

中图分类号: R95; R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)07-0051-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.07.011



碳青霉烯类抗菌药物致史-约综合征和中毒性表皮坏死松解症的真实世界药物警戒研究*

郎晓琴, 谷文睿, 郑明显, 马欢[△]

(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院, 重庆 400038)

摘要:目的 基于美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS),探讨真实世界中碳青霉烯类抗菌药物与史-约综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解症(TEN)的关联性及其临床特征。方法 提取 FAERS 数据库中 2004 年 1 月至 2022 年 3 月 6 种临床常用碳青霉烯类抗菌药物美罗培南、亚胺培南、厄他培南、多尼培南、帕尼培南、比阿培南相关的 SJS/TEN 不良事件(AE)报告,采用报告比值比(ROR)法、比例报告比(PRR)法评价 SJS/TEN 与碳青霉烯类抗菌药物的相关性,并分析其发病规律及临床特征。结果 共提取以碳青霉烯类抗菌药物作为可疑药物的 AE 报告 13 063 份,经筛选并去重后,获得与 SJS/TEN 相关的 AE 报告 92 份,其中美罗培南 66 份(71.74%),亚胺培南 22 份(23.91%),厄他培南 4 份(4.35%),多尼培南、帕尼培南、比阿培南均未见 SJS/TEN 相关 AE 报告。关联性评价中,美罗培南、亚胺培南、厄他培南与 SJS/TEN 均有相关性,其中以美罗培南[ROR=14.26,95%CI(11.18,18.20),PRR=14.14]信号最强。碳青霉烯类抗菌药物致 SJS/TEN 的报告中,年龄≥45 岁(68.48%)和男性(53.26%)患者占比较高;发病时间中位数为 7 d(0~42 d);47.83% 的患者死亡,9.78% 的患者危及生命,21.74% 的患者需住院治疗。结论 基于 FAERS 的药物警戒研究,揭示了不同碳青霉烯类抗菌药物与 SJS/TEN 的关联性、发病规律及临床特征,可为此类药物的临床安全应用提供参考。

关键词:碳青霉烯类抗菌药物;史-约综合征;中毒性表皮坏死松解症;美国食品和药物管理局不良事件报告系统

Carbapenems – Induced Stevens – Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Real – World Pharmacovigilance Study

LANG Xiaojin, GU Wenrui, ZHENG Mingyu, MA Huan

(The First Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing, China 400038)

Abstract: Objective To investigate the correlation of carbapenems with Stevens – Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) and the clinical characteristics of this disease in the real world based on the Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS). **Methods** The SJS/TEN adverse event (AE) reports related to six commonly used carbapenems in the clinic including meropenem, imipenem, ertapenem, doripenem, panipenem and biapenem in the FAERS from January 2004 to March 2022 were extracted. The reporting odds ratio (ROR) and proportional ratio (PRR) were

*基金项目:重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发[2021]52号]。

第一作者:郎晓琴,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)023-68766803(电子信箱)350073189@qq.com。

[△]通信作者:马欢,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)makunta@163.com。

- 健功能性质的变化研究[D]. 咸阳:西北农林科技大学,2014.
- [30] 桂孟璇,黄彬,王瑞国,等. 齐墩果酸通过调控 IL-6/STAT3 信号通路影响结肠癌细胞的增殖和凋亡[J]. 中药学,2021,19(3):444-449.
- [31] SCHREIBER S, ADEN K, BERNARDES JP, et al. Therapeutic IL-6 trans-signal inhibition by olamkicept (sgp130Fc) in patients with active inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2021, 160(7):2354-2366.
- [32] ZHANG B, WANG Y, JIANG CM, et al. Valeriana jatamansi Jones inhibits rotavirus-induced diarrhea via phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling pathway[J]. J Microbiol Biotechnol, 2021, 31(8):1115-1122.
- [33] LOHNING A, KIDACHI Y, KAMIIE K, et al. 6-(methylsulfinyl)hexyl isothiocyanate (6-MITC) from Wasabia japonica alleviates inflammatory bowel disease (IBD) by potential inhibition of glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3β)[J]. Eur J Med Chem, 2021, 216:113250.
- [34] HEIDARI N, ABBASI-KENARSARI H, NAMAKI S, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell-secreted exosome alleviates dextran sulfate sodium-induced acute colitis by Treg cell induction and inflammatory cytokine reduction[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(8):5906-5920.
- [35] SAHNI SK, KIRIAKIDI S, COLONNE MP, et al. Selective activation of signal transducer and activator of transcription (STAT) proteins STAT1 and STAT3 in human endothelial cells infected with Rickettsia rickettsii[J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15 (Suppl 2):303-304.
- (收稿日期:2022-07-13;修回日期:2022-12-11)

used to evaluate the correlation of SJS / TEN with carbapenems, and the pathogenesis and clinical characteristics of carbapenems - induced SJS / TEN were analyzed. **Results** A total of 13 063 AE reports with carbapenems as the suspicious drugs were extracted. After screening and deduplication, 92 AE reports related to SJS / TEN were obtained, including 66 AE reports (71.74%) induced by meropenem, 22 AE reports (23.91%) induced by imipenem, four AE reports (4.35%) induced by ertapenem, and there was no AE reports related to SJS / TEN induced by doripenem, panipenem or biapenem. In the correlation evaluation, meropenem, imipenem and ertapenem had the correlation with SJS / TEN, among which the signal of meropenem [$ROR = 14.26, 95\%CI (11.18, 18.20), PRR = 14.14$] was the strongest. In the reports of SJS / TEN induced by carbapenems, the proportions of patients ≥ 45 years (68.48%) and male (53.26%) were relatively higher. The median time to onset was 7 d (0 - 42 d). Nearly 47.83% of patients died, 9.78% of patients were life - threatening, and 21.74% of patients required hospitalization. **Conclusion** Based on the pharmacovigilance study in the FAERS, the correlation of different carbapenems with SJS / TEN, the pathogenesis and clinical characteristics of carbapenems - induced SJS / TEN were revealed, which can provide a reference for the clinical safety application of these drugs.

Key words: carbapenems; Stevens - Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System

全球产超广谱 β -内酰胺酶的肠杆菌科细菌(ESBL-E)发病率不断增加,据统计,2012年至2017年增加近50%^[1]。碳青霉烯类抗菌药物为ESBL-E感染的首选药物,可与青霉素结合蛋白(PBPs)结合而抑制细菌细胞壁合成,对包括产质粒头孢菌素酶(AmpC酶)和超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)在内的大多数革兰阴性杆菌均稳定,目前广泛用于社区及医院获得性肺炎、腹腔感染、皮肤软组织感染、神经系统感染等疾病的治疗^[2]。史-约综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解症(TEN)是一种由免疫介导的罕见但严重的IV型超敏反应,多数患者在SJS/TEN皮肤症状爆发前1~7 d内会持续出现吞咽困难、眼部瘙痒、高烧、呼吸道症状、皮疹伴水泡、黏膜炎症等非特异性前驱症状,随后躯干出现红斑,红斑融合成片,坏死的表皮与真皮分离形成尼古拉斯基阳性征的松弛性水泡和广泛的表皮松解坏死^[3-4]。80%~95%的SJS/TEN由药物引起,目前已被证实的高风险药物包括非甾体抗炎药、抗癫痫药、磺胺类抗感染药物、氨基青霉素、头孢菌素、喹诺酮类等抗菌药物^[5-6]。近年来,随着碳青霉烯类抗菌药物的广泛使用,此类药物致SJS/TEN的报道不断增加^[7-9]。但由于其罕见性,目前尚缺乏针对两者的潜在关联性、发病规律及临床特征的相关研究。美国食品和药物管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)是目前真实世界中最大的公开数据库,本研究中利用Openvigil 2.1在线工具^[10]对FAERS数据库中的病例进行回顾性分析,探讨了6种临床常用的碳青霉烯类抗菌药物(美罗培南、亚胺培南、厄他培南、多尼培南、帕尼培南、比阿培南)与SJS/TEN的关联性,并分析其发病规律及临床特征,以期临床安全应用碳青霉烯类抗菌药物提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据收集与预处理

利用Openvigil 2.1在线工具^[10]对FAERS数据库中

2004年1月至2022年3月的病例进行回顾性研究,以临床常用的6种碳青霉烯类抗菌药物美罗培南、亚胺培南、厄他培南、多尼培南、帕尼培南、比阿培南为药物检索词;根据国际医学用语词典(MedDRA)23.0版本的首选语,以“Stevens - Johnson Syndrome”“Toxic Epidermal Necrolysis”为药品不良反应(ADR)检索词,同时提取“Frequentist_methods”“Raw_data”。“Raw_data”提取信息包括“ISR”“Case_ID”“Drug name”“Event”“Outcome”“Indication”“Gender”“Reporter country”“Age_in_Report”“Role_Code”“Date received”,“Frequentist_methods”提取信息包括“Chi_squared”“ROR”“ROR_lower_bound”“ROR_upper_bound”。提取“Raw_data”数据后,根据FDA推荐的方法进行去重处理,即“Case_ID”相同,选择最新的“FDA_DT”;“Case_ID”“FDA_DT”均相同时,选择较大的“ISR”^[11]。筛选并保留“Role_Code”中为主要怀疑药品(PS)、次要怀疑药品(SS)的数据。筛选并去重后的数据通过“ISR”搜索原始病例报告,对原始报告信息进行逐一核对,以进一步删除重复病例报告。

1.2 碳青霉烯类抗菌药物致SJS/TEN的发病时间

通过“ISR”搜索原始病例报告,记录患者的发病时间(“EVEN_DT”与“START_DT”之差),剔除数据缺失和录入错误(“EVEN_DT”早于“START_DT”)信息^[11]。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。对FAERS数据库中碳青霉烯类抗菌药物致SJS/TEN患者的临床特征进行描述性分析,其中发病时间、发病年龄符合偏态分布以中位数和范围表示,上报国家、适应证等分类变量用频数和百分比表示。采用报告比值比(ROR)法^[12-14]、比例报告比(PRR)法^[15-16]进行信号检测,以评价碳青霉烯类抗菌药物与SJS/TEN的关联性。计算公式及信号评价标准见表1,其中95%CI指95%置信区间,a指包含目标药物相关的其他药物和可疑药物的ADR报告

数量, *b* 指包含与其他药物(目标药物除外)相关的可疑 ADR 报告数量, *c* 指包含目标药物相关的其他药物 ADR 报告数量[目标不良事件(AE)除外], *d* 指包含其他药物和其他药物 ADR 的报告数量, *N* 指同时出现的次数。当 ROR 法和 PRR 法中至少 1 项检测结果为阳性时, 提取 AE 信号^[15-16]。

表 1 碳青霉烯类抗菌药物与 SJS / TEN 关联性评估的计算公式

SJS / TEN		
分析方法	计算公式	判断标准
ROR 法	$ROR = (a / b) / (c / d)$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$95\%CI > 1, N \geq 2$
PRR 法	$PRR = [a / (a + c)] / [b / (b + d)]$ $\chi^2 = [(ad - bc)^2] / [(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)]$	$PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4, N \geq 3$

2 结果

2.1 一般临床特征

共提取到碳青霉烯类抗菌药物相关 AE 报告 13 063 份, 其中美罗培南 7 286 份、亚胺培南 3 504 份、厄他培南 2 231 份、比阿培南 42 份, 多尼培南、帕尼培南均未见 SJS / TEN 相关 AE 报告。经筛选并去重后, 与碳青霉烯类抗菌药物相关 SJS / TEN 的 AE 报告共 92 份, 其中美罗培南 66 份(71. 74%)、亚胺培南 22 份(23. 91%)、厄他培南 4 份(4. 35%), 多尼培南、帕尼培南、比阿培南均未见 SJS / TEN 相关 AE 报告。自 2004 年以来, 碳青霉烯类抗菌药物相关 SJS / TEN 上报例数总体呈上升趋势, 以 2018 年报告数量最多。详见图 1。

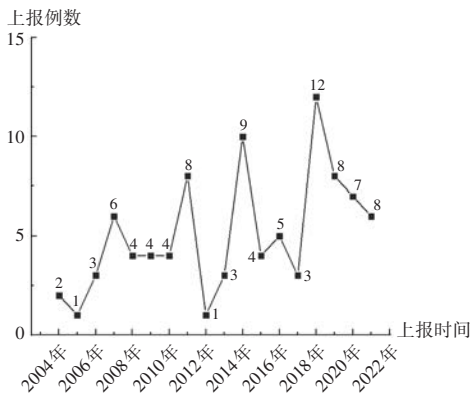


图 1 碳青霉烯类抗菌药物相关 SJS / TEN 上报时间分布

Fig. 1 Distribution of reporting time of carbapenems - induced SJS / TEN

排除缺失数据后, 报告主要来自欧洲(35 份, 38. 04%), 其次为亚洲(31 份, 33. 70%), 北美洲(16 份, 17. 39%), 大洋洲(3 份, 3. 26%), 南美洲(3 份, 3. 26%)。碳青霉烯类抗菌药物致 SJS / TEN 患者中, 男性占比约为女性的 1. 58 倍; 在各年龄段均有分布, 以年龄 ≥ 45 岁

占比(68. 48%)较高, 发病年龄中位数为 62 岁(8 ~ 84 岁)。详见表 2。

表 2 92 例碳青霉烯类抗菌药物相关 SJS / TEN 患者临床特征

Tab. 2 Clinical characteristics of 92 patients with carbapenems – induced SJS / TEN					
临床特征			临床特征		
		报告数[例(%)]			报告数[例(%)]
性别	男	49(53.26)	适应证	厄他培南	4(4.35)
	女	31(33.70)		呼吸系统感染	14(15.22)
	未知	12(13.04)		血流感染	5(5.43)
年龄	< 18岁	4(4.35)	神经系统感染	3(3.26)	
	18~44岁	10(10.87)		皮肤软组织感染	1(1.09)
	45~64岁	27(29.35)		腹腔感染	2(2.17)
	65~75岁	26(28.26)		眼部感染	2(2.17)
	> 75岁	10(10.87)		泌尿系统感染	1(1.09)
	未知	15(16.30)		其他感染	20(21.74)
可疑药物	美罗培南	66(71.74)	预防	1(1.09)	
	亚胺培南	22(23.91)		未知	43(46.74)

2.2 碳青霉烯类抗菌药物与 SJS / TEN 关联性分析

分别采用 ROR 法及 PRR 法评价 3 种碳青霉烯类抗菌药物(美罗培南、亚胺培南、厄他培南)与 SJS / TEN 的关联性, 发现上述 3 种药物与 SJS / TEN 均存在相关性, 其中以美罗培南信号最强, 其次为亚胺培南, 厄他培南信号最弱。详见表 3。

表 3 碳青霉烯类抗菌药物相关 SJS / TEN 的信号强度

Tab. 3 Signal intensity of carbapenems - induced SJS / TEN			
抗菌药物	报告数量(份)	ROR(95%CI 上下限)	PRR(χ^2 值)
美罗培南	66	14. 26(11. 18, 18. 20)*	14. 14(785. 62)*
亚胺培南	22	9. 74(6. 40, 14. 82)*	9. 68(162. 25)*
厄他培南	4	2. 76(1. 03, 7. 36)*	2. 75(2. 89)

注: * 指阳性信号。

Note: * refers to the positive signal.

2.3 碳青霉烯类抗菌药物致 SJS / TEN 临床结局

碳青霉烯类抗菌药物致 SJS / TEN 通常预示着不良临床结局, 详见图 2。各亚组药物中以亚胺培南死亡率最高(63. 64%, 14 / 22), 其次为美罗培南(45. 45%, 30 / 66), 厄他培南未见死亡相关报告。

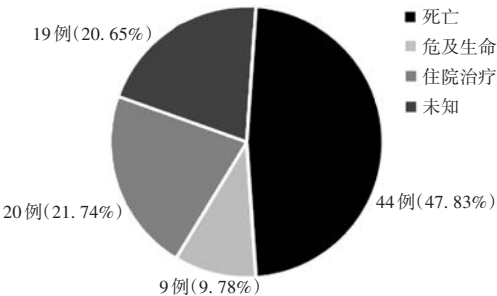


图 2 92 例碳青霉烯类抗菌药物相关 SJS / TEN 的临床结局分布

Fig. 2 Distribution of clinical outcomes in 92 patients with carbapenems - induced SJS / TEN

2.4 碳青霉烯类抗菌药物致SJS/TEN发病时间

排除缺失及录入错误数据后,碳青霉烯类抗菌药物致SJS/TEN发病时间中位数为7 d(0~42 d),其中美罗培南为6.5 d(0~36 d),亚胺培南为9 d(0~42 d)。详见图3。

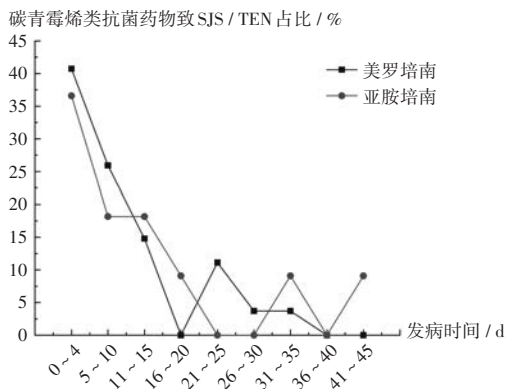


图3 碳青霉烯类抗菌药物相关SJS/TEN发病时间分布

Fig. 3 Distribution of time to onset of carbapenems – induced SJS / TEN

3 讨论

本研究结果显示,6种碳青霉烯类抗菌药物致SJS/TEN相关报告中,除已有文献报道的美罗培南、亚胺培南外^[7-8,17],在FAERS数据库中亦提取到厄他培南相关SJS/TEN报告,但未检索到多尼培南、帕尼培南、比阿培南致SJS/TEN的报告,这可能与药物临床使用情况有关。在关联性评价中,美罗培南、亚胺培南、厄他培南与SJS/TEN均存在相关性,其中以美罗培南 $[ROR = 14.26, 95\%CI(11.18, 18.20), PRR = 14.14]$ 信号最强,其次为亚胺培南 $[ROR = 9.74, 95\%CI(6.40, 14.82), PRR = 9.68]$,厄他培南 $[ROR = 2.76, 95\%CI(1.03, 7.36), PRR = 2.75]$ 信号最弱。提示临床医务人员美罗培南、亚胺培南、厄他培南均有发生SJS/TEN的潜在风险,尤其是美罗培南和亚胺培南,使用过程中应密切关注SJS/TEN的相关症状,警惕SJS/TEN的发生。

由图1可知,碳青霉烯类抗菌药物致SJS/TEN的上报例数总体呈上升趋势,这可能与临床广泛使用有关。报告主要来自欧洲(38.04%),其次为亚洲(33.70%)、北美洲(17.39%)、大洋洲(3.26%)、南美洲(3.26%)。研究表明,SJS/TEN存在遗传相关性,如携带HLA-B*1502基因的部分亚洲人(汉族人、泰国人、南印度人和马来西亚人)与卡马西平诱发的SJS/TEN之间存在相关性,拥有HLA-B*5801基因的欧洲人与别嘌醇诱发的SJS/TEN存在关联性^[18]。但FAERS中仅有上报国家,缺乏种族、基因等细节信息,碳青霉烯类抗菌药物致SJS/TEN是否存在种族和基因差异,仍有待进一步研究证实。

由表1可知,碳青霉烯类抗菌药物致SJS/TEN的男性患者约为女性的1.58倍,与以往研究SJS/TEN好发于女性患者的结论存在差异^[18]。报告中发病年龄中位数为62岁(8~84岁),各年龄段中以≥45岁的成人(68.48%)较常见,与以往研究SJS/TEN多见于中老年人结论相符^[18]。提示碳青霉烯类抗菌药物致SJS/TEN好发于45岁及以上男性患者,此类患者临床使用时需特别警惕SJS/TEN的发生。

由图3可知,碳青霉烯类抗菌药物致SJS/TEN中位发病时间为7 d(0~42 d),其中美罗培南为6.5 d(0~36 d),亚胺培南为9 d(0~42 d),均明显早于以往研究中其他药物32 d的中位发病时间^[6,19-20]。碳青霉烯类抗菌药物相关SJS/TEN多于用药15 d内发生(亚胺培南占72.70%,美罗培南占82.14%),但仍有部分病例发病时间延迟至41 d。相较于其他药物,亚胺培南和美罗培南类抗菌药物致SJS/TEN中位发病时间更早,建议临床在使用过程中,尤其是在用药15 d内需特别关注SJS/TEN相关症状,总疗程超过1个月的患者仍需警惕SJS/TEN的发生风险。

由图2可知,碳青霉烯类抗菌药物致SJS/TEN患者的临床结局较差,47.83%的患者死亡,9.78%的患者危及生命。分析其原因,可能为碳青霉烯类抗菌药物多用于耐药菌或重症感染的患者,机体本身存在感染,SJS/TEN导致广泛的表皮脱离坏死及皮肤屏障缺失,治疗SJS/TEN需大剂量类固醇药物及全身免疫调节药物,以上均可能增加败血症的发生风险,而败血症是导致SJS/TEN死亡最常见的原因,早期识别并停用相关药物可降低患者的死亡风险^[21]。鉴于碳青霉烯类抗菌药物致SJS/TEN预后较差,临床使用亚胺培南、美罗培南、厄他培南的患者,建议密切监护SJS/TEN的吞咽困难、高烧、呼吸道症状、皮疹等非特异性前驱症状^[18]。对于怀疑发生SJS/TEN的患者,应立即排查近2个月内所有药物使用情况及药物过敏史,及早停用任何潜在可疑药物,同时给予规范补液、镇痛、皮肤护理等支持治疗,当出现感染相关临床症状时,及时予以全身性抗感染药物治疗,以减少严重并发症及死亡发生风险^[6,21]。

本研究中基于FAERS,存在以下局限性。1)数据库由各种职业的人员自发呈报,可能存在漏报,以及不完整、不准确、不精确的报告,可能会对结果造成一定程度偏倚;2)由于数据库中仅有发生AE的患者数量,缺乏使用碳青霉烯类抗菌药物的患者总数,无法确定该类致SJS/TEN的实际发病率^[11]。另外,本研究中通过OpenVigil 2.1在线工具提取相关数据,该工具在提取和筛选过程中可能导致重要病例删除或病例重复,

为减少此影响,对于筛选并去重后的病例逐一输入“ISR”查找原始病例报告,进一步作去重处理,以减少重复报告对研究结果的影响。尽管存在局限性,但FARES收集全球范围内药物相关AE,特别对于包括SJS/TEN在内的罕见ADR,是极具价值的大型真实数据库来源。本研究结果对碳青霉烯类抗菌药物上市后的安全数据进行补充,可为临床医务工作者安全使用此类药物提供参考。

综上所述,本研究中基于FAERS分析真实世界中碳青霉烯类抗菌药物与SJS/TEN的关联性及临床特征,提示美罗培南、亚胺培南、厄他培南与SJS/TEN均存在潜在关联性,其中以美罗培南关联性最强。碳青霉烯类抗菌药物致SJS/TEN好发于45岁及以上男性患者,用药15 d内是发生高风险期。建议临床在使用以上药物治疗时,需结合碳青霉烯类抗菌药物致SJS/TEN特点进行个体化用药及监护,以提高临床治疗的安全性。

参考文献

- [1] JERNIGAN JA, HATFIELD KM, WOLFORD H, et al. Multi-drug - Resistant Bacterial Infections in U. S. Hospitalized Patients, 2012 - 2017[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(14): 1309 - 1319.
- [2] EL - GAMAL MI, BRAHIM I, HISHAM N, et al. Recent updates of carbapenem antibiotics [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 131: 185 - 195.
- [3] FRANTZ R, HUANG S, ARE A, et al. Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management [J]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2021, 57(9): 895.
- [4] HASEGAWA A, ABE R. Recent advances in managing and understanding Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *F1000Res*, 2020, 9(F1000 Faculty Rev): 612.
- [5] CHENG L. Current Pharmacogenetic Perspective on Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 588063.
- [6] LIOTTI L, CAIMMI S, BOTTAU P, et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. *Acta BioMed*, 2019, 90(Suppl 3): 52 - 60.
- [7] TREMBLAY F, CHAPDELAINE H, LAVOIE A, et al. Toxic epidermal necrolysis in a patient with cystic fibrosis [J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2016, 4(3): 526 - 528.
- [8] SAMEED M, NWAISER C, BHANDARI P, et al. Meropenem - induced Stevens - Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis in a patient with known type IV penicillin hypersensitivity [J]. *BMJ Case Reports*, 2019, 12(8): e230144.
- [9] PEÑA C, VOISIN J, GONZÁLEZ JT, et al. Necrosis epidérmica tóxica en el curso de un síndrome hemofagocítico secundario a linfoma de Hodgkin. Caso clínico[J]. *Revista Médica de Chile*, 2018, 146(4): 523 - 527.
- [10] BÖHM R, HÖCKER J, CASCORBI I, et al. OpenVigil — free eyeballs on AERS pharmacovigilance data[J]. *Nature Biotechnology*, 2012, 30(2): 137 - 138.
- [11] 赵 喆, 王 涛, 唐 彦, 等. 质子泵抑制剂导致的急性泛发性发疹性脓疱病: 基于真实世界的药物警戒研究[J]. *协和医学杂志*, 2021, 12(6): 965 - 971.
- [12] 郑冬妮, 周后凤, 任常谕, 等. 基于 FAERS 挖掘阿法替尼相关不良反应信号[J]. *中国药业*, 2021, 30(14): 90 - 93.
- [13] 陈韵西, 张思娟. 基于 FAERS 的氢氯噻嗪相关非黑色素瘤皮肤癌事件数据挖掘研究[J]. *中国药业*, 2021, 30(4): 81 - 84.
- [14] 张 梨, 林劲松, 林彦全, 等. 基于 FAERS 的巴瑞替尼药品不良反应信号挖掘[J]. *中国药业*, 2022, 31(1): 106 - 109.
- [15] ZORYCH I, MADIGAN D, RYAN P, et al. Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases[J]. *Statistical Methods in Medical Research*, 2013, 22(1): 39 - 56.
- [16] EVANS SJW, WALLER PC, DAVIS S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2001, 10(6): 483 - 486.
- [17] PAQUET P, JACOB E, DAMAS P, et al. Recurrent fatal drug - induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) after putative beta - lactam cross - reactivity: Case report and scrutiny of antibiotic imputability[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(11): 2580 - 2583.
- [18] SCHWARTZ RA, MCDONOUGH PH, LEE BW. Toxic epidermal necrolysis [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013, 69(2): 171 - 173.
- [19] OSHIKOYA KA, OGUNYINKA IA, OGAR CK, et al. Severe cutaneous adverse drug reactions manifesting as Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis reported to the national pharmacovigilance center in Nigeria: a database review from 2004 to 2017 [J]. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2020, 11: 2042098620905998.
- [20] ABE J, UMETSU R, MATAKI K, et al. Analysis of Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the Japanese Adverse Drug Event Report database [J]. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 2016, 2: 14.
- [21] CREAMER D, WALSH SA, DZIEWULSKI P, et al. UK guidelines for the management of Stevens - Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis in adults 2016 [J]. *J Reconst Aesthet Surg*, 2016, 69(6): e119 - e153.

(收稿日期: 2022 - 09 - 29; 修回日期: 2022 - 12 - 14)