·药物安全与合理用药·

241 例抗菌药物致重型药疹的回顾性分析

曹明雪[1],黄雅群[1,2],张　姣[1,2],于芝颖[1],文睿婷[1],封宇飞[1]
(1 北京大学人民医院药剂科,北京 100044;2 北京大学医学部药学院药事管理与临床药学系,北京 100191)

[摘要] **目的**:探讨抗菌药物致重型药疹的临床特点,为临床安全、合理使用抗菌药物提供参考。**方法**:在 Medline、中国知网、万方数据库中,检索建库至 2020 年 12 月 31 日关于抗菌药物致重型药疹的个案报道,进行汇总分析。并用二元 Logistic 回归进行危险因素分析。**结果**:共收集病例 241 例,其中男性 131 例(54.4%)、女性 110 例(45.6%),可发生于任何年龄段,不良反应发生中位时间为 2 d,持续中位时间为 15 d;致敏药物主要为青霉素类 55 例(21.7%)、氟喹诺酮类 46 例(18.2%)、头孢菌素类 39 例(15.4%)、糖肽类 25 例(9.9%)等;中毒性表皮坏死松解症患者较重型多型红斑患者[相对危险度(odd ratio,OR)=0.263,$P=0.006$]和剥脱性皮炎患者(OR=0.52,$P=0.016$)死亡风险更高($P<0.05$);相较于对症支持治疗给予糖皮质激素(OR=0.117,$P=0.027$)或免疫球蛋白治疗(OR=0.042,$P=0.001$)患者死亡风险降低,糖皮质激素联合免疫球蛋白治疗较对症支持治疗未见统计学差异(OR=0.899,$P=0.950$)。**结论**:抗菌药物致重型药疹死亡风险高,临床需加强监测,早期识别诊治,选择结构不同的抗菌药物进行替代治疗,避免重型药疹复发。

[关键词] 抗菌药物;重型药疹;不良反应;文献分析
[中图分类号] R969.3　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)24-2322-06

Retrospective analysis of 241 cases of severe cutaneous adverse reactions caused by antibiotics

CAO Ming-xue[1], HUANG Ya-qun[1,2], ZHANG Jiao[1,2], YU Zhi-ying[1], WEN Rui-ting[1], FENG Yu-fei[1]
(1 *Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing* 100044, *China*; 2 *Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing* 100191, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the clinical characteristics of severe drug eruption induced by antibacterial drugs and provide aid for their safe use in clinical practice. **Methods**: Case reports of severe cutaneous adverse reactions induced by antibacterial drugs were retrieved from Medline, CNKI and Wanfang databases from inception to December 31, 2020. The clinical features of these ADRs were summarized and analyzed. The risk factors were analyzed by binary Logic regression. **Results**: A total of 241 cases were collected, including 131 males (54.4%) and 110 females (45.6%). Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) occurred in all age groups. The median onset time of antibacterial drugs-induced SCARs was 2 d and the median duration was 15 d. The main allergenic drugs were penicillin (55/21.7%), fluoroquinolones (46/18.2%), cephalosporins (39/15.4%), and glycopeptides (25/9.9%). Patients with toxic epidermal necrolysis (TEN) had a higher risk of death than Steven Johnson syndrome (SJS) [odd ratio (OR) = 0.263, $P=0.006$] and exfoliative dermatitis (ED) (OR = 0.52, $P=0.016$) ($P<0.05$); patients treated with glucocorticoid (OR = 0.117, $P=0.027$) or immunoglobulin (OR = 0.042, $P=0.001$) had a lower risk of death than treated with symptomatic supportive care. There was no statistical difference between glucocorticoid combined with immunoglobulin therapy and symptomatic supportive therapy (OR = 0.899, $P=0.950$). **Conclusion**: The mortality of severe drug eruption caused by antimicrobial

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81503050);中国药理学会药物研发与合理应用专项资助项目(20170711)
[作者简介] 曹明雪,女,硕士研究生,主要从事临床药学及药事管理研究。联系电话:(010)88325749,E-mail:xiaoming68250@163.com。
[通讯作者] 文睿婷,女,博士,副主任药师,主要从事临床药学及药理学研究。联系电话:(010)88325749,E-mail:tzwxm@bjmu.edu.cn。

drugs is high, so it is necessary to strengthen the monitoring of early signs in clinical practice, and immediately stop using suspicious drugs, and choose alternative antimicrobial drugs with different structures to avoid the recurrence of severe cutaneous adverse reactions.

[**Key words**] antibacterial drugs; severe drug eruption; adverse reactions; literature analysis

重型药疹(severe cutaneous adverse reactions, SCARs)是一种皮损广泛、全身症状严重、危及生命的迟发性超敏反应,包括重症多形红斑疹(Steven Johnson syndrome, SJS)、中毒性表皮坏死松解症(drug-induced bullosa epidermolysis, TEN)、伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹(drug rash with eosinophil and systemic symptoms, DRESS)/药物超敏反应综合征(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS)、剥脱性皮炎(drug-induced exfoliative dermatitis, ED)等[1]。SCARs 的发生与各种药物相关,其中抗菌药物是重型药疹发生的主要原因[2],列居药物致皮肤及其附件损害的第一位[3],是住院患者皮肤科会诊的常见原因[4]。抗菌药物所致的 SCARs 患者常需要选择替代抗菌药物来控制初始感染或可能的继发性皮肤伤口感染,全身性皮质类固醇的使用可能有助于抑制 SCARs,而 SCARs 患者潜在的感染情况可能会阻碍全身性皮质类固醇的使用,因此,SCARs 患者救治颇为棘手,且抗菌药物致 SCARs 的病例研究有限。本文结合国内外已报道的抗菌药物致重型药疹的相关文献进行分析,旨在探讨抗菌药物致重型药疹的特点,为临床安全用药提供参考。

材料与方法

1 检索资料

检索国内外期刊文献,数据库包括 Medline、中国知网、万方数据库。中文数据库以“抗菌药物”、“重型药疹”、“不良反应(adverse drug reactions, ADR)”作为关键词进行检索;英文数据库以“antibacterials”、“antibacterial drug”、“severe cutaneous adverse reactions”、“adverse drug reactionor ADR”、“case report”作为检索词进行检索。检索时间为建库至 2020 年 11 月 31 日。

纳入标准:① 文献类型为原始病历报道。② 文献相关信息完整。③ 符合重型药疹诊断标准。④ 抗菌药物致重型药疹因果关系明确,符合不良反应判断标准。排除标准:① 重复文献、综述研究、回顾性研究等。② 抗菌药物致重型药疹发生因果关系不明确。③ 文献信息不完整。④ 无法获取全文文献。

2 方法

按照纳入与排除标准逐篇查阅文献,记录患者年龄、性别、主要诊断、既往病史、既往药物过敏史、致敏药物、用法用量、联合用药、不良反应发生及持续时间、不良反应类型、临床表现、处理方式及转归,并对每位患者对应的文献进行编码。其中重型药疹分型标准采用《临床诊疗指南-皮肤病与性病分册》[5]中的分型标准,致敏药物分类根据《中国国家处方集》[6]进行分类。

不良反应数据采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用率(%)表示。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。对抗菌药物致重型药疹患者死亡影响因素进行二元 Logistic 回归分析。

结 果

1 文献检索结果

根据纳入及排除标准,共检索出文献 538 篇,其中中文 320 篇、英文 218 篇。排除综述、回顾性研究、动物实验研究 190 篇,重复文献 50 篇,信息不完整 55 篇,未获取原文 28 篇,最终纳入中文文献 171 篇,英文 44 篇,共计 215 篇,涉及患者共计 241 例。

2 不良反应情况分析

2.1 患者基本情况 共纳入患者 241 例,其中男性 131 例(54.4%)、女性 110 例(45.6%);患者年龄最小为出生 50 d,年龄最大为 94 岁,平均年龄(45 ± 23)岁,详见表 1。

表 1 抗菌药物致重型药疹患者性别及年龄分布

年龄/岁	女/例	男/例	例数/例	构成比/%
1 ~ 10	5	14	19	7.9
11 ~ 18	6	6	12	5.0
19 ~ 20	28	13	41	17.0
21 ~ 30	12	21	33	13.7
31 ~ 40	16	15	31	12.9
41 ~ 50	15	12	27	11.2
51 ~ 60	12	20	32	13.3
>60	16	30	46	19.0
合计	110	131	241	100

原患疾病为感染性疾病 229 例(95.0%)、不明原因发热 5 例(2.1%)、手术后预防感染 7 例(2.9%)。241 例重型药疹病例中,173 例(71.8%)既往无药物或食物过敏史;32 例(13.3%)有药物过敏史,其中 16 例对青霉素过敏,7 例对磺胺类药物过敏,1 例对克林霉素、磺胺类药物、青霉素、四环素和曲瓦沙星过敏,1 例对磺胺类、青霉素和红霉素过敏,1 例对克林霉素和头孢类药物过敏,对克林霉素、硝苯地平、环丙沙星、链霉素、头孢类药物过敏各 1 例,另有 1 例患者对所有药物过敏;其余 36 例(14.9%)过敏史不详。

2.2 重型药疹类型及致敏药物 241 例重型药疹病例中,剥脱性皮炎最多,占总例数的 61.0%(147/241),其次为大疱性表皮松解症 65 例(27.0%),重症多形红斑 29 例(12.0%)。其中,剥脱性皮炎均主要由青霉素类和头孢菌素类药物引起,重症多形红斑主要由氟喹诺酮类、大环内酯类药物引起,大疱性表皮松解症主要由氟喹诺酮类和糖肽类药物引起,详见表 2。

表 2 重型药疹类型与致敏药物分布 n(%)

致敏药物	剥脱性皮炎	重症多形红斑	大疱性表皮松解症	合计
青霉素类	38	4	8	50(20.7)
氟喹诺酮类	20	8	16	44(18.3)
头孢菌素类	26	3	9	38(15.8)
糖肽类	6	1	16	23(9.5)
磺胺类	14	4	4	22(9.1)
大环内酯类	8	5	4	17(7.1)
氨基糖苷类	12	0	4	16(6.6)
林可霉素类	6	1	1	8(3.3)
四环素类	2	1	3	6(2.5)
其他 β-内酰胺类	7	0	0	7(2.9)
三唑类	3	1	0	4(1.7)
硝基咪唑类	3	1	0	4(1.7)
其他类	2	0	0	2(0.8)
合计	147	29	65	241(100)

241 例重型药疹病例中,致敏药物主要为青霉素类 55 例次(21.7%),其次为氟喹诺酮类 46 例次(18.2%)、头孢菌素类 39 例次(15.4%)、糖肽类 25 例次(9.9%)以及磺胺类 23 例次(9.1%)等,详见表 3。241 例患者中,232 例单一用药发生 ADR,7 例为 2 种抗菌药物合用发生 ADR,1 例为同时使用 3 种药物发生 ADR,其余 1 例为 4 种药物合用引起 ADR。

表 3 主要致敏药物

药物类别	药品名称及致敏次数/次	例次/次(%)
青霉素类	青霉素 15、氨苄青霉素 12、阿莫西林 11、哌拉西林他唑巴坦 10、氨苄西林舒巴坦 3、阿莫西林克拉维酸钾 1、阿莫西林舒巴坦 1、氟氯西林 1、磺苄青霉素 1	55(21.7)
氟喹诺酮类	左氧氟沙星 18、环丙沙星 11、氧氟沙星 7、莫西沙星 7、诺氟沙星 2、依诺沙星 1	46(18.2)
头孢菌素类	头孢唑啉 7、头孢哌酮舒巴坦 7、头孢曲松 7、头孢他啶 4、头孢氨苄 3、头孢地嗪 1、头孢呋辛 3、头孢克肟 1、头孢拉定 1、头孢噻吩 1、头孢噻肟 1、头孢替唑 1、头孢唑兰 1	38(15.0)
糖肽类	万古霉素 20、去甲万古霉素 4、替考拉宁 1	25(9.9)
磺胺类	复方磺胺甲噁唑 20、磺胺噻唑 2、磺胺嘧啶钠 1	23(9.1)
大环内酯类	阿奇霉素 7、克拉霉素 4、红霉素 3、依托红霉素 1、泰利霉素 1、麦迪霉素 1	17(6.7)
氨基糖苷类	庆大霉素 4、阿米卡星 1、丁胺卡那霉素 1、链霉素 11	17(6.7)
其他 β-内酰胺类	亚胺培南 3、氨曲南 2、美罗培南 2、头孢美唑 1	8(3.2)
林可霉素类	林可霉素 4、克林霉素 3	7(2.8)
四环素类	米诺环素 3、地霉素 1、多西环素 1、强力霉素 1	6(2.4)
抗真菌药/三唑类	伊曲康唑 2、伏立康唑 1、氟康唑 1	4(1.6)
硝基咪唑类	甲硝唑 4	4(1.6)
其他类	磷霉素 2、利奈唑胺 1	3(1.2)
合计		253(100)

每例病例可能有 2 种或 2 种以上的致敏药物,因此致敏例次数 > 病例数

2.3 用药剂量及给药途径 241 例患者中,193 例患者按照正常给药剂量给药、4 例超量用药、44 例患者用药剂量不详,静脉用药 151 例(62.7%)、口服用药 74 例(30.7%)、肌内注射 15 例(6.2%)、局部应用莫西沙星 1 例(0.4%)[7]。

2.4 ADR 发生潜伏期及持续时间 241 例重型药疹病例中,ADR 最短出现时间为用药后 10 min,最长出现时间为 44 d,中位时间为 2 d,其中 1 d 内发生 79 例(32.8%)、2 ~ 3 d 内发生 77 例(32%)、4 ~ 7 d 内发生 45 例(18.7%)、8 ~ 14 d 内发生 23 例(9.5%),具体 ADR 发生时间分布见表 4。

表 4 抗菌药物致重型药疹发生时间分布

不良反应发生时间/d	例数/例	占比/%
0 ~ 1	79	32.8
2 ~ 3	77	32.4
4 ~ 7	45	18.7
8 ~ 14	23	9.5
15 ~ 21	15	5.8
22 ~ 31	1	0.4
32 ~ 60	1	0.4
合计	241	100

药疹持续时间最短为 1 d、最长为 120 d,中位时间为 15 d,其中持续时间 10 d 内 81 例(33.6%)、11 ~ 20 d 内 86 例(35.7%),详见表 5。SJS 持续中位时间 14 d,TEN 持续中位时间 18 d,ED 持续中位时间为 14 d。

表 5 抗菌药物致重型药疹持续时间分布

不良反应持续时间/d	例数/例	占比/%
1 ~ 10	81	33.6
11 ~ 20	86	35.7
21 ~ 30	34	14.1
31 ~ 60	29	12.0
61 ~ 90	9	3.7
91 ~ 150	2	0.8
合计	241	100

2.5 治疗及转归 所有患者明确重型药疹诊断后立即停用致病药物,给予不同方案治疗。仅予支持治疗 74 例(30.7%)、糖皮质激素治疗 154 例(63.9%)、免疫球蛋白治疗 4 例(1.7%)、糖皮质激素联合免疫球蛋白治疗 9 例(3.7%)。经过治疗后,190 例(78.8%)患者病情好转、3 例(1.2%)患者病情持续恶化、1 例患者病情继续加重转入上级医院继续治疗、1 例因左眼角膜溃疡后瘢痕形成而失明、1 例经激素治疗过程中反复皮疹、31 例(12.9%)患者死亡,死亡原因为感染性休克伴多器官功能障碍 25 例、心脏并发症 1 例、双肺弥漫性肺泡损伤伴水肿 1 例、颅内出血 4 例。予支持治疗死亡的 14 例(45.2%)、予糖皮质激素治疗死亡的 11 例(35.5%)、免疫球蛋白治疗死亡的 2 例(6.5%)、糖皮质激素联合免疫球蛋白治疗死亡的 4 例(12.9%)。

3 抗菌药物致重型药疹患者转归影响因素分析

采用二元 Logistic 回归评估年龄、性别、ADR 潜伏期、ADR 类型、ADR 治疗方案、ADR 持续时间对患者转归的影响。模型纳入的 5 个自变量中,ADR 类型、ADR 治疗方案有统计学意义。TEN 患者($P < 0.05$)较重症多型红斑患者(OR = 0.263, $P = 0.006$)和剥脱性皮炎患者(OR = 0.52, $P = 0.016$)死亡风险更高,相较于对症支持治疗给予糖皮质激素(OR = 0.117, $P = 0.027$)或免疫球蛋白治疗(OR = 0.042, $P = 0.001$)患者死亡风险降低,糖皮质激素联合免疫球蛋白治疗较对症支持治疗无统计学差异(OR = 0.899, $P = 0.950$)。

讨 论

本研究对 241 例抗菌药物致 SCARs 个案进行汇总分析。由表 1 数据来看,该不良反应可发生于任何年龄段。资料表明,女性发生速发型和迟发型过敏反应概率高于男性,与此不同的是,青霉素引起的速发型和迟发型过敏反应均没有性别差异[8]。本研究发现,发生 ADR 患者男女比例为 1.2∶1,与部分文献报道一致[9-11],考虑原因主要与青霉素类为主要致敏药物相关。纳入患者中,173 例(71.8%)既往无药物或食物过敏史,32 例(13.3%)既往存在药物过敏史。已有研究[12]发现既往有药物过敏史的患者更容易新发药疹,该类人群基因具有易感性,与血清中存在循环组胺释放因子及特定 T 细胞对多种细胞因子的激活有关,少部分人群可能患有多种药物过敏综合征[13]。

SCARs 的潜伏期长短不一,最短出现时间为用药后 10 min,最长为 44 d,90.5% 的患者潜伏期在 1 周以内。SCARs 发生的时间部分取决于药物激活的 T 细胞数量。这种应答为多克隆性,如果药物激活了大量的不同 T 细胞克隆,则症状会快速出现。相反,如果药物仅激活少量 T 细胞克隆,则在持续数周的 T 细胞增殖前可能不会出现临床症状[14]。241 例患者中,193 例患者按照正常给药剂量给药,说明 ADR 的发生与给药剂量无相关性。

241 例重型药疹病例中,致敏药物主要为青霉素类、氟喹诺酮类、头孢菌素类、糖肽类。ED 主要由青霉素类和头孢菌素类药物引起,SJS 主要由氟喹诺酮类、大环内酯类药物引起,TEN 主要由氟喹诺酮类和糖肽类药物引起,常见致敏药物与报道[4]一致。

有研究表明,SCARs 的发病机制包括遗传学和免疫学两方面,在遗传学方面,发现多个药物相关的

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,*HLA*)易感基因[15],携 *HLA* 基因的人群发生 SCARs 的风险显著增加。而在免疫学方面,目前认为是Ⅳ型变态反应介导的,包括Ⅳa ~ Ⅳd 型。药物与 HLA 或 T 细胞受体(T cell recetor,TCR)上的免疫受体强烈而直接地非共价结合[16]。如果与 TCR 结合,则这种刺激可能是直接刺激;如果与 HLA-蛋白结合并进而引起针对药物修饰 HLA-蛋白-肽复合物的 T 细胞反应,则这种刺激可能是间接刺激。因此,所有与免疫受体药理学相互作用的临床症状均由 T 细胞激活及激活对相关细胞的作用所致。建议使用药物前行 HLA-Ⅰ类抗原等相关检测,筛选易感人群,降低重型药疹的发生率。

关于 SCARs 的治疗措施,临床常采用立即停用可疑致敏药物、尽早使用足量糖皮质激素或联合免疫球蛋白,并加强对症支持治疗、防止继发感染等[5]。本研究结果显示,相较于对症支持治疗,给予糖皮质激素或免疫球蛋白可使 SCARs 患者的死亡风险降低。对于糖皮质激素的使用目前仍存有争议[17],原因在于有效剂量的糖皮质激素在抑制感染性炎症反应的同时也具有免疫抑制作用,可降低机体防御能力,导致感染扩散加重。因此,对于抗菌药物所致的 SCARs,应在换用足量有效抗菌药物的前提下,对组织破坏严重、症状凶险或伴有休克等的重症感染患者,可加用激素短期冲击治疗,待患者病情好转后逐渐减量或停药。关于使用免疫球蛋白治疗 SCARs 的数据有限且结果并不一致[18-19]。既往报道[20-24]多为单中心的小型病例研究,且给药剂量不同,后续还需大型前瞻性研究验证结果。此外,在治疗的高龄患者和伴有肾脏或心血管疾病的 SJS/TEN 患者中,有使用高剂量免疫球蛋白发生严重溶血及肾病的报道[25],临床使用时应关注。大多数抗菌药物所致的 SCARs 需要选择替代抗菌药物来控制初始感染或可能的继发性皮肤伤口感染。此时需考虑不同抗菌药物因侧链结构导致的交叉反应性,如青霉素类药物之间易发生交叉反应[26]。因此,应尽量选择不同结构的抗菌药物替代致敏药物,这对于避免 SCARs 复发至关重要。

本研究统计的 SCARs 患者,经过治疗后 31 例(12.9%)死亡,感染性休克伴多器官功能障碍是死亡的主要原因(25 例,80.6%)。对 SJS/TEN 患者的一项队列生存分析显示,SJS 患者在第 6 周的死亡率为 12%、SJS/TEN 重叠患者死亡率为 29%、TEN 患者死亡率为 46%,并在第 1 年时 SJS 患者增至 24%、SJS/TEN 重叠患者增至 43%、TEN 患者增至 49%。年龄较大(>70 岁)的患者,患病 3 个月后死亡率升高[27]。本研究结果显示,TEN 患者较 SJS 和 ED 患者死亡风险更高,但年龄与患者的死亡率无相关性,可能与两者数据来源不同以及涉及样本量不同有关。

综上,引起 SCARs 常见的抗菌药物包括青霉素类、氟喹诺酮类、头孢菌素类、糖肽类。可引起不同严重程度的皮肤反应、器官特异性反应或全身反应[28],救治颇为棘手,临床需加强监测 SCARs 的早期迹象,并立即停用可疑药物。全身性皮质类固醇的使用可能有助于抑制严重的皮肤和全身反应,而 SCARs 患者潜在的感染情况可能会阻碍全身性皮质激素的使用,应选择结构不同的替代药物避免 SCARs 复发。对既往存在药物过敏史的患者应加强药学监护,做好用药教育,降低 SCARs 的发生率。

[参 考 文 献]

[1] DUONG TA, VALEYRIE-ALLANORE L, WOLKENSTEIN P, *et al*. Severe cutaneous adverse reactions to drugs[J]. *Lancet*, 2017, 390(10106): 1996-2011.

[2] PATEL TK, BARVALIYA MJ, SHARMA D, *et al*. A systematic review of the drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013, 79(3): 389-398.

[3] 国家药品不良反应监测年度报告(2019 年)[J]. 中国药物评价,2019,36(6):476-480.

[4] LIN YF, YANG CH, SINDY H, *et al*. Severe cutaneous adverse reactions related to systemic antibiotics[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(10): 1377-1385.

[5] 中华医学会. 临床技术操作规范. 皮肤病与性病分册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2006.

[6] 《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集(化学药品与生物制品卷)[M]. 北京:人民军医出版社,2010.

[7] NORI S, NEBESIO C, BRASHEAR R, *et al*. Moxifloxacin-associated drug hypersensitivity syndrome with toxic epidermal necrolysis and fulminant hepatic failure[J]. *Arch Dermatol*, 2004, 140(12): 1537-1538.

[8] GOMES ESR, MARQUES ML, REGATEIRO FS. Epidemiology and risk factors for severe delayed drug hypersensitivity reactions[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(36): 3799-3812.

[9] 曹媛, 邓蓉蓉, 夏延哲. 36 例重型药疹分析[J]. 中国药事, 2016, 30(5): 522-526.

[10] 高红. 重型药疹 27 例临床分析[J]. 中国处方药, 2015, 13(2): 32-33.

[11] 朱桂芝, 魏述强, 王淑琳, 等. 重型药疹 34 例临床分析[J]. 中国临床研究, 2012, 25(7): 663-664.

[12] GAMBOA PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology services: Alergológica-2005[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2009, 19(Suppl 2): S45-S50.

[13] HALEVY S, GROSSMAN N. Multiple drug allergy in patients with cutaneous adverse drug reactions diagnosed by *in vitro* drug-induced interferon-gamma release[J]. *Isr Med Assoc J*, 2008, 10(12): 865-868.

[14] PICHLER WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-

specific immune receptors: the p-i concept[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2002, 2(4): 301 - 305.
[15] 骆肖群, 熊浩, 杨凡萍,等. 重症药疹免疫学发病机制[M]. 2019 首届全国湿疹皮炎皮肤过敏学术会议论文汇编. 2019: 27.
[16] PICHLER WJ, ADAM J, WATKINS S, *et al*. Drug hypersensitivity: how drugs stimulate T cells via pharmacological interaction with immune receptors[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2015, 168(1): 13 - 24.
[17] SCHNECK J, FAGOT JP, SEKULA P, *et al*. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58(1): 33 - 40.
[18] BROWN KM, SILVER GM, HALERZ M, *et al*. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? [J]. *J Burn Care Rehabil*, 2004, 25(1): 81 - 88.
[19] FAYE O, ROUJEAU JC. Treatment of epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins (IV Ig): clinical experience to date[J]. *Drugs*, 2005, 65(15): 2085 - 2090.
[20] STELLA M, CLEMENTE A, BOLLERO D, *et al*. Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS): Experience with high-dose intravenous immunoglobulins and topical conservative approach: a retrospective analysis[J]. *Burns*, 2007, 33(4): 452 - 459.
[21] STELLA M, CASSANO P, BOLLERO D, *et al*. Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience[J]. *Dermatology*, 2001, 203(1): 45 - 49.
[22] KIM KJ, LEE DP, SUH HS, *et al*. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients[J]. *Acta Derm Venereol*, 2005, 85(6): 497 - 502.
[23] CHEN J, WANG B, ZENG Y, *et al*. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patients: a retrospective study of 82 cases[J]. *Eur J Dermatol*, 2010, 20(6): 743 - 747.
[24] CAMPIONE E, MARULLI GC, CARROZZO AM, *et al*. High-dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal necrolysis[J]. *Acta Derm Venereol*, 2003, 83(6): 430 - 432.
[25] RIRIE MR, BLAYLOCK RC, MORRIS SE, *et al*. Intravenous immune globulin therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis complicated by hemolysis leading to pigment nephropathy and hemodialysis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69(2): 221 - 225.
[26] MAURI-HELLWEG D, ZANNI M, FREI E, *et al*. Cross-reactivity of T cell lines and clones to beta-lactam antibiotics[J]. *J Immunol*, 1996, 157(3): 1071 - 1079.
[27] SEKULA P, DUNANT A, MOCKENHAUPT M, *et al*. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(5): 1197 - 1204.
[28] THONG BY. Update on the management of antibiotic allergy [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2010, 2(2): 77 - 86.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2021 - 11 - 08