# 口服抗凝药物致严重皮肤不良反应的文献分析Δ

郑　爽[1*]，姜荣荣[1,2]，朱建国[1]，谢　诚[1#]（1.苏州大学附属第一医院药学部，江苏 苏州　215006；2.苏州市中西医结合医院药剂科，江苏 苏州　215101）

**中图分类号**　R973+.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）12-1500-05
**DOI**　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.12.14

**摘　要　目的**　分析口服抗凝药物（OACs）致严重皮肤不良反应（SCARs）的临床特征，为该类药物的临床安全应用提供参考。**方法**　以“口服抗凝药”“Ⅹa因子抑制剂”“直接凝血酶抑制剂”“oral anticoagulants”“factor Ⅹa inhibitor”“direct thrombin inhibitor”等为中英文检索词，计算机检索PubMed、Embase、中国知网、万方数据、维普网等数据库，收集OACs（华法林、阿哌沙班、利伐沙班、艾多沙班、达比加群酯）致SCARs的病例报道并进行描述性分析。**结果**　共纳入11篇文献，共计11例患者，其中男性5例（45.5%）、女性6例（54.5%），平均年龄（59.6±21.5）岁；原患疾病主要为心房纤颤、肺栓塞、关节置换和瓣膜置换；涉及药物包括华法林（3例）、利伐沙班（4例）、阿哌沙班（2例）、达比加群酯（2例）。OACs致SCARs发生在用药后10 h～42 d，其中发生在用药后10～28 d的有7例（63.6%）。11例患者中，5例为伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物反应，4例为史-约综合征或中毒性表皮坏死松解症，2例为急性泛发性发疹性脓疱病；临床表现包括皮疹、发热、黏膜受损等。除1例患者因败血症和弥散性血管内凝血死亡外，其余患者经停药、予糖皮质激素等对症治疗后好转或痊愈。**结论**　SCARs是OACs罕见且严重的不良反应，多发生在用药后的10～28 d；一旦怀疑为OACs所致SCARs，临床应及时停药并根据SCARs类型制定治疗方案，以保障患者的用药安全。

**关键词**　口服抗凝药；严重皮肤不良反应；史-约综合征；中毒性表皮坏死松解症；伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物反应；急性泛发性发疹性脓疱病

## Literature analysis of severe cutaneous adverse reactions induced by oral anticoagulants

ZHENG Shuang[1], JIANG Rongrong[1,2], ZHU Jianguo[1], XIE Cheng[1]（1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 2. Dept. of Pharmacy, Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Jiangsu Suzhou 215101, China）

**ABSTRACT　OBJECTIVE** To analyze the characteristics of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) induced by oral anticoagulants (OACs), and provide a reference for clinical safety of drug use. **METHODS** Case reports of SCARs caused by OACs (warfarin, apixaban, rivaroxaban, edoxaban, dabigatran etexilate) were retrieved from PubMed, Embase, CNKI, Wanfang Data, VIP and other databases with search terms as “oral anticoagulants”“factor Ⅹa inhibitor”“direct thrombin inhibitor” and their Chinese equivalents. A descriptive statistical analysis was performed. **RESULTS** A total of 11 articles were included, involving 11 patients in total, among whom there were 5 males (45.5%) and 6 females (54.5%), with an average age of (59.6±21.5) years. The primary underlying diseases were mainly atrial fibrillation, pulmonary embolism, joint replacement and valve replacement. The OACs involved included warfarin in 3 cases, rivaroxaban in 4 cases, apixaban in 2 cases, and dabigatran etexilate in 2 cases. SCARs occurred from 10 hours to 42 days after treatment, and 7 cases (63.6%) within 10 to 28 days. Among 11 patients, 5 cases were diagnosed as drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, 4 cases were diagnosed as Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis, and 2 cases were diagnosed as acute generalized exanthematous pustulosis. The clinical manifestations mainly included rash, fever and mucosal damage, etc. Except for 1 patient who died of sepsis and diffuse intravascular coagulation, the rest of the patients improved or recovered after withdrawal and treatment with glucocorticoids. **CONCLUSIONS** SCARs are rare but serious adverse reactions caused by OACs, typically occurring 10 to 28 days after medication. Once SCARs are suspected to be caused by OACs, the medication should be discontinued immediately, and a treatment plan should be formulated based on the type of SCARs to ensure the safety of patients' drug use.

**KEYWORDS**　oral anticoagulants; severe cutaneous adverse reactions; Stevens-Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; acute generalized exanthematous pustulosis

Δ**基金项目**　“十二五”国家临床重点专科建设项目（No.国卫办医函〔2018〕292号）

＊**第一作者**　主管药师。研究方向：医院药学。E-mail：1539822374@qq.com

＃**通信作者**　副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：xiecheng_1999@163.com

抗凝是治疗血栓栓塞性疾病的基石。对于需要长期进行抗凝治疗的患者，应优选口服抗凝药物（oral anticoagulants，OACs）[1]。目前，我国上市的OACs主要包括

华法林等维生素K拮抗剂（vitamin K antagonist，VKA），以及利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班、达比加群酯等新型口服抗凝药（new oral anticoagulants，NOACs）。出血是OACs最主要的不良反应[2]，但随着该类药物临床应用的日益广泛，一些较为罕见的不良反应（如急性肾损伤[3]和间质性肺病[4]等）也开始受到临床的关注。近年来，OACs的药品信息明确了其致严重皮肤不良反应（severe cutaneous adverse reactions，SCARs）的潜在风险，这些不良反应包括史-约综合征（Stevens-Johnson syndrome，SJS）、中毒性表皮坏死松解症（toxic epidermal necrolysis，TEN）、伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物反应（drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms，DRESS）以及急性泛发性发疹性脓疱病（acute generalized exanthematous pustulosis，AGEP）等[5－6]，可能引发严重的、潜在的慢性后遗症，甚至危及患者生命[7]。经查询，目前学界尚无针对OACs致SCARs的系统报道。基于此，本研究拟对国内外已发表的OACs致SCARs相关病例报道进行文献分析，以期为该类药物的临床安全应用提供参考。

## 1　资料与方法

### 1.1　资料来源

计算机检索PubMed、Embase、中国知网、万方数据、维普网等中英文数据库，英文检索词为“warfarin”“apixaban”“rivaroxaban”“edoxaban”“dabigatran”“oral anticoagulants”“new oral anticoagulants”“non-vitamin K antagonist oral anticoagulants”“direct oral anticoagulants”“factor Ⅹa inhibitor”“direct thrombin inhibitor”“OAC”“NOACs”“DOACs”“severe cutaneous adverse reactions”“Stevens-Johnson syndrome”“toxic epidermal necrolysis”“drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms”“acute generalized exanthematous pustulosis”“SCARs”“SJS”“TEN”“DRESS”“AGEP”，中文检索词为“华法林”“阿哌沙班”“利伐沙班”“艾多沙班”“达比加群酯”“口服抗凝药”“新型口服抗凝药”“非维生素K拮抗剂类口服抗凝药”“直接口服抗凝药”“Ⅹa因子抑制剂”“直接凝血酶抑制剂”“严重皮肤不良反应”“史-约综合征”“中毒性表皮坏死松解症”“伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物反应”“急性泛发性发疹性脓疱病”，采用主题词与自由词结合的方式检索。检索时限为建库至2024年11月。同时，对与本研究主题相关的综述及纳入文献的参考文献等进行手工补充检索。

### 1.2　纳入与排除标准

#### 1.2.1　纳入标准

本研究的纳入标准为：（1）OACs致SCARs的病例报道，OACs包括华法林、阿哌沙班、利伐沙班、艾多沙班、达比加群酯，SCARs包括SJS、TEN、DRESS、AGEP；语种不限。（2）病例信息相对完整，至少包含患者性别、年龄、OACs品种、SCARs类型及其临床表现等；（3）OACs致SCARs的关联性评估结果为“可能”“很可能”“非常可能”或“肯定”。

#### 1.2.2　排除标准

本研究的排除标准为：（1）基础研究、原始研究等非病例报道类型的文献；（2）重复发表的文献、会议摘要或论文集文献；（3）内容不相关或无法获取原文的文献；（4）信息缺失严重，无法判断药物与不良反应关联性的病例报道。

### 1.3　文献筛选与资料提取

由2名研究者按纳入与排除标准独立筛选文献，如遇分歧通过讨论协商解决。提取信息包括：第一作者及发表年份、患者基本信息（性别、年龄、基础疾病、既往过敏史）、OACs相关信息（具体品种、用法用量、合并用药）、SCARs相关信息（具体类型、发生时间、临床表现、处置措施和转归）等。

### 1.4　OACs致SCARs的关联性评估

若原文献作者已对病例的SCARs进行关联性评估，采用文献中结果。若原文献作者未进行评估，采用表皮坏死松解症的药物因果关系推算（Algorithm of Drug Causality for Epidermal Necrolysis，ALDEN）评分量表评价OACs与SJS、TEN的关联性，＜0分为“极不可能”，0～1分为“不可能”，2～3分为“可能”，4～5分为“很可能”，≥6分为“非常可能”[8]；采用Naranjo's评估量表评价OACs与DRESS、AGEP的关联性，1～4分为“可能”，5～8分为“很可能”，≥9分为“肯定”[9]。

## 2　结果

### 2.1　文献筛选结果

初检共获得文献708篇；经阅读标题、摘要和全文后，最终纳入文献11篇[10－20]，共计11例患者。文献筛选流程见图1。

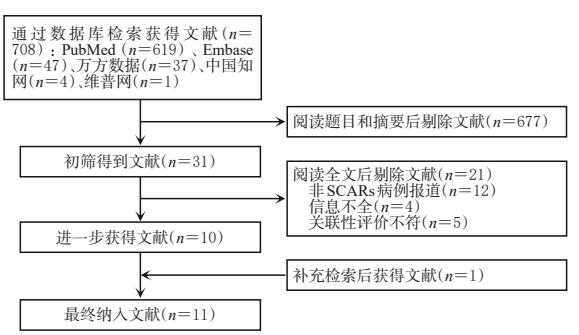



**图1　文献筛选流程图**

### 2.2　患者基本情况

11例患者中，男性5例（45.5%），女性6例（54.5%）；年龄3～86岁，平均（59.6±21.5）岁；原患疾病主要为心房纤颤、肺栓塞、关节置换和瓣膜置换；仅2例患者提及药物过敏史，其中1例既往发生过肝素诱导的血小板减少[13]，另1例对柳氮磺胺吡啶过敏（表现为荨麻疹）[14]。结果见表1。

**表1　纳入患者的基本特征**

| 序号 | 性别 | 年龄/岁 | 原患疾病 | 合并疾病 | 抗凝药物 | 用法用量 | 合并用药 | SCARs类型 | 发生时间（用药后） | 临床表现 | 实验室指标 | 皮肤活检结果 | 临床处置 | 转归 | 关联性评估 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1[10] | 男 | 77 | 抗磷脂抗体综合征、视网膜血栓 | 高血压、血脂异常 | 利伐沙班 | 未提及 | 依折麦布、缬沙坦/氢氯噻嗪、多种维生素 | DRESS | 42 d | 发热，斑丘疹从内臂延伸到腋窝和躯干 | ALT↑，AST↑，TBIL↑，Scr↑，WBC↑，EOS↑ | 浅表真皮血管周围由LYM和EOS组成并伴有NE浸润 | 停用，换用华法林+甲泼尼龙 | 好转 | 可能 |
| 2[11] | 男 | 65 | 髋关节置换 | 高脂血症 | 利伐沙班 | 10 mg，qd | 阿托伐他汀、雷公藤 | DRESS | 10 d | 发热，全身斑丘疹，瘙痒，肺浸润，淋巴结肿大 | WBC↑，NE↑，EOS↑，Scr↑，ALT↑，GGT↑，DBIL↑，PT↑ | 未提及 | 停用，给予H1受体阻滞剂+糖皮质激素 | 痊愈 | 很可能 |
| 3[12] | 女 | 69 | 心房纤颤 | 慢性肾衰竭 | 阿哌沙班 | 5 mg，bid | 未提及 | DRESS | 42 d | 发热，面部水肿，全身斑丘疹 | EOS↑，LYM↑，CRP↑、Scr↑，ALT↑，AST↑，ALP↑，GGT↑ | 伴有血管病变的皮炎 | 停用，换用肝素+泼尼松+西替利嗪+外用甲泼尼龙 | 痊愈 | 很可能 |
| 4[13] | 女 | 54 | 肺栓塞 | 抑郁症 | 阿哌沙班 | 10 mg，bid | 舍曲林 | DRESS | 10 h | 皮疹，瘙痒，颈部褶皱处有针尖状脓疱 | NE↑ | 伴有NE性皮肤病和表皮内脓疱病 | 停用，换用华法林与达那肝素桥接+外用倍他米松 | 痊愈 | 很可能 |
| 5[14] | 男 | 57 | 肺栓塞 | 溃疡性结肠炎、骨质疏松 | 利伐沙班 | 未提及 | 美沙拉嗪、维生素$D_3$、对乙酰氨基酚、苯肾上腺素、双膦酸盐 | DRESS | 14 d | 发热，弥散性红斑、皮疹，淋巴结肿大 | WBC↑，NE↑，EOS↑，LYM↑，PLT↑，TBIL↑，ALT↑，AST↑，ALP↑，GGT↑，CRP↑，ESR↑ | 未提及 | 停用，换用华法林+氢化可的松 | 痊愈 | 很可能 |
| 6[15] | 女 | 86 | 心房纤颤 | 消化性溃疡 | 达比加群酯 | 75 mg，bid | 琥珀酸亚铁、卡维地洛、奥美拉唑 | TEN | 19 d | 面部、躯干、腹部、背部、双腿、臀部和四肢有水疱和松弛性大疱，黏膜受累 | LYM↓，Hb↓ | 未提及 | 停用，给予支持治疗+丙种球蛋白+左氧氟沙星+替考拉宁 | 痊愈 | 可能[a] |
| 7[16] | 女 | 3 | 过敏性紫癜性肾炎 | 未提及 | 华法林 | 未提及 | 泼尼松龙、咪唑立宾、双嘧达莫 | TEN | 13 d | 发热，手掌和腿部有红斑、擦伤和水疱，黏膜受累 | CRP↑，D-dimer↑ | 角质细胞坏死和乳头状真皮水肿 | 停用，给予泼尼松+免疫球蛋白+甲泼尼龙 | 痊愈 | 非常可能 |
| 8[17] | 女 | 71 | 二尖瓣置换 | 慢性肾衰竭、感染性心内膜炎、急性心力衰竭 | 华法林 | 未提及 | 未提及 | TEN | 11 d | 躯干有深紫色黄斑皮损，表皮和黏膜坏死 | EOS↑，CRP↑ | 伴有表皮凋亡小体的皮炎 | 停用，给予倍他米松+甲泼尼龙+泼尼松 | 死亡 | 非常可能 |
| 9[18] | 男 | 61 | 主动脉瓣置换 | 抑郁症 | 华法林 | 未提及 | 头孢噻吩、雷贝拉唑、万古霉素 | SJS | 10 d | 发热，面部、躯干和四肢有丘斑疹、多形性红斑，口腔黏膜糜烂 | Hb↓，ALT↑，AST↑ | 表皮角质细胞凋亡并呈基底空泡样改变，伴有血管周围真皮LYM炎症 | 停用，换用依诺肝素+甲泼尼龙+免疫球蛋白 | 好转 | 非常可能[a] |
| 10[19] | 女 | 64 | 膝关节置换 | 未提及 | 利伐沙班 | 未提及 | 阿莫西林/克拉维酸 | AGEP | 28 d | 除面部和头皮外，全身有脓疱和丘疹，瘙痒 | WBC↑，NE↑，CRP↑ | 表皮上层可见NE浸润，血管周围和间质中富含NE和EOS浸润 | 停用，换用肝素+外用氯倍他索+聚多卡醇 | 好转 | 可能 |
| 11[20] | 男 | 49 | 心房纤颤 | 银屑病 | 达比加群酯 | 未提及 | 依奇珠单抗、普鲁卡因胺 | AGEP | 3 d | 全身性非毛囊性脓疱性皮疹 | 未提及 | 未提及 | 停用，换用阿哌沙班 | 痊愈 | 可能[a] |

ALT：丙氨酸转氨酶；AST：天冬氨酸转氨酶；TBIL：总胆红素；Scr：血肌酐；WBC：白细胞计数；EOS：嗜酸性粒细胞；NE：中性粒细胞计数；GGT：γ谷氨酰转移酶；DBIL：直接胆红素；PT：凝血酶原时间；LYM：淋巴细胞；CRP：C反应蛋白；ALP：碱性磷酸酶；PLT：血小板；ESR：红细胞沉降率；Hb：血红蛋白；D-dimer：D-二聚体；↑：升高；↓：降低；a：原文献记录的关联性评估结果。

### 2.3　药物使用情况和SCARs发生时间

11例患者中，3例（27.3%）使用华法林[16－18]，8例（72.7%）使用NOACs（利伐沙班4例[10－11,14,19]、阿哌沙班2例[12－13]和达比加群酯2例[15,20]）；9例（81.8%）存在合并用药[10－11,13－16,18－20]，包括抗菌药物、调脂药物、降压药物和质子泵抑制剂等。SCARs发生时间为用药后10 h～42 d，其中7例（63.6%）发生于用药后10～28 d[11,14－19]。结果见表1。

### 2.4　SCARs类型及临床表现

11例患者中，5例（45.5%）为DRESS[10－14]，临床表现为斑丘疹或皮疹；其中，4例伴发热[10－12,14]，2例伴淋巴结肿大[11,14]，4例伴转氨酶升高[10－12,14]，3例伴胆红素升高[10－11,14]，3例伴Scr升高[10－12]，4例伴WBC和/或NE升高[10－11,13－14]。4例（36.4%）为SJS或TEN[15－18]，临床表现为皮损和黏膜受累；其中，2例伴发热[16,18]，2例伴Hb降低[15,18]，2例伴CRP升高[16－17]。2例（18.2%）为AGEP[19－20]，临床表现为全身脓疱和皮疹。7例患者（63.6%）进行了皮肤活检以辅助诊断[10,12－13,16－19]。结果见表1。

### 2.5　SCARs关联性评估

3例服用华法林的患者均为SJS或TEN，且关联性评估皆为“非常可能”[16－18]。6例服用利伐沙班或阿哌沙班的患者中有5例为DRESS[10－14]，1例为AGEP[19]；关联性评估“很可能”的有4例[11－14]，“可能”的有2例[10,19]。2例服用达比加群酯的患者中，TEN[15]和AGEP[20]各1例，关联性评估均为“可能”。结果见表1。

### 2.6 SCARs临床处置和转归

所有患者发生SCARs后均立即停用了OACs，有3例换为肝素[12,19]或依诺肝素[18]，2例换为华法林[10,14]，1例换为阿哌沙班[20]，1例换为华法林和达那肝素桥接[13]。此外，有9例患者使用了局部或全身糖皮质激素[10—14,16—19]。经对症处理后，1例患者因败血症和弥散性血管内凝血死亡[17]，其余患者均好转或痊愈。结果见表1。

## 3 讨论

### 3.1 OACs致SCARs的发生机制

SCARs的发生机制尚未被完全阐明，但现有研究显示，其发生主要与药物、机体遗传因素有关，其中药物以抗菌药物、抗癫痫药和抗肿瘤药等为主[21]，机体遗传因素则以人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）编码基因的多态性为主。研究指出，药物或其代谢物经特异性HLA分子呈递给$CD8^+$T淋巴细胞后，可诱导皮肤内的T细胞活化并大量增殖，从而导致中性粒细胞凋亡和皮肤内中性粒细胞积聚，如*HLA-A**3101、*HLA-B**1502多态性与卡马西平、*HLA-B**5801多态性与别嘌醇、*HLA-B**5701多态性与阿巴卡韦致SCARs密切相关[22]。然而笔者在研究过程中发现，仅有1篇文献报道了患者*HLA*基因多态性检测的相关内容，该例患者使用华法林后出现了SJS，但其SCARs相关*HLA*基因（*HLA-B*、*HLA-C*、*HLA-DRB1*、*HLA-DQB1*、*HLA-DPB1*）多态性检测结果均为阴性[18]，故该文作者认为华法林致SCARs与易感*HLA*基因多态性的相关性仍需进一步证实。

### 3.2 OACs致SCARs的发生特点

SCARs属于迟发型超敏反应，其中SJS、TEN是最为严重的表型，DRESS次之，AGEP相对较轻，但均与致敏药物的剂量和血清浓度无关[23]。本研究结果显示，除艾多沙班外，其余4种OACs均可引发SCARs，其中3例服用华法林的患者均诊断为SJS或TEN，发生时间分别为用药后13、11、10 d，且关联性评估均为“非常可能”[16—18]。这提示临床在使用该类药物后10～14 d内应高度警惕其诱发SCARs的风险。其余8例发生SCARs的患者中，有4例使用了利伐沙班，这与一项针对NOACs致超敏反应的综述报道[24]一致。虽然这8例患者中仅有1例为TEN[15]，但NOACs可引发多种SCARs，且发生的时间跨度也较大[25]，加之近年来NOACs的使用日趋广泛，故临床仍需高度重视。

### 3.3 OACs致SCARs的临床处置与转归

SCARs是OACs罕见且可能危及生命的迟发型超敏反应，及时停药并予以对症支持治疗是改善此类患者预后的关键[7]。尽管目前尚缺乏系统性治疗SJS、TEN的高级别循证医学证据，但临床常用糖皮质激素、免疫球蛋白、环孢素等进行治疗[22]。本研究中，4例SJS或TEN患者中有2例患者同时应用糖皮质激素和免疫球蛋白[16,18]，另2例则分别应用糖皮质激素[17]和丙种球蛋白[15]，除未应用免疫球蛋白的1例患者最终因败血症和弥散性血管内凝血死亡外[17]，其余3例患者均好转或痊愈[15—16,18]。

DRESS的治疗方案与SJS、TEN基本相同，其中应用全身性糖皮质激素已被公认为是迅速改善DRESS急性期症状的标准方案[26]。本研究中，5例DREES患者中有4例患者应用全身性糖皮质激素[10—12,14]，1例使用外用糖皮质激素[13]，经治疗后均好转或痊愈。

AGEP具有一定的自限性，且停用致病药物足以控制其进展，通常情况下不需要使用全身性糖皮质激素[27]。本研究中，2例AGEP患者中有1例患者局部应用糖皮质激素[19]，1例未对不良反应进行特殊处理[20]，均好转或痊愈。

此外，有7例患者重启抗凝治疗，包括换为不同类型的抗凝药物或使用肠外抗凝[10,12—14,18—20]。虽然有研究显示，对NOACs有超敏反应的患者可调整为华法林和/或低分子肝素[24]，但NOACs之间尤其是不同Xa因子抑制剂之间是否存在交叉反应仍不明确[28]，故临床在调整抗凝治疗方案时仍需谨慎。

### 3.4 本研究的局限性

本研究的局限性包括：（1）本研究为文献病例分析，仅纳入了公开发表的OACs致SCARs的病例报道，故无法完全反映其在真实世界中的发生情况；（2）本研究纳入的VKA仅有华法林，不涉及其他VKA（如硝酸香豆素），故结果可能存在一定偏倚；（3）由于纳入病例数较少，故只能对其SCARs发生情况进行描述性分析；（4）除由原文献作者进行关联性评估的3个案例外，其余8个案例均由笔者根据相应评估量表进行评估，但部分患者的信息不够完整，可能导致分析结果与实际情况存在偏差。

综上所述，SCARs是OACs罕见且严重的不良反应，多发生在用药后的10～28 d；一旦怀疑为OACs所致SCARs，临床应及时停药并根据SCARs类型制定治疗方案，以保障患者的用药安全。

## 参考文献


[1] 田冬冬，曹格溪，薛朝军，等. 基于《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南（第二版）》的口服抗凝药物临床综合评价[J]. 医药导报，2024，43（2）：274-282.

[2] GUO M X，THAI S，ZHOU J W，et al. Evaluation of rivaroxaban-，apixaban- and dabigatran-associated hemorrhagic events using the FDA-Adverse Event Reporting System（FAERS）database[J]. Int J Clin Pharm，2021，43（6）：1508-1515.

[3] 吴登科，周增慧，杭永付，等. 32例新型口服抗凝药致急性肾损伤的文献病例分析[J]. 中国医院药学杂志，2024，44（1）：94-98.

[4] 韩强，张蕾，龚银华，等. 新型口服抗凝药致间质性肺病的文献病例分析[J]. 中国药学杂志，2024，59（2）：

186-190.
[5] US Food and Drug Administration. Rivaroxaban side effects[EB/OL].(2024-01-13)[2024-07-15]. https://www.drugs.com/sfx/rivaroxaban-side-effects.html#refs.
[6] DUONG T A, VALEYRIE-ALLANORE L, WOLKENSTEIN P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs[J]. Lancet, 2017, 390(10106): 1996-2011.
[7] 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.
[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.
[9] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.
[10] BARRETT P, VUPPALANCHI R, MASUOKA H, et al. Severe drug-induced skin and liver injury from rivaroxaban[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(6): 1856-1858.
[11] RADU C, BARNIG C, DE BLAY F. Rivaroxaban-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2016, 26(2): 124-126.
[12] MENTEŞOĞLU D, GÜNAYDıN S D, ERSOY-EVANS S. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome induced by apixaban[J]. Dermatol Ther, 2020, 33(4): e13719.
[13] FERNANDO S L, LI J, TOON C W, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis to a novel oral anticoagulant (apixaban)[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2021, 127(5): 588-589.
[14] NASH E, KENCH J, WATSON G, et al. A case of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) due to rivaroxaban[J]. Pathology, 2023, 55(7): 1022-1024.
[15] TSOUMPRIS A, TZIMAS T, GKABRELAS K, et al. Iron complex, dabigatran and toxic epidermal necrolysis syndrome: a case-report[J]. J Clin Pharm Ther, 2013, 38(2): 177-178.
[16] KASAHARA K, GOTOH Y, KUROYANAGI Y, et al. Warfarin-induced toxic epidermal necrolysis in combination therapy of Henoch-Schönlein purpura nephritis: a case report[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 237.
[17] KURODA T, YOKOYAMA Y, YAMADA M, et al. Warfarin-induced toxic epidermal necrolysis after mitral valve replacement[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2020, 28(9): 601-603.
[18] XIONG H, LIU T, XIAO J P, et al. Warfarin-induced Stevens-Johnson syndrome with severe liver injury[J]. J Int Med Res, 2021, 49(7): 3000605211033196.
[19] KLEY C, MURER C, MAUL J T, et al. Rapid involution of pustules during topical steroid treatment of acute generalized exanthematous pustulosis[J]. Case Rep Dermatol, 2017, 9(1): 135-139.
[20] SCHROM K, PACIFICO A, CONIC R R Z, et al. Dabigatran-associated acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) in a psoriatic patient undergoing ixekizumab and its pathogenetic mechanism[J]. Dermatol Ther, 2019, 32(5): e13018.
[21] LI D X, GOU J H, ZHU J, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs: a real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System database [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1117391.
[22] 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.
[23] UM S J, LEE S K, KIM Y H, et al. Clinical features of drug-induced hypersensitivity syndrome in 38 patients[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2010, 20(7): 556-562.
[24] CARLI G, FARSI A, CHIARINI F, et al. Hypersensitivity reactions to non-vitamin K oral anticoagulants: a review of literature and diagnostic work-up proposal[J]. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2019, 51(1): 7-14.
[25] CREADORE A, DESAI S, ALLOO A, et al. Clinical characteristics, disease course, and outcomes of patients with acute generalized exanthematous pustulosis in the US[J]. JAMA Dermatol, 2022, 158(2): 176-183.
[26] SHIOHARA T, MIZUKAWA Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an update in 2019[J]. Allergol Int, 2019, 68(3): 301-308.
[27] HOTZ C, VALEYRIE-ALLANORE L, HADDAD C, et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients[J]. Br J Dermatol, 2013, 169(6): 1223-1232.
[28] CORTELLINI G, ROSSI F, LIPPOLIS D, et al. Delayed hypersensitivity to new oral anticoagulants: demonstration of cross reactivity for the drug category and definition of non-irritant concentrations for patch tests[J]. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2019, 51(1): 38-40.

（收稿日期：2024-12-24　修回日期：2025-04-29）
（编辑：陈　宏）