

# 帕博利珠单抗致中毒性表皮坏死松解症1例



黄玲玲<sup>1#</sup>, 李霞林<sup>2#</sup>, 黄光耀<sup>1</sup>, 骆鹏<sup>2</sup>, 王为民<sup>2</sup>, 王君萍<sup>1</sup>

1. 中国科学院合肥肿瘤医院药学中心 (合肥 230000)
2. 中国科学院合肥肿瘤医院肿瘤综合治疗中心 (合肥 230000)

**【摘要】** 1 例 72 岁男性右肺鳞癌患者行帕博利珠单抗联合化疗治疗 1 个疗程后, 予帕博利珠单抗 200 mg 单药治疗。用药 20 d 后, 患者口周、头颈和胸背部出现少量红斑, 伴瘙痒, 后皮损进行性加重, 扩散至头部、四肢、臀部与肛周, 并出现水疱及表皮脱落坏死, 皮损累及 > 70% 体表面积, 疼痛明显。经多学科会诊后考虑为中毒性表皮坏死松解症 (TEN)。经激素、静脉注射用免疫球蛋白辅助治疗, 创面护理, 感染预防和营养支持等治疗后, 患者皮损逐渐好转。经评估, 患者 TEN 不良反应与帕博利珠单抗的关联性为很可能有关。本文报道帕博利珠单抗致 TEN 的病例, 分析帕博利珠单抗致 TEN 的临床特点及药物治疗策略, 以期提高临床医护人员对免疫抑制剂相关皮肤毒性的识别与管理能力, 改善肿瘤患者预后。

**【关键词】** 帕博利珠单抗; 肺癌; 中毒性表皮坏死松解症; 药品不良反应

## A case of toxic epidermal necrolysis caused by pembrolizumab

HUANG Lingling<sup>1#</sup>, LI Xialin<sup>2#</sup>, HUANG Guangyao<sup>1</sup>, LUO Peng<sup>2</sup>, WANG Weimin<sup>2</sup>, WANG Junping<sup>1</sup>

1. Pharmacy Center, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230000, China
2. Oncology Comprehensive Treatment Center, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230000, China

<sup>#</sup>Co-first authors: HUANG Lingling and LI Xialin

Corresponding author: WANG Junping, Email: w\_junping1108@163.com

**【Abstract】** A 72-year-old male patient with right lung squamous cell carcinoma treated with 1 cycle of pembrolizumab combination chemotherapy and pembrolizumab 200 mg monotherapy. After 20 days of treatment, a small amount of erythema appeared around the mouth, head, neck, chest and back, accompanied by itching. Then the lesions aggravated progressively, spreading to the head, limbs, buttocks and perianal area, with blisters and epidermal detachment and necrosis, and the lesions involved >70% of the body surface area, and the pain was obvious. After multidisciplinary consultation, toxic epidermal necrolysis (TEN) was considered. The patient's lesions gradually improved and regressed after treatment with hormones, adjunctive therapy with intravenous immunoglobulin, wound care, infection prevention and nutritional support. TEN adverse reactions were highly likely to be associated with pembrolizumab. This paper reviewed the literature on the cases of TEN induced by

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202408019

<sup>#</sup> 共同第一作者

基金项目: 安徽省卫生健康科研项目 (AHWJ2023BAa20074)

通信作者: 王君萍, 硕士, 主任药师, Email: w\_junping1108@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

pembrolizumab. It analyzed the clinical characteristics and drug treatment strategies of TEN induced by pembrolizumab, to improve clinical staff's ability to recognize and manage immunosuppressant-related skin toxicity and improve the prognosis of tumor patients.

**【Keywords】** Pembrolizumab; Lung cancer; Toxic epidermal necrolysis; Adverse drug reaction

在我国癌症相关死亡人群中，肺癌患者占较大比例<sup>[1]</sup>，非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）是肺癌的常见类型，约占所有肺癌患者的85%。近80% NSCLC患者确诊时已进展至晚期<sup>[2]</sup>。免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）逐渐成为晚期肺癌患者的重要治疗手段，大大提高了晚期肺癌患者的生存获益。帕博利珠单抗是一种程序性细胞死亡配体1（programmed cell death ligand 1, PD-L1）单克隆抗体，帕博利珠单抗治疗PD-L1高表达的晚期肺癌，可改善结局，且毒性无显著增加<sup>[3]</sup>。然而随着ICIs在临床广泛应用，其免疫相关不良事件（immune-related adverse event, irAE）不可忽视。皮肤irAE是最常见的irAE之一。该类irAE严重程度多为1~2级，仅2%~9%为3级及以上<sup>[4]</sup>。本文报道1例帕博利珠单抗致罕见的皮肤irAE——中毒性表皮坏死松解症（toxic epidermal necrolysis, TEN）的病例，分析其治疗过程、临床特点和药物治疗方案，以期帕博利珠单抗及其他ICIs所致TEN的治疗提供参考。本研究已通过中国科学院合肥肿瘤医院医学伦理委员会审核批准（审批件编号：PJ-KY2024-058）。

## 1 病例资料

患者，男，72岁，体重59.5 kg，身高170 cm，体表面积1.78 m<sup>2</sup>，Karnofsky功能状态（Karnofsky performance statue, KPS）评分80分。2022年8月11日，患者因“咳嗽”就诊当地医院，CT示：右下肺门区直径4 cm软组织肿块，支气管镜活体组织检查见右肺下叶鳞癌，完善PET-CT检查后，诊断为右肺鳞癌（cT2bN2M1a, IVA期）。2022年8月16日行“依托泊苷0.1 g, d1~5+顺铂20 mg, d1~5”方案化疗1个疗程，化疗后出现白细胞减少，予以升白细胞处理后好转。2022年8月22日基因检测示：PD-L1（+，50%~60%），ALK、ROS1、BRAF、EGFR、KRAS、MET野生型，

ERBB2、TP53突变型。

2022年9月1日入住我院。入院诊断：①右肺恶性肿瘤（cT2bN2M1a, IVA期）；②胸膜继发恶性肿瘤；③纵隔淋巴结继发恶性肿瘤。根据患者病理及基因检测结果，9月7日行“帕博利珠单抗注射液（美国默沙东公司，规格：100 mg/4 mL，批号：U036695）200 mg, d1+白蛋白紫杉醇300 mg, d1+顺铂30 mg, d1~3”免疫联合化疗。治疗后第5天患者出现乏力、食欲下降等不良反应。9月19日，患者因“发热伴咳嗽1天”再次入院，入院时体温39.0℃，给予阿奇霉素片0.25 g, po, qd治疗3 d后，体温恢复正常，咳嗽较前好转。9月23日，患者再次发热，体温38.5℃。9月27日凌晨，患者双侧大腿、腹壁多发散在皮疹伴瘙痒，无发热，予氯雷他定片10 mg, po, 1 d后皮疹自行消退，未再发热。复查CT评价疗效为病情稳定，10月2日治疗方案调整为“帕博利珠单抗注射液（美国默沙东公司，规格：100 mg/4 mL，批号：U036695）200 mg”免疫治疗，治疗后无发热、未见明显不良反应，一般情况可，10月5日出院。

2022年10月15日，患者为按期治疗再次入院，入院时体温37.3℃，少许咳嗽咳痰。实验室检查：超敏C反应蛋白195.55 mg·L<sup>-1</sup>，白细胞计数、降钙素原未见异常。胸部CT示：①右肺下叶肺癌伴肺不张，较前片范围增大；②两肺多发炎性纤维灶，较前片新增左肺上叶炎性灶；③双肺胸膜下肺组织间质性改变；④心包腔及右侧胸腔积液，较前右侧胸腔积液增多。结合病史，考虑患者肿瘤热及感染相关性发热可能性大，经验性给予头孢曲松2.0 g, qd治疗，抗感染治疗5 d后患者无发热。10月23日，患者口周、头颈和胸背部出现少量红斑，伴瘙痒，无肿痛。考虑药物性皮炎，给予以盐酸左西利替嗪胶囊5 mg, po, qd，炉甘石洗剂外涂治疗，瘙痒稍好转。

随后，患者皮损进行性加重，10月25日红斑范围增大，胸背部皮损区开始出现松弛性水疱，

考虑 ICIs 相关皮肤毒性，加用注射用甲泼尼龙 80 mg, ivd, qd 治疗。10 月 29 日，患者头颈、胸背、四肢皮损大面积播散，伴水疱，疼痛明显，红斑间相互融合，口周疱疹结痂。继续激素治疗，并给予金黄散外敷。11 月 1 日，患者肛周、下肢皮损进展为中央颜色较深的不典型靶形皮损，部分皮损上有松弛性水疱、大疱，皮损累及 > 70% 体表面积。头颈和胸背部皮损开始坏死脱落伴疼痛，口腔黏膜无溃疡。治疗方案调整为：注射用甲泼尼龙 40 mg, ivd, bid, 氯雷他定片 10 mg, po, qd, 静注人免疫球蛋白 (IVIG) 10 g, ivd, qd, 莫匹罗星软膏外涂，同时给予抑酸护胃补钾、维持水电解质平衡。

11 月 3 日，患者头颈、胸背和下肢皮损较前好转，皮肤开始坏死脱落。臀部及肛周皮损仍有少许水疱、皮损面积无扩大。患者皮损较前好转。11 月 9 日，患者头颈、胸背和下肢皮肤坏死脱落面积减少，可见新生表皮，臀部及肛周皮肤开始坏死脱落。注射用甲泼尼龙调整为 40 mg, ivd, qd 继续治疗。11 月 15 日，患者头颈、躯干、四肢皮肤几乎完成脱落，臀部及肛周皮肤坏死脱落面积也减少，注射用甲泼尼龙减量为 20 mg, ivd, qd。11 月 18 日，患者头颈、躯干、四肢皮肤无坏死脱落，皮损几乎恢复正常，停用注射用甲泼尼龙，序贯为醋酸泼尼松片 20 mg, po, qd。11 月 24 日，患者皮损较前好转，无新发皮疹，醋酸泼尼松片调整为 10 mg, po, qd, 患者当日出院，此后未继续行帕博利珠单抗免疫治疗。

## 2 讨论

### 2.1 不良反应关联性分析评价

本例患者 TEN 发病前 3 周至 6 周内使用药物主要有帕博利珠单抗、白蛋白紫杉醇、顺铂和头孢曲松。根据我国国家药品监督管理局推荐的不良反应因果关系评价原则：①患者使用“帕博利珠单抗 200 mg”第 2 次免疫治疗 20 d 后出现 TEN，与文献<sup>[5]</sup>报道发生时间相近，用药与不良反应发生有时间相关性；②帕博利珠单抗说明书虽未记载 TEN 的不良反应，但国内外文献中均有 TEN 发生报道<sup>[6-7]</sup>，属于已知不良反应类型；③停用帕博利珠单抗并予以糖皮质激素及其他对症治疗后，TEN 不良反应好转；④患者发生 TEN 后，未再使用帕博利珠单抗；⑤虽然目前尚无白

蛋白紫杉醇及顺铂引起 TEN 的相关报道，但仍不能排除合并用药的影响，可排除疾病进展的影响。综上所述，判断该患者 TEN 反应与帕博利珠单抗的关联性为“很可能有关”。采用表皮坏死松解症的药物因果关系算法 (algorithm of drug causality for epidermal necrolysis, ALDEN)<sup>[8]</sup> 进行评分，结果帕博利珠单抗为 7 分，评价为很可能有关；头孢曲松为 1 分，评价为不可能有关，白蛋白紫杉醇和顺铂评分为 -1 分，评价为很不可能有关。

### 2.2 帕博利珠单抗致 TEN 临床特点分析

帕博利珠单抗相关皮肤不良反应常见的类型有瘙痒、皮疹、红斑、皮炎、皮肤干燥等。导致 TEN 较为罕见。TEN 是一种急性、严重的皮肤黏膜反应，和 Stevens-Johnson 综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 一起被认为是同一疾病的连续过程，其鉴别通常根据皮肤水泡和糜烂累及的脏器和体表面积比例确定严重程度。通常 SJS 累及的体表面积 < 10%，TEN 累及的体表面积 > 30%，SJS/TEN 重叠用于描述累及体表面积为 10%~30% 的患者<sup>[9-10]</sup>，通常使用 SJS/TEN 来统称 SJS、TEN 和 SJS/TEN 重叠综合征。TEN 有持续发热的特点，初起皮疹发生于面颈、胸部出现深红色、暗红色斑，很快融成片，逐渐发展至全身，随后斑上发生大小不等的松弛性水泡及表皮松解，可以用手指推动，稍用力表皮即可擦掉，呈现 TEN 典型症状。患者同时可能继发感染，电解质紊乱，出现肝脏、肾脏及心肺等功能不全，甚至发展为器官衰竭，病死率达 30% 以上<sup>[11]</sup>。本案例中患者皮疹面积累及 70% 的体表面积，口周、肛周皮肤受累。皮疹初起颈胸背部，随后皮疹颜色变暗，大面积播散，伴水泡，疼痛明显。发病以来，患者反复发热，具有 TEN 的典型临床特征。

目前，帕博利珠单抗导致 TEN 的确切机制尚不清楚，但已知 TEN 是一种 T 细胞介导的反应，可能与 PD-1/PD-L1 被抑制后 T 细胞的激活，进而介导皮肤炎症和角质形成细胞的自我破坏有关<sup>[12]</sup>。有学者分析了帕博利珠单抗致 SJS/TEN 的临床特点<sup>[13]</sup>：①老年患者更常见；②女性比男性更易发生；③不良反应出现中位时间，TEN < SJS/TEN 重叠征 < SJS；④与其他容易诱发 SJS/TEN 的非甾体类抗炎药、β-内酰胺类药物、别嘌醇、巴比妥类药物等联用可能导致 SJS/TEN 的发生时

间提前。本例患者为72岁老年男性，帕博利珠单抗第2次治疗后约20 d出现皮肤前驱症状，与文献<sup>[14]</sup>报道的帕博利珠单抗致TEN的诱导时间4~140 d相符。帕博利珠单抗致SJS/TEN的患者中，约68.0%在黏膜受累和皮肤脱落之前出现前驱性皮疹，其中SJS的前驱性皮疹好发于四肢，TEN的前驱性皮疹好发于躯干<sup>[15]</sup>。追溯病史发现，该病例在第1次接受帕博利珠单抗治疗约20 d躯干出现药疹，当时予抗过敏治疗后好转，可能已出现帕博利珠单抗致SJS/TEN的前驱信号，临床应注意监测，提前做好SJS/TEN防范。

### 2.3 帕博利珠单抗致TEN药物辅助治疗分析

目前针对SJS/TEN尚无明确的药物治疗方案，免疫抑制或免疫调节疗法已在临床实践中得到应用，包括全身性糖皮质激素、IVIG、环孢素、血浆置换以及抗肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）单克隆抗体等<sup>[16]</sup>。虽然一些研究显示全身性糖皮质激素治疗SJS/TEN有潜在获益，但仍然不确定具体治疗方式（大剂量口服或静脉）、治疗时机和持续时间以及糖皮质激素是否应联合其他辅助治疗（如环孢素）<sup>[17]</sup>。《免疫检查点抑制剂相关毒性防治与管理建议》<sup>[15]</sup>和《Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识》<sup>[18]</sup>推荐糖皮质激素治疗效果良好后可以改用口服药物，并按照“先快后慢、先大后小”的原则缓慢减量，避免糖皮质激素减量过快导致SJS/TEN复发。患者体重59.5 kg，糖皮质激素初始剂量是甲泼尼龙 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，症状明显缓解后缓慢下调糖皮质激素用量至泼尼松 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 维持治疗。

参考《免疫检查点抑制剂相关毒性防治与管理建议》<sup>[15]</sup>和《Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识》<sup>[18]</sup>，本例患者IVIG初始治疗方案为 $20 \sim 30 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，维持3~5 d，患者家属因经济因素拒绝初始治疗方案，给予IVIG $10 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，维持3 d。目前关于使用IVIG治疗SJS/TEN的数据较少且不一致。IVIG用于TEN的治疗主要基于以下两个理论：①Fas配体（FasL）是TEN患者中广泛性角质形成细胞凋亡的主要介质；②研究发现高剂量IVIG能拮抗FasL的作用<sup>[19]</sup>。大多数早期研究都涉及IVIG单次输注 $1 \sim 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 方案，后来有小型病例系列研究支

持 $2 \sim 4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的“高剂量”方案<sup>[20-21]</sup>。鉴于IVIG价格昂贵，有研究者尝试IVIG $0.2 \sim 0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ （3 d累积剂量）联合糖皮质激素治疗TEN，可加快患者糖皮质激素减量，缩短住院时间，减少继发感染和糖皮质激素不良反应<sup>[16]</sup>。日本学者推荐IVIG的剂量是 $5 \sim 20 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，连用3~5 d<sup>[22]</sup>。然而部分研究<sup>[23]</sup>显示，相比单纯支持治疗患者，高/低剂量IVIG治疗患者并不具有显著生存优势，因此也有学者建议SJS/TEN患者不使用IVIG。综合上述观点并考虑家属意见，临床治疗最终使用IVIG $10 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，连用3 d并予营养支持、皮肤护理处理等措施，患者皮肤不良反应转归良好。

目前SJS/TEN的常用药物辅助治疗方法还包括环孢素、TNF- $\alpha$ 抑制剂英夫利昔单抗和依那西普。环孢素 $3 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 可减慢SJS/TEN的进展、降低死亡风险，且无显著毒性。但环孢素联合短疗程大剂量糖皮质激素可能的额外获益还需要进一步研究<sup>[24]</sup>。有病例报告<sup>[25]</sup>显示，单次输注英夫利昔单抗 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可阻止皮肤剥脱进展，诱使皮肤剥脱处发生快速再上皮化。虽然皮下单次注射依那西普50 mg在少数患者中得到成功应用，但仍需要进一步研究来确定最佳剂量和治疗时长，尤其是对病情严重且快速进展的患者<sup>[16]</sup>。

帕博利珠单抗在国内上市时间短、临床应用广泛，临床医生应该关注其皮肤毒性反应，特别是SJS/TEN类罕见irAE。对于SJS/TEN类罕见irAE的患者，要进行全面检查和评估，加强学科间的交流合作。肿瘤专科临床医师要熟练掌握SJS/TEN类重度皮肤毒性的管理，及早识别、准确做好皮肤毒性管理，改善肿瘤患者预后。

### 参考文献

- 1 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).
- 2 中国临床肿瘤学会肿瘤支持与康复治疗专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会, 重庆市医药生物技术协会癌症康复与姑息治疗专业委员会. 肺癌姑息治疗中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(27): 2084-2095. DOI: [<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-</a></li></ol></div><div data-bbox=)

- 20220401-00680.
- 3 Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819-1830. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7).
  - 4 Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5): 1255-1268. DOI: [10.1016/j.jaad.2020.03.132](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.132).
  - 5 Machida M, Yamazaki C, Kouda N, et al. A case report involving suppressed nuclear receptor transcription factors 4a1 and Stevens-Johnson syndrome induced by a single dose of pembrolizumab and successfully treated with early steroid administration, resulting in complete remission of stage III lung cancer[J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2022, 8(1): 29. DOI: [10.1186/s40780-022-00261-y](https://doi.org/10.1186/s40780-022-00261-y).
  - 6 范秀丛, 白荣, 李语玲, 等. 帕博利珠单抗致致死性 Stevens-Johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症 1 例[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(12): 1281-1282. [Fan XC, Bai R, Li YL, et al. Fatal Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis caused by pembrolizumab: one case report[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2021, 41(12): 1281-1282.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2021.12.21](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2021.12.21).
  - 7 Vivar KL, Deschaine M, Messina J, et al. Epidermal programmed cell death-ligand 1 expression in TEN associated with nivolumab therapy[J]. *J Cutan Pathol*, 2017, 44(4): 381-384. DOI: [10.1111/cup.12876](https://doi.org/10.1111/cup.12876).
  - 8 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).
  - 9 赵辨, 主编. 临床皮肤病学, 第 3 版 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001: 750-751.
  - 10 Kridin K, Kneiber D, Kowalski EH, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: a comprehensive review[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(8): 786-795. DOI: [10.1016/j.autrev.2019.06.007](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.06.007).
  - 11 高国珍, 闫江, 李晓霞, 等. 10 例药物性大疱性表皮松解坏死症治疗体会 [J]. *河北联合大学学报 (医学版)*, 2013, 15(5): 695-696. DOI: [10.19539/j.cnki.2095-2694.2013.05.065](https://doi.org/10.19539/j.cnki.2095-2694.2013.05.065).
  - 12 Goldinger SM, Stieger P, Meier B, et al. Cytotoxic cutaneous adverse drug reactions during anti-PD-1 therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(16): 4023-4029. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-15-2872](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2872).
  - 13 吴迪. 帕博利珠单抗致严重免疫相关皮肤不良反应的文献分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(21): 2282-2287. [Wu D. Literature analysis of severe immuned-related skin adverse reactions induced by pembrolizumab[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2022, 42(21): 2282-2287.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2022.21.15](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2022.21.15).
  - 14 Cai ZR, Lecours J, Adam JP, et al. Toxic epidermal necrolysis associated with pembrolizumab[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26(5): 1259-1265. DOI: [10.1177/1078155219890659](https://doi.org/10.1177/1078155219890659).
  - 15 中国医师协会呼吸医师分会, 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 免疫检查点抑制剂相关毒性防治与管理建议 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(24): 1811-1832. DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20211221-02842](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20211221-02842).
  - 16 Jacobsen A, Olabi B, Langley A, et al. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 3(3): CD013130. DOI: [10.1002/14651858.CD013130.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013130.pub2).
  - 17 Houshyar KS, Tapking C, Borrelli MR, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Wound Care*, 2021, 30(12): 1012-1019. DOI: [10.12968/jowc.2021.30.12.1012](https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.12.1012).
  - 18 中华医学会皮肤性病学分会药物不良反应研究中心. Stevens-Johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(5): 376-381. [Adverse Drug Reaction Research Center of Chinese Society of Dermatology. Expert consensus on the diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis[J]. *Chinese Journal of Dermatology*, 2021, 54(5): 376-381.] DOI: [10.35541/cjd.20201177](https://doi.org/10.35541/cjd.20201177).
  - 19 Chang HC, Wang TJ, Lin MH, et al. A review of the systemic treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(9): 2105.

- DOI: [10.3390/biomedicines10092105](https://doi.org/10.3390/biomedicines10092105).
- 20 Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta–analysis with meta–regression of observational studies[J]. *Int J Dermatol*, 2015, 54(1): 108–115. DOI: [10.1111/ijd.12423](https://doi.org/10.1111/ijd.12423).
- 21 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. DOI: [10.1684/ejd.2010.1077](https://doi.org/10.1684/ejd.2010.1077).
- 22 Kinoshita Y, Saeki H. A review of toxic epidermal necrolysis management in Japan[J]. *Allergol Int*, 2017, 66(1): 36–41. DOI: [10.1016/j.alit.2016.06.001](https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.06.001).
- 23 Torres–Navarro I, Briz–Redón Á, Botella–Estrada R. Systemic therapies for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a SCORTEN–based systematic review and meta–analysis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021, 35(1): 159–171. DOI: [10.1111/jdv.16685](https://doi.org/10.1111/jdv.16685).
- 24 Roujeau JC, Mockenhaupt M, Guillaume JC, et al. New evidence supporting cyclosporine efficacy in epidermal necrolysis[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(10): 2047–2049. DOI: [10.1016/j.jid.2017.07.828](https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.828).
- 25 Chafanska L, Saunte DM, Behrendt N, et al. Pediatric toxic epidermal necrolysis treated successfully with infliximab[J]. *Pediatr Dermatol*, 2019, 36(3): 342–345. DOI: [10.1111/pde.13778](https://doi.org/10.1111/pde.13778).

收稿日期: 2024 年 08 月 08 日 修回日期: 2024 年 10 月 02 日

本文编辑: 周璐敏 洗静怡