

一文理清 | Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症的发病机制

Stevens-Johnson 综合征 (Stevens-Johnson syndrome,SJS)和中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis,TEN)属于重度皮肤不良反应，特征为表皮广泛坏死和剥脱。超过90%的患者有黏膜受累，通常累及 ≥ 2 处不同部位。SJS和TEN属于同一疾病谱、TEN更严重，分类依据为剥脱皮肤占体表面积(body surface area,BSA)的百分比：

- 剥脱皮肤 $< 10\% \text{BSA}$ $\rightarrow$ SJS
- 剥脱皮肤占 $10\%-30\% \text{BSA}$ $\rightarrow$ 重叠型SJS/TEN
- 剥脱皮肤 $> 30\% \text{BSA}$ $\rightarrow$ TEN

SJS、重叠型SJS/TEN和TEN统称为“表皮坏死松解症”。

本文将主要讨论SJS/TEN的发病机制特点，为疾病的认知与治疗提供参考。

SJS/TEN流行病学

SJS/TEN属于罕见病，整个疾病谱的年发病率估计为5-6例/100万人。在美国，儿童中SJS、重叠型SJS/TEN和TEN的年发病率估计分别为5.3例/100万、0.8例/100万和0.4例/100万。一项多国病例对照研究纳入379例患者，中位年龄为50岁。同样，另一项研究从法国的4个全国数据库中纳入2635例新发病例，中位年龄为52岁。SJS/TEN好发于女性，男女比约为1:2。

危险因素

(1) 结缔组织病：结缔组织病患者发生SJS/TEN的风险是无结缔组织病患者的2倍。然而，由于急性皮肤型红斑狼疮可能类似于TEN(TEN样红斑狼疮)，可能高估该风险。

(2) 恶性肿瘤：癌症患者发生SJS/TEN的风险增加，一项病例对照研究(EuroSCAR)纳入379例患者和1505例对照，SJS/TEN患者中近期诊断为癌症和接受放疗者占比更大，分别为10.6%和4.2%，而对照组中分别为1.9%和0.5%。最常见的诱因是复发磺胺甲噁唑、苯妥英和特发性原因。

(3) 老年人：老年人中SJS/TEN的发病率更高。一项分析纳入法国4个数据库，发现SJS/TEN在 ≥ 65 岁人群中的估计年发病率为13.7例/100万人，而在 < 20 岁人群中为4.1例/100万人，在20-64岁人群中为3.9例/100万人。

(4) 族群：英国一项研究利用临床实践研究数据链 (Clinical Practice Research Datalink)1995-

2013年的数据，发现黑人和亚裔发生SJS/TEN的风险分别是白人的2倍和3倍。

(5) HIV: HIV感染者发生SJS/TEN的风险增加。在欧洲的队列研究中，SJS/TEN患者中HIV感染率为7%-9%；HIV感染者发生SJS/TEN的风险是非感染者的12倍。一项回顾性研究纳入177例SJS/TEN病例，均在非洲撒哈拉以南地区皮肤科/ICU中接受治疗，HIV感染率为55%。HIV感染者发生SJS/TEN的风险增加可能有多种因素，包括使用高风险药物治疗HIV(如，奈韦拉平)和机会性感染(如，复方磺胺甲噁唑、抗结核药物)，以及与HIV相关的免疫失调。

(6) 其他因素：药物剂量较大和肾功能受损与别嘌醇诱导的SJS/TEN风险增加相关。

死亡率

RegiSCAR研究从奥地利、法国、德国、以色列、意大利和荷兰招募了460例患者进行综合生存分析，发现SJS/TEN急性发作期的总死亡率为23%，不同严重程度SJS/TEN的死亡率为12%-49%。但在发病后1年时，SJS/TEN的总死亡率增至34%，这可能是由于严重合并症和年龄较大。根据全美住院患者样本2009-2012年的数据，儿科患者中SJS的死亡率为0，重叠型SJS/TEN为4%，TEN为16%。

病因

大多数SJS/TEN病例是药物引起的重度皮肤反应，其发病时机在于致病药物通常是在症状出现前1周至1个月时开始使用，偶尔可长达2个月。

该危险期之外使用的药物不太可能是SJS/TEN的病因。尽管致病药物众多，但几项流行病学研究表

明，此类病例大多是由一组高危药物引起，一些新型抗癌药与SJS/TEN相关，例如免疫检查点抑制剂：包括伊匹木单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗。

另外，也存在其他病因，表现在感染，在不到30%的特发性病例中发现了支原体感染，当致病药物不明时应考虑该病因。然而，支原体和其他细菌或病毒感染会引发重度反应性黏膜炎、但皮肤受累有限，这是另一种疾病。

SJS/TEN主要是药物特异性T细胞介导的反应。HLA-药物-TCR复合物会激活药物特异性CD8⁺T细胞，随后释放出细胞毒性蛋白质，导致表皮坏死松解。

主要致病顺序可归纳为：

- 遗传易感性(HLA多态性和药物遗传学)：现已发现了SJS/TEN的遗传易感性。某些HLA单倍型与SJS/TEN风险增加的关联仅见于某些族群和特定药物。风险HLA表型包括HLA B*5801和HLA B*1502，前者在中国汉族人、马来人、泰国人、欧洲人和韩国人中与别嘌醇诱导的SJS/TEN相关，后者在中国汉族人、泰国人和马来人中与卡马西平诱导的SJS/TEN相关。

- 药物抗原提呈：HLA-药物-TCR免疫突触形成是SJS/TEN发病机制中的第一步。现已提出了多种模型来解释致病药物是如何被TCR识别以启动适应性应答：

- (1) 如药物/代谢产物与经过细胞内加工的内源性蛋白质共价结合；

- (2) 药物/代谢产物直接与HLA分子或TCR发生非共价结合；

(3) 药物与HLA的结合导致构象变化，从而改变了HLA的结合特异性，导致一批新的内源肽与HLA结合并被提呈，引发同种异体反应性T细胞应答。

- T细胞介导的反应和免疫失调：SJS/TEN的主要细胞效应器是CD8+细胞毒性T细胞，其具有相关的TCR克隆型，可以促进HLA-药物-TCR结合，进而导致细胞毒性CD8+T细胞活化，随后释放出细胞毒性蛋白，导致表皮坏死松解。除细胞毒性T细胞外，其他有关的介导细胞包括NK/T细胞、NK细胞和辅助性T细胞17型(Th17)，因为在TEN的水疱液中发现了这些细胞。此外，急性期调节性T细胞功能受损，这可加重免疫失调。

- 释放细胞毒性介质、死亡信号和角质形成细胞死亡：暴发性角质形成细胞死亡和全层表皮剥脱标志着TEN发病机制的最后阶段。目前认为多种细胞毒性蛋白质和细胞因子都可能是介导因子，例如可溶性粒溶素、Fas配体、穿孔素/颗粒酶、TNF- α 和TNF相关凋亡诱导配体。粒溶素是一种细胞溶解蛋白，可见于细胞毒性T细胞、NK/T细胞和NK细胞中，目前认为这是SJS/TEN中角质形成细胞死亡最重要的介质。

(1) TEN中细胞死亡的主要机制可能是细胞凋亡。但有研究表明，坏死性凋亡(一种伴有坏死和炎症的程序性细胞死亡)可能也发挥了作用。坏死性凋亡可能是通过膜联蛋白A1/RIP3通路介导。

(2) 多种细胞因子/趋化因子也参与了SJS/TEN的发病机制。TNF- α 增多，IL-15与死亡率和疾病严重程度相关。IL-15是一种广泛表达的细胞因子，可由多种细胞产生，包括免疫细胞(单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞)和角质形成细胞。在促进和维持长期细胞毒性T细胞和NK细胞应答中，IL-15发挥着关键作用。体外模型显示，在TEN患者的水

胞液细胞中加入外源性IL-15，会增加粒溶素的分泌，也会少量增加其分泌的颗粒酶。

(3) 除这些介导因子外，其他细胞因子如IFN- γ 、IL-2、IL-5、IL-6、IL-10、IL-12、IL-13、IL-18、IL-33、CCR3、CXCR3、CXCR45和CCR10可能也参与了T细胞的运输、增殖和活化，以及固有和获得性免疫应答的放大。

除了适应性免疫系统外，也有越来越多研究发现固有免疫系统参与该病机制。中性粒细胞通过中性粒细胞胞外诱捕网参与了TEN的激活和放大。在TEN中也观察到了对警报素的诱导和表达增加。

总结

无论是成人还是儿童，药物都是SJS/TEN的主要触发因素。最常涉及的药物为别嘌醇、拉莫三嗪、芳香族抗癫痫发作药、磺胺类抗菌药物，以及非甾体类抗炎药(NSAID)中的“昔康类”或环氧合酶2(COX-2)抑制剂，另外还包括一些抗肿瘤方面的高危药物。SJS/TEN的危险因素包括HIV感染、遗传因素、基础自身免疫性疾病和恶性肿瘤。在发病机制方面是以T细胞介导的反应和免疫失调为核心，多种细胞因子/趋化因子协同的炎症风暴临床表现为主。因此，对炎症因子的及时调控或许是临床治疗优先选择所在。