

团 体 标 准

T/CADERM 3026—2020

血清病诊治规范

Specifications for diagnosis and treatment of serum sickness

2020-06-23 发布

2020-07-23 实施

中国医学救援协会 发布

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	5
2 规范性引用文件	5
3 术语和定义	5
4 总则	5
5 致病因素	6
6 发病机制	7
6.1 免疫复合物形成和沉积	7
6.2 组织损伤	7
6.2.1 依赖于补体的组织损伤	7
6.2.2 不依赖于补体的组织损伤	7
6.3 消退或慢性迁延	7
6.4 复发	8
7 临床表现	8
8 诊断和鉴别诊断	10
8.1 诊断	10
8.2 鉴别诊断	10
9 治疗	11
9.1 脱离暴露因素	11
9.2 对症治疗	11
9.3 严重反应者治疗	13
9.4 其他治疗	13
10 防止复发	13
参考文献	14

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准由中国医学救援协会动物伤害救治分会和中国医学救援协会标准化工作委员会提出并归口。

本标准起草单位：中国创伤救治联盟、国家创伤医学中心、北京大学人民医院、北京大学第一医院、中国食品药品检定研究院、中国疾病预防控制中心、北京市和平里医院、大连附属中山医院、广西国际壮医医院、温州医科大学附属第一医院、广西医科大学第一附属医院、福建省立医院、温州市人民医院、重庆市急救医疗中心、湖北省武汉市疾病预防控制中心、哈尔滨市第四医院、北京市大兴区中西医结合医院、北京丰台医院、厦门市第五医院、吉林省通化市中心医院、天津市西青医院、丽水市中心医院、北京市顺义区结核病防治中心、北京市昌平区医院、福建中医药大学附属晋江中医院、遵义医科大学、晋江市罗山街道社区卫生服务中心、北京寰球先科医药科学研究院、北京大学深圳医院、江西省胸科医院、陆军特色医学中心、南京市第二医院、石家庄市第五医院、济南市第三医院、福建医科大学附属第一医院、华中科技大学附属同济医院、上海市长征医院、天津中医药大学第一附属医院、河北省人民医院、河南省人民医院、北京市朝阳区医院、深圳市龙岗区人民医院、山东省立第三医院、山东省千佛山医院、山东大学第二医院、大连医科大学附属第一医院、吉林市人民医院。

本标准主要起草人：王传林、王洪波、陈庆军、刘斯、刘琨、吕新军、殷文武、董关木、朱政纲、苗冬滨、白峰、李永武、王威、何武兵、李洪臣、王志伟、郭志涛、兰频、张中良、唐华民、洪广亮、康新、庄天从、邢月华、王艳华、王博、翟军伟、吕望、张艳、李明、庄鸿志、张晓萌、张成、陈博、邓玖旭、杜哲、范昭、张齐龙、杨树青、张连阳、马霄、张华捷、郑以山、吴纪峰、逢金满、吴巧艺、杨帆、何超、毕晔、支海宁、李建国、王向阳、李延森、刘绪红、候大龙、刘儒涛、傅润甲、张桂信、刘柏铭、翁鉴、赵连泽、张晓威。

引 言

血清病是由异源(非自身)抗原性成份与人抗体间形成免疫复合物, 沉积在血管、组织器官上并激活各类炎症介质后引起的一类少见症候群。随着生物科技发展, 带有异源性抗原类成份的药物(例如靶向药物、疫苗、血液制品等)的大量使用显著增加血清病的发生率。为规范我国血清病的诊断与救治流程, 提升人群特别是医护人员对此病的识别和救治能力, 在参考《中国荨麻疹诊疗指南(2014版)》、《抗组胺药在皮肤科应用专家共识(2017版)》标准, 和国外权威研究进展的基础上, 结合我国实际情况, 制定本标准。

血清病诊治规范

1 范围

本标准规定了血清病致病因素、发病机制、临床表现、诊断、鉴别诊断和治疗。

本标准适用于各级医疗单位的医务人员对血清病患者的规范化诊治。血清病样反应的诊断和治疗可参照本标准。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范化引用而构成本文件必不可少的条款。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

中国荨麻疹诊疗指南（2014 版）

抗组胺药在皮肤科应用专家共识（2017 版）

T/CADERM 3008 严重过敏反应诊断和早期治疗规范

3 术语和定义

T/CADERM 3008-2019 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

血清病 serum sickness

一种免疫复合物介导的III型超敏反应，由异源性抗原成份诱导宿主(人)产生抗体并形成抗原-抗体免疫复合物，由于免疫复合物不能有效清除并在组织器官中沉积引起全身性的临床症状。

注：典型表现为皮疹、发热、多发性关节炎或多发性肌痛，该病是一个自限性疾病，多数预后良好。

3.2

血清病样反应 serum sickness-like reaction (SSLR)

多种药物(尤其青霉素、头孢克洛、阿莫西林、磺胺类和抗癫痫类药物)可引起临床上类似于典型血清病的反应。

注：还可发生在感染(特别是链球菌和某些病毒感染，如乙型肝炎病毒感染)和一些疫苗接种后，发病机制尚不完全清楚，可能并不像典型血清病那样依赖于高滴度的抗体和循环免疫复合物。

4 总则

- 4.1 诊断主要依据异源性抗原成份接触史和临床表现。
- 4.2 治疗主要以对症支持治疗为主；对器官功能严重受损者，需要及时抢救及专业化治疗。
- 4.3 血清病处置应遵循本标准外，还应符合《中国荨麻疹诊疗指南（2014版）》、《抗组胺药在皮肤科应用专家共识（2017版）》，及其他的国家相关指南和规定。

5 致病因素

常见可引起血清病的异源性蛋白分类见表 1。

表 1 常见可引起血清病的异源性蛋白分类

毒液抗毒素	马源、兔源或绵羊源性抗毒蛇毒液(抗响尾蛇、抗银环蛇抗毒素) 马源性抗蜘蛛毒液抗毒素
微生物性抗毒素	马源性抗白喉 马源或绵羊源性抗狂犬病 马源性抗肉毒杆菌抗毒素 马源性抗破伤风抗毒素 马源性抗气性坏疽抗毒素
免疫和细胞代谢调节剂	马源、兔源性抗胸腺细胞球蛋白 鼠源性抗 CD3 利妥昔单抗(鼠/人源性嵌合体抗 CD20) 英夫利昔单抗(鼠/人源性嵌合体抗 TNF- α) 阿达木单抗(重组人源性抗 TNF- α) ^a 阿仑单抗(抗 CD52 人源化单克隆抗体) ^a 奥马珠单抗(抗 IgE 人源化单克隆抗体) ^a 那他珠单抗(抗 α -4 整合蛋白人源化单克隆抗体) ^a 达洛妥珠单抗(抗胰岛素生长因子 1) GAZYVA(抗 CD20)

免疫接种	狂犬病抗原(人类二倍体细胞狂犬病疫苗) 肺炎球菌疫苗 ^a 嗜血杆菌 b 疫苗 ^a
组织培养蛋白	牛血清白蛋白(组织培养液) ^a
治疗性纤维蛋白溶解蛋白	链激酶
昆虫蛋白	蚊类唾液蛋白 ^a 昆虫叮咬
其他	抗淋巴细胞球蛋白(ATG)、血浆、白蛋白、丙种球蛋白等
a: 个案报道, 因果关系不明确。	

6 发病机制

6.1 免疫复合物形成和沉积

人体暴露于异源性抗原后, 机体产生抗体(主要为 IgG、IgM) 并与抗原形成循环免疫复合物, 并随血流沉积到组织器官(常见部位为血管、肾脏和关节等) 中诱发免疫反应, 但沉积原因不明确。

6.2 组织损伤

6.2.1 依赖于补体的组织损伤机制

免疫复合物激活补体和募集炎性细胞。补体激活导致补体片段形成, 包括 C3a、C5a 片段可引起肥大细胞脱颗粒、组胺释放和荨麻疹病变发生, 并诱导中性粒细胞趋近。

6.2.2 不依赖于补体的组织损伤机制

6.2.2.1 直接与中性粒细胞、肥大细胞和巨噬细胞上的 Fc γ 受体反应, 导致细胞因子、组胺和其他炎症介质的释放, 并形成特征性的病理损伤。通过相关的 Fc γ 受体(Fc γ 受体 II) 而发挥作用的免疫复合物可具有抑制和免疫调节的功能。

6.2.2.2 免疫复合物激活炎症因子, 可导致皮肤组织处小血管炎, 典型地出现紫癜和/或瘀点不涉及其他器官。免疫复合物也可能优先在关节、肾脏等中沉积, 造成关节肿胀、疼痛, 肾炎等。

6.3 消退或慢性迁延

6.3.1 通过补体片段包被免疫复合物而促进免疫复合物的清除。补体包被的免疫复合物随后与表面表达 C3 片段受体的红细胞结合, 随后由单核吞噬细胞系统(主要是在脾脏和肝脏中的库普弗细胞)

清除。

6.3.2 与单核吞噬细胞系统细胞上 IgG 的 Fc 段受体 (Fc γ 受体) 结合, 作为可溶性复合物从循环中清除。

如致病介质持续存在或以缓释形式存在, 则病程可能延长。

6.4 复发

再次暴露于同一或相似抗原, 如体内已存在抗体, 血清病可能表现的更为快速和严重, 可在 1d~2d 内发病。如既往暴露后体内已具有特异性 IgE 类抗体, 可发生 I 型变态反应, 从而出现 I 型和 III 型混合的临床特征。

7 临床表现

7.1 皮肤表现

通常最早出现, 大多数病例均有瘙痒性皮疹, 最具特征性的皮疹是荨麻疹(属于急性接触性荨麻疹, 见图 1、图 2)和/或匍行性红斑疹, 起于躯干下前部、腹股沟、脐周或腋下部位, 并扩散至背部、上躯干和四肢, 如通过皮肤等局部方式摄入异种抗原性物质(如肌内或皮下注射、毒虫叮咬等), 则皮疹常从注射或叮咬部位周围的区域发起。皮肤改变在手足外侧面、足跖和足侧的交界处或手掌皮肤和手指及手背部皮肤之间的边界会可能比较明显(见图 3)。其他包括可触及的紫癜、麻疹样皮疹、丘疹或斑丘疹病变、掌红斑、网状青斑和甲周出血、多形性红斑型皮疹。罕见血管炎明显的皮疹。皮疹多持续数日至 2 周, 黏膜不受累, 不会发生溃疡、继发感染或形成瘢痕。



图 1 躯干下部处荨麻疹



图 2 荨麻疹细节图



图3 手足处皮疹好发部位

7.2 发热

几乎均发热，通常高于 38.5℃，呈间歇热，同日内体温可恢复正常，寒颤不常见，脱离暴露后 3d~4d 内通常会退热，也可延迟退热。

7.3 关节和肌肉表现

关节痛见于约 2/3 的患者中，受累关节包括掌指关节、膝关节、腕关节、踝关节和肩关节，其他部位少见。关节受累所致肿胀和红斑常有压痛，呈游走性，严重者少见，通常在出疹后发生，并在皮疹消退前消退，多数在脱离暴露原后 2 天内消退且停止形成新的皮损。也可发生手臂和大腿肌肉痛。

7.4 少见症状

可有非特异性头痛、视物模糊、水肿(面部或外周性水肿，喉头水肿、窒息少见)、淋巴结肿大、脾肿大和周围神经病(包括吉兰-巴雷综合征，臂丛神经受累时可至呼吸衰竭而死亡)、消化道症状(腹痛、腹泻、恶心呕吐、黑便等)，咳嗽哮喘以及心和神经系统的病变也可发生。绝大多数病程具有自限性。多发性神经炎、肾小球炎、心肌炎及呼吸循环、心脑血管系统等严重并发症及慢性化迁延少见。

8 诊治流程

诊治流程如下：

- a) 诊断；
- b) 鉴别诊断；
- c) 治疗；
- d) 严重反应者治疗；

- e) 其他措施;
- f) 防止复发。

9 诊治要求

9.1 诊断

依据异源性抗原类物质暴露史，典型皮疹、发热及与肿胀程度不成比例的严重关节痛和肌痛等临床症状作诊断，辅助检查可不必要。

9.2 鉴别诊断

9.2.1 血清病样反应

常有感染、疫苗接种、药物(特别是青霉素、头孢克洛、阿莫西林、磺胺和抗癫痫药物)暴露史，严重性通常不如典型血清病，症状常在3d~4d内消退，伴或不伴发热，常为低热。常见的荨麻疹病变，始于间擦部位(各种褶皱部位、容易摩擦的部位，比如颈部、腋下、女性的乳房下、腹股沟等)，后发展为全身性荨麻疹，个别病灶会持续超过24h。皮损通常逐渐扩散，中央消退或遗留中央色浅的紫癜，多在腹部或小腿最明显。可能表现为关节痛急性发作，导致无法行走。

9.2.2 发疹性病毒感染

可引起皮疹或荨麻疹，可见黏膜病变或咽部损伤，关节不适不突出。病毒相关检查可有异常发现。

9.2.3 过敏性血管炎和荨麻疹性血管炎

血管炎的皮疹明显，关节痛和关节炎不突出。荨麻疹性血管炎，它通常与低补体血症和针对补体成分C1q的自身抗体相关，并作为低补体血症荨麻疹性血管炎综合征的一部分。

9.2.4 过敏性紫癜(IgA血管炎)

常有明显的血性腹泻、瘀点状皮疹、蛋白尿和关节炎，皮肤和肾脏活检中IgA沉积。

9.2.5 急性风湿热

游走性关节炎伴显著的关节肿胀，心脏杂音、心肌炎以及与近期链球菌感染相符的病史和血清学检查升高也提示急性风湿热。

9.2.6 猩红热

特征性猩红热样皮疹，“草莓舌”。皮疹随着急性链球菌感染的第2天或第3天出现，而血清病的皮疹和发热则至少在暴露于致病药物数天后才发生。

9.2.7 莱姆病

可有蜱暴露史，临床上可有游走性红斑皮疹，莱姆病患者膝关节的典型单关节炎。

9.2.8 播散性淋球菌血症或脑膜炎球菌血症

因可有多关节炎伴关节周围肿痛，需要与血清病相鉴别。但前者有脑膜炎表现，可有皮肤脓疱或紫癜性皮炎，局限性脓毒性关节炎伴肿胀，而血清病中没有。

9.2.9 反应性关节炎

可出现发热和关节痛，黏膜受累（尿道炎、口腔炎、眼部）常见。皮肤损害（如环状龟头炎）与血清病的典型皮肤症状不同。关节肿胀和慢性或复发性关节炎较为显著，但血清病则不是。

9.2.10 其他

药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状、多形红斑、Stevens-Johnson 综合征、全身型幼年特发性关节炎、Sweet 综合征、自身炎症综合征、川崎病、急性环形荨麻疹（多形性荨麻疹）。

9.3 治疗

9.3.1 脱离暴露因素

脱离暴露因素如下：

a) 脱离有毒生物（昆虫等），根据致伤特点进行伤口处理及相应治疗；避免再次暴露，预防二次伤害；

b) 停用致敏药物或治疗，如不能停用且无安全有效替代药物或治疗下，在有效治疗措施前提下谨慎使用（参照 9.6.4 处理）。病情极轻的患者可不需其他治疗。

9.3.2 对症治疗

9.3.2.1 皮疹和搔痒

9.3.2.1.1 轻症患者

口服 H₁ 抗组胺药首选二代 H₁ 抗组胺药，应遵守 T/CADERM 3008-2019 的用药规定，药物包括西替利嗪、氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定等。治疗方法如下：

1) 常规疗程 7d~14d，症状完全消失后逐渐减停。如 7d~14d 后不能有效控制症状，可更换品种或增加剂量，或联合第一代抗组胺药（如症状重者可以早晨使用 1 种二代，晚上联合 1 种一代），或联合第二代抗组胺药。

2) 特殊人群用药：妊娠期、哺乳期妇女和老年人：首选二代抗组胺药；儿童：首选二代抗组胺药及合适剂型。西替利嗪滴剂及地氯雷他定干混悬剂用于>1岁~2岁幼儿，1岁~2岁幼儿应用氯雷他定糖浆，>6个月幼儿使用西替利嗪及氯雷他定；阿伐斯汀、西替利嗪、左西替利嗪和非索非那定作为肝脏功能异常患者可首选，药物需要根据肾脏功能适当调整剂量。

9.3.2.1.2 症状较重的急诊患者

第一代抗组胺药胃肠外给药，方案如下，续贯第二代抗组胺药口服，或同时使用糖皮质激素(用法见 9.3.4)：

a) 苯海拉明：

- 1) 成人 每 4h~6h 缓慢静脉给药或肌内注射 25mg~50mg。
- 2) 儿童 每 6h 静脉给药或肌内注射 0.5mg/kg~1.25mg/kg(每剂最大剂量为 50mg)。

b) 羟嗪：

- 1) 成人 每 4h~6h 深部肌内给药 25mg~50mg，不可静脉给药。
- 2) 儿童 每 6h 肌内注射 0.5mg/kg~1mg/kg(每剂最大剂量为 50mg)。

9.3.3 非甾体类抗炎药和镇痛药

可用水杨酸制剂治疗低热和关节痛，发热和关节痛多数在 3d~4d 内消退，疼痛明显者，可酌情使用其他类别止痛药。

9.3.4 糖皮质激素

对于病情较重、9.2.1、9.2.2 治疗效果不佳，可使用短疗程糖皮质激素治疗，具体治疗如下：

a) 高热(体温>38.5℃)、严重关节炎和关节痛、或广泛皮疹(包括大量血管炎性皮疹)者，可口服激素：

- 1) 成人使用泼尼松，0.5mg/(kg·d)~1mg/(kg·d)，最大量 80mg，4d~5d 后逐步减停；
- 2) 儿童使用泼尼松龙，0.5mg/(kg·d)~1mg/(kg·d)，每日最大剂量为 60mg，在 5d~7d 后逐渐减停。

b) 严重不适或累及神经系统、肾脏或其他内脏系统损伤的重症患者，可考虑静脉用药：

甲泼尼龙 1mg/(kg·d)~2mg/(kg·d)分 1 次~2 次静脉给药进行治疗，每日最大剂量 125mg；氢化可的松 100mg~200mg，6h~8h 滴完。2d~3d 后视病情而逐步减量，总治疗时间不超过 7d。

9.4 严重反应者治疗

对血管神经性水肿、喉头水肿、低血压、休克等危及生命体征者的处置，应遵守 T/CADERM 3008-2019 的规定；对出现严重器官系统病变者，根据情况进行针对性专科治疗。

9.5 其他措施

当涉及的药物不能停用时，采用血浆置换疗法可能有助于治疗血清病或预防血清病再次发作。

9.6 防止复发

9.6.1 病情缓解后抗组胺、激素等用药，需逐步减量并停用，避免复发。

9.6.2 皮试或任何体外检查均不能预测血清病的初发或复发，因此对血清病应始终保持警惕。

9.6.3 一旦发生血清病，除非必需，用药应避免，患者病历中应详细记录。如该药为临床常用药物，则患者应随身提示该药过敏的标示。

9.6.4 如果治疗中无替代药物且有必要再使用先前导致血清病的药物者：

a) 提前使用抗组胺药或糖皮质激素治疗，必要时行血浆置换疗法，可能有助于预防再次暴露时血清病的发作。如有可能，建议转诊至有过敏症专科医生和必要抢救能力的医疗机构并经评估后再行用药。

b) 不建议对引起血清病的药物进行脱敏实验或治疗。

参 考 文 献

- [1] Lawley TJ, Bielory L, Gascon P, et al. A prospective clinical and immunologic analysis of patients with serum sickness[J]. N Engl J Med, 1984, 311(22):1407-1413.
- [2] Blumenthal K, Peter J, Trubiano J, et al. Antibiotic Allergy[J]. Lancet, 2019, 393, 183-198.
- [3] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 中国荨麻疹诊疗指南（2014版）[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2015, 22(17):45-47.
- [4] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会环境与职业性皮肤病学组. 抗组胺药在皮肤科应用专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50(6):393-396.