重症药疹患者体液免疫指标与炎症因子的相关性分析

陈 倩[1]，胡熙曦[2※]

（1. 宜昌市第三人民医院皮肤科，湖北 宜昌 443003；2. 宜昌市第二人民医院药剂科，湖北 宜昌 443000）

【摘要】 目的 通过分析重症药疹患者体液免疫和炎症因子指标，探讨免疫球蛋白（Immunoglobin,Ig）及补体（Complements,C）与C反应蛋白（C-reactive protein,CRP）和降钙素原（Procalcitonin,PCT）的相关性。**方法** 选取2015年1月至2019年12月某医院收治资料完整的重症药疹患者、固定型药疹患者和同期体检健康人群各45例，采用免疫散射比浊法检测血清中IgG、IgA、IgM、C_3、C_4、CRP水平及酶联荧光分析法检测同期血清PCT水平。**结果** 重症药疹组、固定型药疹组及健康组间的年龄、性别构成比的水平差异无统计学意义（$P>0.05$）；IgA、IgM、C_3及C_4水平在重症药疹组与固定型药疹组间差异无统计学意义（$P>0.05$）。IgG、IgA、IgM、C_3及C_4水平在重症药疹组中较健康组均显著降低，并且IgG在重症药疹组中较固定型药疹组降低，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）；CRP及PCT在重症药疹组中较固定型药疹组及健康组均显著升高，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）。重症药疹组患者IgG、IgA、IgM、C_3、C_4、CRP水平与PCT均无显著相关性（$P>0.05$）；重症药疹组患者IgG、IgA、IgM、C_4水平与CRP均无显著相关性（$P>0.05$），而C_3水平与CRP呈正相关（$P<0.05$）。**结论** 重症药疹患者在发病过程中出现体液免疫功能指标水平降低及炎症因子水平升高，且血清CRP的升高与C_3水平关系密切。

【关键词】 药疹；免疫球蛋白；补体；C反应蛋白；降钙素原

中图分类号：R446.62；R758.25 **文献标志码：**A **doi：**10.3969/j.issn.1002-1310.2021.04. 003

Humoral immune markers and inflammatory factors in patients with severe cutaneous adverse drug reactions (SCADRs):a retrospective and correlative study

CHEN Qian[1], *HU Xi-xi*[2]

(1.Dermatological department,Yichang Third People's Hospital,Yichang,Hubei 443003,China;2.Department of pharmacy,Yichang Second People's Hospital,Yichang,Hubei 443000,China)

【Abstract】 Objective Humoral immune markers and inflammatory factors (C-reactive protein, CRP and procalcitonin, PCT) in patients with SCADRs were examined to explore the possible role of humoral immunity involved in the pathogenesis of drug eruption, and its correlation with CRP and PCT. **Methods** In this study, 45 cases in each group of SCADRs patients, fixed drug eruption patients and healthy controls in the same period were enrolled from January 2015 to December 2019. Serum IgG, IgA, IgM, C_3, C_4, CRP were detected by using immunoscattering turbidimetric assay, meanwhile, serum PCT was measured by using enzyme-linked fluorescence analysis assay. **Results** The differences of age and gender ratio were not statistically significant between SCADRs group, fixed drug eruption group and the healthy group (all $P>0.05$); The differences of serum IgA, IgM, C_3,and C_4 were not statistically significant between SCADRs group and fixed drug eruption group(all $P>0.05$). Serum IgG, IgA, IgM, C_3,and C_4 in SCADRs group were significantly decreased than those in health controls, and IgG in SCADRs group were significantly lower than that in the fixed drug eruption group, which demonstrated statistically significant (all $P<0.05$). Furthermore, Serum CRP and PCT in SCADRs group were significantly increased than those in fixed drug eruption group and health controls, which demonstrated statistically significant (all $P<0.05$). There were no statistically significant correlation between serum IgG, IgA, IgM, C_3, C_4 and PCT (all $P>0.05$) in SCADRs group. And there were no statistically significant correlation between serum IgG, IgA, IgM, C_4 and CRP (all $P>0.05$) in SCADRs group. However, it was so interesting that there was a significant positive correlation between serum C_3 and CRP in SCADRs group. **Conclusion** In patients with SCADRs, the level of humoral immune function index decreased and the level of inflammatory factors increased, and the increase of serum CRP was closely related to the level of C_3.

【Key words】 Drug eruption;Immunoglobulin;Complement;C-reactive protein;Procalcitonin

1 前言

重症药疹所致的皮损广泛且伴有全身中毒症状及脏器功能受累，发病率为2%～10%[1]，主要包括4种类型[2-3]：剥脱性皮炎/红皮病型药疹（exfoliative dermatitis,ED）、重症多形红斑型药疹（Steven-Johnson syndrome,SJS）、大疱性表皮松解坏死型药疹（toxic epidermal necrolysis,TEN）以及药物超敏反应综合征（drug induced hypersensitivity syndrome, DIHS）/药疹伴嗜酸性粒细胞增多及系统症状综合征（drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS）。重症药疹患者易继发细菌感染，常引起全身性炎症反应综合征（SIRS）、脓毒症、多器官功能障碍综合征（MODS）等并发症，导致病死率较高[3-4]。本研究通过回顾性分析，探讨重症药疹患者治疗前体液免疫相关指标水平及其与C反应蛋白（C-reactive protein,CRP）和降钙素原（Procalcitonin,PCT）的相关性。

2 材料与方法

2.1 对象选择 2015年1月至2019年12月间45例重症药疹患者。纳入标准[2]：通过临床表现及组织

【收稿日期】2021-02-20 ※ 通信作者 E-mail：guyue1109@163.com

病理诊断为 TEN、SJS、ED 及药物超敏反应综合征（DIHS）的患者。排除标准：既往有包括哮喘、湿疹、特应性皮炎在内的过敏性疾病病史；患有包括心脏、肝脏及肾脏在内的系统性疾病；入院前 30d 内局部或系统使用过免疫调节剂或糖皮质激素。通过上述纳入及排除标准，共收集重症药疹患者 45 例，年龄（18 ～ 87）岁，平均年龄（49.91±15.77）岁，其中男 23 例，女 22 例；选择同期住院治疗的固定型药疹（fixed drug eruption,FDE）患者 45 例，年龄（20 ～ 78）岁，平均年龄（43.16±14.83）岁，其中男 22 例，女 23 例；选择同期在本院体检的健康人群 45 例，年龄（18 ～ 60）岁，平均年龄（41.54±10.15）岁，其中男 23 例，女 22 例。重症药疹组、固定型药疹组及健康组间的年龄（F=3.021，P=0.052）、性别构成比（X^2=0.242，P=0.988）差异无统计学意义。详见表 1。

表 1　各组年龄和性别构成比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	重症药疹组	固定型药疹组	健康对照组	F/X^2	P
总病例数	45	45	45	—	—
平均年龄	49.91±15.77	43.16±14.83	41.54±10.15	3.021	0.052
男 / 女病例数	23/22	22/23	23/22	0.242	0.988

2.2　方法　所有入院患者或健康体检者来院首次空腹静脉血约 4ml，采用免疫散射比浊法检测血清免疫球蛋白 G、IgA、IgM、补体 C_3、C_4、CRP 含量，采用酶联荧光分析法检测血清 PCT 水平。并详细登记入组人群相关临床资料。

2.3　统计学处理　使用 SPSS 23.0 进行统计学分析，符合正态分布的数据用均值 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用方差分析比较组间差异，两两比较采用 SNKq 检验。非正态分布数据用中位数（上四分位数，下四分位数）表示，采用 Kruskal–Wallis H 检验，两两比较采用 Bonferroni 法校正；组间数据相关性分析分别采用 Pearson 相关分析和 Spearman 秩相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3　结果

3.1　体液免疫指标比较　CRP 及 PCT 在重症药疹组中较固定型药疹组升高，IgG 在重症药疹组中较固定型药疹组降低，差异均具有统计学意义（P<0.001）。IgA、IgM、C_3 及 C_4 水平在重症药疹组与固定型药疹组间差异均无统计学意义（P>0.05）。详见表 2。

3.2　重症药疹组患者体液免疫功能与炎症因子的相关性分析　重症药疹组患者 IgG、IgA、IgM、C_3、C_4、CRP 水平与 PCT 均无相关性（r=0.028,0.113,–0.185,–0.051,0.047,–0.220；P=0.852,0.446,0.209,0.732,0.752,0.133）。重症药疹组患者 IgG、IgA、IgM、C_4 水平与 CRP 均无相关性（r=–0.138,0.111,–0.074,0.169；P=0.35,0.452,0.618,0.252）。C_3 水平与 CRP 呈正相关（r=0.599，P<0.001）。详见图 1。

表 2　重症药疹组、固定型药疹组及健康组血清免疫指标比较（$\bar{x}\pm s$）

指标	重症药疹组（n=45）	固定型药疹组（n=45）	健康对照组（n=45）
IgG(g/L)	8.78±4.08	10.37±3.36#	11.96±3.63*
IgA(g/L)	2.01±1.01	2.08±0.94	2.75±0.95*
IgM(g/L)	0.79±0.53	0.81±0.5	1.12±0.58*
C3(g/L)	1.01±0.37	1.00±0.35	1.19±0.238*
C4(g/L)	0.21±0.12	0.29±0.14	0.36±0.15*
CRP(mg/L)	31.1(12.2,58.2)	3.87(3.03,10.9)#	3(0.3,4)*
PCT(μg/L)	0.68(0.34,0.96)	0.27(0.16,0.41)#	0.06(0.03,0.09)*

注：# 表示与重症药疹组比较，P<0.05；* 表示与重症药疹组比较，P<0.05。

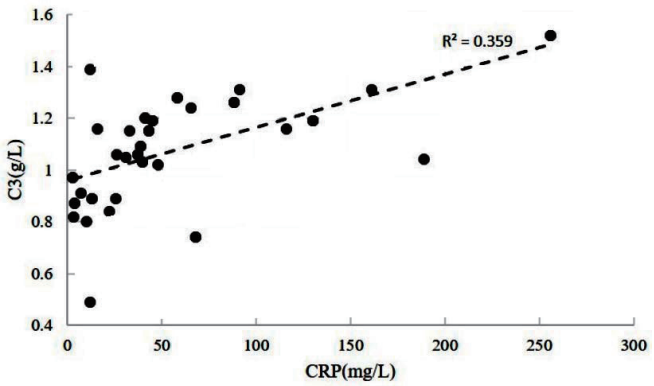

图 1　重症药疹患者血清 C_3 及 CRP 水平相关性分析

4　讨论

药物引起的不良反应相当复杂，大致可以分药物过量、不耐受性、特发性、副作用、继发作用及过敏反应等 [4]。重症药疹患者的病情重、进展快，其中 SJS 和 TEN 患者皮肤大面积水疱、表皮剥脱、糜烂以及黏膜损伤常继发感染、多脏器功能衰竭等并发症而危及生命。正常情况下，机体补体的激活受到严格的调控，不会发生过强的自发性补体激活反应，以有效维持机体免疫系统的自稳状态；补体在活化过程中可产生具有炎症介质作用的活性片段 C_{3a} 及 C_{5a}，不仅具有强大的趋化作用，还可使肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒，释放活性介质，介导局部炎症反应 [5]。本组数据表明重症药疹患者补体 C_3、C_4 较健康组均显著降低，可能是在药疹发病过程中激活补体系统，而各种因素导致的补体缺乏致使免疫复合物清除障碍，进而进一步加重炎症反应。补体经典途径的激活需要免疫球蛋白的参与，组织病理发现 TEN 患者病灶周围表皮下有炎症细胞浸润，通过免疫荧光法检查显示在真皮表皮结

合处存在大量线性的 IgA 及补体 C_3 的沉积 [6]。本组数据表明，与健康对照组相比，药疹患者血清中免疫球蛋白及补体 C_3 均显著降低，且重症药疹 IgG 水平显著低于固定型药疹。重症药疹患者血清中 IgG 水平与药疹严重程度的相关性有待于进一步研究。CRP 和 PCT 是临床常用的评价机体感染的非特异性指标，CRP 是补体激活通路中补体调节蛋白家族的重要组成部分，CRP 的上升以及相应的持续时间同病情发展的严重程度密切相关，且不受糖皮质激素等治疗的影响 [7]。PCT 是一种正常情况下主要由甲状腺 C 细胞分泌的 116 个氨基酸组成的无激素活性多肽，是系统性细菌感染的诊断指标之一，在某些自身免疫性疾病中也可出现非特异性升高 [8]。本组数据证实，重症药疹患者血清 CRP 和 PCT 水平均显著升高，PCT 水平与 C_3、C_4 无显著相关性，而 CRP 与 C_3 水平密切相关。可能是由于重症药疹患者体内由于炎症刺激，导致相应组织增加合成 CRP 及 PCT，而潜在的系统感染也可能是较固定型药疹或健康人群血清 CRP 及 PCT 显著升高的因素，但其具体机制有待于进一步的研究。通过本组数据，可将 PCT、CRP 及 C_3 联合作为判断药疹炎症严重程度的重要参数，辅助监测重症药疹患者的治疗及预后，但或还需临床大样本进一步证实其敏感性和特异性。

综上，重症药疹死亡率较高且临床表现多样，其中涉及不同的发病机制，早期识别危险信号及分子标志有助于早期诊断和应对治疗。以补体过度活化及炎症因子高水平表达为表现的体液免疫功能改变对临床治疗此类疾病提供了新的思路，我们期待补体因子作为治疗干预的潜在新靶标将来应用于重症药疹的临床治疗。

参考文献：

[1] 蔡艳霞 , 马萍萍 , 李定 .52 例重症药疹患者临床分析 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志 ,2020,27(2):108-111.

[2] Bolognia J L,Schaffer J V,Cerrono L. 皮肤病学 [M]. 朱学骏 , 王宝玺 , 孙建方 , 等译 .4 版 . 北京 : 北京大学医学出版社 ,2019:396.

[3] Guvenir H,Arikoglu T,Vezir E,et al.Clinical phenotypes of severe cutaneous drug hypersensitivity reactions[J]. Curr Pharm Des,2019,25(36):3840-3854.

[4] Duong T A,Valeyrie-allanore L,Wolkenstein P,et al.Severe cutaneous adverse reactions to drugs[J].Lancet,2017,390(10106):1996-2011.

[5] Giang J,Seelen M A J,Van D M B A,et al.Complement activation in inflammatory skin diseases[J].Front Immunol,2018(9):639.

[6] Kotnik V.Complement in skin diseases[J].Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat,2011,20(1):3-11.

[7] 秦杰 , 单仁飞 , 叶一冰 , 等 . 血清降钙素原与 C- 反应蛋白水平检测对患者早期感染的诊断 [J]. 中华医院感染学杂志 ,2015,25(2):271-275.

[8] Bador K M,Intan S,Hussin S,et al.Serum procalcitonin has negative predictive value for bacterial infection in active systemic lupus erythematosus[J].Lupus,2012,21(11):1172-1177.