

中西医结合治疗中毒性表皮坏死松解症 1 例

何小慧 张红军 袁红梅*

重庆市云阳县人民医院 重庆 404506

摘要: 作为程度较为严重的皮肤-黏膜反应种类之一, Stevens-Johnson 综合征 (SJS) / 中毒性表皮坏死松解症 (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) 的产生多源于药物作用, 临床特征包括水疱、泛发性表皮松解, 可能会同时累及机体的多个器官系统。就当前而言, SJS、TEN 属于一组疾病谱的代表, 其中属于轻型的是 SJS (表皮松解面积占体表面积的比重在 10% 以下), TEN 属于 D 重型 (表皮松解面积占体表面积的比重在 30% 以上), 具有较高水平的临床死亡率, 应尽早开展系统治疗。笔者近日收治一例考虑为头孢菌素类抗菌药物诱发的 TEN 一例, 通过中西医结合治疗好转出院。本文旨在通过临床治疗过程的分享, 提高医生尤其基层医生对中毒性表皮坏死松解症疾病的诊断鉴别能力, 减少该病在基层的误诊误治。

关键词: 中毒性表皮坏死松解症; 中西医结合; 药物不良反应

1 临床资料

患者: 刘 xx, 中年女性, 46 岁

主诉: 面部、躯干、双手红斑、水疱 2 天。

现病史 患者 2 天前出现咽部瘙痒, 面部、躯干、双手红斑水疱院输注头孢菌素类抗菌药物后 (具体药物不详) 出现面部、躯干、双手红斑水疱, 伴呼吸困难、咽痒、咽痛、张口困难, 伴发热、畏寒, 未测体温, 无头痛、恶心、呕吐, 无咳嗽、咳痰, 无腹痛、腹胀、腹泻, 无脱发、光过敏, 当地医院予以“地塞米松注射液”静推 (具体剂量不详) 抗过敏治疗后症状无好转, 遂来我院。门诊以“药物性皮炎?”收入我科。患者自本次发病以来, 精神较差, 不思饮食, 入睡困难, 大小便无异常, 体力可, 体重无明显下降。尚

既往史 患者平素健康状况良好; 10 余天前因“右侧胸背部红斑水疱伴疼痛”于院外住院治疗, 院外考虑带状疱疹, 予以阿昔洛韦抗病毒, 头孢类抗菌药物抗感染 (具体药物不详细)、曲马多镇痛、腺苷钴胺营养神经等治疗, 否认“高血压”病史。否认“糖尿病”病史。否认“冠心病”病史。否认“慢性支气管炎”病史。否认“胆结石”病史。否认“胆囊炎”病史。否认传染病史。预防接种史按规定。否认手术外伤史。否认输血史。

过敏史 患者诉既往无药物、食物、花粉及其他过敏史。

个人史 出生于重庆云阳, 生长于重庆云阳。农民。否认吸烟史; 否认饮酒史。否认药物嗜好。否认疫水疫区接触

史。无工业毒物、粉尘、放射性物质接触史。无冶游史。

婚育史 已婚, 结婚年龄: 18 岁, 配偶: 健康状况一般, 已育 1 子 1 女, 体健。

入院查体: 体温: 38.6℃ 脉搏: 120 次/分呼吸: 20 次/分血压: 123/86mmHg 患者体型肥胖, 口腔内糜烂, 面部肿胀, 可见弥漫性红斑, 境界不清, 红斑上可见米粒大小丘疱疹, 口唇、躯干、四肢片状红斑, 红斑上散在大量黄豆大小疱疹, 双手掌及足掌可见靶形样丘疱疹尼氏症 (+)

辅助检查:

2024-01-11 血常规: * 白细胞 $11.58 \times 10^9/L \uparrow$, 淋巴细胞比率 8.8% ↓, 中性粒细胞比率 85.9% ↑, * 血红蛋白 136g/L, * 红细胞 $5.060 \times 10^{12}/L$, * 血小板 $175 \times 10^9/L$, C-反应蛋白 67.23mg/L ↑。2024-01-11 肝功: * 白蛋白 38.9g/L ↓, 球蛋白 30.00g/L, * 谷丙转氨酶 25.24U/L, * 谷草转氨酶 23.46U/L, 乳酸脱氢酶 300.81u/l ↑, a-羟丁酸脱氢酶 202U/L ↑, * 肌酸激酶 75.32U/L, 肌酸酶同工酶 81.08U/L ↑。免疫检验报告: 降钙素原 0.100ng/ml ↑。

免疫检验报告: 甲型流感病毒 RNA 阴性, 乙型流感病毒 RNA 阴性, 呼吸道合胞病毒 RNA 阴性, 腺病毒 DNA 阴性, 副流感病毒 1 型 RNA 阴性, 副流感病毒 3 型 RNA 阴性。

血脂轻度升高, 凝血功能、感染四项、血糖、电解质未见明显异常。

入院诊断: (1) 药物性皮炎: 重症多形红斑 / 中毒性

表皮坏死松解症？

(2) 带状疱疹不伴有并发症

治疗经过：

入院后加甲泼尼龙注射液 40mg 抗炎抗过敏，西咪替丁护胃并抗组胺、葡萄糖酸钙、西替利嗪及氯雷他定片抗过敏治疗，患者口腔有糜烂、脓疱，考虑感染，予以阿莫西林克拉维酸钾抗感染，中药清热除湿、凉血活血，治疗 2 天后，即 1 月 13 日患者仍然发热，口腔内疼痛略好转，皮肤针刺处均有大疱。

科室进一步分析考虑发热原因：感染？重型多形红斑？结缔组织病？

查：抗核抗体谱检测阴性。我科主任查房，结合病症分析考虑诊断中毒性表皮坏死松解症。

2024.1.13 予以注射用人免疫球蛋白 10 克 / 天，5 克 / 天间断静滴调解免疫与抗炎（1.14；1.18 未输，由于患者经济原因，选择 10 克 / 5 克隔日静滴），累积 20 克。甲泼尼龙调整为 80 毫克 / 天，静滴。

患者 1 月 14 日起未再出现发热。但手足大疱仍反复有新发，面部皮疹较前颜色变暗

针对目前手足疱疹仍有新发，接下来的治疗存在疑惑：

(1) 激素如何减量？是否该减量

(2) 是否加用免疫抑制剂？（环孢素 10 天内有病毒感染为禁忌症，是否可以选用？）

(3) 抗菌药物是否需要继续使用？

(4) 该患者皮疹考虑是药物引起还是与带状疱疹病毒有关？

经查阅文献，遵照指南，大剂量糖皮质激素应用 7 天，必要时应用生物制剂 TNF- α 抑制剂，但患者因为经济原因，拒绝使用，继续应用甲泼尼龙 80 毫克共 7 天，2024.1.18 减量至 60 毫克 * 2 天时加环孢素胶囊 50mgbidpo, 2024.1.20 甲泼尼龙 40mg/d*3 天 + 环孢素胶囊 50mgbid, po, 治疗好转出院。患者入院至出院一直口服中药（清热除湿汤合凉血活血汤加减）治疗，总计 8 剂。

2 讨论

(1) 重症多形红斑 / 中毒性表皮坏死松解症属于皮肤黏膜炎症性疾病种类之一，具有罕见、急性、程度严重等的特征，其发病多源于药物的诱导作用，无论是处于哪一个年龄阶段的人群，都有可能出现此病，病情严重时将会致命。

该疾病具有大范围红斑、水疱、表皮剥脱、黏膜糜烂的临床表现，患者通常会同时出现发热、肝脏等器官功能受损的情况，且全身呈现严重的中毒症状，具有非常高的死亡率^[1]。该病成因主要有药物作用、感染、患者自身免疫、基因遗传等^[2]。常见可诱发 SJS/TEN 的外源性药物包括抗惊厥药、抗抑郁药、磺胺类药、非甾体抗炎药、抗痛风药物、中成药、抗感染药物，免疫检查点抑制剂（包括 CTLA-4、PD-1、PD-L1 单克隆抗体）亦可导致包括 SJS/TEN 在内的皮肤免疫相关不良反应；病原体主要包括支原体及单纯疱疹病毒、新冠病毒感染等。机体的基因遗传因素则受到人类白细胞抗原（HLA）多态性的影响。就当前相关领域的研究成果来看，该病的发作与 TNF- α 介导的角质形成细胞凋亡有着密切的关系。大范围的表皮角质形成细胞凋亡、坏死等均属于 SJS/TEN 皮损组织的病理表现，这个过程所受的介导作用老源于药物特异性的细胞毒性 T 细胞^[3]。2000 年，Bastuji—Garin 等^[4]首次提出 SCORTEN 评分体系并对其进行验证，以 7 项有关 SJS/TEN 死亡率的指标因素，对患者患病后的死亡率展开评估，具体有：① 40 岁以上；② 同时患有其他类型的恶性肿瘤疾病；③ 心率在 120 次以上；④ 入院时的表皮松解面积在体表面积 10% 以上；⑤ 血清尿素氮水平在 10mmol/L 以上；⑥ 血清葡萄糖水平在 14mmol/L 以上；⑦ 血清碳酸氢盐水平在 20mmol/L 以上；各项指标得分均为 1 分，总分与死亡风险成正比，SCORTEN 评分为 0 分的，对应 1% 的死亡率；1 分对应 4% 的死亡率；2 分对应 12% 的死亡率；3 分对应 32% 的死亡率；4 分对应 62% 的死亡率；5 分对应 85% 的死亡率；6 分对应 95% 的死亡率；7 分对应 99% 的死亡率。此例患者入院时临床主要表现为面部及四肢大量红斑，丘疹、水泡，表皮松解，符合中毒性表皮坏死松解症特殊临床表现，根据 SCORTEN 评分标准，患者得分 3 分（年龄大于 40 岁，表皮松解面积大于 >10% 体表面积，血清葡萄糖水平 >14mmol/L）。该患者死亡率达 12%，经过中药清热除湿与凉血活血汤联合加减并应用丙种球蛋白和糖皮质激素治疗，住院 10 天获得临床缓解。

在我国，针对药物不良反应监测的关联性分为肯定关联、很可能关联、可能关联、可能无关联、待评价及无法评价 6 级。该患者于院外输注头孢菌素类药物后出现面部、躯干、双手红斑水疱，后逐步进展为中毒性表皮坏死松解症，用药与不良反应的发生存在合理的时间关系；患者停药后给

予抗过敏等对症治疗，患者不良反应症状有所缓解；未再次输注头孢菌素类药物；通过查阅药品说明书，头孢菌素类药物不良反应中有中毒性表皮坏死松解（莱尔综合征），该患者考虑院外的头孢菌素类药物所致，具体药物不能明确，上海静安区中心医院药剂科张晓丹^[5]报道头孢哌酮钠/舒巴坦钠致重型多形红斑性药疹1例。综上，按照药物不良反应关联性评价，患者使用头孢菌素类药物与发生中毒性表皮坏死松解症的关系为可能。

(2) 药物不良反应防治措施及治疗中华医学会发布的中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识中提出了一项重要的药品异常反应预警，希望能够更有效地帮助患者对SJS/TEN形成正确认知并进行正确应对^[6]：以基因筛查（如别嘌醇前筛查HLA-B5801）实现临床用药预警，对关联药物的使用剂量进行减少，尽可能降低重症药疹（如TEN）的发作。当前尚无该病的针对性西医标准治疗方案，同时缺少准确有效的高级循证医学证据。考虑到SJS/TEN所具有的免疫学机制，临床主要采用的系统性治疗方案，药物及其应用为糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白（IVIG）、环孢素、TNF- α 拮抗剂。华中科技大学皮肤科马梦兰^[7]等报道了TNF- α 拮抗剂联合系统治疗的时机对重症多形红斑型药疹/中毒性表皮坏死松解症疗效的影响，发现早期系统治疗联合TNF- α 拮抗剂有助于缩短皮损好转时间、迅速控制病情。中医药针对重型红斑/中毒性表皮坏死松解症文献资料较少，吴元胜^[8]等应用回顾性分析的研究方法，以2010年1月至2017年12月期间于广东省中医院皮肤科进行住院治疗的重症药疹住院患者作为研究对象，基于对其病历资料的整理与分析，总结了重症药疹发病的关键成因——“湿”、“热”，因而治疗该症的核心在于“祛湿”、“清热”，可以清热药、祛湿药、补虚药作为首选的药物种类；在出院的患者中，属于虚证者人数呈现小幅度的增长，该情况有可能会成为疾病后期的进展趋向；以此为依据，医生在开具药方时应当注意补虚药物剂量的适当增加；对于重症药疹的治疗，广州中医药大学附属广东省中医院皮肤科的主要方案有2类：一是“激素+抗组胺药+中药汤剂”，二是“激素+免疫球蛋白+抗组胺药+中药汤剂”。希望本案中西医结合治疗过程给临床医生带来一定帮助。

(3) 中药清热除湿汤和凉血活血汤是北京市中医医院的院内协定方，出自中医大家赵炳南老先生的经验处方，在

北京市中医医院皮肤科已经有50多年的历史，本人有幸在硕士研究生期间在北京市中医医院实习，体会到该方剂在治疗以湿热为病机的皮肤病疗效确切。清热除湿汤是由龙胆泻肝汤演变而来，主要药物为：黄芩、生石膏、龙胆草、茅根、大生地、青叶、车前草、滑石、青黛，其中：龙胆草、黄芩清肝胆湿热，茅根、生地、大青叶可入血分达清热凉血消斑之效，石膏入气分可清热除烦，六一散（滑石、甘草）、车前草清热祛湿利水，全方共奏清热利湿、凉血解毒的功效，常用来治疗急性湿疹、蛇串疮、过敏性皮炎等以“湿热蕴肤”为主要病机的皮肤病；凉血活血汤是由生槐花、赤芍、白茅根、紫草根、生地等七味药物组成，其中紫草、生槐花、生地、赤芍、白茅根清热凉血消斑，丹参、鸡血藤凉血活血，全方共奏清热凉血活血解毒之效，主要治疗红斑狼疮、银屑病等以“血热”为病机的皮肤病。该患者入院时周身红斑、丘疹、水疱，考虑为湿热与血热并重，所以选择这两处结合起到清热凉血、祛湿解毒的功效，患者服药后无恶心、呕吐、腹痛、腹泻等副作用。

(4) 诊断及预后的生物学标志物Hama等，早期识别。Hama等^[9]经研究认为血清半乳糖凝集素-7水平升高具有潜在的诊断价值，研究期间，培养SJS/TEN康复者的外周血单核细胞，且将这些细胞置于致敏药物中进行暴露，对上清液进行蛋白质组学分析，结果表明，SJS/TEN患者的半乳糖凝集素-7水平呈现明显的上升（ $P < 0.05$ ），并与其疾病的严重程度具有密切的联系，在急性期内，该指标水平明显增长；到了后期则逐渐走低。Koh等^[10]基于中心队列研究的开展与探讨，发现在院内患者的死亡率预测上，红细胞分布宽度/血红蛋白比值（redcell distribution width/hemoglobin, RDW/Hb）呈现明显的统计学意义；将该项指标纳入SCORTEN评分系统的范畴并开展复合评分，可见其呈现的辨别效果明显比单一的SCORTEN评分系统更优。由Bunker等^[11]总结的治疗经验可知，白蛋白水平在30g/L以下时，意味着SJS/TEN超敏反应正处于快速恶化的状态并将会爆发，白蛋白水平在20g/L以下时，表明需要及时对患者实施积极治疗。白蛋白下降速度与SJS/TEN严重程度之间属于相互影响的关系。

综上所述，重症多形红斑/中毒性表皮坏死松解症临床上是比较凶险的疾病，病史率高，需要早期及时给予大剂量的糖皮质激素治疗，必要时需要添加免疫抑制剂治疗，有

条件的建议有尽早使用丙种球蛋白冲击治疗,可能改变预后和降低死亡率。当然,中医药的早期干预也有改善预后防止转重的作用,临床医生一定要认真辨识重视检验指标,并且能与临床症状、病史相结合,早期识别重症多形红斑/SJS/TEN,及早系统治疗联合生物制剂、中药治疗,必要时需要血浆置换等质量,在治疗过程中,也需要关注预测死亡的相关指标,积极改善预后,以免给患者带来经济负担及身心损害。但对于该病,预防更为重要,用药前需详

细询问患者既往用药史、过敏史,用药期间若发生皮疹应立即停用可疑药物,并对症处理,全程保障患者临床用药安全。

参考文献:

[1] 张晗,景海霞,王润超,王恒.阿美替尼致中毒性表皮坏死松解症一例[J].中国麻风皮肤病杂志,2024,40(2):136-138.

[2] 高澜,劳力民.中毒性表皮坏死松解症病因及发病危险因素研究进展[J].中国麻风皮肤病杂志,2023,39(5):382-386.

[3] 中华医学会皮肤性病学分会药物不良反应研究中心.Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识[J].中华皮肤科杂志,2021,54(5):376-381.

[4] Bastuji-Garin S, Fouchard N, Berfocchi M, et al. Scortenn score: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis[J]. *In Vest Dermatol*, 2000, 115(2): 149-153.

[5] 张晓丹.赵永红等头孢哌酮钠/舒巴坦钠致重型多形红斑性药疹1例.中国药师[J].2020;23(4)706-707.

[6] 中华医学会皮肤性病学分会药物不良反应研究中心.Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症诊疗专家

共识[J].中华皮肤科杂志,2021,54(5):376-381.

[7] 冯梦兰等肿瘤坏死因子 α 拮抗剂联合系统治疗的时机对重症

多形红斑型药疹/中毒性表皮坏死松解症疗效的影响[J].医学导报 2023,43(5):673-679

[8] 莫张英.吴元胜等重症药疹中西医治疗的临床分析[J].广州中医药大学硕士学位论文 2018.

[9] Hama N, Nishimura K, Hasegawa A, et al. Galectin-7 as a potential biomarker of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: identification by targeted proteomics using causative drug-exposed peripheral blood cells[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(8): 2894-2897.

[10] Koh HK, Fook-Chong SMC, Lee HY. Improvement of mortality prognostication in patients with the epidermal necrolysis: the role of novel inflammatory markers and proposed revision of scortenn (re-scortenn)[J]. *JAMA Dermatol*, 2022, 158(2): 160-166. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.51192019.05.

[11] Bunker CB, Chapman AB. Scortenn in SJS/TEN: hypoalbuminaemia and oedema[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021, 35(6): 369.

作者简介:

何小慧, 硕士学历, 副主任医师, 重庆市云阳县人民医院中医风湿免疫科主任, 研究方向: 中西医结合治疗风湿免疫病;

张红军, 重庆市云阳县人民医院中医风湿免疫科, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗风湿免疫病

通讯作者: 袁红梅, 主管药师, 云阳县人民医院药剂科研究方向: 医院药事管理与药物不良反应。