



重型药疹的中西医研究进展

史惠钰,田静

(辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847)

摘要:重型药疹为药物经吸入、注射或者口服等途径进入人体后引发的皮肤及黏膜炎症性反应,可导致机体其他系统受累。重症药疹具有病情危重、进展速度快以及致死率高等特点,极大地损害患者的生命健康。临床上关于重型药疹的治疗方法较多,但是在应用剂量及使用时机等方面仍然存在较大的争议,中医在重型药疹的治疗方面具有独特的优势;文章就重型药疹的治疗方法及进展情况进行分析,现综述如下。

关键词:重型药疹;药物性皮炎;西医方法;中医疗法

中图分类号:R758.25

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2024)05-0053-03

Review of Chinese and Western Medicine for Heavy Drug Rash

SHI Huiyu, TIAN Jing

(Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China)

Abstract: heavy drug eruption is an inflammatory reaction of the skin and mucosa that is triggered after the drug has been introduced into the body through inhalation, injection, or oral route, which can lead to the involvement of other systems of the body. Severe drug eruption is characterized by critical illness, rapid progression, and high lethality, which greatly damages the life health of patients. There are many treatments for severe drug rash in the clinic, but there is still a great controversy about the application dose and the timing of use, and traditional Chinese medicine (TCM) has a unique advantage in the treatment of severe drug rash; In this review, we specifically discuss the management and progress of severe drug eruption.

Keywords: heavy drug eruption; drug dermatitis; western medicine approaches; traditional Chinese medicine therapies

重型药疹也称为重型药物性皮炎,属于药物性皮炎中危害性较为严重的一种药物不良反应,包括药物超敏反应综合征(DRESS)、急性泛发性发疹性脓疱病(AGEP)、中毒性表皮坏死松解症(TEN)、重症多形红斑型药物性皮炎(SJS)及泛发性大疱性固定型药物性皮炎等^[1],临床必须及早采取行之有效的干预措施,以防病情进展,损害患者生命安全。

1 重型药疹的药物引发类型及发病原因

现阶段,几乎临床上所有药物均存在引发重型药疹的风险,其中以青霉素、安眠药类、镇痛解热类、磺胺类、链霉素类药物等最为常见^[2]。药物引发的不良反应具有类型多、临床症状多样和复杂度高等特点,常见类型包括特发性、不耐受、药物过量、过敏反应和继发作用等,药疹属于最为常见的过敏反应类型。除常见药物可引发药疹及重型药疹外,来曲唑等非甾体抗芳香化酶、特比萘芬、灰黄霉素等抗真菌药物、氢氯噻嗪、大麻二酚等降压药物也可成为重要诱因^[3]。重型药疹的发病机制一般认为是由遗传学及免疫学共同作用的,在遗传学相关的研究中,有研究表明有多个基因与重症药疹有关,人类白细胞抗原(HLA)易感基因与多种药物相关,携带此基因的患者相

较于普通人群更易诱发重症药疹^[4]。在免疫学的研究中,T细胞参与的免疫反应被较为广泛地研究,其中CD₄⁺T细胞和CD₈⁺T细胞起主要作用^[1]。此外,还有研究发现有部分病毒,例如EB病毒(EBV)、人免疫缺陷病毒(HIV)、人疱疹病毒(HHV)等均可能与重型药疹的发病有关,患者的检验结果中特异性抗体及病毒DNA菌较正常人偏高,而且重型药疹中的药物超敏反应综合征与人疱疹病毒6(HHV6)的再活化有着密切的联系。

中医学称重型药疹为“药毒”,中医学中并没有将重症药疹作为单独的一种疾病,而是将其归属为药毒的一种,中医学认为药物性皮炎主要由于患者先天禀赋不耐及后天药毒侵扰等导致,脾虚不运,水湿停聚,蕴湿日久化热,外感毒邪,使得湿毒邪胶结于肌肤,或血热之体,受药毒侵袭,毒素炽盛,热毒营血并外发于肌肤。毒热炽盛,邪热久留亦炽盛,致使津气耗损,气阴两伤,皮肤失养,核心疾病外发于皮肤,因而毒邪胶湿而化热,外发表现为药物性皮炎,因患者体质不同,药物毒性也有差距,故表现各异^[5]。

2 重型药疹的治疗原则分析

针对出现重型药疹表现的患者一经确诊必须立即停用可疑性致敏药物,同时可配合针对性的营养支持疗法,对于促进患者病情缓解及预后改善能够发挥积极作用。但是重症药物性皮炎存在病情严重、皮损面积大等特点,由于蛋白质大量流失且水分散失速度加快,故而继发皮肤感染的风险较高,临床治疗过程中需要加强皮损护理、纠正酸碱及水、电解质失衡,有

基金项目:辽宁省教育厅一般项目(LJKZ0896)

作者简介:史惠钰(1996-)女,山东烟台人,硕士在读,研究方向:中医药治疗皮肤性病。

通讯作者:田静(1958-),女,辽宁大连人,主任医师,硕士研究生导师,硕士,研究方向:中医外科皮肤性皮肤病学。E-mail: 644030196@qq.com。



效降低继发性感染发生率,同时还需要注意对外阴、鼻腔、口腔及眼睛等部位加强护理,以防发生局部粘连或者感染现象^[6]。重症药物性皮炎不但会造成皮肤损害,还会导致机体各个脏器受累,使得病情复杂程度增加及临床控制难度加大,故而应该完善各项检验,有效降低各类并发症发生风险^[7]。

3 西医治疗

3.1 糖皮质激素

现阶段,糖皮质激素为临床治疗药物性皮炎的一线药物,此类药物具有免疫抑制及抗炎等功效,可使免疫活性细胞引发的炎症反应得到有效抑制,还能够对转录因子(NF- κ B)活化产生抑制作用,对炎症因子、嗜酸细胞增殖以及免疫反应等均可产生抑制作用^[8]。除此之外,大剂量糖皮质激素还可对T细胞诱导生成的胶质形成细胞凋亡产生抑制作用。故早期合理选择糖皮质激素对于促进重型药疹病情转归和预后改善有非常重要的价值。

目前,临床关于糖皮质激素的使用时机及使用剂量仍缺乏统一标准,MORITA等研究结果^[9]表明,糖皮质激素适宜绝大部分非严重DRESS患者,病情较重患者应系统性应用过糖皮质激素,与系统性应用糖皮质激素的患者相比,局部应用糖皮质激素的患者出现败血症、病毒再激活等并发症发生率以及药物性皮炎复发率均更低。

3.2 免疫球蛋白

免疫球蛋白可作为应用大量糖皮质激素后出现不良反应或者仍然无法取得理想的病情控制效果患者的替代疗法^[10]。静脉注射免疫球蛋白能够对Fas-FasL结合产生阻断作用,促使细胞凋亡信号传导中断,能够阻滞药物诱导造成的角质形成细胞坏死。除此之外,免疫球蛋白还能够与循环免疫复合物结合,形成不溶性复合物后可及时被网状内皮清除,能够与特异性B细胞受体结合,促进其功能下调,有助于减少致病性抗体合成。在重型药疹发病初期应用大剂量糖皮质激素可较为有效地控制病情,但是长时间用药效果不佳且容易诱发不良反应,联合应用免疫球蛋白治疗则能够减少糖皮质激素用量,可有效降低重症药物性皮炎患者的病死率,并提高患者的生存质量^[11]。

3.3 血液净化

血液灌流及血浆置换为临床治疗重症药物性皮炎的常用手段^[12],可有效改善患者临床症状,降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)等水平,同时还能够有效改善患者肝肾功能及血常规,显著降低糖皮质激素应用剂量^[13]。血液净化可有效清除致病因子,促进皮肤及多个器官功能恢复,有利于加快患者预后改善。

3.4 免疫抑制剂

环磷酰胺作为细胞周期非特异性免疫抑制药,可对体液免疫及细胞免疫产生抑制作用,既能够对KT4细胞产生抑制作用,还可降低OKT8活性,控制抗体生成,有效抑制细胞介导的毒性作用^[14]。

环孢素A可对CD₈⁺细胞毒性T细胞抗凋亡、TNF- α 分泌及Fas-FasL结合产生抑制作用,促进皮损消退,在各型重症药物性皮炎治疗中均取得了确切的疗效^[15-16]。

3.5 生物制剂

奥玛珠单抗作为抗IgE抗体,治疗TEN效果确切,对于促进患者水肿、红斑等临床症状改善有重要意义^[17],在重症药疹的治疗中能够发挥积极作用。

美泊利单抗属于抗白细胞介素-5(IL-5)抗体,在嗜酸

性粒细胞性哮喘、嗜酸性粒细胞增多综合征等嗜酸粒细胞疾病治疗中的疗效已经获得临床验证^[18-20]。DRESS患者多伴异常淋巴细胞或者嗜酸细胞增高,美泊利单抗在DRESS等病症治疗中能够取得理想的效果。但是现阶段,临床关于美泊利单抗治疗其他重症药疹的研究相对较少,美泊利单抗在重症药疹的治疗中的应用价值有待进一步研究。

TNF因子拮抗剂。TNF- α 诱发重症药物性皮炎的机制主要包括以下方面:药物被机体吸收后特异性T淋巴细胞被激活并分泌TNF- α ^[21],能够对内皮细胞以及角质细胞发挥刺激作用,还可对黏膜以及皮肤免疫反应发挥介导作用;TNF- α 可对IV型变态反应发挥介导作用;TNF- α 在TEN中通过激活诱导型一氧化氮合酶在FasL介导的角质细胞凋亡过程中发挥作用。TNF- α 水平与创伤严重程度呈正相关,故而可通过抑制TNF- α 水平的方式减轻损伤^[22]。WANG等^[4]研究中,针对CTL介导的重型药疹患者实施TNF- α 拮抗剂,试验前对SJS/TEN患者水疱液实施离体测试,结果表明糖皮质激素及依那西普能够有效减少颗粒溶素且能够控制TNF- α 水平。糖皮质激素及依那西普在SJS/TEN治疗中存在一定的死亡风险,但是经依那西普治疗后患者皮肤愈合时间明显短于糖皮质激素。TNF- α 颗粒溶素、TNF- α 介导的IV型变态反应、可诱导的一氧化氮及调节性T细胞在SJS/TEN发病过程中均能够发挥重要作用,可对角质细胞死亡发挥直接或者间接诱导作用。TNF- α 抑制剂能够缩短皮肤愈合时间,还可显著降低胃肠道疾病发生率,安全性和有效性均较高,但是现阶段关于禁忌证以及生物治疗感染风险等仍不明确,未来仍需要通过大量随机对照试验进行探讨和分析。

4 中医治疗

中医学对于药毒有着从湿邪、毒邪、热邪的轻重及皮疹表现进行辨证论治的治疗思想,除此之外还有根据卫气营血辨证进行诊治的治疗理念,但从湿热毒辨证较多,卫气营血及六经辨证较为少见。

4.1 辨别湿、热、毒轻重,实施分证诊治

湿邪偏盛者皮损多表现为水疱、大疱、丘疱疹等,病势缓且瘙痒轻,生栀子及生地黄能够清热凉血,冬瓜皮、白鲜皮、地肤子、苦参可止痒、利湿、清热,生扁豆、生薏苡仁及生白术能够除湿健脾,泽泻、车前子可利湿清热^[23],根据皮疹发病部位选择引经药能够有效提升临床疗效^[24],发于上肢者可选用桑枝、姜黄,下半身者可选用牛膝、独活,发于上半身者可选姜活、桔梗。

热邪偏盛者皮肤可见局部皮肤呈紫红或者鲜红状,皮疹蔓延迅速,患者可自觉瘙痒明显及刺痛感。生石膏、生地黄、大青叶、白茅根能够消斑、凉血、清热,黄芩、龙胆草可利湿清热,滑石、车前草清热利湿之力尤甚。

毒邪较盛者皮肤呈紫暗或肿胀状,皮疹融合成片,可见青灰色或者暗红色斑片,皮肤黏膜存在坏死或者糜烂现象。犀角可解血、定惊、分热毒,生地黄可生津养阴、消瘀凉血、泻火清热,牡丹皮及芍药能够祛瘀活血、凉血清热。

疾病日久所致气阴两虚者皮肤可见潮红不甚明显、可见明显的脱屑、周身皮肤干燥,舌红少苔等症状。可用人参、当归以补充气血,沙参、玉竹可益气养阴生津,地骨皮可以凉血除蒸、清肺降火^[25]。

4.2 专药专方

赵密鹤等^[26]用通降肺胃法治疗重型药疹,予以陈皮、茯苓、炒薏苡仁、炒枳实、厚朴、生地黄、玄参、炙甘草以化痰通络、降腹通浊。患者服用3剂汤药后症状得到明显改善。秦悦思



等^[27]治疗卡马西平所致的重型药疹中结合患者出现的烦躁不安、外阴疼痛、神疲乏力、自觉潮热盗汗等症予以南沙参、麦冬、生地黄、玉竹、太子参、女贞子、墨旱莲、金银花、牛蒡子、牡丹皮、僵蚕，以益气滋阴、改善症状。

4.3 中医外治法

药毒多发于肌表，外用可迅速起效，直达病所，针对有明显渗出且有较大糜烂面的重症药物性皮炎可通过合理应用外治法的方式预防感染、控制病情进展，加快创面愈合。内外合治可有效控制病情。针对糜烂渗出、水疱、水肿等皮损可采用黄柏、龙胆草、大青叶水煎湿敷药，针对水疱、丘疹、肿胀者可实施黄柏、马齿苋水煎湿敷，配合冰片、黄柏片及新三妙散调甘草油外敷^[28]。此外中医相关理疗手法也对患者大有裨益，如耳穴压豆相较于其他西医诊疗手法有操作简单、患者易接受的优点^[29]。穴贴施药是《素问》中最早发现的一种古老的施药方法，徐灵胎云：“用膏贴之，闭塞其气，使药性从毛孔而入其腠理，通经贯络，或提而出之，或攻而散之，较之服药尤有力，此至妙之法也”。穴位贴敷相当于药物灸疗法，能激发机体的调节作用^[30]，能方便快捷地在特定穴位给予药物，达到事半功倍的效果。李静等^[31]研究发现，梅花针叩刺联合活血解毒中药用于治疗尼妥珠单抗联合化疗过程中的重症药疹，可更好地提高晚期肿瘤患者药物依从性及生活质量，因此多进行中医外治法的探究是很有必要且很有意义的。

5 结语

重症药疹的治疗方法不断更新、日益丰富，但是传统的静脉用免疫球蛋白及糖皮质激素等仍属于临床治疗重症药物性皮炎的一线治疗手段。随着临床对重症药疹研究不断深入，生物制剂等新型治疗方法也不断涌现，对于缩短疾病恢复时间有重要意义，同时也存在用药安全性相对较差等缺点，仍有待进一步完善。中医药治疗在对于重症药疹的处理治疗方面积累了丰富的经验，具有操作方便、疗效确切、安全可靠等特点，临床根据病因及发病部位进行辨证用药，能够进一步保证疾病的治疗疗效，值得推广。

参考文献

[1] 周杰,李娇,杨荣杰,等.重症药疹的治疗进展[J].中国麻风皮肤病杂志,2020,36(9):566-570.

[2] LIN Y F, YANG C H, SINDY H, et al. Severe cutaneous adverse reactions related to systemic antibiotics [J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(10):1377-1385.

[3] REAP LE, RODD C, LARIOS J, et al. Hydrochlorothiazide - induced acute generalised exanthematous pustulosis presenting with bilateral periorbital impetigo [J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(2):223528.

[4] WANG C W, YANG L Y, CHEN C B, et al. Randomized, controlled trial of TNF - α antagonist in CTL - mediated severe cutaneous adverse reactions [J]. J clin Invest, 2018, 128(3):985-986.

[5] 宋兆胤. 中医治疗药物性皮炎 21 例 [J]. 四川中医, 2001, 19(5):60.

[6] OLIVIER S, DE MONTJOYE L, TROMME I, et al. Two cases of annular acute generalized exanthematous pustulosis induced by terbinafine [J]. Eur J Dermatol, 2018, 28(2):236-238.

[7] SARRADIN V, DALENC F, SIBAUD V, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by docetaxel and recurrent with letrozole: A case report [J]. Clin Breast Cancer, 2018, 18(5):743-746.

[8] TACHIBANA K, HAMADA T, TSUCHIYA H, et al. Ethoxysulfide induced Stevens - Johnson syndrome; Beneficial effect of early intervention with high - dose corticosteroid therapy [J]. J Dermatol, 2018, 45

(5):592-595.

[9] MORITA K, MATSUI H, MICHIHATA N, et al. Association of early systematic corticosteroid with mortality in patients with Stevens - Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis: A retrospective cohort study using a nationwide claims database [J]. Am J Clin Dermatol, 2019, 20(4):579-592.

[10] 刘鑫,谭开明,李伟权,等.大剂量免疫球蛋白静脉滴注联合皮质激素治疗重症药疹 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2004, 18(6):28.

[11] 陈小玫,程燕,郭在培,等.静脉注射人免疫球蛋白治疗 20 例重症药疹并发严重皮肤感染患者疗效分析 [J]. 临床皮肤科杂志, 2011, 40(2):112-114.

[12] EL AZHARY RA, WANG MZ, WENTWORTH AB, et al. Treatment of severe drug reactions by hemodialysis [J]. Int J Dermatol, 2018, 57(2):177-182.

[13] 袁惠芬,方燕.用西药、中药联合连续性血液净化疗法对 8 例重症药疹患者进行治疗的效果分析 [J]. 当代医药论丛, 2020, 18(8):211-212.

[14] 韦风华. 环磷酰胺临床应用研究进展 [J]. 中国药事, 2013, 27(3):324-326.

[15] 杨燕宁,朱伽月,宋秀胜,等.环孢素 A 临床应用的研究进展 [J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(3):463-466.

[16] 万宏程,陈凯.多形红斑、Stevens - Johnson 综合征及中毒性表皮坏死松解症的发病机制和治疗 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2011, 10(6):401-403.

[17] 金如钧,孙丽萍.慢性荨麻疹的研究进展 [J]. 中华全科医学, 2009, 7(9):997-999.

[18] 江训盛,周娜,董必文,等.美泊利单抗治疗嗜酸性粒细胞性哮喘疗效与安全性的系统评价 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(1):6-14.

[19] 宋亚亚,高宝安.美泊利单抗在重症哮喘中的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(9):1552-1554.

[20] 金璐燕,艾敏.治疗高嗜酸性粒细胞综合症的药物:美泊利单抗 [J]. 药学进展, 2008, 32(8):381-382.

[21] 贺晓楠,陈宇,贺玉泉,等.转换酶抑制剂和长效钙拮抗剂对动脉硬化相关因子 TNF、IL - 6 的影响 [J]. 中国生物制品学杂志, 2004, 17(2):97-98.

[22] 向春艳,何小燕,李逐波,等. TNF - α 在癌症中的作用研究进展 [J]. 生命科学, 2012, 24(3):250-254.

[23] 孙永建. 中药外洗治愈农药致皮炎 1 例 [J]. 中医外治杂志, 2006, 15(5):45.

[24] 冯国民. 疏风清热饮加减治疗药物性皮炎 152 例 [J]. 吉林中医药, 1996, 16(5):17-18.

[25] 李治牢,连莉阳. 中西医结合治疗重型药疹 64 例临床分析 [J]. 现代中医药, 2003, 23(6):30-31.

[26] 赵密鹤,王宝亮. 通降脾胃法治疗重型麻疹型药疹 1 例 [J]. 中医研究, 2015, 28(1):25-27.

[27] 秦悦思,郝平生,史兰辉. 中西医结合治疗卡马西平重型药疹 1 例 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(21):2692-2693.

[28] 程皓洋,张小燕,江雅楠,等.从“湿、毒、热”论治药疹经验 [J]. 北京中医药, 2022, 41(8):886-888.

[29] 邢亮,金秀均. 耳穴压豆治疗过敏性鼻炎 30 例疗效观察 [J]. 新中医, 2013, 45(11):181-182.

[30] 贺艳萍,肖小芹,邓桂明,等. 中药穴位贴敷作用机理研究概况 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(3):134-136.

[31] 李静,钱彦方. 中医外治法干预尼妥珠单抗联合化疗致反应性药疹的临床研究 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(3):62-65.