

[文章编号] 1007-0893(2023)15-0134-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.15.042

老年人难治性大疱性类天疱疮 1 例

易婷婷¹ 汪海珍^{2*} 潘意²

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410000; 2. 湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙 410000)

[摘要] 大疱性类天疱疮 (BP) 作为重症皮肤病中的一种, 因其好发于老年人, 用药有诸多限制, 且护理困难, 故治疗一直颇有难度。本研究基于 1 例难治性 BP 老年患者的诊疗过程展开分析。患者因 9 月余前无明显诱因出现全身起红斑、水疱, 湘雅医院诊断为 BP, 使用激素等传统治疗控制病情后出院, 之后病情复发间隔时间逐渐缩短。因此多次于湖南中医药大学第二附属医院住院治疗, 经中西医结合治疗后病情得以好转出院。1 周前患者自觉全身稍有瘙痒, 晨起后发现全身起红斑、水疱, 遂在 2022 年 11 月 13 日于湖南中医药大学第二附属医院入院就诊。住院期间尝试使用生物制剂的同时进一步配合中医药治疗后瘙痒明显缓解, 皮损消退。截止目前, 患者皮损未复发。

[关键词] 大疱性类天疱疮; 中西医结合; 老年人

[中图分类号] R 758.66 **[文献标识码]** B

大疱性类天疱疮 (bullous pemphigoid, BP) 是一种主要累及老年人的自身免疫性大疱性皮肤病, 发病机制尚不十分明确, 近年来有研究表明^[1], BP 致病过程中 Th2 型炎症反应起到核心作用, 而 Th2 细胞因子中白细胞介素 (interleukin, IL)-4、IL-31 等在 BP 患者皮损中呈高表达。典型的临床表现为红斑基础上出现紧张性的大疱, 疱壁较厚不易破, 尼氏征阴性, 常伴明显瘙痒。组织病理表现为表皮下水疱, 疱液中可见较多嗜酸性粒细胞。国外早先开始尝试使用度普利尤单抗治疗 BP, 如 ABDAT R 等^[2] 对 13 例 BP 患者使用了度普利尤单抗进行治疗, 大部分取得了满意的疗效, 只有 1 例患者疗效不佳。且 NARLA S 等^[3] 研究后发现度普利尤单抗的不良反应发生率较低, 即便发生不良反应, 也多为注射部位反应、结膜炎等。2021 年以来, 国内开始有病例报道^[4] 使用度普利尤单抗来治疗 BP, 而后《自身免疫性表皮下大疱病诊疗共识 (2022)》^[5] 也推荐其作为二线治疗。

皮肤病虽形于表, 其本在脏腑, 治疗之法应内外通调, 以内治为本, 本案例意在说明使用西医治疗的同时根据患者的不同情况来遣方用药, 更有利于患者整体情况的恢复, 疗效更好。

1 病历资料

患者女, 84 岁, 因全身起红斑、水疱 9 月余, 再发加重 1 周, 于 2022 年 11 月 13 日入院。患者 1 周前自觉全身稍有瘙痒, 晨起后发现全身起散在红斑、水疱, 伴有瘙痒, 后皮疹面积逐渐扩大, 颜面、躯干、四肢出现

大片红斑、水疱、血疱, 部分皮肤破溃糜烂, 全身困重, 疲倦乏力, 追问病史: 患者及家属诉患者 9 月余前无明显诱因出现全身起红斑、水疱, 湘雅医院诊断为 BP, 使用“甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg 静滴每日 1 次、米诺环素 100 mg 口服每日 2 次、沙利度胺 50 mg 口服每晚 1 次” (具体信息不详) 等控制病情后出院, 出院后以“甲泼尼龙片 32 mg 口服每日 1 次” (具体信息不详) 为维持量, 后因便秘、排尿困难于康复医院住院治疗, 自行停用激素。分别于 2022 年 6 月、9 月及 10 月因上症再发至湖南中医药大学第二附属医院住院治疗, 病情好转后出院, 出院后以“烟酰胺 100 mg 口服每日 3 次” (具体信息不详) 维持治疗。患者自发病以来精神差, 自觉皮肤瘙痒, 偶有胸闷胸痛, 乏力, 双下肢肿胀不适, 无其他特殊不适, 无口干口苦, 食纳可, 夜寐可, 小便频数, 大便可。既往有“高血压 3 级很高危组、脑梗死、脑萎缩、后循环缺血、脑白质疏松、冠心病心律失常心功能 II 级、主动脉及冠状动脉硬化”病史, 平时规律口服药物控制。有“右肺结节 LU-RADS 3S 类、胰尾部囊性占位: 疑似黏液性囊腺瘤、疑似胰腺导管内乳头状黏液肿瘤、胰腺小囊肿、双肾囊肿、神经源性膀胱、痔疮”病史, 目前无特殊不适, 未予相关治疗。

2 诊疗过程

2.1 专科情况

颜面、躯干、四肢可见散在多个孤立性大水疱、

[收稿日期] 2023 - 05 - 01

[作者简介] 易婷婷, 女, 在读硕士研究生, 主要研究方向是皮肤病的中医药防治。

[*通信作者] 汪海珍 (E-mail: 491476130@qq.com; Tel: 13357319669)

血疱，直径在 5~20 cm，疱壁紧张，疱液清亮，少量尼氏征为阳性，部分疱壁破溃，溃面基底鲜红，伴见白色坏死组织；双侧外耳道可见少许溃面，上覆黄色痂皮，伴见淡黄色渗液；躯干、四肢见多处大小不一的鲜红斑，边界清楚，肤温不高，全身皮肤干燥；双下肢水肿。治疗前患者皮肤情况，见插页 2 图 1。

2.2 实验室及辅助检查

血常规：嗜酸性粒细胞 $2.22 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ （偏高），淋巴细胞比率 18.22%（偏低），嗜酸性粒细胞比率 23.71%（偏高），红细胞分布宽度 SD 51.50 fL（偏高），红细胞分布宽度 CV 16.30%（偏高）。凝血：D-二聚体 $3.77 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ （偏高），纤维蛋白降解产物 $17.65 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ （偏高）。空腹血糖 $6.66 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ （偏高）。肝功能：总蛋白 $58.4 \text{ g} \cdot L^{-1}$ （偏低）。肾功能：尿素 $10.24 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ （偏高），尿酸 $523 \text{ } \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ （偏高）。电解质（-）。免疫检测：免疫球蛋白免疫球蛋白（immunoglobulin, Ig）A $3.38 \text{ g} \cdot L^{-1}$ （偏高），免疫球蛋白 IgE $744 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ （偏高），补体 $4.016 \text{ g} \cdot L^{-1}$ （偏低）。双下肢深部动静脉彩超：（1）所查双侧下肢深动脉多发斑块形成；（2）所查双侧下肢深动脉硬化；（3）左侧肌间静脉血栓可能。自身抗体检测：桥粒芯蛋白 1 抗体、桥粒芯蛋白 3 抗体阴性，BP180: $143.88 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、BP230: $137.60 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ （正常值 $< 9 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ）。组织病理检查：（右腋部皮损）BP。患者 HE 染色检查，见插页 2 图 2。

2.3 患者治疗过程

治疗：患者入院后，结合其舌淡胖，苔白腻，脉沉滑，中医治以清热利湿解毒，方选除湿胃苓汤加减，具体方药如下：猪苓 10 g，陈皮 10 g，麸炒苍术 10 g，姜厚朴 10 g，盐泽泻 10 g，茯苓 20 g，白术 10 g，山药 20 g，防风 10 g，薏苡仁 20 g，甘草片 6 g，川木通 6 g，附片 6 g，败酱草 20 g，土茯苓 30 g，桂枝 6 g，每日 1 剂，水煎服，分早晚温服。并配合三黄方（组方为黄芩 80 g，黄柏 80 g，大黄 80 g，苦参 80 g）行中药封包治疗等中医特色治疗行外治。患者曾在使用激素后出现便秘及排尿困难，患者家属强烈拒绝使用激素，故暂不考虑系统应用激素治疗。鉴于实验室检查示嗜酸性粒细胞及 IgE 均明显升高，经与患者家属沟通后尝试予度普利尤单抗注射液 600 mg 皮下注射（法国 Sanofi Winthrop Industrie，国药准字 S20200017），患者接受首剂度普利尤单抗治疗后全身红斑明显消退，新发水疱减少，瘙痒减轻，病情逐渐好转。但第 10 天患者全身又出现较多新发红斑、水疱，自觉瘙痒，复查血常规示嗜酸性粒细胞持续上升，经与上级医师讨论后即予度普利尤单抗注射液 300 mg 皮下注射，患者精神仍较差，据患者舌脉症调整中药方剂，将附子增加至 20 g 以助阳。6 d 后患者皮损及精神逐渐好转，

中药效不更方，续服前方，但皮损消退不如首剂明显。为进一步促进皮损消退，取得患者家属理解支持后在上级医师指导下加予甲泼尼龙片（山东鲁抗医药集团赛特有限责任公司，国药准字 H20213671） 12 mg 口服，每日 1 次，进行抗炎治疗。4 d 后患者皮损渐趋好转，但仍有少量新发水疱，无不良反应，遂增加甲泼尼龙片用量为 16 mg 口服，每日 1 次。4 d 后再次增加甲泼尼龙片用量为 20 mg 口服，每日 1 次，并在第 2 次度普利尤单抗治疗 2 周后按疗程予度普利尤单抗注射液 300 mg 皮下注射行第 3 次生物制剂治疗。5 d 后患者皮损基本消退出院，治疗后患者皮肤情况，见插页 2 图 3。

2.4 出院前复查

血常规：嗜酸性粒细胞 $1.39 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ （偏高），嗜酸性粒细胞比率 15.41%（偏高），红细胞分布宽度 SD 55.20 fL（偏高），红细胞 $3.66 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ （偏低），血红蛋白 $111.00 \text{ g} \cdot L^{-1}$ （偏低），红细胞分布宽度 CV 16.70%（偏高）。凝血：凝血酶原时间（prothrombin time, PT）% 活动度 142.90%（偏高），国际标准化比率 0.84（偏低），D-二聚体 $0.78 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ （偏高）。肝功能：丙氨酸氨基转移酶 $63 \text{ U} \cdot L^{-1}$ （偏高）。肾功能（-）。电解质（-）。双下肢深部动静脉彩超：（1）所查双侧下肢深动脉多发斑块形成；（2）所查双侧下肢深动脉硬化。患者目前以甲泼尼龙片 20 mg 口服，每日 2 次、度普利尤单抗每 2 周皮下注射 300 mg 维持治疗，未见复发，未发现明显不良反应。

2.5 中医治疗的辨证论治

本例患者疾病已发展至中期，湿浊内停，脾虚失养，湿浊久郁化热，湿热外越肌肤，发为遍身大疱，疱壁松弛，糜烂渗出面大，疮面色红，自觉瘙痒，双下肢可见水肿明显；加之其年事已高，基础疾病较多，长期卧床，少有走动，而素体脾虚，脾虚日久，脾阳不足，升降失常，清阳不能敷布，故因阳虚内寒又见舌淡胖，苔白腻，脉沉滑，精神不济。

据以上分析本例患者可辨为脾阳不足，湿热蕴结之证，方选除湿胃苓汤加减。除湿胃苓汤为《外科正宗》中的经典方剂，以平胃散燥湿健脾、行气和胃及五苓散健脾助阳、化气利水渗湿为基础，另加栀子、木通、滑石、防风清热祛风除湿，使全方有清热健脾利湿之效。患者肌表湿热之象显著，皮损渗出明显，破溃处多有脓形成，故加山药、薏苡仁以健脾除湿，败酱草、土茯苓以解毒排脓。然舌脉精神又显出阳虚内寒之象，机体内部调控受阻，致皮损恢复效果欠佳，故去肉桂、栀子、滑石，改加附子、桂枝以温阳健脾，其中附子作为温阳要药，辛、甘，大热，具有回阳救逆、补火助阳、散寒止痛的功效，故在方中重点应用。纵观全方，其一，重视补气健脾，

脾之运化功能恢复正常,水湿得运;其二,重用清热解毒、利湿、渗湿药,使热毒得解,水湿得化;其三,佐以助阳散寒之药,以制内寒。

在本例患者的治疗过程中,中医药与西医治疗有机融合,优势互补,双管齐下,起到了内外兼修的作用,一则安全有效,提效减毒,二则能够达到内外整体调控的效果,促进皮损更快恢复。

3 讨论

3.1 中医辨证准确后足量用药方能取效

本例患者在服药过程中,皮损虽逐渐好转,但发现使用初诊方剂后助阳效果并不理想,患者精神仍欠佳,此时准确把握病情,加大附子用量以增强补火助阳之力,才能使其机体阳气得以恢复,内寒得散,并进一步促进皮损收敛。因此临床应准确把握患者病症,果断足量用药。

3.2 度普利尤单抗配合小剂量激素效果更佳

度普利尤单抗作为一种全人源 IgG4 单克隆抗体,通过与 IL-4 和 IL-13 受体复合物共享的 IL-4R α 亚基特异性结合,可抑制 IL-4 和 IL-13 信号转导,以阻断 BP 发病的炎症通路^[6],安全性也较高,应用于老年患者非常值得考虑。本例患者前期治疗过程中皮损虽得到一定程度的好转,但嗜酸性粒细胞持续升高,度普利尤单抗第二剂的治疗效果不如首剂,这可能与患者体内药物未达到稳态浓度有关。加用甲泼尼龙后患者嗜酸性粒细胞水平随即开始逐渐下降,结合以往治疗特应性皮炎患者的使用经验,可能是一过性升高:目前尚未明确嗜酸性粒细胞一过性增加的机制,推测与度普利尤单抗抑制 IL-4/IL-13 信号通路后,抑制嗜酸性粒细胞向炎症组织(表皮)聚集,而暂时引起血液中嗜酸性粒细胞升高有关^[7]。这提示小剂量糖皮质激素的配合是有必要的。

3.3 重视 BP 患者静脉血栓风险

既往研究表明^[8]炎症反应和凝血系统是相互影响的,他们共同促进了 BP 病情活动及静脉血栓的产生。本例患者入院时凝血功能示高凝状态,左侧肌间静脉可见血栓,住院期间配合湖南中医药大学第二附属医院传统自制剂消炎散行中药封包治疗,出院前复查凝血指标明显下降,血栓消失。一项意大利的多中心队列研究发现^[9],BP 患者发生静脉血栓的风险是同年龄、性别正常人群的 4 倍,尤以急性期发生下肢静脉血栓的风险为高,且自身免疫性大疱性疾病严重程度评分(autoimmune bullous skin disorder intensity score, ABSIS)每增加 10 分,静脉血栓的风险增加 15%。这启示应对 BP 患者进行 ABSIS

评分,对血栓风险高的患者需尽早干预,以避免严重并发症甚至危及患者生命。

综上所述,《内经》有云,“有诸内必形于外,有诸外必本于内”,皮肤病虽表现于皮肤,但其根源于脏腑,中医药治疗对机体能有整体调控的效果,脏腑肌表均可影响,且疗效已得到临床验证,中医药治疗应积极用于临床,辨证论治之时需综合舌、脉、症,勿被表象蒙蔽而忽略内在病机,遣方用药应当慎重且果断。针对基础疾病较多或老年的 BP 患者,度普利尤单抗的有效性已得到了临床证明,安全性也较好,有广泛的应用前景,同时配合口服小剂量糖皮质激素可在前期更加稳定的将病情控制下来,此外临床还应注意规避血栓形成的风险。

[参考文献]

- [1] MAGLIE R, UGOLINI F, DE L F, et al. Overexpression of helper T cell type2-related molecules in the skin of patients with eosinophilic dermatosis of hematologic malignancy [J]. J Am Acad Dermatol, 2021, 13 (21): 761-770.
- [2] ABDAT R, WALDMAN RA, BEDOUT V, et al. Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: A multicenter case series [J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 83 (1): 46-52.
- [3] NARLA S, SILVERBERG J I, SIMPSON E L. Management of inadequate response and adverse effects to dupilumab in atopic dermatitis [J]. J Am Acad Dermatol, 2021, 86 (3): 628-636.
- [4] 杨璐, 曾跃平, 晋红中. 度普利尤单抗联合糖皮质激素治疗大疱性类天疱疮: 国内首报并文献复习 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2021, 15 (1): 47-52.
- [5] 中华医学会皮肤性病学分会, 中国医师协会皮肤科医师分会. 自身免疫性表皮下大疱病诊疗共识 (2022) [J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55 (1): 1-11.
- [6] SENNER S, SEEGRBER M, FREY S, et al. Dupilumab for the treatment of adolescents with atopic dermatitis [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2020, 16 (7): 641-650.
- [7] GANDHI N, BENNETT B L, GRAHAM N M, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2016, 15 (1): 35-50.
- [8] 扈容英, 杨兵艳, 张晓蕊. 大疱性类天疱疮患者发生静脉血栓栓塞症 6 例临床分析 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36 (5): 546-549.
- [9] CUGNO M, MARZANO A V, BUCCIARELLI P, et al. Increased risk of venous thromboembolism in patients with bullous pemphigoid The INVENTEP (INCidence of VENous Thrombo Embolism in bullous Pemphigoid) study [J]. Thromb Hae most, 2016, 115 (1): 193-199.