

中图分类号: R95; R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)03-0127-07  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.03.025



# 基于 FAERS 的药物致 Stevens - Johnson 综合征 和中毒性表皮坏死松解症不良事件信号挖掘

张 艳, 王明芳, 王晓蕾, 王佳佳, 王金玉<sup>△</sup>

(山东省日照市中医医院, 山东 日照 276800)

**摘要:**目的 挖掘致 Stevens - Johnson 综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解症(TEN)的潜在药物,指导药物的合理使用。方法 采用 OpenVigil 2.1 平台检索美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中 2004 年第 1 季度至 2023 年第 3 季度的药物致 SJS 和 TEN 相关药品不良事件(ADE)报告;通过 DrugBank 网站确定药品通用名,采用报告比值比(ROR)法和英国药品和保健品管理局(MHRA)综合标准法挖掘 ADE 信号,采用世界卫生组织药物统计方法整合中心的解剖学、治疗学及化学分类系统(ATC)分类,对检索到的药品不良反应(ADR)进行编码,按治疗学类别进行归类。结果 共获得以药物为首要怀疑因素的 SJS 和 TEN 报告 23 200 份,临床结局为严重 ADE 的占 67.68%。药物致 SJS 和 TEN 的 ADE 报告发生频次排名前 50 的药物中,拉莫三嗪(3 210 例次)、复方磺胺甲噁唑(2 532 例次)、苯妥英钠(1 970 例次)居前 3 位,ATC 分类排名前 3 的药物分别为抗癫痫药、系统用抗菌药和非甾体抗炎药;氨氯地平、泼尼松龙、地塞米松等 11 种药物的药品说明书中均未提及 SJS 和 TEN 相关 ADR。致 SJS 和 TEN 报告信号强度排名前 50 的药物中,贝米肝素( $PRR = 52.82$ )、羧肽酶( $PRR = 44.24$ )、苯妥英钠( $PRR = 39.02$ )居前 3 位;贝米肝素、羧肽酶、灰黄霉素等 13 种药物的药品说明书中均未提及 SJS 和 TEN 相关的 ADR。结论 SJS 和 TEN 的发生与多种药物相关,临床治疗时应立即查找并停用可疑致敏药物,特别需关注药品说明书中未提及该 ADR 的潜在药物,以保障患者的用药安全。同时应警惕人类白细胞抗原系统中 B 位点(HLA - B)基因等与药物性免疫皮肤损伤的相关性,预筛查基因检测可预防严重的超敏反应。

**关键词:** Stevens - Johnson 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;药品不良事件;信号挖掘

## Signal Mining of Adverse Drug Events of Drug - Induced Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Based on the FAERS

ZHANG Yan, WANG Mingfang, WANG Xiaolei, WANG Jiajia, WANG Jinyu<sup>△</sup>

(Rizhao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Rizhao, Shandong 276800, China)

**Abstract: Objective** To mine the potential drug - induced Stevens - Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), and to guide the rational use of these drugs. **Methods** The OpenVigil 2.1 platform was used to retrieve reports of adverse drug events (ADEs) related to drug - induced SJS and TEN in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2023. The DrugBank database was used to determine the generic names of the drugs. The Reporting Odds Ratio (ROR) and UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) comprehensive standard methods were used to mine ADE signals. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) of the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology was used to encode the retrieved adverse drug reactions (ADRs) and categorize them according to therapeutic categories. **Results** A total of 23 200 ADE reports of SJS and TEN with drugs as the primary suspected (ps) factor were obtained, with severe ADEs accounting for 67.68% of the clinical outcomes. Among the top 50 drugs ranked by the frequency of ADE reports of drug - induced SJS and TEN, lamotrigine (3 210 cases),

第一作者:张艳,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zywdx@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:王金玉,女,大学本科,副主任医师,研究方向为临床药学,(电子信箱)rizhaowangjinyu@163.com。

炎的效果研究[C]//中国中西医结合学会儿科专业委员会.第二十次全国儿科中西医结合学术会议资料汇编.首都儿科研究所附属儿童医院,2016:1.

[45] 魏瑞丽,王志飞,马晓昌,等.稳心颗粒治疗心律失常(气阴两虚证)的临床综合评价[J].中国中药杂志,2021,46(23):6068-6077.

[46] 马路遥,王美娜,孙晓,等.基于Meta分析评价参松养心胶囊治疗室性期前收缩的药物经济学[J].中西医结合心

脑血管病杂志,2022,20(8):1352-1358.

[47] 王小艺,卢颖,冯晓远,等.基于Meta分析的稳心颗粒治疗心血管疾病的药物经济学评价[J].中国药房,2017,28(5):591-595.

[48] 杨海燕,王欣,张士勤.养心定悸胶囊治疗快速性心律失常的Meta分析和成本-效果[J].中国药物经济学,2024,19(6):19-24.

(收稿日期:2025-05-28;修回日期:2025-11-06)

sulfamethoxazole / trimethoprim (2 532 cases), and phenytoin (1 970 cases) ranked the top three, with antiepileptics, systemic antimicrobials, and non - steroidal anti - inflammatory drugs (NSAIDs) being the top three types of drugs by the ATC classification system, and the SJS and TEN - related ADRs were not mentioned in the drug package inserts for 11 drugs such as amlodipine, prednisolone, and dexamethasone. Among the top 50 drugs ranked by the signal strength of ADE reports of drug - induced SJS and TEN, bemiparin ( $PRR = 52.82$ ), glucarpidase ( $PRR = 44.24$ ), and phenytoin ( $PRR = 39.02$ ) ranked the top three, and the SJS and TEN - related ADRs were not mentioned in the drug package inserts for 13 drugs such as bemiparin, glucarpidase, and griseofulvin. **Conclusion** The incidence of SJS and TEN is associated with multiple drugs. In clinical practice, prompt identification and discontinuation of suspected causative and allergenic drugs are critical. Particular attention should be given to those potential drugs that are not mentioned for these ADRs in their drug package inserts, in order to ensure the patients' medication safety. Meanwhile, clinicians should remain alert to the association between genes such as *HLA - B* and drug - induced immune - mediated skin injury, and preemptive genetic screening may prevent severe hypersensitivity reactions.

**Key words:** Stevens - Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; FAERS; adverse drug events; data mining

Stevens - Johnson综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解症(TEN)是免疫介导的罕见、严重药品不良反应(ADR),会导致表皮坏死和脱落。SJS和TEN被认为是同一疾病的不同阶段,SJS、SJS / TEN重叠和TEN由皮肤脱落程度界定,皮肤剥脱面积占体表面积比例(BSA) < 10%为SJS,BSA 10% ~ 30%为SJS / TEN重叠,BSA > 30%为TEN<sup>[1]</sup>。虽然SJS和TEN罕见,但致死率均较高,除严重皮肤损害外,常伴内脏损害、全身中毒等严重并发症,严重威胁人类健康,甚至生命<sup>[2]</sup>。其最常见的诱因因为药物,其次为感染和自身免疫受损。目前,已确定部分与发生SJS和TEN相关性较高的药物<sup>[3]</sup>,如抗癫痫药(拉莫三嗪)、抗菌药物(磺胺类)、镇痛药(布洛芬)、抗痛风药(别嘌醇)、抗病毒药(奈韦拉平)等,但缺乏基于现实世界大数据的药物致SJS和TEN药品不良事件(ADE)的综合分析,仍存在许多未知的潜在药物。OpenVigil 2.1平台(<http://openvigil.sourceforge.net/>)是一个公开的药物警戒工具,可从美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中导入ADE的原始数据,并进行数据提取、清理、挖掘和分析。故本研究中基于FAERS挖掘药物致SJS和TEN的ADE,为早期识别、有效治疗等提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

采用OpenVigil 2.1平台检索FAERS中2004年第1季度至2023年第3季度以“Stevens - Johnson syndrome”“toxic epidermal necrolysis”为低位语(LLT)的ADE报告。根据世界卫生组织(WHO)药物统计方法整合中心中的解剖学、治疗学及化学分类系统(ATC)分类,对检索到的ADE涉及药品进行编码,并按治疗学类别进行归类。

### 1.2 ADE信号挖掘

采用不成比例分析法假设药物与SJS和TEN间可能存在关联。采用报告比值比(ROR)法和英国药品和保健品管理局(MHRA)综合标准法进行不成比例分析。

通过Drugbank网站(<https://go.drugbank.com/drugs>)查询药品的商品名和通用名,合并相同通用名药物,重新计算ADE的相关数据。基于比例失衡法四格表(表1)计算ROR值、比例报告比值(PRR)值、 $\chi^2$ 值及95%置信区间(95%CI)下限,计算公式与判断标准见表2。2种方法同时满足时提示生成1个阳性信号。ROR值和PRR值越大表明信号越强,目标药物与目标ADE的关联性越强<sup>[4]</sup>。采用WPS Office软件整理数据,对最常导致SJS和TEN的药物进行排序与分析。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality analysis method

药物类别	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

表2 ROR法与MHRA综合标准法的计算公式与判断标准  
Tab. 2 Calculation formulas and judgment criteria of the ROR and MHRA comprehensive standard methods

分析方法	计算公式	判断标准
ROR法	$ROR = ad / bc$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$ ,且ROR的95%置信区间下限 > 1,则提示生成1个ADE信号
MHRA综合标准	$PRR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$ $\chi^2 = [(ad - bc)^2(a + b + c + d)] / [(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)]$	$a \geq 3$ , $PRR \geq 2$ ,且 $\chi^2 \geq 4$ ,则提示生成1个ADE信号

## 2 结果

### 2.1 ADE报告基本信息

共获得药物为首要怀疑因素的SJS和TEN ADE报告23 200份,详见图1。可见,2004年至2023年药物致SJS和TEN年度ADE报告数量总体呈波动性增减,其临床特征见表3。其中,药物致SJS和TEN的发生率,女性高于男性(50.62%比37.09%);好发于41 ~ 64岁患者(22.24%),其次为 $\geq 65$ 岁患者(19.69%);药物致SJS

和TEN主要报告国家为美国(40.68%);最常见的报告结局为入院或住院时间延长(34.80%),其次为死亡(16.71%);临床结局为严重ADE的占67.68%。

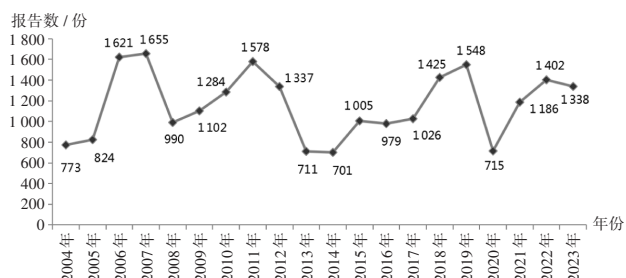


图1 2004年至2023年药物致SJS和TEN报告数年度分布  
Fig. 1 Annual distribution of reported cases of drug-induced SJS and TEN reports from 2004 to 2023

## 2.2 发生报告频次排名前50的药物

汇总致SJS和TEN报告发生频次排名前50的药物,结果见表4。可见,报告频次排名前3的药物分别为拉莫三嗪(3210例次)、复方磺胺甲噁唑(2532例次)、苯妥英钠(1970例次)。伐地考昔(3051例次)因已撤

表3 2004年至2023年药物致SJS和TEN报告的临床特征  
[例次(%), n = 23 200]

Tab. 3 Clinical characteristics of reports of drug-induced SJS and TEN reports from 2004 to 2023 [case (%), n = 23 200]

项目	报告数	项目	报告数	
性别	女	11 745(50.62)	法国	1 125(4.85)
	男	8 606(37.09)	其他	8 835(38.08)
	未知	2 849(12.28)	结局	入院或住院
年龄	≤18岁	2 591(11.17)	时间延长*	
	19~40岁	3 823(16.48)	死亡*	3 876(16.71)
	41~64岁	5 159(22.24)	危及生命*	3 485(15.02)
	≥65岁	4 568(19.69)	致残*	160(0.69)
	未知	7 059(30.43)	需干预以防永久	108(0.47)
	报告国家	美国	9 438(40.68)	性损害/损伤*
	日本	2 194(9.46)	其他	7 364(31.74)
	英国	1 608(6.93)	未知	134(0.58)

注:\*为严重药品不良事件。

Note:\* refers to severe adverse drug reactions.

表4 2004年至2023年致SJS和TEN报告频次排名前50的首要怀疑药物

Tab. 4 Top 50 PS drugs that induced SJS and TEN ranked by the frequency of reports from 2004 to 2023

排序	药物	解剖学、治疗学及化学分类系统(ATC)分类	SJS和TEN报告数(例次)	ADE报告总数(例次)	SJS和TEN发生率(%)	药品说明书是否记载
1	拉莫三嗪	抗癫痫药(N03)	3 210	94 141	3.41	是
2	复方磺胺甲噁唑	系统用抗菌药(J01)	2 532	143 106	1.77	是
3	苯妥英钠	抗癫痫药(N03)	1 970	34 619	5.69	是
4	对乙酰氨基酚	镇痛药(N02)	1 485	462 398	0.32	是
5	布洛芬	抗炎和抗风湿药(M01)	1 235	157 178	0.79	是
6	别嘌醇	抗痛风药(M04)	1 107	61 554	1.80	是
7	卡马西平	抗癫痫药(N03)	1 048	51 128	2.05	是
8	丙戊酸钠	抗癫痫药(N03)	955	89 340	1.07	是
9	阿莫西林	系统用抗菌药(J01)	832	61 408	1.35	是
10	阿司匹林	抗血栓形成药(B01)	754	389 135	0.19	是
11	左乙拉西坦	抗癫痫药(N03)	640	85 303	0.75	是
12	呋塞米	利尿药(C03)	565	186 893	0.30	是
13	左氧氟沙星	系统用抗菌药(J01)	546	63 839	0.86	是
14	环丙沙星	系统用抗菌药(J01)	533	57 348	0.93	是
15	氨氯地平	钙通道阻断药(C08)	526	226 882	0.23	否
16	泼尼松龙	系统用药的皮质甾体激素类(H02)	495	101 880	0.49	否
17	塞来昔布	抗炎和抗风湿药(M01)	476	97 508	0.49	是
18	阿托伐他汀	血脂调节剂(C10)	464	305 695	0.15	是
19	奥美拉唑	治疗与胃酸分泌相关疾病的药物(A02)	454	211 478	0.21	是
20	头孢曲松	系统用抗菌药(J01)	435	20 111	2.16	是
21	地塞米松	系统用药的皮质甾体激素类(H02)	427	149 102	0.29	否
22	万古霉素	系统用抗菌药(J01)	411	26 912	1.53	是
23	奈韦拉平	系统用药的抗病毒药(J05)	403	12 103	3.33	是
24	双氯芬酸	抗炎和抗风湿药(M01)	399	112 445	0.35	是
25	泮托拉唑	治疗与胃酸分泌相关疾病的药物(A02)	398	169 313	0.24	是

续表4 2004年至2023年致SJS和TEN报告频次排名前50的首要怀疑药物

Continued Tab. 4 Top 50 PS drugs that induced SJS and TEN ranked by the frequency of reports from 2004 to 2023

排序	药物	解剖学、治疗学及化学分类系统(ATC)分类	SJS和TEN报告数(例次)	ADE报告总数(例次)	SJS和TEN发生率(%)	药品说明书是否记载
26	左旋甲状腺素	甲状腺治疗药(H03)	398	294 864	0.13	否
27	阿奇霉素	系统用抗菌药(J01)	384	34 933	1.10	是
28	哌拉西林他唑巴坦	系统用抗菌药(J01)	379	35 745	1.06	是
29	帕博利珠单抗	抗肿瘤药(L01)	368	55 606	0.66	是
30	甲氨蝶呤	免疫抑制剂(L04)	359	253 126	0.14	是
31	萘普生	抗炎和抗风湿药(M01)	358	104 494	0.34	是
32	兰索拉唑	治疗与胃酸分泌相关疾病的药物(A02)	355	101 054	0.35	是
33	甲泼尼龙	系统用药的皮质甾体激素类(H02)	346	85 911	0.40	否
34	氯硝西洋	抗癫痫药(N03)	327	102 960	0.32	否
35	泼尼松	系统用药的皮质甾体激素类(H02)	317	210 029	0.15	否
36	拉米夫定	系统用药的抗病毒药(J05)	314	41 726	0.75	否
37	纳武利尤单抗	抗肿瘤药(L01)	305	53 802	0.57	是
38	哌拉西林	系统用抗菌药(J01)	303	15 956	1.90	是
39	埃索美拉唑	治疗与胃酸分泌相关疾病的药物(A02)	290	203 054	0.14	是
40	氟康唑	系统用药的抗真菌药(J02)	282	26 391	1.07	是
41	甲硝唑	系统用抗菌药(J01)	281	35 879	0.78	是
42	唑硫平	安定药(N05)	279	160 613	0.17	是
43	加巴喷丁	镇痛药(N02)	277	174 097	0.16	是
44	普瑞巴林	镇痛药(N02)	275	179 903	0.15	是
45	美托洛尔	$\beta$ -受体阻断药(C07)	261	182 092	0.14	否
46	克拉霉素	系统用抗菌药(J01)	250	9 766	2.56	是
47	唑尼沙胺	抗癫痫药(N03)	250	24 536	1.02	否
48	氢氯噻嗪	利尿药(C03)	246	133 027	0.18	是
49	度洛西汀	精神兴奋药(N06)	246	135 862	0.18	是
50	二甲双胍	糖尿病用药(A10)	244	261 169	0.09	否

市,故未纳入分析。ATC分类排名前3的药物分别为抗癫痫药、系统用抗菌药和非甾体抗炎药(NSAIDs)。SJS和TEN发生率排名前3的药物分别为苯妥英钠(5.69%)、拉莫三嗪(3.41%)、奈韦拉平(3.33%)。50种药物中,有39种药物的药品说明书中提及了SJS和TEN风险,其余11种未提及。

### 2.3 信号强度排名前50的药物

汇总致SJS和TEN信号强度排名前50的药物,结果见表5。可见,信号强度排名前3的药物分别为贝米肝素( $PRR = 52.82$ )、羧肽酶( $PRR = 44.24$ )、苯妥英钠( $PRR = 39.02$ )。50种药物中,有37种药物的药品说明书中提及了SJS和TEN风险,其余13种均未提及。

### 3 讨论

本研究结果显示,排除性别未知的患者,女性的SJS和TEN发生率高于男性,与以往的研究结果一致<sup>[5]</sup>;临床结局为严重ADE的占67.68%,死亡率为16.71%,与文献报道SJS、SJS/TEN重叠和TEN的死亡率(4.8%~

9.0%、19.4%~29.0%、14.8%~48.0%)一致<sup>[6-7]</sup>。

ADE报告频次高提示该药发生相应ADR的频次较高,而信号强度高则反映统计学意义上关联性强。鉴于ADE报告的质量差异及其潜在偏倚,单纯依赖报告频次和信号强度可能不足以全面评估药物引发SJS和TEN的相对风险。故需综合考虑上报频次、信号强度、药品说明书相关警示及文献报道中的证据,以进行全面的风险评估。本研究结果显示,抗癫痫药物、系统用抗菌药和NSAIDs是FAERS中最常见的与SJS和TEN相关的药物,与文献[3]报道的致敏药物种类基本相同,但排名稍有差异。拉莫三嗪、苯妥英钠、卡马西平是3种最具代表性的抗癫痫药物;磺胺类药物仍是具有高度显著药物警戒信号的抗菌药物;对乙酰氨基酚和布洛芬是报道最多的与SJS和TEN相关的NSAIDs。

SUKASEM等<sup>[8]</sup>研究发现,应用芳香族抗癫痫药时,SJS和TEN的发生风险与患者体内携带人白细胞抗原中B位点\*1502( $HLA-B*1502$ )等位基因间存在强

表5 2004年至2023年致SJS和TEN信号强度排名前50的首要怀疑药物

Tab.5 Top 50 PS drugs that induced SJS and TEN ranked by the signal strength of reports from 2004 to 2023

排序	药物	SJS和TEN报告数(例次)	PRR( $\chi^2$ 值)	ROR(95%CI)	药品说明书是否记载	排序	药物	SJS和TEN报告数(例次)	PRR( $\chi^2$ 值)	ROR(95%CI)	药品说明书是否记载
1	贝米肝素	19	52.82(915.37)	57.67(36.03,92.31)	否	26	美罗培南	203	11.60(1938.98)	11.81(10.27,13.58)	是
2	羧肽酶	20	44.24(803.06)	47.58(30.18,75.00)	否	27	青霉素	169	10.23(1387.93)	10.38(8.91,12.10)	否
3	苯妥英钠	1970	39.02(65497.63)	41.31(39.38,43.34)	是	28	万古霉素	411	9.60(3095.26)	9.73(8.82,10.74)	是
4	氯诺昔康	13	37.30(424.11)	39.64(22.62,69.47)	是	29	伊维菌素	70	9.39(515.51)	9.52(7.52,12.06)	是
5	灰黄霉素	13	35.49(402.29)	37.59(21.47,65.82)	否	30	阿莫西林	832	8.69(5415.33)	8.80(8.20,9.43)	是
6	磺胺多辛	10	35.05(297.93)	37.10(19.59,70.24)	是	31	氮甲环酸	41	8.29(255.57)	8.39(6.16,11.42)	是
7	布林佐胺/噻吗洛尔	17	34.17(515.10)	36.11(22.14,58.91)	否	32	头孢地尼	61	8.21(378.23)	8.30(6.45,10.69)	是
8	林可霉素	11	33.26(313.05)	35.10(19.12,64.46)	是	33	苯巴比妥	114	7.58(642.22)	7.67(6.37,9.23)	是
9	阿尔维林	18	32.96(526.70)	34.76(21.62,55.90)	否	34	阿奇霉素	384	6.90(1894.08)	6.96(6.29,7.71)	是
10	本芬醇	11	27.14(251.71)	28.35(15.49,51.89)	否	35	丙戊酸	955	6.89(4565.38)	6.95(6.51,7.42)	是
11	拉莫三嗪	3210	25.08(61790.76)	25.93(24.95,26.95)	是	36	异烟肼	124	6.88(614.12)	6.94(5.81,8.29)	是
12	蒿甲醚	11	24.86(228.81)	25.86(14.14,47.28)	否	37	羧康唑	282	6.67(1336.22)	6.73(5.98,7.58)	是
13	氯磷汀	15	24.81(319.66)	25.81(15.39,43.27)	是	38	哌拉西林他唑巴坦	379	6.65(2079.42)	12.24(11.05,13.57)	是
14	维恩妥尤单抗	67	24.64(1493.36)	25.62(20.06,32.73)	是	39	克拉霉素	250	6.35(1109.14)	6.41(5.65,7.26)	是
15	磷苯妥英钠	44	21.14(823.71)	21.85(16.17,29.53)	是	40	吡嗪酰胺	122	6.17(520.59)	6.22(5.20,7.44)	否
16	奈韦拉平	403	20.95(7487.30)	21.64(19.57,23.92)	是	41	环丙沙星	533	5.87(2090.09)	5.91(5.42,6.45)	是
17	阿苯达唑	36	20.76(657.35)	21.45(15.38,29.91)	是	42	头孢氨苄	155	5.49(561.32)	5.53(4.72,6.48)	否
18	氯唑西林	17	16.16(227.07)	16.57(10.23,26.83)	否	43	左氧氟沙星	546	5.40(1899.81)	5.44(4.99,5.92)	是
19	唑尼沙胺	250	15.98(3455.27)	16.37(14.43,18.58)	否	44	苯达莫司汀	127	5.33(439.99)	5.37(4.50,6.39)	是
20	头孢曲松	435	13.62(4967.92)	13.90(12.63,15.31)	是	45	布洛芬	1235	5.11(3821.19)	5.14(4.85,5.45)	是
21	卡马西平	1048	13.32(11286.93)	13.57(12.75,14.45)	是	46	两性霉素B	91	5.09(293.74)	5.12(4.16,6.30)	否
22	头孢泊肟	22	13.16(235.24)	13.42(8.80,20.48)	是	47	甲硝唑	281	4.89(853.22)	4.92(4.37,5.53)	是
23	复方磺胺甲噁唑	2532	12.43(23097.42)	12.63(12.11,13.18)	是	48	左乙拉西坦	640	4.75(1083.90)	2.58(2.38,2.79)	是
24	哌拉西林	303	11.88(2965.54)	12.09(10.78,13.56)	是	49	帕博利珠单抗	368	4.14(858.11)	4.16(3.75,4.62)	是
25	别嘌醇	1107	11.71(10220.30)	11.91(11.20,12.66)	是	50	纳武利尤单抗	305	3.54(544.16)	3.55(3.17,3.98)	是

相关性,该风险在部分亚洲国家中更高。故建议使用卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、拉莫三嗪等芳香族抗癫痫药物前,应对患者进行HLA-B\*1502基因检测,若检测结果为阳性,则提示患者发生严重皮肤ADR的风险明显增加,需避免使用此类药物。对于芳香族抗癫痫药物诱发的SJS和TEN患者,可改用非芳香族抗癫痫药物(如托吡酯)。

复方磺胺甲噁唑、磺胺嘧啶等均属磺胺类抗菌药物,而呋塞米、氢氯噻嗪等为非磺胺类抗菌药物。SJS和TEN被认为属迟发型超敏反应,磺胺类药物在细胞色素P450酶(如CYP2C9)作用下生成羟胺衍生物,该衍生物经自发氧化生成具有显著毒性作用的亚硝基化合物,产生细胞毒性代谢物。羟胺或亚硝基化合物会与DNA或大分子蛋白质相互作用,损伤组织,引起超敏反应<sup>[9]</sup>。FISCHER等<sup>[10]</sup>研究发现,基因HLA-A29,HLA-B12,HLA-DR7,HLA-B44,HLA-A\*1101与磺胺类药物

致SJS和TEN有关。

NSAIDs在SJS和TEN中的作用存在广泛争议<sup>[11]</sup>,可能存在原发病因素或混杂偏差,由于在SJS和TEN前驱症状(如发热、疼痛)发作前服用对乙酰氨基酚或NSAIDs,因果关系难以确定,可能导致对该类药物引发SJS和TEN概率的高估。此外,对乙酰氨基酚和布洛芬为非处方药,获取方便,适用人群广泛,这也是其成为与SJS和TEN高度相关药物的原因之一。SHAO等<sup>[12]</sup>研究了1868份与NSAIDs相关的SJS报告发现,布洛芬与SJS的关联性最强。目前,NSAIDs相关SJS的机制尚不明确。有研究认为,NSAIDs易致肝功能损伤,进而引起毒性类视黄酸化合物进入循环系统,导致内源性维生素A过多症和由颗粒球蛋白介导的广泛细胞凋亡,最终表现为SJS和TEN<sup>[13]</sup>。ABE等<sup>[14]</sup>研究发现,NSAIDs可诱导角质形成细胞表达死亡受体CD95(Fas)及其配体(FasL),从而显著上调肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、穿

孔素和颗粒酶 B 的表达,最终导致细胞坏死。

研究发现,8%~13%的韩国人携带 *HLA - B\*5801* 基因,别嘌醇诱发严重皮肤 ADR 的发生率达 0.05%~0.50%<sup>[15]</sup>。CHIU 等<sup>[16]</sup>对中国香港 20 例因别嘌醇致严重皮肤 ADR 的患者进行了 *HLA - B\*5801* 基因分型发现,其中 19 例患者携带 *HLA - B\*5801*。一项 Meta 分析结果显示,与无该基因的人相比,携带 *HLA - B\*5801* 的别嘌醇使用者发生 SJS 和 TEN 的风险显著增加 80~97 倍<sup>[17]</sup>。上述研究均表明,*HLA - B\*5801* 等位基因与别嘌醇致严重皮肤 ADR 具有强相关性,别嘌醇致 SJS 和 TEN 的发病机制与 HLA 遗传易感性、药物抗原相互作用、细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的活化及免疫介导等相关,但具体作用机制尚不清楚,仍需进一步深入研究<sup>[18]</sup>。

本研究中还挖掘了与 SJS 和 TEN 相关的潜在药物,这些药物均未在药品说明书中提及其致 SJS 和 TEN 的风险。已有文献报道氨氯地平<sup>[19]</sup>、布林佐胺/噻吗洛尔<sup>[20]</sup>、灰黄霉素<sup>[21]</sup>、拉米夫定<sup>[22]</sup>、氯硝西洋<sup>[23]</sup>、美托洛尔<sup>[24]</sup>、青霉素<sup>[25]</sup>、头孢氨苄<sup>[26]</sup>、左旋甲状腺素<sup>[27]</sup>、唑尼沙胺<sup>[28]</sup>致 STS 和 TEN,但多为个案报道,样本量少,仍需进一步深入研究。同时尚无阿尔维林、贝米肝素、本芬醇、吡嗪酰胺、二甲双胍、蒿甲醚、两性霉素 B、氯唑西林、羧肽酶致 SJS 和 TEN 的相关报道。部分皮质类固醇类药物(如泼尼松、地塞米松、甲泼尼龙)也可能致 SJS 和 TEN。ROUJEAU 等<sup>[29]</sup>研究显示,使用磺胺类药物、抗惊厥药物、别嘌醇、氯美扎酮、皮质类固醇药物会大幅增加 SJS 和 TEN 的发生风险。通常皮质类固醇用于治疗 SJS 和 TEN,但局部或全身使用皮质类固醇类药物可诱发接触性皮炎及其他皮肤反应,全身使用高剂量皮质类固醇药物,则可能引发 SJS 和 TEN<sup>[30]</sup>。康红等<sup>[31]</sup>报道了 1 例甲泼尼龙致严重多形性红斑的案例,高度怀疑为甲泼尼龙和醋酸泼尼松致多形性红斑。这些潜在药物为临床用药提供了新的监测点,提示应用这些药物时需警惕 SJS 和 TEN 的发生。

综上所述,SJS 和 TEN 的发生与多种药物相关,临床治疗时应立即查找和停用可疑致敏药物,特别需关注药品说明书中未提及该 ADR 的相关药物,以保障患者的用药安全。同时应警惕 *HLA - B* 等基因与药物性免疫皮肤损伤的相关性,预筛查基因检测可预防严重的超敏反应。但本研究仍存在如下局限性。1) FAERS 为自发呈报数据库,报告数据质量参差不齐,存在漏报、错报现象<sup>[32]</sup>,故数据的可靠性、完整性及准确性有待确定;2) OpenVigil 2.1 平台只提供药品名称信息完整的报

告,目前仅 67.5% 的报告可完整导入 OpenVigil 2.1 平台,分析的样本量低于原始数据<sup>[33]</sup>;3) 尚无特定的检验方法可明确药物与疾病的相关性,联合用药患者判断致敏药物更困难,这导致判断具有主观性,可能造成研究结果偏差。故对于数据挖掘结果的解读需谨慎,应结合循证医学证据综合判断。

### 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.
- [2] FAKOYA AOJ, OMENYI P, ANTHONY P, et al. Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug - Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2018, 6(4): 730 - 738.
- [3] MOCKENHAUPT M, VIBOUD C, DUNANT A, et al. Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR - study[J]. J Invest Dermatol, 2008, 128(1): 35 - 44.
- [4] 田宜玄, 苏长海, 李 岩, 等. 基于 FAERS 数据库万古霉素在老年患者中的不良事件信号挖掘[J]. 药物评价研究, 2023, 46(1): 139 - 145.
- [5] LIM VM, DO A, BERGER TG, et al. A decade of burn unit experience with Stevens - Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis: Clinical pathological diagnosis and risk factor awareness[J]. Burns, 2016, 42(4): 836 - 843.
- [6] 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.
- [7] FREY N, JOSSI J, BODMER M, et al. The epidemiology of Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK[J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(6): 1240 - 1247.
- [8] SUKASEM C, NGAMSAMUT N, SINRACHATANANT A, et al. Association between *HLA - B\* 1502* allele and aromatic antiepileptic drugs - induced hypersensitivity syndrome reactions and the *HLA - B\* 15: 02* pharmacogenetics screening in autistic spectrum disorder[J]. Clinical and Translational Allergy, 2014, 4(s3): 124.
- [9] ASYRAF PA, KUSNADI IF, STEFANUS J, et al. Clinical Manifestations and Genetic Influences in Sulfonamide - Induced Hypersensitivity[J]. Drug Healthc Patient Saf, 2022, 14: 113 - 124.
- [10] FISCHER PR, SHIGEOKA AO. Familial occurrence of Stevens - Johnson syndrome[J]. Am J Dis Child, 1983, 137(9): 914 - 916.

- [11] BETTUZZI T, INGEN - HOUSZ - ORO S, MAISON P, et al. Biases associated with epidermal necrolysis reporting in pharmacovigilance: An exploratory analysis using World Health Organization VigiBase [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022, 31(4):434 - 441.
- [12] SHAO QH, YIN XD, ZENG N, et al. Stevens - Johnson Syndrome Following Non - steroidal Anti - inflammatory Drugs: A Real - World Analysis of Post - marketing Surveillance Data[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10:896867.
- [13] MAWSON AR, ERIATOR I, KARRE S. Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (SJS / TEN): could retinoids play a causative role?[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 133 - 143.
- [14] ABE R, SHIMIZU T, SHIBAKI A, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens - Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand[J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(5): 1515 - 1520.
- [15] PARK HJ, YUN J, KANG DY, et al. Unique Clinical Characteristics and Prognosis of Allopurinol - Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(8):2739 - 2749. e3.
- [16] CHIU ML, HU M, NG MH, et al. Association between *HLA - B\*58:01* allele and severe cutaneous adverse reactions with allopurinol in Han Chinese in Hong Kong[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167(1):44 - 49.
- [17] SOMKRUA R, EICKMAN EE, SAOKAEW S, et al. Association of *HLA - B\*5801* allele and allopurinol - induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta - analysis [J]. *BMC Med Genet*, 2011, 12:118.
- [18] 张育云. 别嘌醇致 Stevens - Johnson 综合征及中毒性表皮坏死松解症的发病机制和治疗 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11(9):63 - 66.
- [19] 梁绮霞, 何卓铃. 服用苯磺酸氨氯地平片引起剥脱性皮炎 1 例 [J]. *医学理论与实践*, 2024, 37(6): 1003 - 1004.
- [20] CHUN JS, YUN SJ, LEE JB, et al. Toxic Epidermal Necrolysis Induced by the Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors Brinzolamide and Dorzolamide[J]. *Ann Dermatol*, 2008, 20(4):260 - 262.
- [21] JADEJA D, JAISWAL CS, PANCHASRA A, et al. Griseofulvin and / or Terbinafine Induced Toxic Epidermal Necrolysis in an Adult Female Patient: A Case Report [J]. *Curr Drug Saf*, 2016, 11(2): 192 - 194.
- [22] MODAK D, GUHA SK. Severe skin rash with lamivudine in HIV infected patients: some unusual case reports [J]. *Indian J Pharmacol*, 2013, 45(3):298 - 300.
- [23] SHUKLA S, RASTOGI S, ABDI SAH, et al. Severe cutaneous adverse reactions in Asians: Trends observed in culprit anti - seizure medicines using VigiBase® [J]. *Seizure*, 2021, 91: 332 - 338.
- [24] 凌巧, 詹世鹏. 美托洛尔致中毒性表皮坏死松解症 1 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(14):1648 - 1650.
- [25] AL B, KAYABASI H, GULOGLU C, et al. Toxic epidermal necrolysis due to procaine penicillin [J]. *Saudi Med J*, 2007, 28(3):470 - 471.
- [26] HAFERMANN MJ, BARBER GR, DRESKIN SC, et al. Fatal case of cephalexin - induced toxic epidermal necrolysis [J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2014, 2:2050313X14532250.
- [27] CHOLONGITAS E, GEORGOUSAKI C, SPYROU S, et al. Stevens - Johnson syndrome related to ciprofloxacin, possibly enhanced by overadministration of levothyroxine [J]. *Dermatol Online J*, 2009, 15(11): 16.
- [28] VIVAR KL, MANCL K, SEMINARIO - VIDAL L. Stevens - Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis associated with zonisamide [J]. *Clin Case Rep*, 2017, 6(2):258 - 261.
- [29] ROUJEAU JC, KELLY JP, NALDI L, et al. Medication use and the risk of Stevens - Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(24): 1600 - 1607.
- [30] LAUERMA AI, REITAMO S, MAIBACH HI. Systemic hydrocortisone / cortisol induces allergic skin reactions in presensitized subjects [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1991, 24(2 Pt 1): 182 - 185.
- [31] 康红, 单媛媛, 牛金虎, 等. 甲泼尼龙致严重多形性红斑 1 例 [J]. *中南药学*, 2021, 19(11):2480 - 2482.
- [32] 庞培杰, 殷鑫, 刘天宇, 等. 基于 FAERS 的贝伐珠单抗相关药品不良事件信号挖掘 [J]. *中国药业*, 2024, 33(14): 109 - 113.
- [33] 方振威, 张泽华, 林阳. 基于原始数据和 OpenVigil 2.1 对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统进行数据分析的对比研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(9): 1331 - 1335.

(收稿日期:2024 - 06 - 23;修回日期:2025 - 08 - 29)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78 - 130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565  
网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或中国药业在线投稿系统