

Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识

中华医学会皮肤性病学分会药物不良反应研究中心

通信作者:张福仁,Email:zhangfuren@hotmail.com;赖维,Email:drlaiwei@163.com

【摘要】 Stevens-Johnson 综合征(SJS)/中毒性表皮坏死松解症(TEN)是一种严重的皮肤-黏膜反应,绝大多数由药物引起,以水疱及泛发性表皮松解为特征,可伴发一系列系统症状,包括多器官功能衰竭综合征等,具有较高的死亡风险。中华医学会皮肤性病学分会药物不良反应研究中心组织相关专家,在国内外最新共识、指南及医学证据基础上,结合我国诊疗现状,从SJS/TEN的定义、病因、发病机制、临床特征及诊断、致敏药物的确定、病情进展的评价、治疗和预防等方面制定了SJS/TEN诊疗专家共识,为临床医生的诊疗工作提供参考。

【关键词】 Stevens-Johnson 综合征;表皮坏死松解症,中毒性;药疹;药物毒性;专家共识

DOI:10.35541/cjd.20201177

Expert consensus on the diagnosis and treatment of Stevens - Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis

Adverse Drug Reaction Research Center of Chinese Society of Dermatology

Corresponding authors: Zhang Furen, Email: zhangfuren@hotmail.com; Lai Wei, Email: drlaiwei@163.com

【Abstract】 Stevens - Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) is a severe cutaneous - mucosal response that carries a high risk of death, mostly induced by drugs, characterized by blisters and generalized epidermolysis, accompanied by a series of systemic symptoms, including multiple organ dysfunction syndrome. Based on the latest domestic and international consensus, guidelines and medical evidence, and combined with the current status of the diagnosis and treatment of SJS/TEN in China, the Adverse Drug Reaction Research Center of Chinese Society of Dermatology organized relevant experts to develop this consensus on SJS/TEN in terms of the definition, etiology, pathogenesis, clinical characteristics, diagnosis, identification of culprit drugs, evaluation of disease progression, treatment, prevention and so on, aiming to provide a reference for clinicians in clinical practice.

【Key words】 Stevens-Johnson syndrome; Epidermal necrolysis, toxic; Drug eruptions; Drug toxicity; Expert consensus

DOI: 10.35541/cjd.20201177

Stevens - Johnson 综合征 (Stevens - Johnson syndrome, SJS)/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,绝大多数由药物引起,以水疱及泛发性表皮松解为特征,可伴有多系统受累。目前认为,SJS及TEN代表了一组疾病谱,SJS为轻型(表皮松解面积 < 10%体表面积),TEN为重型(表皮松解面积 > 30%体表面积),介于两者之间为重叠型SJS-TEN(表皮松解面积达10%~30%体表面积)。SJS/TEN较少见,每年报告发病率为(1~7)/100万^[1]。在病情严重的急性期,SJS/TEN会伴发一系列系统症状,包括多器官功能衰竭综合征等,具有较高的死亡率,其中SJS为4.8%,SJS-TEN为19.4%,TEN为

14.8%^[2]。为规范对SJS/TEN的诊治,中华医学会皮肤性病学分会药物不良反应研究中心组织有关专家制定了SJS/TEN诊疗共识,供临床医生参考。

一、病因及发病机制

SJS/TEN的发病主要与药物和机体的遗传背景相关。常见可诱发SJS/TEN的外源性药物包括抗惊厥药、抗抑郁药、磺胺类药、非甾体抗炎药、抗感染药物及近年来广泛应用的靶向药物^[3]。机体遗传背景主要与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)的多态性相关。自2002年起,国内外学者先后发现了HLA-B*1502与卡马西平诱发的SJS/TEN

强相关^[4]、HLA-B*5701与阿巴卡韦诱发的SJS/TEN相关^[5]、HLA-B*5801与别嘌醇^[6]、HLA-B*5901与醋甲唑胺^[7]诱发的SJS/TEN相关,HLA-B*1301与氨苯砞、柳氮磺吡啶和复方磺胺甲噁唑诱发的药物超敏反应综合征及SJS/TEN相关等^[8-10]。

SJS/TEN皮损组织病理上表现为广泛的表皮角质形成细胞凋亡和坏死,此过程主要由药物特异性的细胞毒性T细胞介导。目前认为,主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I类分子将药物提呈给CD8⁺ T淋巴细胞,皮肤内的T细胞被激活并大量增殖,最终导致了角质形成细胞凋亡^[11]。Fas配体(Fas ligand, FasL)、穿孔素、颗粒酶、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)及一氧化氮合酶等分子均与SJS/TEN的发生发展高度相关^[11-13]。

二、临床病理特征及鉴别诊断

发病前期可能出现发热及类似上呼吸道感染的症状。皮损的类型及受累情况差异较大,早期皮损多初发于躯干上部、四肢近端和面部,为靶型或紫癜样表现,逐渐扩散至躯干和四肢远端,严重者可出现水疱、大疱甚至大面积融合成片的表皮松解。大面积表皮松解可导致真皮外露形成大片糜烂、渗出,易导致出血和感染。

眼、口、鼻及生殖器黏膜损伤是SJS/TEN的临床特征之一,可出现黏膜侵蚀、糜烂和出血。约93%的患者可累及口腔黏膜,78%累及眼周黏膜,63%累及生殖器黏膜,66%可同时累及这3个部位^[14]。上呼吸道黏膜坏死松解可引起支气管阻塞及通气障碍,胃肠道黏膜损伤包括充血、糜烂、浅表或深层溃疡等,临床上可出现腹泻甚至便血,肾小管的损伤可导致急性肾损伤。转氨酶的轻度升高较常见^[15],但严重的肝损伤少见。急性胰腺功能损伤也可见于SJS/TEN患者^[16]。近期流行病学研究表明,SJS/TEN患者弥散性血管内凝血的发生与其死亡高度相关^[17]。

SJS/TEN皮损组织病理学表现为角质形成细胞凋亡到大面积表皮坏死等不同程度的表皮损伤。表皮改变与基底细胞空泡变性及表皮下大疱的形成有关,病变较少累及皮肤附属器(包括汗管、毛发等)。真皮可见部分血管周围淋巴细胞、组织细胞及少量嗜酸性粒细胞浸润。

临床上,SJS/TEN需与表现为皮肤或黏膜水疱、溃疡的疾病相鉴别,如寻常型天疱疮、副肿瘤性天疱疮、大疱性类天疱疮、线状IgA大疱性皮肤病等自身免疫性疱病,大疱性红斑狼疮、泛发性大疱性固定性药疹、多形红斑、成人葡萄球菌烫伤样皮肤综合征和急性移植物抗宿主反应等。

三、SJS/TEN致敏药物的确定

通过询问病史初步确定诱发SJS/TEN的药物并尽快停止服用是控制病情发展的重要因素。客观上确定致敏药物的方法主要包括体内和体外试验。因药物激发试验不符合伦理要求,目前禁用于SJS/TEN致敏药物的确定。由于T细胞介导的反应对SJS/TEN的发病起主导作用,药物诱导的IgE免疫反应试验(如药物点刺试验及特异性IgE试验)无明确意义。

目前认为,药物斑贴试验、药物诱导的T细胞增殖试验和淋巴细胞细胞因子产生试验在确定致敏药物方面具有临床价值。药物斑贴试验鉴定不同致敏药物和不同类型药物不良反应的敏感性和特异性差别较大^[18]。分离外周血单个核细胞并经可能的致敏药物体外刺激,鉴定致敏药物的方法主要包括2类:①淋巴细胞转化试验或淋巴细胞增殖试验,指通过测定细胞分裂时摄取³H标记的胸腺嘧啶,检测淋巴细胞的增殖^[19];②淋巴细胞功能试验,指通过酶联免疫吸附试验、酶联免疫斑点试验以及细胞内荧光检测法检测药物诱导的淋巴细胞细胞因子及其他介质的释放,此方法不依赖于淋巴细胞增殖,检测指标包括IFN- γ 、白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-4、IL-5、IL-13、IL-17、颗粒酶B、可溶性FasL、颗粒溶素等^[20],各因子的诊断敏感性和特异性与致敏药物相关,可联合不同的体内外诊断方案,以提高确定致敏药物的敏感性^[21]。此外,患者的HLA分型有助于确定或排除特定的致敏药物^[22]。

四、SJS/TEN病情进展评估指标

SCORTEN(score of toxic epidermal necrolysis)是Bastuji-Garin等^[23]在2000年制订的SJS/TEN进展期评分体系,通过7项与SJS/TEN死亡率相关的因素评估患者的死亡率,包括①年龄>40岁;②伴恶性肿瘤(包括恶性实体肿瘤及血液肿瘤);③心

率 > 120 次;④入院时表皮松解面积 > 10%体表面积;⑤血清尿素氮水平 > 10 mmol/L;⑥血清葡萄糖水平 > 14 mmol/L;⑦血清碳酸氢盐水平 < 20 mmol/L, 每项指标占 1 分,分数越高,死亡风险越大,SCORTEN 评分 0 ~ 7 分对应的预测死亡率分别为 1%、4%、12%、32%、62%、85%、95%、99%。目前国内外已有多项针对 SJS/TEN 患者的回顾性研究以评价 SCORTEN 评分体系的敏感性^[24-27],但该指标对我国人群的适用性尚需进一步评价。推荐所有 SJS/TEN 患者入院 24 h 内进行 SCORTEN 评分,并根据病情发展持续动态评估。

五、SJS/TEN 的治疗

(一)管理及支持治疗: SJS/TEN 患者出现的大面积表皮松解可导致体温调节功能紊乱、体液丢失及血容量变化等,皮肤感染导致的败血症是其最常见的死因。因此,建议患者在超净病房或单间隔离治疗,降低能量消耗及代谢压力,密切监测体温变化。应选用常温无菌水、生理氯化钠溶液或抗菌剂等对皮肤糜烂面进行清洁。对于表皮可分离部位,建议将已松解的表皮留在原位,保护真皮层并减少体液丢失。糜烂及溃疡区可使用凡士林油纱布或抗生素油纱布(如有感染)封包处理。对于水疱明显的患者,应抽出疱液。对于已坏死的表皮,可局部清创处理。在非感染区以及表皮松解大面积融合区域可以应用异体皮肤移植或自体皮肤移植术等。累及内脏的并发症患者或重症患者需关注与预后相关的指标,如降钙素原、血清尿素氮、肌酐、血糖、中性粒细胞、淋巴细胞等。

(二)补液和营养原则: 由于大面积表皮松解、糜烂导致体液丢失,同时经口摄入量减少,SJS/TEN 患者需补液,以预防外周组织器官低灌注及休克。补液量取决于表皮松解的体表面积,其标准略低于烧伤补液量,过度补液会导致肺部、皮肤及胃肠道水肿。借鉴烧伤患者的补液标准^[28],入院后前 3 d SJS/TEN 患者每 1%表皮松解的体表面积补液量为 2 ~ 4 ml/kg。补液应通过外周静脉或中央静脉置管,并密切监测液体的出入量,从而计算补液量。大面积表皮松解也会导致白蛋白和其他蛋白质的丢失,SJS/TEN 患者应尽早开始营养支持治疗,以保证代谢平衡,减少蛋白流失并促进愈合。对于营养方式,肠内营养优先于肠外营养,可减少溃疡形成及消化道细菌迁移。伴口腔黏膜炎的 SJS/TEN

患者无法正常进食时,应鼻饲。

(三)系统性治疗方案: 对于 SJS/TEN 的系统性治疗效果,目前尚缺乏明确的高级别循证医学证据。2018 年,Wang 等^[29]开展了 TNF- α 拮抗剂治疗重症皮肤药物不良反应的随机对照研究。基于 SJS/TEN 的免疫学机制,临床上常将糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)、环孢素及 TNF- α 拮抗剂作为 SJS/TEN 的系统性治疗方案。

1. 系统应用糖皮质激素:由于早期大剂量系统应用糖皮质激素可有效抑制炎症反应,临床上应用其治疗 SJS/TEN 已有多年历史。系统应用糖皮质激素会增加败血症的发生风险,其对 SJS/TEN 的疗效及能否降低死亡率仍存在争议,但大部分病例队列研究证明,糖皮质激素在治疗中有益于 SJS/TEN 患者。Micheletti 等^[25]回顾性分析了 377 例 SJS/TEN 患者,糖皮质激素治疗组死亡率低于预测死亡率及未用糖皮质激素组。Liu 等^[30]回顾性分析了 70 例 SJS/TEN 患者的治疗,糖皮质激素治疗显著降低了 SCORTEN 预测死亡率。EuroSCAR 研究中,对德裔 SJS/TEN 患者的回顾性分析显示,糖皮质激素治疗组的死亡率低于单纯支持治疗组^[31]。Kardaun 和 Jonkman 报道了^[32]12 例早期应用地塞米松冲击治疗的 SJS/TEN 患者,给予 100 mg 或 1.5 mg/kg 地塞米松治疗 3 d,其死亡率低于预期 SCORTEN 值。Hirahara 等^[33]报道 8 例 SJS/TEN 患者连续输注甲泼尼龙 1 000 mg/d,并逐渐减量至口服,根据临床表现 SCORTEN 预测死亡人数为 1.6,但治疗后无 1 例死亡。另一方面,也有文献报道了 21 例 TEN 患者应用甲泼尼龙 250 ~ 1 000 mg/d,SCORTEN 预测死亡数为 5.97,最终 6 例患者死亡^[34],表明系统应用糖皮质激素治疗未降低死亡率。基于以上文献及前期临床经验,推荐早期足量系统应用糖皮质激素控制病情进展。对于中重度 SJS/TEN 患者,可给予 1.5 ~ 2 mg·kg⁻¹·d⁻¹起始量(泼尼松当量),一般 7 ~ 10 d,控制病情后可逐渐减量。

2. IVIG:其治疗 SJS/TEN 的机制是 Fas-FasL 在 TEN 患者角质形成细胞的凋亡中发挥作用,而免疫球蛋白可通过抗 Fas 活性抑制 Fas-FasL 的相互作用及细胞凋亡。1998 年,Viard 等^[35]首次采用前瞻性、非对照、开放性临床试验纳入 10 例 TEN 患者,IVIG 治疗后无 1 例死亡。Ye 等^[36]在系统 Meta 分析中纳入了 26 项研究,发现 IVIG 联合糖皮质激素治疗 SJS/TEN 可缩短恢复时间,并存在降低死亡率的趋

势。Tsai等^[37]分析了67项研究2 079例SJS/TEN患者,发现糖皮质激素联合IVIG治疗显著降低了SJS/TEN患者的死亡风险。另一方面, Lee等^[38]分析了单中心接受IVIG治疗的64例SJS/TEN患者,相比于SCORTEN预测的死亡数,IVIG不能明显降低患者的死亡率,且高剂量组(>3 g/kg)与低剂量组(<3 g/kg)的死亡率也没有明显差异。基于前期临床经验,应用IVIG治疗SJS/TEN可降低糖皮质激素的用量,有益于SJS/TEN的治疗。结合国内相关临床研究^[39-40],推荐剂量 $400\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,连用3~5 d。

3. 环孢素:可有效抑制淋巴细胞的功能,因此对SJS/TEN也有一定的疗效。Valeyrie-Allanore等^[41]分析29例接受环孢素治疗的SJS/TEN患者,治疗剂量为 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,SCORTEN评分预测的死亡数为2.75,但最终无1例死亡。Singh等^[42]报道11例接受环孢素治疗的SJS/TEN患者,治疗剂量为 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,对比6例接受糖皮质激素治疗的患者,环孢素治疗组表皮再生速度明显增快,住院时间也明显缩短;SCORTEN评分体系评估死亡率显示,环孢素治疗组死亡率低于糖皮质激素治疗组。Kirchhof等^[43]回顾性研究单中心64例接受环孢素或IVIG治疗的SJS/TEN患者,每例患者的治疗剂量有所差异,对比SCORTEN评分体系预测的死亡率,发现环孢素可明显降低死亡率。因此,环孢素可单用于SJS/TEN的治疗,推荐剂量 $3\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

4. 生物制剂:TNF- α 受体拮抗剂和单抗也逐渐应用于SJS/TEN的治疗。Paradisi等^[44]报道10例接受皮下注射依那西普50 mg治疗的SJS/TEN患者,未设对照,结果显示表皮再生平均时间为8.5 d,SCORTEN评分预测死亡率约为50%,但实际无1例死亡。Wang等^[29]开展一项开放、随机、对照、非盲研究,纳入96例SJS/TEN患者,比较依那西普与糖皮质激素的疗效和不良反应,发现依那西普组的表皮修复时间(14 d)显著少于糖皮质激素组(19 d, $P=0.01$),胃肠道出血的发生率(2.6%)也显著低于糖皮质激素组(18.2%, $P=0.03$)。国内有研究推荐皮下注射重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白25 mg/次治疗TEN,首剂加倍,每3天1次,连续治疗4~8次,可同步监测外周血及疱液的TNF- α 水平^[45]。TNF- α 拮抗剂可单用或与糖皮质激素联用,推荐尽早应用。

5. 血浆置换疗法:除上述常规治疗外,国内外也有采用血浆置换法治疗SJS/TEN的病例^[46-47]。血浆置换可去除患者血浆中的病理性炎症成分,同时

补充正常血浆,在常规治疗抵抗时可考虑使用。

6. 联合治疗:临床中常联合应用以上几类药物治疗SJS/TEN。尽管目前尚缺乏高级别的循证医学证据证明其可降低死亡率,但广泛的临床应用证明了联合方案的有效性,如系统应用糖皮质激素联合IVIG^[48]或TNF- α 拮抗剂^[49]。

六、SJS/TEN的预防

目前,已开展的大规模临床试验证明了治疗前检测HLA基因对预防SJS/TEN等重症药物不良反应的有效性。如治疗前筛查HLA-B*1502可预防卡马西平诱发的SJS/TEN^[50],HLA-B*5801可预防别嘌醇诱发的SJS/TEN^[51],HLA-B*1301可预防氨苯砜^[52]、柳氮磺吡啶^[10]和复方磺胺甲噁唑^[53]等诱发的药物超敏反应综合征及SJS/TEN。

七、总结

SJS/TEN是以皮肤-黏膜损害为主的重症系统性药物不良反应,临床死亡率较高,应尽早开展系统治疗。SCORTEN评分体系对预测SJS/TEN患者死亡率有一定的作用。尽管目前缺乏高级别的循证医学证据,但临床上常系统应用糖皮质激素、IVIG、环孢素等治疗SJS/TEN,应制定标准化的流程以保证高质量的管理和治疗。随着精准医学的发展和药物不良反应靶点的发现,可通过治疗前筛查特定HLA风险基因预防某些药物诱发SJS/TEN。

参与编写的专家组名单(按姓氏笔画顺序):木其日(内蒙古国际蒙医医院)、付萌(第四军医大学西京皮肤医院)、吕小岩(四川大学华西医院)、刘全忠(天津医科大学总医院)、孙青(山东大学齐鲁医院)、孙仁山(陆军军医大学大坪医院)、孙勇虎(山东第一医科大学附属皮肤病医院)、杜华(联勤保障部队第940医院)、李玉叶(昆明医科大学第一附属医院)、李捷(中南大学湘雅医院)、杨慧兰(解放军南部战区总医院)、肖汀(中国医科大学附属第一医院)、宋志强(陆军军医大学西南医院)、宋智琦(大连医科大学附属第一医院)、张安平(安徽医科大学第一附属医院)、张锡宝(广州市皮肤病防治所)、张福仁(山东第一医科大学附属皮肤病医院)、陈丽(南昌大学第一附属医院)、林有坤(广西医科大学第一附属医院)、周英(中南大学湘雅二医院)、赵作涛(北京大学第一医院)、柳曦光(黑龙江省医院)、段西凌(四川省人民医院)、施辛(苏州大学附属第二医院)、姚煦(中国医学科学院皮肤病研究所)、骆肖群(复旦大学附属华山医院)、晋红中(中国医学科学院北京协和医院)、栗玉珍(哈尔滨医科大学附属第二医院)、夏育民(西安交通大学第二附属医

院)、郭书萍(山西医科大学第一医院)、梁源(首都医科大学附属北京儿童医院)、曾抗(南方医科大学南方医院)、赖维(中山大学附属第三医院)、雷铁池(武汉大学人民医院)、潘炜华(海军军医大学附属长征医院)

执笔者 张福仁 孙勇虎

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] White KD, Abe R, Arderm - 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.
- [2] Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, et al. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults [J]. *J Invest Dermatol*, 2016,136(7):1387-1397. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.023.
- [3] 马慧森,陈媚,刘猛,等. 纳武单抗导致Stevens-Johnson综合征1例[J]. *中国肿瘤临床*, 2020,47(2):105-106. doi: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.02.449.
- [4] Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens - Johnson syndrome [J]. *Nature*, 2004,428(6982):486. doi: 10.1038/428486a.
- [5] Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV - 1 reverse - transcriptase inhibitor abacavir [J]. *Lancet*, 2002,359(9308):727-732. doi: 10.1016/s0140-6736(02)07873-x.
- [6] Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA - B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005,102(11):4134-4139. doi: 10.1073/pnas.0409500102.
- [7] Yang F, Xuan J, Chen J, et al. HLA - B*59:01: a marker for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis caused by methazolamide in Han Chinese [J]. *Pharmacogenomics J*, 2016, 16(1):83-87. doi: 10.1038/tpj.2015.25.
- [8] Zhang FR, Liu H, Irwanto A, et al. HLA - B*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2013,369(17):1620-1628. doi: 10.1056/NEJMoa1213096.
- [9] Tangamornsuksan W, Lohitnavy M. Association between HLA - B*1301 and dapsone-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review and meta - analysis [J]. *JAMA Dermatol*, 2018,154(4):441-446. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.6484.
- [10] Yang F, Gu B, Zhang L, et al. HLA - B*13:01 is associated with salazosulfapyridine - induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in Chinese Han population [J]. *Pharmacogenomics*, 2014,15(11):1461 - 1469. doi: 10.2217/pgs.14.69.
- [11] 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.
- [12] Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D, et al. TNF- α and IFN- γ are potential inducers of Fas - mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis [J]. *J Invest Dermatol*, 2013,133(2):489-498. doi: 10.1038/jid.2012.330.
- [13] 夏倩倩,孙勇虎. Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解综合征的发病机制研究进展[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2019,33(6):713-716. doi: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.201805125.
- [14] Revuz J, Penso D, Roujeau JC, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients [J]. *Arch Dermatol*, 1987,123(9):1160-1165. doi: 10.1001/archderm.123.9.1160.
- [15] Yang L, Shou YH, Li F, et al. Retrospective study of 213 cases of Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis from China [J]. *Burns*, 2020,46(4):959 - 969. doi: 10.1016/j.burns.2019.10.008.
- [16] Gao X, Tang X, Ai L, et al. Acute pancreatic injuries: a complication of Stevens - Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with cytotoxic immunocell activation [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020,84(3):644 - 653. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.043.
- [17] Chen CB, Hsu TH, Chung - Yee Hui R, et al. Disseminated intravascular coagulation in Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J/OL]. *J Am Acad Dermatol*, 2020: S0190 - 9622 (20) 32459 - 2 [2021 - 02 - 26]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962220324592?via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.065.
- [18] Friedmann PS, Arderm - Jones M. Patch testing in drug allergy [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2010,10(4):291-296. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833aa54d.
- [19] Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M, et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions [J]. *Clin Exp Allergy*, 2001,31(9): 1398-1408. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01164.x.
- [20] Polak ME, Belgi G, McGuire C, et al. *In vitro* diagnostic assays are effective during the acute phase of delayed - type drug hypersensitivity reactions [J]. *Br J Dermatol*, 2013,168(3):539-549. doi: 10.1111/bjd.12109.
- [21] You J, Sun L, Zhao Q, et al. Dynamic cytokine profiles combined with enzyme - linked immunospot assay are useful for immunologically confirming the dapsone hypersensitivity syndrome [J/OL]. *J Am Acad Dermatol*, 2020:S0190-9622(20) 31093 - 8 [2021 - 02 - 26]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962220310938?via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.032.
- [22] Khan DA. Pharmacogenomics and adverse drug reactions: primetime and not ready for primetime tests [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016,138(4):943-955. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.002.
- [23] 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.
- [24] Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, et al. Use of SCORTEN to accurately predict mortality in patients with toxic epidermal necrolysis in the United States [J]. *Arch Dermatol*, 2004,140(7): 890-892. doi: 10.1001/archderm.140.7.890.
- [25] Micheletti RG, Chiesa - Fuxench Z, Noe MH, et al. Stevens - Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: a multicenter retrospective study of 377 adult patients from the United States [J]. *J Invest Dermatol*, 2018,138(11):2315-2321. doi: 10.1016/j.jid.2018.04.027.
- [26] Cartotto R, Mayich M, Nickerson D, et al. SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center [J]. *J Burn Care Res*, 2008,29(1):141-146. doi: 10.1097/BCR.0b013e31815f3865.
- [27] 张松,祁冬冬,倪静,等. Stevens-Johnson综合征及中毒性表皮坏死松解症48例临床资料分析[J]. *临床皮肤科杂志*, 2019,48(11):665-667. doi: 10.16761/j.cnki.1000-4963.2019.11.005.
- [28] Pham TN, Cancio LC, Gibran NS, et al. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation [J]. *J Burn Care Res*, 2008,29(1):257-266. doi: 10.1097/BCR.0b013e31815f3876.
- [29] Wang CW, Yang LY, Chen CB, et al. Randomized, controlled trial of TNF - α antagonist in CTL - mediated severe cutaneous adverse reactions [J]. *J Clin Invest*, 2018,128(3):985-996. doi:

- 10.1172/JCI93349.
- [30] Liu W, Nie X, Zhang L. A retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treated with corticosteroids [J]. *Int J Dermatol*, 2016,55 (12):1408-1413. doi: 10.1111/ijd.13379.
- [31] 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. doi: 10.1016/j.jaad.2007.08.039.
- [32] Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis [J]. *Acta Derm Venereol*, 2007,87 (2):144-148. doi: 10.2340/00015555-0214.
- [33] Hirahara K, Kano Y, Sato Y, et al. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013,69 (3):496-498. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.007.
- [34] 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. doi: 10.1080/00015550510038232.
- [35] 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 (5388):490-493. doi: 10.1126/science.282.5388.490.
- [36] Ye LP, Zhang C, Zhu QX. The effect of intravenous immunoglobulin combined with corticosteroid on the progression of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016,11 (11):e0167120. doi: 10.1371/journal.pone.0167120.
- [37] Tsai TY, Huang IH, Chao YC, et al. Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: a systematic review and network meta-analysis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021,84(2):390-397. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.122.
- [38] Lee HY, Lim YL, Thirumoorthy T, et al. The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre [J]. *Br J Dermatol*, 2013,169(6):1304-1309. doi: 10.1111/bjd.12607.
- [39] 杨永生, 徐金华, 李锋, 等. 静脉注射丙种球蛋白和糖皮质激素治疗重症大疱性药疹 65 例 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2009,42 (5):330-332. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2009.05.012.
- [40] 陈金波, 王宝玺, 王宏伟, 等. Stevens-Johnson 综合征及中毒性表皮坏死松解症 61 例回顾性分析 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2008,41 (8):542-545.
- [41] Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. *Br J Dermatol*, 2010,163(4):847-853. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09863.x.
- [42] Singh GK, Chatterjee M, Verma R. Cyclosporine in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and retrospective comparison with systemic corticosteroid [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013,79(5):686-692. doi: 10.4103/0378-6323.116738.
- [43] Kirchof MG, Miliszewski MA, Sikora S, et al. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014,71 (5):941-947. doi: 10.1016/j.jaad.2014.07.016.
- [44] Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, et al. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014,71 (2):278-283. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.044.
- [45] 陆晓君, 经晶, 施辛, 等. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗中毒性表皮坏死松解症的临床疗效观察 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2020,53(6):428-434. doi: 10.35541/cjd.20200068.
- [46] 韩锋, 张静静, 侯彦丽, 等. 单纯单次血浆置换疗法治疗 17 例中毒性表皮坏死松解症临床观察 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2018, 51 (12):896-898. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.12.010.
- [47] Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, et al. Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients--treatment and outcome [J]. *Allergol Int*, 2016,65(1):74-81. doi: 10.1016/j.alit.2015.09.001.
- [48] 陈娜娜, 张立明, 肖汀. Stevens-Johnson 综合征的治疗及预后: 38 例回顾性分析 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2016,30(8):796-798. doi: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.201603132.
- [49] 张晓, 李冰, 王雷, 等. 注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白联合甲泼尼龙治疗中毒性表皮坏死松解症 5 例 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2020,34(9):1018-1022. doi: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202002017.
- [50] Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan [J]. *N Engl J Med*, 2011,364(12):1126-1133. doi: 10.1056/NEJMoa1009717.
- [51] Ke CH, Chung WH, Wen YH, et al. Cost-effectiveness analysis for genotyping before allopurinol treatment to prevent severe cutaneous adverse drug reactions [J]. *J Rheumatol*, 2017,44(6):835-843. doi: 10.3899/jrheum.151476.
- [52] Liu H, Wang Z, Bao F, et al. Evaluation of prospective HLA-B*13:01 screening to prevent dapsone hypersensitivity syndrome in patients with leprosy [J]. *JAMA Dermatol*, 2019,155(6):666-672. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.5360.
- [53] Wang CW, Tassaneeyakul W, Chen CB, et al. Whole genome sequencing identifies genetic variants associated with co-trimoxazole hypersensitivity in Asians [J/OL]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020:S0091-6749(20)31109-X[2021-02-26]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009167492031109X?via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.003.

(收稿日期: 2020-12-09)

(本文编辑: 周良佳)