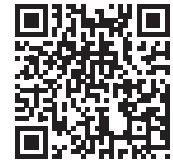


替加环素诱发严重中毒性表皮松解症致死亡1例



李相军¹, 徐珊珊², 汤建军¹

1. 上海德济医院(青岛大学上海临床医学院)神经内科(上海 200333)
2. 上海德济医院(青岛大学上海临床医学院)药剂科(上海 200333)

【摘要】 本文通过1例高龄患者应用替加环素后出现中毒性表皮松解症(TEN)的案例,结合国内外文献资料进行分析讨论。根据药物不良反应关联性评价标准,该患者出现的TEN与替加环素关联性较大。提示临床医师和药师在临床工作中需警惕和重视替加环素可能引起的中毒性表皮坏死松解症。

【关键词】 中毒性表皮坏死松解症;替加环素;药品不良反应

Death due to severe toxic epidermal necrolysis induced by tigecycline: a case report

LI Xiangjun¹, XU Shanshan², TANG Jianjun¹

1. Department of Neurology, Shanghai Deji Hospital (Qingdao University, Shanghai Neuromedical Center), Shanghai 200333, China

2. Department of Pharmacy, Shanghai Deji Hospital (Qingdao University, Shanghai Neuromedical Center), Shanghai 200333, China

Corresponding author: TANG Jianjun, Email: 13166119845@163.com

【Abstract】 In this paper, a case of toxic epidermal necrolysis (TEN) after application of tigecycline in an elderly patient was analyzed, and was analyzed and discussed combined with domestic and foreign literature. According to the criteria for assessing the association of adverse drug reactions, the TEN present in this patient is likely to be related to tigecycline. It is suggested that clinicians and pharmacists should be vigilant and pay attention to TEN that may be caused by tigecycline in clinical work.

【Keywords】 Toxic epidermal necrolysis; Tigecycline; Drug adverse reaction

替加环素作为一种广谱抗菌药物,因其强大的抗菌作用在临床治疗中占据重要地位。中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)是一种严重的皮肤黏膜反应,绝大多数是药物导致,以水疱及广泛性表皮坏死松解为主要特征^[1],常伴有多系统损害^[1]。TEN临床罕见,每年报告发病率为(1~5)/100万人^[2],不同国家

发病率存在差异^[3],我国发病率尚无确切报道,该病进展快,病死率高,严重威胁患者生命^[4]。替加环素导致的TEN报道相对较少,现将上海德济医院1例高龄患者使用替加环素后诱发严重TEN并最终死亡的案例进行报道。本文通过详细分析患者的临床表现、治疗过程及最终转归,并结合国内外相关文献资料,高度怀疑该患者出现

的 TEN 与替加环素的使用存在密切关联。提示临床在使用替加环素等抗菌药物时, 必须高度重视及早识别并防范 TEN 的重要性, 为临床合理用药提供科学依据, 从而最大限度地保障患者的用药安全。

1 病历资料

患者女, 81 岁, 2023 年 8 月 13 日因“精神萎靡 1 月, 加重 1 周”来上海德济医院就诊。头部磁共振 DWI 示: 双侧半卵圆中心、胼胝体体部部分病灶 DWI 较高信号。以“大脑动脉闭塞脑梗死”收入院。家属否认既往药物过敏史; 高血压病史, 具体服用药物不祥, 否认既往糖尿病史, 平素未口服降糖药物, 血糖平素正常。否认既往手术史。入院查体: T: 37.9 °C, P: 85 bpm, R: 20 bpm, BP: 105/75 mmHg。神经系统专科查体: 神志清楚, 精神萎靡, 言语流利, 问话对答切题, 记忆力、定向力可, 计算力差, 双侧额纹对称, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约 3 mm, 对光反射存在, 双眼球各向运动充分, 无眼震、复视, 双侧鼻唇沟对称, 伸舌居中, 口角不歪, 双上肢、左下肢肌力 4 级, 右下肢肌力 3 级, 双侧腱反射对称, 双侧深浅感觉未见明显异常, 右侧病理征 (+), 左侧病理征 (-), 双手指鼻试验、跟膝胫试验无法配合, 脑膜刺激征 (-), 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分 2 分。辅助检查: 血白细胞: $18.45 \times 10^9/L$, 血红蛋白: 144 g/L, 血小板: $89 \times 10^9/L$; 谷氨酸氨基转移酶: 8 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶: 14 U/L, 总胆红素: 38.52 U/L; 凝血酶原时间: 15.6 s, 凝血酶时间: 17.90 s, 活化部分凝血酶原时间 (activated partial thromboplastin time, APTT): 32.60 s, 国际标准化比值: 1.30, D-二聚体: 7 500 ng/mL。

入院时胸部 CT 提示: 双肺模糊影, 右肺中叶条片实性影: 首先考虑炎症病变, 遂给与头孢他啶 2 g, q12h 抗感染治疗。8 月 17 日出现感染发热, 体温 37.9 °C, 复查肺部 CT 加重, 8 月 17 日抗感染调整为头孢哌酮舒巴坦 2 g, q8h 联合莫西沙星氯化钠注射液 0.4 g, ivgtt, qd, 同时予纤支镜灌洗送检二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 及肺泡灌洗培养。培养结果提示白色念珠菌, 于 2023 年 8 月 24 日停用莫西沙

星, 调整为氟康唑氯化钠注射液 0.4 g, qd。9 月 7 日患者因肾功能不全, 肌酐增高、肾小球滤过率下降, 停用目前所有抗生素, 予哌拉西林他唑巴坦 4.5 g, ivgtt, q12h 抗感染。9 月 7 日出现黑便, 粪便潜血阳性, 血红蛋白 109 g/L, 考虑应激性消化道出血, 禁食水 5 d, 质量浓度为 0.05 g/mL 的葡萄糖注射液、人胰岛素注射液、氯化钾注射液补液, 血红蛋白及粪隐血好转后继续鼻饲营养液, 奥美拉唑注射液 40 mg, ivgtt, qd 抑酸护胃。9 月 9 日复查肺部 CT 提示: 双肺多发模糊影, 部分较前发展, 新冠抗原 (+), 考虑肺部混合性感染, 肾功能恢复后, 予 9 月 9 日阿兹夫定片 5 mg, po, qd, 连用 5 d, 肾功能正常后, 于 9 月 14 日奈玛特韦/利托那韦 400 mg, po, q12h, 连用 5 d, 抗新冠治疗。患者体温仍反复发热, 最高 38 °C。

复查肺部 CT 示: 双肺多发模糊影级实变影, 部分伴空洞, 较前部分改善、部分进展。血白细胞: $13.28 \times 10^9/L$, 9 月 18 日根据 NGS 结果呼吸科会诊调整为替加环素 50 g, ivgtt, q12h, 阿米卡星注射液 0.4 g, ivgtt, qd 抗感染。9 月 25 日发现患者后背散在皮疹, 淡红色, 未见水疱, 停用替加环素及阿米卡星, 9 月 25 日晚血压下降, 予去甲肾上腺素微泵维持血压。考虑药物疹, 9 月 26 日予地塞米松 10 mg, ivgtt, st, 9 月 26 日出现头皮、面部、前胸、后背散在红斑, 未见水疱。9 月 27 日背部数个红斑处开始出现水疱, 直径约 5 mm。

9 月 27 日临床药学科会诊: 患者使用替加环素联合阿米卡星, 近期出现大面积皮疹, 考虑与药物相关, 于 9 月 27 日调整为头孢吡肟 2 g, ivgtt, q12h, 利奈唑胺葡萄糖注射液 0.6 g, q12h 联合抗感染, 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 125 mg, ivgtt, qd, 3~5 d 规律减半。9 月 29 日红斑、水疱无好转, 面部、耳部、背部大量水疱融合、破裂, 口唇、会阴糜烂, 且开始出现皮肤松解表现, 9 月 30 日口唇黏膜破裂出血后背部大面积水疱, 四肢出现大量红斑、逐渐出现水疱。10 月 1 日, 小水疱融合成大水疱, 皮肤剥脱, 10 月 4 日, 后背部、前胸、骶尾部、臀部、面部、四肢大面积皮肤剥脱, 患者持续黑便。10 月 8 日患者出现全身大面积双侧头面部、躯干前及躯干后及会阴、双上臂及双前臂、双臀及双大腿皮肤剥脱, 剥脱面积约 66%。皮肤、黏膜予复方多粘菌素 B 乳膏外涂, 无菌接触治疗, 其他治疗措施不变。

请临床药师会诊, 采用 SCORTEN (a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis) 评分系统^[5]进行严重程度评分, 评分为 5 分, 对应死亡率为 62%。TEN 考虑替加环素相关严重不良反应。请皮肤科专家会诊, 建议甲泼尼龙 40 mg, ivgtt, qd, 5 d 后根据情况减量, 可加用丙球 0.4 g/kg, 3~5 d, 其他治疗措施不变。复方多粘菌素乳膏外涂, 临床采纳意见, 积极对症治疗, 注意保护创面, 维持体液与电解质平衡。10 月 10 日患者突然出现血压、心率下降, 去甲升压仍无法维持, 家属放弃有创抢救, 于当日死亡。

ALDEN (an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis) 量表是一个快速评估 SJS/TEN 患者药

物因果关系的工具表, 尤其适用于使用多种药物的患者^[6]。分别对氟康唑、哌拉西林他唑巴坦、阿兹夫定、奈玛特韦/利托那韦、替加环素、阿米卡星进行诺氏 (Naranjo's) 量表评分^[7]和 ALDEN 量表评分, 结果见表 1 和表 2。Naranjo's 评分: 替加环素 6 分, 评为“很可能”; 哌拉西林他唑巴坦、阿米卡星均为 2 分, 评为“可能”; 氟康唑、阿兹夫定、奈玛特韦/利托那韦均为 1 分, 评为“可能”。ALDEN 量表评分: 替加环素 5 分, 评为“很可能”; 阿米卡星 3 分, 评为“可能”; 氟康唑、阿兹夫定均为 2 分, 评为“可能”; 哌拉西林他唑巴坦 1 分, 评为“不可能”; 奈玛特韦/利托那韦 < 0 分, 评为极“不可能”。综合两种量表评估结果, 判断本例患者的 TEN 为替加环素引起的可能性较大。

表1 Naranjo's评分标准及氟康唑氯化钠、哌拉西林他唑巴坦、阿兹夫定、奈玛特韦/利托那韦、替加环素、阿米卡星的Naranjo's评分比较

Table 1. The scoring criteria of Naranjo's and comparison of Naranjo's scores for fluoroconazole sodium chloride, piperacillin tazobactam, azvudine, nematranavir/ritonavir, tigecycline, and amikacin

相关问题	问题分值			得分					
	是	否	未知	氟康唑	哌拉西林他唑巴坦	阿兹夫定	奈玛特韦/利托那韦	替加环素	阿米卡星
1. 以前有类似的报道吗?	+1	0	0	0	1	0	0	1	0
2. ADR是否在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	+2	+2	+2	+2	+2	+2
3. ADR是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	0	0	0	0	0	0
4. ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0	0	0	0	0	0
5. 是否存在其他原因引起该ADR?	-1	+2	0	-1	-1	-1	-1	+2	-1
6. 该ADR是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	0	0	0	0	0
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	0	0	0	0	0
8. 随剂量增加 (或减少) ADR是否家中 (或减轻) ?	+1	0	0	0	0	0	0	0	0
9. 患者是否曾暴露于该药或同类药出现类似反应	+1	0	0	0	0	0	0	0	0
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	0	0	0	0	+1	+1
得分				1	2	1	1	6	2

注: ADR: 药品不良反应; 总分≥9分为“肯定”, 5~8分为“很可能”, 1~4分为“可能”, ≤0分为“可疑”。

表2 ALDEN评分标准及氟康唑、哌拉西林他唑巴坦、阿兹夫定、奈玛特韦/利托那韦、替加环素、阿米卡星的ALDEN评分比较

Table 2. The scoring criteria of ALDEN and comparison of ALDEN scores for fluoroconazole, piperacillin tazobactam, azvudine, nematanavir/ritonavir, tigecycline, and amikacin

指标	ALDEN评分细则	ALDEN评分	氟康唑	哌拉西林他唑巴坦	阿兹夫定	奈玛特韦/利托那韦	替加环素	阿米卡星
开始使用药物日	5~28 d	+3		+3	+3	+3	+3	+3
期到线索日相隔的时间	29~56 d	+2	+2					
	1~4 d	+1						

续表2

指标	ALDEN评分细则	ALDEN评分	氟康唑	哌拉西林他唑巴坦	阿兹夫定	奈玛特韦利托那韦	替加环素	阿米卡星
	>56 d	-1						
	线索日当日或之后才开始使用药物	-3						
	过去曾经使用过相同药物且发生过敏反应时: 1~4 d (+3) ; 5~56 d (+1)							
评估在线索日内时药物是否仍存在体内	在线索日时药物仍持续使用, 或是药物停用时间点和线索日相隔的时间小于药物半衰期的5倍	0			0		0	0
	药物停用时间点和线索日相隔的时间大于药物的半衰期的5倍, 但患者有肝、肾功能异常或怀疑有药物相互作用存在	-1	-1					
	药物停用时间点和线索日相隔的时间大于药物的半衰期的5倍, 并且患者无肝、肾功能异常和药物相互作用存在	-3		-3		-3		
	再度使用或重新使用相同药物/过去曾经使用同一成分或类似药物的反应情况							
	使用相同药物引起SJS/TEN	+4						
	使用类似药物引起SJS/TEN, 或者使用相同药物引起其他非SJS/TEN的过敏反应	+2						
	使用类似药物引起其他非SJS/TEN的过敏反应	+1						
	过去从未使用过相同药物	0	0	0			0	0
	过去使用相同药物或类似药物但无过敏反应发生	-2			-2	-2		
SJS/TEN进展过程中, 是否仍然持续使用该药物	停药或不清楚	0	0	0	0	0	0	0
	仍持续使用该药未造成症状恶化	-2						
该药在过往历史中的恶名度	高风险药物	+3						
	风险已确定但属于低风险药物	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2
	监视中的药物	+1						
	未知	0						
	无相关性证据的药物	-1						-1
可疑药物不止1个	若可疑药物不止1个, 只要其中1个药物前五项加和的总分大于正3分(不含3分), 则所有其他可疑药物得分数皆要扣1分才是最后的总分	-1	-1	-1	-1	-1		-1
得分			2	1	2	-1	5	3

注: SJS: 史蒂文斯-约翰逊综合征; 总分 ≥ 6 分为“极有可能”, 4~5分为“很可能”, 2~3分为“可能”, 0~1分为“不可能”; <0分为“极不可能”。

2 讨论

本例患者在入院后第7周后发生TEN, 排除原发疾病脑梗死、肺部感染原因, 考虑TEN机制可能为药物导致的迟发型超敏反应。史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)/TEN通常在最初持续用药4 d至4周发病, 早期表现可能有发热及流感样症状^[8]。患者出现皮

疹表现前4周内用过的药物有氟康唑氯化钠注射液、哌拉西林他唑巴坦、阿兹夫定、奈玛特韦/利托那韦、替加环素、阿米卡星; 其中氟康唑氯化钠注射液、哌拉西林他唑巴坦说明书提及SJS、TEN, 阿兹夫定说明书提及皮疹、药疹, 未提及SJS或TEN, 奈玛特韦/利托那韦说明书提及皮疹、皮肤剥脱, 替加环素说明书提及皮疹, 阿米卡星说明书提及皮疹。查阅国内外文献,

氟康唑可导致重症药疹^[9-10]，哌拉西林他唑巴坦可致TEN^[11]，阿兹夫定未查及有重症药疹或SJS或TEN报道，奈玛特韦/利托那韦可致皮疹、SJS^[12]，替加环素可致TEN^[13]，阿米卡星可致皮疹^[14]、过敏性皮炎^[15]。本例TEN为使用以上药物之后发生的，存在一定的时间相关性。

1922年，史蒂文斯和约翰逊首次描述了SJS^[16]。1956年，Lyell首次描述了TEN^[17]。亨利蒙多尔医院的开创性病例系列表明，绝大多数SJS/TEN病例是由药物引起的^[18]。其病理生理为SJS/TEN的水疱细胞主要有细胞毒性的T淋巴细胞和自然杀伤细胞，分泌性颗粒溶菌素是导致SJS/TEN中剥脱性角质形成细胞死亡的关键^[19-20]。TEN，是一种威胁生命的皮肤病，其特点为表皮成片剥脱。在鉴别诊断时，需要考虑几种与其类似但又有明显区别的疾病。首先，TEN与SJS之间存在一定的联系和区别。SJS是多形红斑最重的一种表现，多由药物过敏引起。这两种疾病在临床表现上有相似之处，如均可能出现皮肤红斑、水疱和黏膜损害等。然而，TEN的皮肤剥脱更为广泛和严重，涉及全身大部分皮肤，而SJS的皮肤剥脱通常较为局限。此外，TEN的死亡率通常更高。SJS和TEN是同一种疾病的不同表现，主要区别皮肤剥脱面积：SJS < 10%；TEN > 30%；SJS/TEN用于描述在10%~30%皮肤剥脱面积的患者^[21]。其次，金葡菌烫伤样皮肤综合征（Staphylococcal Scalded Skin Syndrome, SSSS）是另一种需要与TEN鉴别的疾病。SSSS主要由凝固酶阳性的金黄色葡萄球菌引起，主要发生在婴幼儿和免疫系统异常的成年人。虽然SSSS的皮肤损害可能很严重，但一般不会侵犯黏膜，而TEN常常伴有黏膜的损害。此外，根据患者的年龄、临床表现以及活检揭示的表皮裂开的水平，也可对这两种疾病进行鉴别^[22]。

本例患者起病急骤，皮疹出现前曾有体温升高前驱症状，最初在躯干上部出现散在红斑，红斑逐渐增多致头面、整个躯干、会阴，进展为水疱并迅速累及全身，伴口腔黏膜、会阴黏膜糜烂表现，皮肤剥脱面积约66%，故TEN诊断明确。替加环素的说明书中提到上市后偶有上报严重皮肤反应如SJS的报告。检索CNKI、万方以及PubMed数据库，未发现替加环素导致SJS/TEN的案例报道。该患者出现TEN后，临床药师根据

药物不良反应关联性评价，认为TEN“很可能”是替加环素新的药物不良反应。

SJS/TEN均与高死亡率相关，特异性预后评分可准确预测死亡率。SJS和TEN的治疗主要是支持性治疗，特别是皮质类固醇和静脉注射免疫球蛋白，及几处不同部位，包括眼、以阻止疾病的进展^[23]。约90% SJS/TEN会发生黏膜受累，常累口、生殖器等^[24]。应用替加环素导致TEN的病例非常罕见^[25]，有过类似报道，提示临床医师在使用替加环素时应严格掌握适应症，详细询问患者过敏史，注意监测一些罕见皮肤不良反应。一旦发生SJS/TEN应尽早识别诊断，及时停用致敏药物，有条件者转移至烧伤病房并积极对症治疗，给与表面保护，维持体温（30~32℃），维持血容量和电解质平衡，给与激素、免疫球蛋白、TNF抑制药、环孢素、抗菌药物等治疗^[26-27]。

参考文献

- 1 Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme[J]. *Arch Dermatol*, 1993, 129(1): 92-96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8420497/>.
- 2 White KD, Abe R, Arden-Jones M, et al. SJS/TEN 2017: Building multidisciplinary networks to drive science and translation[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(1): 38-69. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.11.023.
- 3 Chaby G, Maldini C, Haddad C, et al. Incidence of and mortality from epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) in France during 2003-2016: a four-source capture-recapture estimate[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(3): 618-624. DOI: 10.1111/bjd.18424.
- 4 Marxer CA, Frey N, Bodmer M, et al. Survival after Stevens-Johnson Syndrome or toxic epidermal necrolysis: a United Kingdom-based cohort study[J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(5): 1349-1351. DOI: 10.1016/j.jid.2020.09.034.
- 5 Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis[J]. *J Invest Dermatol*, 2000, 115(2): 149-153. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x.
- 6 Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN,

- an algorithm for assessment of drug causality in Stevens–Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case–control analysis[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88(1): 60–68. DOI: [10.1038/clpt.2009.252](https://doi.org/10.1038/clpt.2009.252).
- 7 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239–245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- 8 Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(19): 1272–1285. DOI: [10.1056/NEJM199411103311906](https://doi.org/10.1056/NEJM199411103311906).
- 9 朱金莲. 口服氟康唑片导致重症过敏性药疹一例报告[J]. *青海医药杂志*, 2015, 45(7): 26. [Zhu, JL. A case report of severe allergic drug eruption caused by oral administration of fluconazole tablets[J]. *Qinghai Medical Journal*, 2015, 45(7): 26.] DOI: [CNKI:SUN:QHYZ.0.2015-07-011](https://doi.org/CNKI:SUN:QHYZ.0.2015-07-011).
- 10 魏光华. 氟康唑致 HIV 感染者重症多形性红斑型药疹[J]. *药物不良反应杂志*, 2006, 8(6): 458–459. [Wei, GH. Severe polymorphic erythema–type drug eruption caused by fluconazole in HIV–infected patients[J]. *Journal of Adverse Drug Reactions*, 2006, 8(6): 458–459.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-5734.2006.06.034](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-5734.2006.06.034).
- 11 王凌. 哌拉西林钠他唑巴坦钠致中毒性表皮坏死松解症[J]. *药物不良反应杂志*, 2016, 18(6): 451–452. [Wang L. Toxic epidermal necrolysis caused by piperacillin–tazobactam[J]. *Journal of Adverse Drug Reactions*, 2016, 18(6): 451–452.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2016.06.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2016.06.011).
- 12 王维波, 宁金堂, 田明忠, 等. 浅析奈玛特韦片 / 利托那韦片组合包装治疗新型冠状病毒感染的研究进展[J]. *中国合理用药探索*, 2023, 20(9): 8–12. [Wang WB, Ning JT Tian, MZ, et al. A brief analysis of the research progress in the treatment of novel coronavirus infection with nematode tablets/ritonavir tablets combination packaging[J]. *Chinese Journal of Rational Drug Use Exploration*, 2023, 20(9): 8–12.] DOI: [10.3969/j.issn.2096-3327.2023.09.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3327.2023.09.002).
- 13 Yang J, Wu F, Luo D, et al. Toxic epidermal necrolysis syndrome induced by tigecycline: a case report[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(5): 300060520922416. DOI: [10.1177/0300060520922416](https://doi.org/10.1177/0300060520922416).
- 14 方秀容. 硫酸阿米卡星致皮疹 3 例[J]. *中国现代应用药学*, 2000, 17(S1): 147. [Fang, XR. Three cases of skin rash induced by amikacin sulfate[J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2000, 17(S1): 147.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2000.s1.235](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2000.s1.235).
- 15 银哲. 阿米卡星致过敏性皮炎一例[J]. *医药导报*, 1999, 18(4): 276. [Yin, Z. A case of allergic dermatitis caused by amikacin[J]. *Herald of Medicine*, 1999, 18(4): 276.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.1999.04.069](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.1999.04.069).
- 16 Heng YK, Lee HY, Roujeau JC. Epidermal necrolysis: 60 years of errors and advances[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 173(5): 1250–1254. DOI: [10.1111/bjd.13989](https://doi.org/10.1111/bjd.13989).
- 17 Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, et al. Interleukin–15 is associated with severity and mortality in Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(5): 1065–1073. DOI: [10.1016/j.jid.2016.11.034](https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.034).
- 18 Jean–Claude G. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome)[J]. *Arch Dermatol*, 1987, 123(9): 1166–1170. DOI: [10.1001/archderm.1987.01660330077013](https://doi.org/10.1001/archderm.1987.01660330077013).
- 19 Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *Nat Med*, 2008, 14(12): 1343–1350. DOI: [10.1038/nm.1884](https://doi.org/10.1038/nm.1884).
- 20 Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin[J]. *Science*, 1998, 282. DOI: [10.1126/science.282.5388.490](https://doi.org/10.1126/science.282.5388.490).
- 21 Roujeau JC. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme[J]. *J Dermatol*, 1997, 24(11): 726–729. DOI: [10.1111/j.1346-8138.1997.tb02524.x](https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1997.tb02524.x).
- 22 马琳. 金葡菌烫伤样皮肤综合征[J]. *中国实用儿科杂志*, 2001, 16(11): 648–649. [Ma L. Staphylococcus aureus scalded skin syndrome[J]. *Chinese Journal of Applied Pediatrics*, 2001, 16(11): 648–649.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-2224.2001.11.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-2224.2001.11.007).
- 23 Roujeau JC, Bastuji–Garin S. Systematic review of treatments for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2011, 2(3): 87–94. DOI: [10.1177/2042098611404094](https://doi.org/10.1177/2042098611404094).

- 24 Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005, 94(4): 419-436. DOI: [10.1016/S1081-1206\(10\)61112-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61112-X).
- 25 卢文超, 韦元元, 李光耀, 等. 替加环素致中毒性表皮坏死松解症的病例分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(11): 1183-1185. [Lu, WC, Wei YY, Li, GY, et al. Case analysis of toxic epidermal necrolysis caused by tigecycline[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2019, 35(11): 1183-1185.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.11.025](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.11.025).
- 26 Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(6): 1235-1244. DOI: [10.1007/s12325-017-0530-y](https://doi.org/10.1007/s12325-017-0530-y).
- 27 徐珊珊, 谢雪萍, 田亮, 等. 美罗培南致 Stevens-Johnson 综合征 1 例 [J]. *中国药师*, 2022, 25(2): 306-308. [Xu SS, Xie XP, Tian L, et al. A case of Stevens-Johnson syndrome caused by meropenem[J]. *Chinese Pharmacists*, 2022, 25(2): 306-308.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.02.019](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.02.019).

收稿日期: 2023 年 11 月 26 日 修回日期: 2024 年 01 月 21 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮