

• 病例报告 •

中毒性表皮坏死松解症 1 例报告

罗秀琴 王晓兰 钟春燕 高佳秀 陈学群 刘文体

Stevens-Johnson 综合征 (SJS) /中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) 绝大多数是由药物引起的严重皮肤黏膜反应, 表现为以水疱和泛发性表皮松解为特征, 可伴有多系统受累。目前认为, SJS 与 TEN 代表了一组疾病谱, 分为 SJS 轻型 (表皮松解面积 < 10% 体表面积)、TEN 重型 (表皮松解面积 > 30% 体表面积)、介于两者之间的重叠型 SJS-TEN (表皮松解面积达 10%~30% 体积)。TEN 较少见, 每年报告发病率为 (1~7) /100 万^[1]。本文回顾性分析 1 例 TEN 的具体用药方案和创面换药处理过程, 以期对中毒性表皮坏死松解症的治疗提供参考。

1 临床资料

患者男, 61 岁, 以“反复发热 4 d, 全身红疹 2 d, 咽痛 1 d”, 于 2023 年 12 月 18 日 04:55 入住福建省三明市宁化县总医院内科。患者于 4 d 前无明显诱因发热, 伴畏冷、寒战, 多次就诊当地诊所, 予退烧针治疗后, 体温可下降, 数小时后再次发热, 体温具体数字不详, 伴咳嗽、咳痰, 可咳出少量白色黏痰。2 d 前腹部、背部出现红色丘疹, 后蔓延至全身, 部分融合 (图 1), 无瘙痒、疼痛, 无水疱无表面化脓, 无结痂, 无脱屑; 1 d 前出现咽喉剧烈疼痛, 伴口腔多处血疱, 咽喉部、舌体覆有大量黄白色脓苔 (图 2), 呈腥臭味, 伴双眼结膜充血、疼痛, 无胸闷、胸痛, 无腹痛、腹泻。入院查体: T 39.7 °C, P 121 次/min, R 20 次/min, BP 122/72 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 入院空腹血糖 5.5 mmol/L, 心率 121 次/min。急性面容, 表情痛苦, 神志清楚, 双肺呼吸音粗, 闻及少量湿性啰音, 无胸膜摩擦音。过敏史不详。既往史: 高血压病史 10 余年, 口服苯磺酸氨氯地平降血压。

辅助检查: 血常规示 WBC 9.63×10^9 /L, 中性粒细胞占比 76.7%, 淋巴细胞计数 1.69×10^9 /L,

RBC 4.19×10^{12} /L, HGB 133 g/L, PLT 118×10^9 /L。炎症指标: 降钙素原 0.701 4 ng/mL, CRP 12.09 mg/L, IL-6 697.32 pg/mL, 血沉 20 mm/h。生化: GLU 6.3 mmol/L, ALT 72 U/L, AST 69 U/L, 肌酸激酶同工酶 MB 59 U/L, LDH 333 U/L, ALB 44.6 g/L, 尿素氮 6.88 mmol/L, 余无异常。尿常规: 尿蛋白 1+, 红细胞 1+, 白细胞 2+。血气分析: HCO_3^- 22.8 mmol/L。凝血功能、肿瘤标志物、乙肝表面抗原、梅毒、HIV 抗体检测、抗链球菌溶血素 “O”、类风湿因子、肥达反应、外斐反应、肾综合征流行性出血热抗体检测、G 试验、GM 试验均无异常。T 淋巴细胞亚群检测: 淋巴细胞总数 1 100/L、总 T 细胞 597/L、总 B 细胞 368/L、NK 细胞 53/L, 以上指标均降低, CD4 433/L、CD4/CD8 2.68 (正常)。咽部分泌物涂片: 镜下阳性球菌+、阴性杆菌++++ (大部分形似厌氧菌菌体); 分泌物需氧培养: 口腔正常菌群生长; 血培养、尿培养: 无细菌生长。胸部 CT 平扫+多平面三维重建: 肺气肿伴双上肺多发肺大疱, 双肺下叶炎症, 纵隔及双侧腋窝多发淋巴结, 扫及肝右叶小囊样低密度影, 胆囊结石。

入院诊断: 发热待查、皮疹待查、肺部感染。入院后予头孢呋辛 1.5 g 1 次/d 抗细菌感染 (当天停用)、奥司他韦 75 mg 2 次/d (当天停用) 抗病毒、西替利嗪 10 mg 1 次/d 抗过敏, 并给予雾化、补液等对症治疗。呼吸科会诊见患者口腔大量片状白膜, 且有脱落阻塞气道的风险, 于 12 月 18 日中午转入 ICU 治疗。转入后予奥美拉唑抑酸保胃、预防应激性溃疡, 青霉素 480 万单位每 6 h 1 次、甲硝唑 0.5 g 每 8 h 1 次抗感染, 甲强龙 80 mg 2 次/d 抗炎, 西替利嗪 10 mg 1 次/d 抗过敏, 布地奈德 1 mg 2 次/d 局部抗炎, 并给予营养支持等对症处理。12 月 19 日患者全身皮疹出现水疱, 水疱内液体清亮。12 月 21 日水疱先后破溃, 全身出现大面积渗

作者单位: 福建省三明市宁化县总医院检验科, 三明 365400

通信作者: 王晓兰, Email: xwr0210@126.com

DOI: 10.20148/j.fmj.2025.01.042

血、渗液，露出大片红色糜烂面（图 3），患者全身疼痛难忍。皮肤科会诊考虑重症药疹，后追溯患者在当地诊所用药情况（表 1），并调整用药方案。

表 1 患者入院前在诊所的用药情况

12 月 6 日	12 月 16 日	12 月 17 日
感冒灵颗粒	感冒灵颗粒	注射用头孢唑林钠
盐酸吗啉胍片	盐酸吗啉胍片	盐酸利多卡因注射液
马来酸氯苯那敏片	马来酸氯苯那敏片	柴胡注射液
复方甘草片	复方甘草片	复方甘草片
罗红霉素分散片	罗红霉素分散片	酚氨咖敏片
西米替丁片		复方氨林巴比妥注射液
枸橼酸喷托维林片		连花清瘟胶囊
		头孢克洛
		布洛芬片

12 月 25 日，患者口腔治疗好转可正常进食后，强烈要求转出 ICU，鉴于患者病情的严重性，我院多次建议患者到上级医院治疗，但患者拒绝。12 月 25 日患者转回内科时，其皮损散在分布于头面颈、四肢、躯干、臀部和会阴，总面积约 98%，仅头顶可见 2% 正常皮肤（图 4）。对于这位全身表皮大面积剥脱的患者，医院于 12 月 28 日组织全院大会诊，寻求治疗方案。会诊考虑患者是多药联用引起

的中毒性表皮坏死松解症，讨论后对患者制订了个性化的治疗、护理方案。治疗方案：予甲强龙 40 mg 2 次/d 静脉滴注抗炎、甲硝唑 0.5 g 每 8 h 1 次抗厌氧菌感染、西替利嗪 10 mg 1 次/d 抗过敏、奥美拉唑保胃、复方甘草酸苷片和多烯磷脂酰胆碱保肝、低分子肝素预防血栓、舒芬太尼镇痛。护理方案：口腔护理，用碳酸氢钠漱口，观察黏膜情况。皮肤护理：大面积换药，前期有渗血渗液，给予碘伏消毒后涂磺胺嘧啶银，覆上凡士林纱布治疗 3 d。会诊后改用青黛粉，青黛粉外敷方法：伤口创面用碘伏消毒后直接撒上青黛粉，渗液多时 3 次/d，之后 1 次/d，直至完全愈合。眼结膜护理：给予氯霉素滴眼液、地塞米松妥布霉素滴眼液，2 次/d 交替使用。患者白蛋白下降明显，给予高热量、高蛋白、高维生素、易消化的流质或半流质饮食，少食多餐等营养支持。整个治疗期间，严格控制感染。经过 17 d 的积极治疗，患者创面基本愈合，未再出现发热、咳嗽、咳痰、咽痛等症状，复查炎症指标正常且胸部 CT 显示病变基本吸收，患者强烈要求出院，于 1 月 4 日办理出院。出院 1 周随访，恢复良好。



图 1 患者入院时全身皮疹



图 2 口腔症状



图 3 全身水泡破裂



图 4 全身表皮剥脱

2 讨论

TEN 是一种少见且严重的皮肤黏膜不良反应，可见于任何年龄段，主要病因是药物和感染^[2]，有报道称 12.69%~21.6% 的 TEN 是药物引起的^[3]。引起 TEN 的药物有非甾体类抗炎药、芳香族类抗癫痫药、抗痛风类药、抗菌药、生物制剂及中成药等，而相关病原体包括支原体或单纯疱疹病毒等。药物基因组学揭示人类白细胞抗原基因与芳香族类抗癫痫药、非甾体类抗炎药引起的 TEN 具有密切的关系^[4]。通过相关等位基因检测预测 TEN 发病风险，可在一定程度上阻止 TEN 的发生。TEN 患者多表现为发热、畏光、结膜充血或瘙痒，以及吞咽疼痛等黏膜受累的早期症状，皮肤损害为弥漫性

红斑，随着疾病进展形成囊泡和大疱，数日后皮肤开始脱落，常累及口腔、眼、泌尿生殖系统等黏膜^[5]。尽管 TEN 尚无公认的诊断标准，但本例患者的多项临床特征显示其 TEN 的诊断是合适的。本例以上呼吸道感染为首发症状，出现吞咽困难、疼痛剧烈才就诊于我院，完善呼吸道病原检测显示肺炎支原体、人鼻病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒均阴性，未检测到引起 TEN 发生的可疑病原体。因其院前用药数量品种繁多，早期停用可疑致敏药物或去除感染诱因显得尤为重要。其所用药物中含有大量非甾体抗炎药、抗生素等多种注射制剂，李悦等^[6]报道过注射复方氨林巴比妥引发 TEN，同时也有文献报道

联合注射复方氨林巴比妥和柴胡注射液出现 TEN^[7]。罗兴献等^[8]总结 49 例非甾体抗炎药引起的 TEN, 其中占比最高的为对乙酰氨基酚, 其次为吡罗昔康、布洛芬、依托考昔。从该诊所开具的医嘱来看, 其不合理、不规范的用药给患者生命带来巨大的威胁。

TEN 患者病死率较高, 美国报道 SJS、SJS/TEN 重叠及 TEN 的死亡率分别为 4.8%、19.4% 及 14.8%^[9]。为了早期正确评估疾病的严重程度及判断预后, 法国学者开发了 TEN 疾病严重程度评分 (severity of illness score for TEN, SCORTEN)^[10], 该评分包括入院 24 h 内 7 个临床指标, 即年龄 > 40 岁、表皮剥脱 > 10% 体表面积、伴有恶性肿瘤、心率 > 120 次/min、血清尿素氮 > 10 mmol/L、血清碳酸氢盐 < 20 mmol/L、血糖 > 14 mmol/L, 每项 1 分, 分数范围 0~7 分。SCORTEN 分值 ≥ 5 分的 TEN 患者, 病死率随 SCORTEN 分值上升而增高^[11]。王倩等^[12]比较 SCORTEN 与 ABCD-10 评分系统对 SJS/TEN 患者出现死亡结局的预测评估效能, 证实两者均可在早期准确地预测 TEN 患者的死亡概率, 其中以 SCORTEN 校准更好, 预测性能更优。本例患者根据 SCORTEN, 年龄、心率、剥脱面积各记 1 分, 累计 3 分, 预估的死亡风险为 32%, 但经过临床积极治疗, 该患者转危为安。

治疗方面, 有学者认为确诊患者应尽早系统使用糖皮质激素联合免疫球蛋白治疗, 可极大地降低患者的死亡风险^[13]。由于本例患者表皮破损面积大, 累及范围广, 渗出多; 因此, 给予规范的液体管理, 预防全身性感染, 维持水、电解质及酸碱平衡极其重要, 治疗中加强创面护理、及时请多学科协助诊治也是必要的。本例患者的成功救治, 青黛粉发挥的作用不可低估。12 月 28 日开始青黛粉外敷, 敷上后患者觉得非常清爽、痛感迅速缓解, 第 2 天患者皮肤渗血、渗液明显收敛, 继续外敷青黛粉 1 周后, 皮肤创面也基本干燥愈合, 患者自觉痊愈。青黛粉有收敛创面、清热、解毒、凉血的作用,

可减少创面的渗出、水肿, 促进创面愈合。应用青黛粉治疗 TEN 效果良好, 值得推广。

TEN 发病机制较为复杂, 医务人员应熟悉其临床特点, 掌握治疗和护理措施, 以便能早期识别诊断, 改善患者预后。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Lerch M, Mainetti C, Terziroli B, et al. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2018, 54 (1): 147-176.
- [3] Yacoub M R, Berti A, Campochiaro C, et al. Drug induced exfoliative dermatitis: state of the art [J]. Clin Mol Allergy, 2016, 14 (1): 9.
- [4] 刘瑞, 张志彬, 杨科, 等. Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症病死率及相关因素的 Meta 分析 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2024, 38 (1): 65-73.
- [5] 刘雪姣, 岳慧杰, 吴燕子, 等. 多药联用致中毒性表皮坏死松解症 1 例分析 [J]. 中国药物警戒, 2022 (2): 219-220-227.
- [6] 李悦, 聂振华, 孔祥君, 等. 中毒性表皮坏死松解症 2 例并文献复习 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2023, 22 (1): 72-74.
- [7] 曾荣, 刘海燕. 复方氨林巴比妥柴胡混合肌注致药物性皮疹 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2007, 16 (4): 248.
- [8] 罗兴献, 刘一, 薛学财, 等. 非甾体抗炎药致重症药疹文献汇总分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37 (21): 2155-2159.
- [9] Hsu D Y, Brieve J, Silverberg N B, et al. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults [J]. J Invest Dermatol, 2016, 136 (7): 1387-1397.
- [10] 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 (2): 149-153.
- [11] 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.
- [12] 王倩, 漆波, 张丽霞, 等. SCORTEN 和 ABCD-10 评估 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症预后的比较 [J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55 (7): 566-570.
- [13] 祝可元, 蒋法兴, 常瑞雪, 等. 15 例中毒性表皮坏死松解症回顾性分析 [J]. 皮肤病与性病, 2021, 43 (1): 88-90.