗脱液, 合并, 40 °C 氮气流吹干, 残渣用 1 mL 甲醇溶解, 12 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 精密吸取上清液 5 μL,

注入 UPLC-MS 检测。

2.3 液相条件和质谱条件

2.3.1 液相条件 Phenomenex UPLC Kinetex C₁₈ 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 2.6 μm), 流速为 0.4 mL·min⁻¹, 柱温为 50℃, 流动相为乙腈(A)-0.1%甲酸水溶液(B), 梯度洗脱程序: 0~2 min, 5%A; 2~20 min, 5%→40%A; 20~30 min, 40%→70%A; 30~40 min, 70%→100%A; 每针进样前平衡 5 min, 进样体积为 5 μL。

2.3.2 质谱条件 离子源为电喷雾离子化源(ESI), 源喷射电压(IS)为 5 500 V, 正离子检测模式; 雾化温度为 550 ℃, 解簇电压(DP)为 60 V,

碰撞能量(CE)为 45 eV。雾化气(Gas1, N₂)为 55 psi; 辅助气(Gas2, N₂)为 55 psi, 气帘气(Cur, N₂)为 35 psi; 一级全扫描范围: 100~1 000 amu, 累积时间 200 ms。子离子扫描范围: 50~1 000 amu, 累积时间 80 ms。碰撞能量扩展(CES): 15 eV。实验过程采用自动校准(CDS)。

3 结果

采用于 Metabolitepilot 1.5 代谢物分析软件, 根据 TOF-MS 检测的准确分子质量、质谱碎片信息、同位素组成等对五味子酯甲可能存在的代谢进行分析, 共鉴定代谢产物 5 种, 空白尿样和给药后的尿样中提取离子图见图 2。

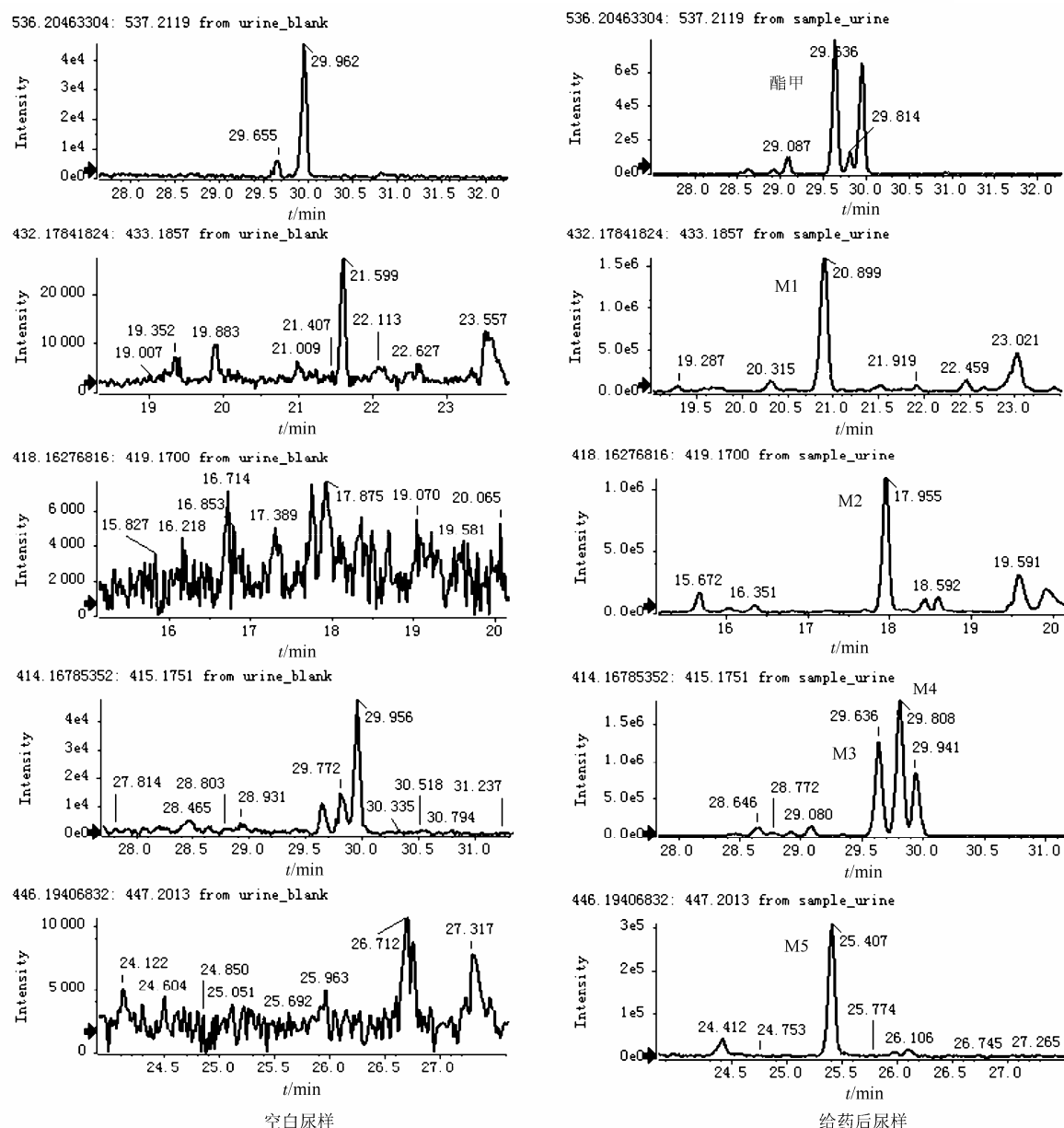


图 2 空白尿样和给药后的尿样中提取离子图

Fig. 2 Extract ions chromatograms of blank urine and rat urine after administration

3.1 五味子酯甲质谱裂解分析

五味子酯甲($C_{30}H_{32}O_9$), 保留时间为 29.6 min, 正离子模式给出准分子离子峰 m/z 为 537.208 5 $[M+H]^+$; 在 TOF-MS/MS 中, 母离子碎裂失去 1 分子苯甲酸(C_6H_5COOH)产生碎片 m/z 415.173 6, 再分别失去 H_2O , CH_2O 或 CH_3CHO 分别产生碎片 m/z 397.164 1, 385.163 3 和 371.148 3, m/z 371.148 3 丢失 1 分子 OCH_3 产生碎片 m/z 340.129 8; 碎片 m/z 415.173 6 中联苯环断裂失去 1 分子 C_3H_6 产生碎片 m/z 373.127 4, 再失去 1 分子 OCH_3 产生碎片 m/z 342.109 0, 与文献[2, 9]报道一致。其质谱图及裂解过程见图 3 和图 4。

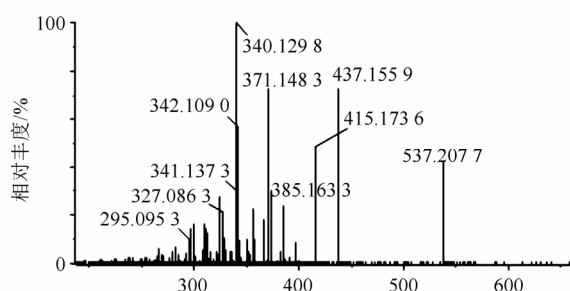


图 3 五味子酯甲 TOF-MS/MS 图

Fig. 3 TOF-MS/MS spectrum of schisantherin A

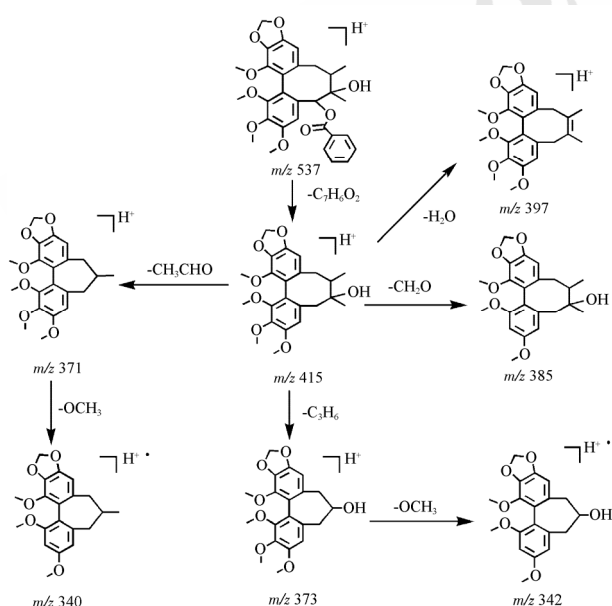


图 4 五味子酯甲质谱裂解图

Fig. 4 Predominant fragmentation patterns of chisantherin A

3.2 五味子酯甲代谢产物分析

M1($C_{23}H_{28}O_8$), 保留时间为 20.9 min, 正离子给出准分子离子峰为 m/z 433.185 4 $[M+H]^+$, 与母药相比相差 104 Da; 在 TOF/MSMS 中, 母离子失去 1 分子 H_2O 得到碎片 m/z 415.174 4, 若 m/z

415.174 4 再继续失去 1 分子 OCH_3 得到 m/z 384.155 8, 继续失去 1 分子 CH_3 得到碎片 m/z 369.133 1; 若 m/z 415.174 4 失去 1 分子 C_5H_{10} 则形成离子 m/z 345.132 9, 再失去 1 分子 CH_3 形成 m/z 330.109 1; 再继续失去 1 分子 CH_3 和 1 分子 OCH_3 分别形成碎片 m/z 315.085 6 和 m/z 299.091 0; m/z 345.132 9 失去 2 分子 OCH_3 则形成碎片 m/z 283.095 6。因此推测 M1 为 6-脱苯甲酰基-五味子酯甲, 其质谱图见图 5。

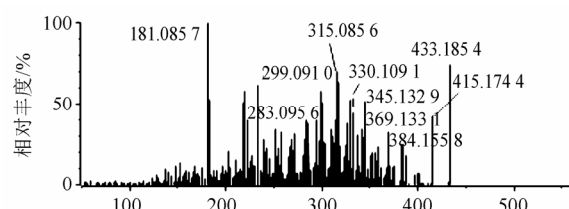


图 5 M1 TOF-MS/MS 图

Fig. 5 TOF-MS/MS spectrum of M1

M2($C_{22}H_{26}O_8$), 保留时间为 17.96 min, 正离子准分子离子峰为 m/z 419.169 9 $[M+H]^+$, 与 M1 相比减少 14 Da, 推测为 M1 脱甲基后的代谢产物; 在 TOF-MS/MS 中, 母离子失去 1 分子 H_2O 形成 m/z 401.158 5, 而后若失去 CH_3OH 则形成碎片离子 m/z 369.132 5, 若联苯环断裂失去 C_5H_{10} 形成碎片 m/z 331.117 2, 再失去 1 分子 CH_3 形成 m/z 316.094 1; 若联苯环先断裂, 母离子失去 $C_6H_{12}O_2$ 形成 m/z 303.085 6, 随后脱水形成 m/z 285.075 1, 失去 1 分子亚甲基形成 m/z 271.059 5, 再失去 1 分子 CO 形成离子碎片 m/z 243.064 2。根据文献资料[8], 3-甲基最易脱去, 因此推测 M2 为 3-脱甲基-6-脱苯甲酰基-五味子酯甲, 其质谱图见图 6。

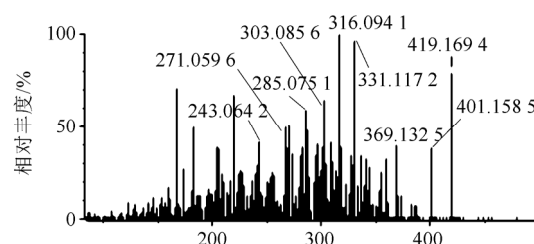


图 6 M2 TOF-MS/MS 图

Fig. 6 TOF-MS/MS spectrum of M2

M3 和 M4($C_{23}H_{26}O_7$)保留时间分别为 29.6 min 和 29.8 min, 正离子给出准分子离子峰 m/z 415.174 7 和 415.174 9 $[M+H]^+$, 与 M1 相比减少 18 Da, 推测为 M1 的脱水产物; 在 TOF-MS/MS 中, 二者具有相同的碎片离子, 母离子碎裂分别

失去1分子 H_2O 和 OCH_3 产生碎片 m/z 397和385,继续脱去1分子 CH_2 产生碎片 m/z 371,再分别失去1分子 HCO 或 OCH_3 则产生碎片 m/z 342和340;联苯环断裂,若碎片 m/z 382失去 C_4H_6 可产生碎片 m/z 340,提示C7和C17间可能存在双键;若碎片 m/z 397失去 $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$ 也可产生碎片 m/z 340,提示C7和C8间可能存在双键。 $\log P$ 是描述化合物在水相和油相中的分配系数,在具有同分异构体化合物的区分中具有重要的作用,通常 $\log P$ 值越大,在反相色谱柱上的保留时间越长,说明化合物的疏水性越强。根据ChemDraw Ultra 8.0软件给出的 $\log P$ 值,推测M3为7,8-脱水-6-脱苯甲酰基-五味子酯甲($\log P=3.37$),M4为7,17-脱水-6-脱苯甲酰基-五味子酯甲($\log P=3.58$)。其质谱图见图7。

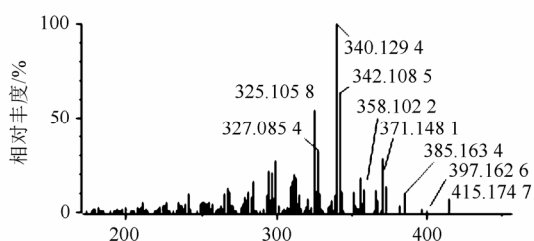


图7 M3和M4 TOF-MS/MS图

Fig. 7 TOF-MS/MS spectrum of M3 and M4

M5($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_8$),保留时间为25.4 min,正离子给出准分子离子峰为 m/z 447.2004 $[\text{M}+\text{H}]^+$,与M1相比多14 Da,推测可能为M1的甲基化产物;在TOF-MS/MS中,母离子失去1分子 H_2O 形成碎片为 m/z 429.1898,五元环断裂失去CO形成离子碎片为 m/z 401.1938,再继续失去一个或多个 CH_3 , OCH_3 分别产生碎片离子 m/z 386.1707,370.1765,355.1531,339.1579和324.1339;当联苯环断裂,母离子失去 $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$ 形成 m/z 331.1168,根据文献报道,推测M5为7-甲基基-6-脱苯甲酰基-五味子酯甲,其质谱图见图8。

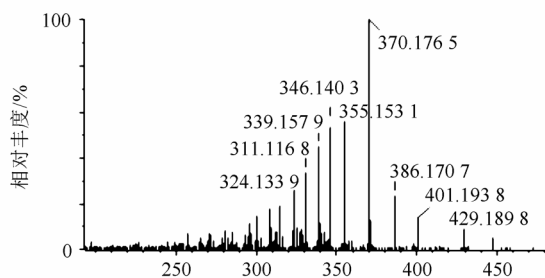


图8 M5 TOF-MS/MS图

Fig. 8 TOF-MS/MS spectrum of M5

4 结论

大鼠灌胃给予五味子酯甲后,在大鼠体内共鉴定五味子酯甲的代谢产物5个,均为I相代谢产物,其代谢途径主要是在脱去苯甲酰基发生氧化反应和还原反应,见图9。

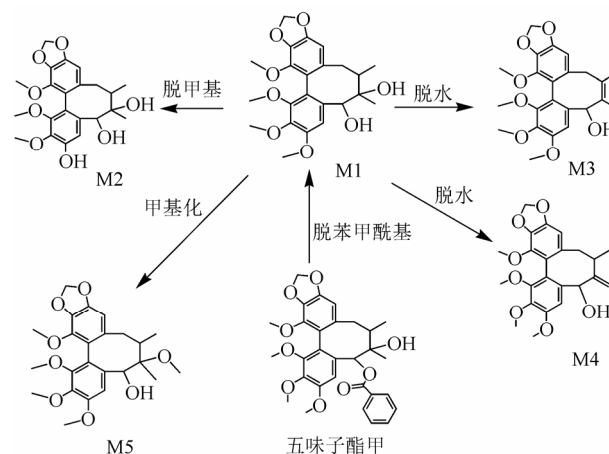


图9 五味子酯甲在大鼠尿液中的代谢过程

Fig. 9 Proposed major metabolic pathway of schisantherin A in rat

在实验过程中还发现了许多新的色谱峰,说明还有新的代谢产物产生,但由于碎片裂解信息缺乏,无法进行推测,还有待进一步研究。

REFERENCES

- [1] HU J Y, LU T L, MAO C Q, et al. Simultaneous determination of eight lignans in *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. from different habitats by HPLC [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2012, 34(2): 313-316.
- [2] HUANG X, SONG F R, LIU Z Q, et al. Studies on the lignans in extract of the fruits of *Schisandra chinensis* and *Schisandra sphenanthera* by High Performance Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Mass Spectrometry [J]. Acta Chim Sin(化学学报), 2008, 66(9): 1059-1066.
- [3] LIU H, ZHANG J, LI X, et al. Chemical analysis of twelve lignans in the fruit of *Schisandra sphenanthera* by HPLC-PAD-MS [J]. Phytomedicine, 2012, 19(13): 1234-1241.
- [4] WEI H, SUN L, TAI Z, GAO S, et al. A simple and sensitive HPLC method for the simultaneous determination of eight bioactive components and fingerprint analysis of *Schisandra sphenanthera* [J]. Anal Chim Acta, 2010, 662(1): 97-104.
- [5] SHEN D P, YANG L, TAO Y Y, et al. Identification of the lignans components after oral administration of Fuzheng Huayu decoction in rat serum by HPLC-MSⁿ [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2011, 36(7): 854-858.
- [6] WANG B L, HU J P, TAN W, et al. Simultaneous quantification of four active schisandra lignans from a traditional Chinese medicine *Schisandra chinensis*(Wuweizi) in rat plasma using liquid chromatography/mass spectrometry [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2008, 865(1/2): 114-120.
- [7] XIE C, ZHONG D F, CHEN X Y. Metabolites of injected

- chlorogenic acid in rats [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2011, 46(1): 88-95.
- [8] LIU M, ZHAO S, WANG Z, et al. Identification of metabolites of deoxyschizandrin in rats by UPLC-Q-TOF-MS/MS based on multiple mass defect filter data acquisition and multiple data

processing techniques [J]. J Chromatography B, 2014(949/950): 115-126.

- [9] 刘淑莹, 宋凤瑞, 刘志强. 中药质谱分析[M]. 第一版. 北京: 科学出版社, 2012: 190-192.

收稿日期: 2014-07-01

别嘌醇引发严重皮肤不良反应标志基因 HLA-B*5801 的检测方法研究

曾大勇, 王长连*, 黄品芳, 刘亦伟, 陈丹丹(福建医科大学附属第一医院, 福州 350005)

摘要: 目的 建立准确、快速、经济的别嘌醇引发严重皮肤不良反应标志基因 HLA-B*5801 检测方法。方法 收集 2012 年 1 月—2014 年 12 月福建汉族人群中服用单一别嘌醇致严重皮肤不良反应患者血清样本 14 例, 并随机抽取同期服用别嘌醇 14 d 未出现皮肤不良反应的患者 30 例。入组患者 DNA 分别用聚合酶链-顺序特异性引物反应法(PCR-SSP)、聚合酶链-限制性长度多态性法(PCR-RFLP)和聚合酶链-直接测序法(PCR-SBT)检测 HLA-B*5801 基因。对检测结果的准确性, 方法的操作性及经济性等进行比较分析。结果 3 种方法取得一致的检测结果, 别嘌醇重症药疹患者 100%(14/14)携带 HLA-B*5801 基因, 而别嘌醇耐受患者 23.33%(7/30)携带该基因(OR=90.87, 敏感度=100%, 专属性=76.67%)。结论 PCR-SSP 法和 PCR-RFLP 法均能筛检 HLA-B*5801, 都属于快速、经济, 特异性高、操作简便、实验条件稳定的检测方法, 非常适合于一般条件的临床推广使用, 具有一定应用价值。

关键词: 别嘌醇; 严重皮肤不良反应; HLA-B*5801; 聚合酶链-顺序特异性引物反应法; 聚合酶链-限制性长度多态性法

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)06-0700-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.06.014

Research on Detection Methods for HLA-B*5801: A Biomarker for Allopurinol Induced Serious Cutaneous Adverse Drug Reactions

ZENG Dayong, WANG Changlian*, HUANG Pinfang, LIU Yiwei, CHEN Dandan(*The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an accurate, rapid and inexpensive method for the detection of HLA-B*5801 which was a biomarker for allopurinol induced serious cutaneous adverse drug reactions(SCADRs). **METHODS** Collected 14 Chinese patients with allopurinol-SCADRs and 30 randomly inpatients taking allopurinol more than 14 d with not cutaneous adverse reactions from 2012 January to 2014 December in Fujian Han population. Extracted DNA, then detected HLA-B*5801 by PCR-sequence specific primers (PCR-SSP), PCR-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and polymerase chain reaction-sequence based typing(PCR-SBT). Analyzed the methods of accuracy of results, operation and economy, etc. **RESULTS** The three methods got the same result. It is found that the allopurinol-SCADRs patients 100%(14/14) had HLA-B*5801, whereas only 23.33% (7/30) in the allopurinol-tolerant patients(OR=90.87, sensitivity=100%, specificity=76.67%). **CONCLUSION** PCR-SSP and PCR-RFLP were rapid, inexpensive, high specificity, easy operation and stability assays which would be useful for pre-screening the subjects with HLA-B*5801, very suitable for clinical use in general and have great clinical value.

KEY WORDS: allopurinol; serious cutaneous adverse drug reactions; HLA-B*5801; PCR-SSP; PCR-RFLP

别嘌醇作为治疗痛风的首选药, 常用于治疗高尿酸血症相关疾病, 但时有报道治疗中出现皮肤不良反应, 甚至是严重皮肤药物不良反应(serious cutaneous adverse drug reactions, SCADRs), 包括药物超敏反应综合征(drug rash with eosinophilia and

systemic symptoms, DRESS)、史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson, SJS)、中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)及剥脱性皮炎(exfoliative dermatitis, ED)。SJS 和 TEN 是同一严重皮肤不良反应的不同阶段, 若不加以积极干预

基金项目: 福建省卫生厅青年科研课题(2011-1-18)

作者简介: 曾大勇, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: 0591-87981331
(0591)87981331 E-mail: wcl@medmail.com.cn

E-mail: dydyzeng@qq.com

*通信作者: 王长连, 男, 主任药师

Tel: