

## 不同类型重症药疹患者外周血淋巴细胞亚群分析及其临床意义

孙杰<sup>1</sup>,张锦英<sup>2</sup>,丁高中<sup>1</sup>,龚晴丽<sup>1</sup>,鲁严<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院皮肤科,<sup>2</sup>肿瘤科,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:检测不同类型重症药疹患者外周血淋巴细胞亚群并研究其临床意义。方法:采用免疫荧光标记流式细胞术检测21例重症药疹患者外周血淋巴细胞的表型。结果:药物超敏反应综合征(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS)患者治疗前CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>淋巴细胞较正常值显著增加,并且DIHS患者治疗前CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>淋巴细胞显著高于Stevens-Johnson综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)和中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)患者;在SJS和TEN患者中,随着外周血CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数目的增加,激素最大控制用量逐渐减少,随着外周血CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>淋巴细胞数目的增加,激素最大控制用量逐渐增加。结论:不同类型的重症药疹外周血淋巴细胞亚群不同,外周血不同类型淋巴细胞亚群对激素最大控制用量的影响不同。

**[关键词]** 淋巴细胞;重症药疹;流式细胞术;治疗

**[中图分类号]** R758.25

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2014)06-777-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20140616

## Analysis and clinical significance of lymphocyte subsets in the peripheral blood in patients with different types of severe drug eruption

Sun Jie<sup>1</sup>, Zhang Jinying<sup>2</sup>, Ding Gaozhong<sup>1</sup>, Gong Qingli<sup>1</sup>, Lu Yan<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Dermatology, <sup>2</sup>Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To detect lymphocyte subsets in the peripheral blood of patients with different types of severe drug eruption and study its clinical significance. **Methods:** Immunofluorescence flow cytometry was performed to analyze the phenotypes of peripheral blood cells in 21 patients with severe drug eruption. **Results:** CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> lymphocytes of the peripheral blood in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) patients was significantly increased in comparison with the normal value, and CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> lymphocytes of the peripheral blood cells in DIHS patients was significantly higher than that in Stevens-Johnson Syndrome (SJS) patients and toxic epidermal necrolysis (TEN) patients. With the increase in the number of CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> lymphocytes in the peripheral blood cells, the maximum dosage of corticosteroids progressively decreased in SJS and TEN patients. With the increase in the number of CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> lymphocytes of the peripheral blood cells, the maximum dosage of corticosteroids progressively increased in SJS and TEN patients. **Conclusion:** Different types of severe drug eruption have different lymphocyte subsets in the peripheral blood, which have different effects on the maximum dosage of corticosteroids.

**[Key words]** lymphocyte; severe drug eruption; flow cytometry; treatment

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(06): 777-781]

重症药疹主要包括 Stevens-Johnson 综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、大疱性表皮松解坏死型即药物引起的中毒性表皮坏死松解症(toxic

epidermal necrolysis, TEN)、药物超敏反应综合征(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS)等,主要是由免疫系统参与的药物不良反应,而淋巴细胞是免疫反应中的主要效应细胞。本研究采用流式细胞术对21例重症药疹患者进行外周血淋巴细胞亚群表达测定,以了解不同类型重症药疹患者免疫

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81171517)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: luyan6289@163.com

功能变化及免疫功能与激素治疗的关系,报告如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

2012年7月~2013年10月在南京医科大学第一附属医院皮肤科就诊的21例患者自愿参加该研究。其中DIHS 4例,SJS 7例,TEN 10例,男11例,女10例,平均年龄为(45.23 ± 17.36)岁,所有患者均有明确的用药史,在服药后(12.61 ± 9.29)d出现皮疹,均符合药疹的诊断和分型标准。

### 1.2 方法

取患者晨空腹EDTA-Na<sub>2</sub>抗凝血100 μl于流式检测管内;分别加入待标记的荧光素抗体10 μl,室温下避光放置20 min;将流式检测管置于Q-prep自动溶血仪内,加入A液600 μl,混匀震荡15 s,再加入B液265 μl,混匀震荡15 s,最后加入C液100 μl,混匀震荡15 s;室温下放置5~10 min待红细胞完全破碎溶血后,上机检测。CD4-FITC/CD8-PE/CD3-PC5标记三色荧光素抗体及其同型阴性对照、CD16<sup>+</sup>CD56-PE及其同型阴性对照、CD19-PC5及其同型阴性对照均购自美国Bechman-Coulter公司。所有样品均以美国Bechman-Coulter公司的流式细胞仪(Cytomics™ FC 500型)和软件(CXP Soft-

ware)进行荧光参数获取及分析。

### 1.3 统计学方法

所有实验数据的统计均使用SPSS软件进行分析,描述性统计采用均数和标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。以单样本 $t$ 检验比较不同类型药疹治疗前淋巴细胞亚型与正常人的差异,单因素方差分析比较不同类型药疹治疗前淋巴细胞亚型的差异,线性回归分析激素最大控制用量与淋巴细胞亚群之间的关系,Cox回归分析住院时间、皮损控制时间与淋巴细胞亚群之间的关系。 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 重症药疹患者治疗前各淋巴细胞表型比率与正常值的比较

SJS和TEN患者治疗前CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>淋巴细胞表型比率与正常值比较均无显著性差异( $P$ 均 $> 0.05$ ,表1),而DIHS患者治疗前CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>淋巴细胞表型比率较正常值显著性增加( $P = 0.034$ , $P = 0.015$ ,表1),而CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>淋巴细胞较正常值显著减少( $P = 0.012$ ,表1),CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>淋巴细胞则与正常值相比较无显著性差异( $P > 0.05$ ,表1)。

表1 重症药疹患者治疗前各淋巴细胞表型比率与正常值的比较

Table 1 The comparison between patients with severe drug eruption and the normal value in lymphocyte subsets before treatment

T细胞亚群	正常值(%)	药疹类型	治疗前(%)	$P$ 值 <sup>a</sup>	$P$ 值 <sup>b</sup>
CD3 <sup>+</sup>	69.5	SJS( $n=7$ )	60.34 ± 17.51	0.216	0.066
		TEN( $n=10$ )	66.90 ± 12.61	0.531	
		DIHS( $n=4$ )	81.98 ± 6.70	0.034	
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	35.0	SJS( $n=7$ )	32.40 ± 9.34	0.489	0.013
		TEN( $n=10$ )	37.63 ± 12.98	0.538	
		DIHS( $n=4$ )	55.2 ± 8.08	0.015	
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	25.5	SJS( $n=7$ )	24.43 ± 8.38	0.863	0.773
		TEN( $n=10$ )	22.08 ± 10.49	0.401	
		DIHS( $n=4$ )	25.45 ± 2.25	0.716	
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	15.0	SJS( $n=4$ )	16.53 ± 12.76	0.827	0.270
		TEN( $n=7$ )	15.30 ± 10.32	0.942	
		DIHS( $n=4$ )	6.00 ± 3.27	0.012	
CD19 <sup>+</sup>	11.5	SJS( $n=4$ )	15.08 ± 6.10	0.326	0.099
		TEN( $n=7$ )	19.84 ± 9.50	0.059	
		DIHS( $n=4$ )	7.85 ± 6.50	0.343	

a:与正常值比较;b:不同药疹类型之间比较。

### 2.2 不同类型重症药疹患者之间各淋巴细胞表型比率的比较

SJS、TEN和DIHS患者治疗前CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>

CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>淋巴细胞无显著性差异( $P > 0.05$ ),而CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>淋巴细胞有显著性差异( $P = 0.013$ ,表1),利用 $q$ 检验结果显示DIHS患者

治疗前外周血 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>淋巴细胞显著高于 SJS 和 TEN 患者,而 SJS 和 TEN 患者治疗前外周血 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>淋巴细胞则无显著性差异。

### 2.3 SJS 和 TEN 患者激素最大控制用量和 CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>淋巴细胞的关系

将激素最大控制用量作为应变量,年龄、性别、SCORTEN 评分、CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>作为协变量纳入线性回归模型,在均衡年龄、性别、SCORTEN 评分的前提下,随着外周血 CD3<sup>+</sup>淋巴细胞数目的增加,激素最大控制用量逐渐增加 ( $\beta = 1.140, P = 0.004$ ),而随着外周血 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数目的增加,激素最大控制用量逐渐减少 ( $\beta_{CD4} = -1.080, P_{CD4} < 0.001; \beta_{CD8} = -0.920, P_{CD8} = 0.002$ ,表 2,图 1A、B)。

表 2 SJS 和 TEN 患者激素最大控制用量和 CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>淋巴细胞的关系

Table 2 The correlation of the maximum dosage of corticosteroids and CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> lymphocytes in SJS and TEN patients (%)

变量名	非标准化回归系数		标准化回归系数 $\beta$	P 值
	B	SE		
Constant	20.49	59.630		0.740
年龄	0.760	1.000	0.170	0.460
性别	64.97	36.910	0.400	0.110
SCORTEN 评分	4.680	20.890	0.060	0.830
CD3 <sup>+</sup>	6.490	1.760	1.140	0.004
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	-7.760	1.490	-1.080	<0.001
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	-8.110	1.960	-0.920	0.002

### 2.4 SJS 和 TEN 患者激素最大控制用量和 CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>淋巴细胞的关系

将激素最大控制用量作为应变量,年龄、性别、SCORTEN 评分、CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>作为协变量纳入线性回归模型,在均衡年龄、性别、SCORTEN 评分的前提下,随着外周血 CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>淋巴细胞的增加,激素最大控制用量逐渐增加 ( $\beta = 0.770, P = 0.030$ ,表 3,图 1C)。

表 3 SJS 和 TEN 患者激素最大控制用量和 CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>淋巴细胞的关系

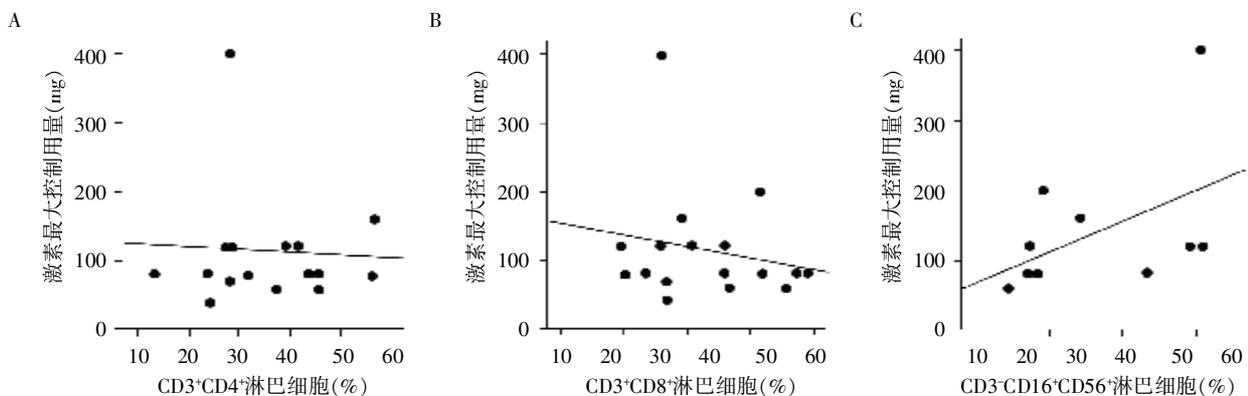
Table 3 The correlation of the maximum dosage of corticosteroids and CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> lymphocytes in SJS and TEN patients (%)

变量名	非标准化回归系数		标准化回归系数 $\beta$	P 值
	B	SE		
Constant	-199.760	102.270	-	0.100
年龄	-2.560	1.660	-0.560	0.180
性别	133.100	53.400	0.640	0.050
SCORTEN 评分	83.040	32.750	0.780	0.040
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	6.980	2.510	0.770	0.030

### 2.5 SJS 和 TEN 患者激素最大控制用量和 CD19<sup>+</sup>淋巴细胞的关系

将激素最大控制用量作为应变量,年龄、性别、SCORTEN 评分、CD19<sup>+</sup>作为协变量纳入线性回归模型,在均衡年龄 ( $P = 0.830$ )、性别 ( $P = 0.520$ )、SCORTEN 评分 ( $P = 0.360$ )的前提下,外周血 CD19<sup>+</sup>淋巴细胞和激素最大控制用量无相关性 ( $\beta = 0.023, P = 0.970$ )。

### 2.6 SJS 和 TEN 患者皮损控制时间和淋巴细胞亚



A:激素最大控制用量与CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞的关系(n=17);B:激素最大控制用量与CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>细胞的关系(n=17);C:激素最大控制用量与CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>细胞的关系(n=11)。

图 1 SJS 和 TEN 患者激素最大控制用量和外周血 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>淋巴细胞的关系

Figure 1 The correlation of the maximum dosage of corticosteroids and CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, and CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> lymphocytes in peripheral blood of SJS and TEN patients

群表型的关系

将皮损控制时间作为应变量,年龄、性别、SCORTEN 评分、CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>纳入 Cox 回归中,结果显示在均衡年龄( $P = 0.120$ )、性别( $P = 0.850$ )、SCORTEN 评分( $P = 0.320$ )的前提下,皮损控制时间与 CD3<sup>+</sup>( $P = 0.230$ )、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>( $P = 0.260$ )、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>( $P = 0.190$ )、CD19<sup>+</sup>( $P = 0.570$ )、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>( $P = 0.230$ )均无相关性。

2.7 SJS 和 TEN 患者住院时间和淋巴细胞亚群表型的关系

将住院时间作为应变量,年龄、性别、SCORTEN 评分、CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>纳入 Cox 回归中,结果显示在均衡年龄( $P = 0.150$ )、性别( $P = 0.070$ )、SCORTEN 评分( $P = 0.710$ )的前提下,住院时间与 CD3<sup>+</sup>( $P = 0.510$ )、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>( $P = 0.380$ )、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>( $P = 0.350$ )、CD19<sup>+</sup>( $P = 0.100$ )、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>( $P = 0.350$ )均无相关性。

3 讨论

药疹是药物通过各种途径,如口服、注射、吸入、外用等进入人体后,在皮肤黏膜上引起的炎症反应,重症药疹是病情发展快、皮损广泛并伴有全身中毒症状及内脏受累的药疹,主要包括 SJS、大疱性表皮松解坏死型即药物引起的 TEN、DIHS 等<sup>[1]</sup>。SJS 和 TEN 为一组累及皮肤和黏膜的严重疾病,目前认为 SJS 和 TEN 为同一疾病谱的不同形式,主要根据皮损面积进行区别,其中皮损面积 < 10% 的为 SJS,而 > 30% 的为 TEN<sup>[2]</sup>。DIHS 是一种严重的药物不良反应,通常发生在药物治疗开始后 2~6 周,临床特点为皮疹、发热、血液学异常(嗜酸粒细胞增多或者出现非典型淋巴细胞)和内脏受累(尤以肝脏受累最为常见),即使停止药物服用后症状也可能持续存在甚至加重<sup>[3-4]</sup>。

药疹的发病机制除了特异性抗体和致敏 T 细胞引起的特异性免疫外,还有炎症介质释放引起的非特异性免疫,其中重症药疹主要由 T 细胞介导的非速发反应。T 细胞介导的非速发反应主要由半抗原引起的药物过敏、半抗原前体物质引起的药物过敏、药物与免疫受体的药理学作用及免疫耐受机制来介导,尽管重症药疹的发病机制均为 T 细胞介导的非速发反应,但不同类型的重症药疹参与反应的效应 T 细胞不同<sup>[5-6]</sup>。Hanafusa 等<sup>[7]</sup>研究发现在 DIHS 患者的外周血发现有 CD4<sup>+</sup> T 细胞增殖,并且 Takahashi 等<sup>[8]</sup>

发现 DIHS 患者疾病活动期时,血液和皮肤中 Treg (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>)数量以及活动度均有所增加,而 TEN 患者的 Treg 缺陷则可一直持续到病愈。本研究显示,DIHS 患者外周血 CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞较正常值显著增多,而 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>淋巴细胞较正常值无显著差异,并且 DIHS 患者外周血 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>淋巴细胞也较 SJS 和 TEN 患者显著增多,而 SJS 和 TEN 患者外周血 CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>淋巴细胞与正常值相比较无显著差异,并且 SJS 和 TEN 患者之间外周血 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>淋巴细胞也无显著差异,推测 DIHS 患者外周血 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>淋巴细胞数目增加可能是由于 Treg 数量增加而引起的。

重症药疹的治疗除了停用一切可疑或确定的致敏药物以及支持治疗外,主要为早期、足量、足疗程使用糖皮质激素以及静脉注射人免疫球蛋白,系统使用糖皮质激素治疗 SJS 和 TEN 主要基于 SJS 和 TEN 为 T 细胞介导的疾病<sup>[9-11]</sup>,Wittmann 等<sup>[12]</sup>研究发现在 SJS/TEN 皮损中存在 CD4<sup>+</sup>T 细胞浸润并且能够表达穿孔素和颗粒酶 B,提示有潜在的细胞毒性,而 Nassif 等<sup>[9]</sup>发现 TEN 患者水疱内有大量 CD8<sup>+</sup>的细胞毒性 T 淋巴细胞浸润,这些细胞毒性 T 淋巴细胞通过产生穿孔素/颗粒酶 B、粒溶素等导致 SJS/TEN 患者出现广泛的组织损伤,并可通过产生各种细胞因子、趋化因子受体等可以引起全身炎症反应,还可增强角质形成细胞对细胞毒蛋白的敏感性。而目前对于外周血 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞与 SJS 和 TEN 疾病严重程度的关系少有研究,本研究显示, SJS 和 TEN 患者激素最大控制用量随着外周血 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数目的减少而增加,此结果可能和浸润到皮损处的 T 淋巴细胞增多有关,而外周血中此两种表型的 T 淋巴细胞减少,从而引起更为广泛的组织损伤,导致激素最大控制用量的增加,以上关于重症药疹与外周血 T 细胞亚群分型的关系,国内外未见类似报告。

近年来有较多研究显示自然杀伤(natural killer,NK)细胞在介导重症药疹发病中起到重要作用。NK 细胞即 CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>淋巴细胞<sup>[13]</sup>,分为 CD56<sup>dim</sup>(在外周血中占 95%)和 CD56<sup>bright</sup>(在外周血中占 5%),有学者发现致敏药物可以诱导 CD56<sup>dim</sup> NK 细胞产生穿孔素和颗粒酶 B<sup>[14-15]</sup>,本研究结果显示在 SJS 和 TEN 患者中,随着外周血 CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>淋巴细胞数目的增加,激素最大控制用量逐渐增加,外周血 NK 细胞数目增多,穿孔素和颗粒酶 B 显著增

加,从而引起更为广泛的组织损伤,导致激素最大控制用量的增加,此结果再次证实NK细胞在SJS和TEN患者中可能发挥免疫杀伤作用。

[参考文献]

- [1] 鲁严,骆丹,张美华. 危重皮肤病救治学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:221-232
- [2] Bastuji-Garin S,Rzany B,Stern RS,et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis,Stevens-Johnson syndrome,and erythema multiforme [J]. Arch Dermatol,1993,129(1):92-6
- [3] Kano Y,Ishida T,Hirahara K,et al. Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome [J]. Med Clin North Am,2010,94(4):743-759
- [4] 孙杰,鲁严. 药物超敏综合征的临床研究进展[J]. 国际皮肤性病杂志,2013,39(1):49-51
- [5] Pichler WJ,Naisbitt DJ,Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions[J]. J Allergy Clin Immunol,2011,127(3):S74-S81
- [6] Gómez E,Torres MJ,Mayorga C,et al. Immunologic evaluation of drug allergy[J]. Allergy Asthma Immunol Res,2012,4(5):251
- [7] Hanafusa T,Azukizawa H,Matsumura S,et al. The predominant drug-specific T-cell population may switch from cytotoxic T cells to regulatory T cells during the course of anticonvulsant-induced hypersensitivity [J]. J Dermatol Sci,2012,65(3):213-219
- [8] Takahashi R,Kano Y,Yamazaki Y,et al. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome [J]. J Immunol,2009,182(12):8071-8079
- [9] Nassif A,Bensussan A,Boumsell L,et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells [J]. J Allergy Clin Immunol,2004,114(5):1209-1215
- [10] Nassif A,Bensussan A,Dorothee G,et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis [J]. J Invest Dermatol,2002,118(4):728-733
- [11] Paquet P,Pierard GE,Quatresooz P. Novel treatment for drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) [J]. Int Arch Allergy Immunol,2005,136(3):205-216
- [12] Wittmann M,Werfel T. Interaction of keratinocytes with infiltrating lymphocytes in allergic eczematous skin diseases [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol,2006,6(5):329-334
- [13] Barao I,Ascensao JL. Human natural killer cells [J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz),1998,46(4):213-229
- [14] Cooper MA,Fehniger TA,Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets [J]. Trends Immunol,2001,22(11):633-640
- [15] Chaves P,Torres MJ,Aranda A,et al. Natural killer-dendritic cell interaction in lymphocyte responses in hypersensitivity reactions to betalactams [J]. Allergy,2010,65(12):1600-1608

[收稿日期] 2014-01-27

本刊邮发代号 28-61

网址: <http://jnm.njmu.edu.cn>