

糖皮质激素联合人免疫球蛋白治疗 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮松解症

刘 洁¹, 曾跃平¹, 何春霞¹, 龙 琴², 晋红中¹, 孙秋宁¹

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 ¹ 皮肤科 ² 眼科, 北京 100730

通信作者: 孙秋宁 电话: 010-69151544, E-mail: sunqzhy@yahoo.com

【摘要】目的 探讨 Stevens-Johnson 综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 和中毒性表皮松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) 的临床特征及治疗方法, 以提高对 SJS/TEN 的认识。方法 回顾性分析北京协和医院 7 例 SJS/TEN 患者的临床表现、疾病严重程度、眼部受累程度、致敏药物、治疗方案及临床结局。结果 患者年龄 26~81 岁, 均伴有黏膜损害, 致敏药物以非甾体类抗炎药、抗惊厥药及别嘌醇为主, 7 例均使用大剂量糖皮质激素联合人免疫球蛋白治疗, 治愈 6 例, 死亡 1 例。结论 SJS/TEN 是一组累及全身皮肤黏膜严重威胁患者生命的疾病, 病死率高, 早期足量使用大剂量糖皮质激素联合人免疫球蛋白为主要的治疗手段, 伴有系统疾病的患者预后较差。眼部损伤与疾病严重程度具有不同步性, 需及早给予针对性治疗。

【关键词】 Stevens-Johnson 综合征; 中毒性表皮松解症; 糖皮质激素; 人免疫球蛋白

【中图分类号】 R758.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2012)04-0381-05

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2012.04.004

Corticosteroids plus Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of 7 Cases with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis

LIU Jie¹, ZENG Yue-ping¹, HE Chun-xia¹, LONG Qin²,
JIN Hong-zhong¹, SUN Qiu-ning¹

¹Department of Dermatology, ²Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital,
Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: SUN Qiu-ning Tel: 010-69151544, E-mail: sunqzhy@yahoo.com

【Abstract】 Objective To summarize the clinical features and treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). **Methods** Seven patients with SJS/TEN were included in the study. The clinical data including severity of illness, eye involvement, causative drugs, treatment, and prognosis were retrospectively analyzed. **Results** The age of these patients ranged 26 to 81 years. Mucous membranes were affected in all cases. The common agents triggering SJS/TEN in these patients were nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antiepileptic drugs, and allopurinol. All these seven patients were then treated with corticosteroids plus intravenous immunoglobulin (IVIG) for their SJS/TEN. The skin lesions were healed in 6 cases, and 1 death occurred. **Conclusions** SJS/TEN is a life-threatening exfoliating disease of the skin and mucous membranes, and the mortality can be high without proper treatment. The use of adequate dose of corticosteroids plus IVIG is a main treatment for SJS/TEN, although the prognosis can be poor in patients with systemic diseases. Since ocular involvement in the acute stage may not relate to the severity of SJS/TEN, early ophthalmic assessment and proper treatment is warranted.

【Key words】Stevens-Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; corticosteroids; intravenous immunoglobulin

Med J PUMCH, 2012, 3(4): 381-385

Stevens-Johnson 综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 和中毒性表皮松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) 是一组主要由药物引起的, 罕见的累及皮肤黏膜的急性严重疾病谱, SJS 和 TEN 也被认为是这一疾病谱的两个极端表现。SJS/TEN 的特点是发病率低, 每百万人年发病率不足 10 例, 临床表现为皮肤黏膜疼痛、红斑及广泛表皮剥脱, 组织病理表现为快速而广泛的角质形成细胞凋亡, 继而导致表皮与真皮分离^[1-2]。本病死亡率高, SJS 平均死亡率为 1% ~ 5%, TEN 为 25% ~ 35%, 老年人和极大面积表皮剥脱的 TEN 患者死亡率更高。近年来随着治疗方法的进展, SJS/TEN 的死亡率已大大下降。本研究回顾性分析本科近期收治的 7 例 SJS/TEN 患者的临床资料, 以提高临床医生对 SJS/TEN 临床特征及治疗方法的认识。

对象和方法

对象

回顾性分析 2012 年 3 月至 2012 年 5 月北京协和医院皮肤科病房收治的诊断明确的 7 例 SJS/TEN 患者的临床资料。SJS/TEN 诊断依据教科书及文献

标准^[3], SJS 和 TEN 的区别仅在于皮肤受累面积 (表 1)^[4]。

致敏药物判定

导致 SJS/TEN 可疑致敏药物的判定依据以下标准^[3]: (1) 既往有某一特定药物引起的重症药疹史; (2) 发病时间 (药物不良反应发生在使用可疑药物的 2 个月内); (3) 排除其他可能性; (4) 药物激发试验。如果有一种以上药物有致敏可能, 则全部认定为可疑致敏药物。

疾病严重程度评分

采用 SCORTEN 评分系统, 根据入院 24 h 内 7 个相同权重的临床指标^[5]评价预后 (表 2)。

眼部损伤及评分

眼部损伤的记录与评分 (severity of eye score, SES) 与皮损评分同时进行。眼部损伤根据结膜充血、结膜渗出、结膜假膜、角膜糜烂、眼睑累及和睑缘累及程度进行评分, 由眼科医生完成。

统计学处理

采用 SPSS 11.5 统计软件进行统计分析。本研究各测试指标的数据资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。双眼 SES 平均值和 SCORTEN 评分的相关性分析采用 Spearman 相关分析, 采用双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 1 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮松解症临床特征

临床特征	SJS	SJS-TEN 重叠	TEN
原发皮损	暗黑或暗红平坦非典型靶形	暗黑或暗红平坦非典型靶形	边界不清的红斑块 表皮分离: 自发或摩擦后暗红皮损 平坦非典型靶形
分布	孤立皮损 面部和躯干融合 (+)	孤立皮损 面部和躯干融合 (++)	孤立皮损 (少见) 面部和躯干融合 (+++)
黏膜受累	有	有	有
系统症状	常有	均有	均有
表皮分离	<10% 体表面积	10% ~ 30% 体表面积	>30% 体表面积

SJS: Stevens-Johnson 综合征; TEN: 中毒性表皮松解症

表 2 中毒性表皮松解症预后评分系统^[5]

预后因素	SCORTEN 评分	SCORTEN 评分	死亡率 (%)
年龄 >40 岁	1	0 ~ 1	3.2
心率 >120 次/min	1	2	12.1
癌或血液肿瘤	1	3	35.8
首日体表受累面积超过 10%	1	4	58.3
尿素氮 >10 mmol/L	1	≥5	90.0
碳酸氢盐水平 <20 mmol/L	1		
血糖 >14 mmol/L	1		

结 果

一般资料

7 例患者中 SJS 2 例, SJS-TEN 重叠 2 例, TEN 3 例; 男性 2 例, 女性 5 例; 年龄 26 ~ 81 岁, 平均 (46.9 ± 22.2) 岁。SCORTEN 评分 0 ~ 5 分, 平均 (1.85 ± 2.11) 分; 潜伏期 1 ~ 28 d, 平均 (9.86 ± 10.88) d; 发病至入院时间 1 ~ 10 d, 平均 (4.43 ± 2.88) d; 住院天数 7 ~ 29 d, 平均 (17.86 ± 7.95) d。服药原因: 癫痫 2 例, 上呼吸道感染 2 例, 骨关节病 1 例, 青光眼 1 例及痛风 1 例。

致敏药物

7 例患者均有用药史, 其中应用非甾体类抗炎药 4 例、抗惊厥药 2 例、别嘌醇 1 例 (表 3)。

临床表现

7 例患者皮肤损害多位于面、颈、躯干及上肢近端, 初起时为红斑, 中心色暗, 如靶样外观或紫癜样斑疹, 形状大小不一。皮损很快融合, 表皮坏死呈灰白色, 坏死的表皮与真皮分离, 形成松弛性大

疱, 轻压坏死表皮可使其向周围扩展 (Asboe-Hansen 征), 如湿烟纸样外观, 表皮易脱落, 露出大片潮湿出血的真皮, 呈“烫伤样” (图 1A ~ D)。7 例患者均伴有口腔和/或生殖器黏膜红斑糜烂。眼部损伤包括眼睑水肿红斑、睑缘受累; 结膜损伤包括结膜充血、渗出、假膜形成, 假性睑球粘连 (图 1E); 角膜损伤包括角膜上皮糜烂及缺损。5 例患者伴有发热, 体温 $38 \sim 39^{\circ}\text{C}$ 1 例, $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 4 例。

眼部损伤

眼部 SES 平均为 (7.50 ± 3.46) 分, 双眼 SES 平均值与 SCORTEN 评分无明显相关 ($r = 0.600$, $P = 0.116$)。

实验室检查及合并症

外周血白细胞计数升高 3 例, 降低 1 例; 中性粒细胞升高 6 例。肝功异常 3 例。皮肤感染 3 例, 肺部感染 2 例, 败血症 1 例, 急性肾损伤 1 例, 急性心肌梗死 1 例及过敏性紫癜 1 例。

治疗

所有患者均给予糖皮质激素联合人免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 治疗, 激素初始

表 3 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮松解症患者致敏药物

病例	药物分类	致敏药物
1	抗惊厥药	卡马西平
2		拉莫三嗪, 丙戊酸钠, 丙戊酸镁
3	非甾体类抗炎药	对乙酰氨基酚、美敏伪麻溶液
4		尼美舒利
5		氨基比林, 安替比林
6		具体药名不详
7	别嘌醇	别嘌醇

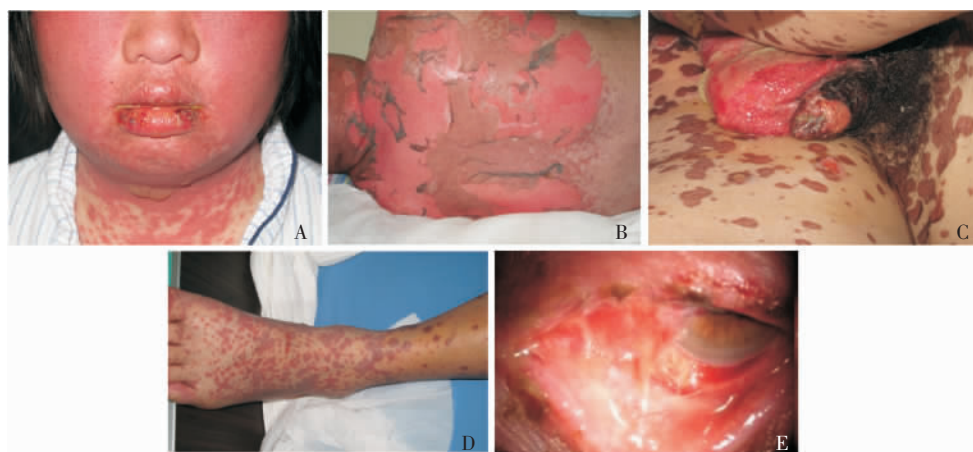


图 1 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮松解症急性期患者皮肤损伤和眼部损伤

A. 唇部糜烂、血痂, 面颈部红斑基础上可见松弛性大疱; B. 背部皮肤大片坏死松解, 表皮分离呈湿烟纸样外观, Asboe-Hansen 征阳性; C. 生殖器黏膜糜烂; D. 足背红斑中心色暗, 似靶样外观; E. 假性睑球粘连

剂量为 1.5 mg/kg 甲泼尼龙, 其中 1 例患者因病情控制欠佳, 用药 6 d 后加量为 2 mg/kg 甲泼尼龙; 同时给予 IVIG 0.4 g/kg 静脉输液 3~5 d。皮损控制时间为 5~18 d, 平均 (8.71 ± 4.72) d, 其中 5 例在 7 d 内病情控制, 激素逐渐减量; 1 例因使用与致敏药物结构类似的药物, 出现交叉过敏, 病情持续时间较长; 另 1 例因皮损面积大且合并系统感染, 病情恢复慢。合并感染患者根据细菌培养及药敏实验结果给予抗生素治疗, 并同时采用保护胃黏膜、保肝及调整水电解质平衡等治疗。6 例患者痊愈出院, 1 例患者药疹已控制, 但治疗期间因突发大面积急性心肌梗死死亡。

根据患者 SES 进行个体化治疗, 评分 0~5 分者采用泼尼松龙滴眼液 (百力特) 每日 4 次; 评分 6~10 分者采用泼尼松龙滴眼液每 2 小时 1 次, 环孢素 A 滴眼液每日 4 次; 评分 11~18 分者采用泼尼松龙滴眼液每 2 小时 1 次, 环孢素 A 滴眼液每日 4 次, 自体血清每日 4 次。所有患者给予抗生素眼液每日 4 次, 人工泪液 (0.5% 羧甲基纤维素钠) 每 2 小时 1 次, 及时清除结膜囊渗出和假膜, 分离睑球黏连, 眼部损伤好转后用药逐渐减量。

讨 论

SJS 和 TEN 有相似的组织病理学表现和发病机制, 所以大多数学者认为它们同属一个连续的疾病系谱, 只是因严重程度不同而有不完全一致的临床表现, 临床上主要根据表皮剥脱程度进行区分, 小于 10% 体表面积为 SJS, 10%~30% 之间为 SJS-TEN 重叠, 30% 以上为 TEN。本组病例包括 SJS、SJS-TEN 重叠及 TEN 患者, 部分病例发病初期表现为 SJS, 几天之内皮损迅速融合扩大, 进展为 SJS-TEN 重叠甚至典型的 TEN, 以上现象亦支持 SJS、SJS-TEN 重叠及 TEN 是同一种疾病谱在不同时期表现的观点。SJS/TEN 组织损伤由角质形成细胞凋亡引起, 在 TNF- α 、Fas/FasL 等细胞因子的参与下, 活化的 CD8⁺ T 细胞释放穿孔素、颗粒酶, 在单核巨噬细胞、抗体的共同作用下引起角质形成细胞广泛凋亡, 继而形成表皮与真皮分离。国外报道, 引发 SJS/TEN 最常见的致敏药物为抗生素、非甾体类抗炎药、抗惊厥药^[6]。本组病例依次为非甾体类抗炎药、抗惊厥药及别嘌醇, 与本科以往研究结果^[7]一致; 其中别嘌醇及部分抗惊厥药潜伏期长, 可接近 1 个月, 与文献报

道^[8]相似。

SJS/TEN 是严重危及生命的疾病, 及早诊断及治疗对改善预后至关重要。尽早停用致敏药物并给予支持治疗是首要也是最重要的治疗方法, 支持治疗包括清洁、保护黏膜及皮肤创面, 维持水、电解质平衡, 营养支持, 密切监测内脏器官损伤及感染情况^[9]。国外多数 TEN 患者都在“烧伤中心或重症监护室”, 按照烧伤原则进行治疗, 但国内尚未推广。

特异性治疗药物能阻断角质形成细胞的凋亡, 主要针对肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及 Fas/FasL 系统。很多特异性药物被用于 SJS/TEN 的治疗, 报道最多的是糖皮质激素及 IVIG。有证据表明, 在 TEN 早期给予激素冲击治疗能降低死亡率且不会延长愈合时间, 而疗效不好可能在于剂量不足^[9]。国内文献报道主张及早采用大剂量激素以控制病情, 促进皮损愈合, 缩短病程及降低病死率^[7-8]。IVIG 因具有独特的免疫调节作用而成为近年来治疗 SJS/TEN 的一线用药, IVIG 能抗 Fas 而阻断由 Fas/FasL 介导的角质形成细胞凋亡, 除此之外, 其还能阻断炎性细胞因子及中和毒素。多数观点认为 IVIG 总用量应 ≥ 2 g/kg^[10-11]。本组患者全部使用大剂量糖皮质激素联合 IVIG 治疗, 多数患者在 1 周内病情得到有效控制, 仅 2 例因多价过敏, 皮损面积大同时合并感染而病程较长, 显示这一治疗方案具有很好的疗效。

近年来, 一些新型生物制剂有效治疗 SJS/TEN 的报道陆续出现。有报道一次性给予 TNF- α 抑制剂英夫利西单抗 (infliximab) 5 mg/L 成功治疗 TEN, 未见明显的不良反应^[9]。由于中性粒细胞减少与 TEN 患者预后不佳有关^[12], 给予患者粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 可以加速表皮再生, 阻止进一步的组织损伤, 便于迅速恢复^[13]。文献报道, 每日给予 G-CSF 5 μ g/kg, 连用 3 d, 能够有效治疗 SJS-TEN 重叠病例^[14]。

本研究采用的 SCORTEN 评分系统 (SJS/TEN 严重程度评分) 是 2000 年 Bastuji-Garin 等^[5]提出的采用回归分析筛选出对病情有影响的临床指标, 最终得出前述 7 个相关指标, 在评估病情轻重、指导治疗和判断预后上显示了较好的可行性。虽然 SJS/TEN 常合并眼部损伤, 但对于眼部损伤的评估目前尚无公认的评分标准, 因此治疗上存在较大差别。本研究从结膜充血、结膜渗出、结膜假膜、角膜糜

烂、眼睑累及和睑缘累及 6 个方面对 SJS/TEN 患者急性期眼部损伤进行初步评分, 并发现 SES 与 SCORTEN 评分无明显相关性, 即急性期 SCORTEN 评分系统并不能完全体现眼部损伤程度, 与 López-García 等^[15] 研究结果相一致。提示对于 SJS/TEN 急性期患者, 应同时关注疾病严重程度和眼部损伤评分, 给予患者及时的、个体化的有效治疗, 最大程度地减少眼部并发症的发生。

参 考 文 献

- [1] Harr T, French LE. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. *Chem Immunol Allergy*, 2012, 97: 149-166.
- [2] Downey A, Jackson C, Harun N, et al. Toxic epidermal necrolysis: Review of pathogenesis and management [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66: 995-1003.
- [3] Li LF, Ma C. Epidemiological study of severe cutaneous adverse drug reactions in a city district of China [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2006, 31: 642-647.
- [4] Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. *Dermatology* [M]. 2nd ed. 朱学俊, 王宝玺, 孙建方, 等译. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 376-384.
- [5] Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis [J]. *J Invest Dermatol*, 2000, 115: 149-153.
- [6] French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding [J]. *Allergol Int*, 2006, 55: 9-16.
- [7] 陈金波, 王宝玺, 王宏伟, 等. Stevens-Johnson 综合征及中毒性表皮坏死松解症 61 例回顾性分析 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2008, 41: 542-545.
- [8] 王倩, 汪盛, 张谊芝, 等. Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症 77 例临床分析 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2009, 38: 6-8.
- [9] Paquet P, Piérard GE, Quatresooz P. Novel treatments for drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2005, 136: 205-216.
- [10] Shortt R, Gomez M, Mittman N, et al. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis [J]. *J Burn Care Rehabil*, 2004, 25: 246-255.
- [11] Stella M, Clemente A, Bollero D, et al. Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS): experience with high-dose intravenous immunoglobulins and topical conservative approach. A retrospective analysis [J]. *Burns*, 2007, 33: 452-459.
- [12] Kalyoncu M, Cimsit G, Cakir M, et al. Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin and granulocyte colony-stimulating factor [J]. *Indian Pediatr*, 2004, 41: 392-395.
- [13] de Sica-Chapman A, Williams G, Soni N, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in toxic epidermal necrolysis (TEN) and Chelsea & Westminster TEN management protocol [corrected] [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 162: 860-865.
- [14] Pallesen KA, Robinson S, Toft P, et al. Successful treatment of toxic epidermal necrolysis/Stevens-Johnson syndrome overlap with human granulocyte colony stimulating factor: a case report [J]. *Acta Derm Venereol*, 2012, 92: 212-213.
- [15] López-García JS, Rivas Jara L, García-Lozano CI, et al. Ocular features and histopathologic changes during follow-up of toxic epidermal necrolysis [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118: 265-271.

(收稿日期: 2012-08-07)