华法林致深静脉血栓合并急性肾功能不全患者中毒性表皮坏死松解症的药学监护Δ

施　超*，舒德忠#（重庆大学附属涪陵医院药学部，重庆　408000）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）18-2317-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.18.18

摘　要　目的　为深静脉血栓合并急性肾功能不全患者使用华法林后出现中毒性表皮坏死松解症（TEN）的药学监护提供参考。**方法**　临床药师参与1例深静脉血栓合并急性肾功能不全患者服用华法林后出现TEN的药学监护过程。临床药师根据Naranjo's评估量表、国家药品不良反应监测中心不良反应因果关系判断标准判定该患者发生的TEN与华法林的关联性均为"很可能"；TEN评分（SCORTEN）为3分。针对患者出现的TEN，临床药师建议停用华法林，加强抗过敏处理，请烧伤整形外科协助诊治，同时加强监测；患者肾功能恢复后，建议将肝素更换为利伐沙班；患者感染控制后，建议停用抗感染药物。**结果**　医师采纳临床药师建议。患者经治疗后好转，准予带药出院，出院后随访未再发生类似反应。**结论**　华法林致深静脉血栓合并急性肾功能不全患者的TEN较为罕见，其机制不明确。临床应用华法林时需加强监测血常规、凝血图、肾功能、炎症指标；一旦怀疑为TEN，应立即停药并给予抗过敏等对症治疗，同时通过加强临床药师与临床医师的沟通、完善患者随访、优化治疗方案等，确保患者的用药安全。

关键词　华法林；中毒性表皮坏死松解症；深静脉血栓；药品不良反应；临床药师

Pharmaceutical care for toxic epidermal necrolysis in patients with deep vein thrombosis and acute renal insufficiency induced by warfarin

SHI Chao, SHU Dezhong (Dept. of Pharmacy, Fuling Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 408000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide a reference for pharmaceutical care of patients with deep vein thrombosis and acute renal insufficiency that develop toxic epidermal necrolysis (TEN) after taking warfarin in clinical practice. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the pharmaceutical care for a patient with deep vein thrombosis and acute renal insufficiency that developed TEN after taking warfarin. Based on the Naranjo's assessment scale and the causality judgment criteria of the National Center for Adverse Drug Reaction Monitoring, the clinical pharmacists determined that the association between TEN and warfarin was "probable". The TEN score (SCORTEN) was 3. Regarding the TEN that occurred in the patient, the clinical pharmacists recommended discontinuing warfarin, strengthening anti-allergic treatment, requesting assistance from the burn and plastic surgery department for diagnosis and treatment, and strengthening monitoring. When the patient's renal function gradually recovered, it was recommended to replace heparin with rivaroxaban. After the infection was controlled, the anti-infective drug withdrawal was suggested. **RESULTS** The physician adopted the clinical pharmacist's suggestions. The patient improved after treatment, was allowed to be discharged with medication, and no similar reactions recurred during follow-up after discharge. **CONCLUSIONS** The occurrence of TEN caused by warfarin in patients with deep vein thrombosis and acute renal insufficiency is relatively rare. The mechanism is unclear. During clinical application, it is necessary to strengthen monitoring of blood routine, coagulation profile, renal function, and inflammatory indicators. If TEN is suspected, the drug should be immediately discontinued, and symptomatic treatment, such as anti-allergic treatment should be given. Communication of clinical pharmacists with the physicians should be strengthened, patient follow-up should be improved, and the drug treatment plan should be optimized to ensure the safety of the patient's medication.

KEYWORDS　warfarin; toxic epidermal necrolysis; deep vein thrombosis; adverse drug reactions; clinical pharmacist

深静脉血栓是指血液在深静脉异常凝结形成的血栓，多见于下肢（如股静脉、腘静脉），可导致肺栓塞等严

Δ **基金项目**　重庆市临床药学重点专科建设项目（No.渝卫办发〔2023〕69号）

* **第一作者**　主管药师。研究方向：血栓性疾病的治疗与监护、药品不良反应监测。E-mail：328962654@qq.com

\# **通信作者**　主任药师，硕士。研究方向：药事管理、临床药学。E-mail：406643503@qq.com

重并发症，早期进行抗凝可防治血栓蔓延，降低肺栓塞发生风险和患者死亡率。常用的抗凝药物包括普通肝素、低分子肝素、直接口服抗凝药物、香豆素类抗凝药物（如华法林）[1]。急性肾功能不全是指由多种原因引起的肾功能急剧下降导致的临床综合征，对于合并有严重肾功能不全的深静脉血栓患者，可优先选择华法林或肝素抗凝[2-3]。

华法林可通过抑制维生素K依赖的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的合成，发挥抗凝作用。华法林治疗窗窄、个体差异大、影响因素多，因此需要严格监控和管理[4]。该药常见的不良反应包括过敏、皮疹及出血。中毒性表皮坏死松解症（toxic epidermal necrolysis，TEN）是华法林较为罕见的一种严重的皮肤黏膜反应，以水疱及泛发性表皮松解为特征，可累及多系统，严重时会引发败血症、多器官衰竭等并发症，具有较高的死亡率[5]。临床药师通过参与TEN的临床治疗，可以帮助临床筛查引起TEN的药物，为临床提供合理的治疗建议，保障治疗的有效性和安全性。本研究报道了临床药师参与1例深静脉血栓合并急性肾功能不全患者使用华法林抗凝后发生TEN的药学监护过程，旨在为该类患者的药学监护提供参考。

1 病例资料

患者男性，86岁，身高168 cm，体重62 kg，因“受凉后咳嗽、咳痰、喘累5 d”于2024年5月7日入重庆大学附属涪陵医院（以下简称“我院”）呼吸科治疗。入院前1 d，该患者就诊于当地医院，胸部CT示双肺炎症，予以克林霉素抗感染、甲泼尼龙琥珀酸钠抗炎、多索茶碱平喘、氨溴索祛痰、呋塞米利尿等对症治疗，但症状缓解不明显。

既往史：患者高血压病史十余年，口服苯磺酸氨氯地平片（5 mg，qd）+缬沙坦片（80 mg，qd）+富马酸比索洛尔片（2.5 mg，qd），血压控制良好；已戒烟，不饮酒；否认食物、药物过敏史。

入院查体：患者体温、呼吸、心率、血压均正常；神志清楚、精神状态较差；双肺呼吸音粗糙，左侧肺下叶可闻及湿啰音；双下肢无水肿。氧分压为75.00 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa），氧合指数为227，二氧化碳分压为29.00 mmHg，乳酸为2.90 mmol/L、葡萄糖为8.20 mmol/L；白细胞计数（white blood cell count，WBC）为12.5×10^9 L^{-1}、中性粒细胞比值（neutrophil percentage，NEUT）为93.6%、血小板计数（platelets，PLT）为131×10^9 L^{-1}、血红蛋白（hemoglobin，Hb）为124 g/L；肌酐为169.9 μmol/L、估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）为24 mL/min；活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）为30.2 s；D-二聚体（D-dimer，D-D）为9.01 mg/L，B型钠尿肽前体（pro-B-type natriuretic peptide，pro-BNP）为6 280 ng/L；呼吸道病毒、支原体DNA等检测均为阴性；肌钙蛋白Ⅰ、降钙素原均正常。

辅助检查：患者心电图示窦性心律、电轴右偏、R波递增不良；双下肢深静脉彩超示左侧腘静脉、左侧胫后静脉血栓；心脏超声未见明显异常。

入院诊断：（1）急性呼吸衰竭；（2）左侧下肢深静脉血栓形成；（3）肺栓塞可能；（4）肺炎；（5）高血压病3级（极高危）；（6）心功能不全；（7）肾功能不全。

2 主要治疗经过

5月7日（入院第1天），医师评估患者病情，考虑肺栓塞可能性大，在家属拒绝行胸部CT肺动脉造影的情况下，予以吸氧、心电监护；因患者肾功能不全，当日下午给予肝素注射液静脉抗凝[静脉注射2 000 U负荷剂量，以18 U/(kg·h)持续泵入，结合患者体重，计算肝素的维持剂量约为1 000 U/h，每4～6 h复查APTT以调整肝素剂量，使APTT延长至正常对照值的1.5～2.5倍，即36～90 s]，同时口服华法林片2.5 mg，qd，待国际标准化比值（international normalized ratio，INR）稳定在2.0～3.0并持续48 h后停用肝素。鉴于患者降钙素原正常、WBC升高，医师考虑为患者院外使用激素的应激反应，喘累不适可能与心功能不全有关，未予抗感染治疗。当日傍晚，患者双下肢出现瘙痒不适，医师给予氯雷他定片10 mg，qd对症处理。夜间复查凝血图示INR为1.07、APTT为34.2 s、D-D为19.21 mg/L、纤维蛋白降解产物（fibrinogen degradation products，FDP）为54.1 μg/mL、抗凝血酶Ⅲ（antithrombin Ⅲ，ATⅢ）为77.8%。APTT未达标，医师调整肝素的维持剂量为2 000 U/h。

5月8日（入院第2天），患者双下肢出现数个较大红色片状斑块伴瘙痒。实验室指标示WBC为11.23×10^9 L^{-1}、NEUT为83.0%、嗜酸性粒细胞绝对值（eosinophil，EO）为0.07×10^9 L^{-1}、PLT为123×10^9 L^{-1}、Hb为121 g/L、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）为17.8 mg/L、超敏CRP为18 mg/L、尿素为19.23 mmol/L、肌酐为191.0 μmol/L、eGFR为21 mL/min、INR为1.64、APTT＞170 s、D-D为19.46 mg/L、FDP为49.7 μg/mL、ATⅢ为77.6%，肝功能、电解质未见异常。由于患者的APTT＞170 s，超过目标范围（36～90 s），提示抗凝强度过高，医师暂停使用肝素，但继续监测APTT，待APTT降到＜90 s时，再使用肝素抗凝，并将剂量调整为1 500 U/h。患者出现的下

肢红斑伴瘙痒由皮肤科会诊后，考虑为过敏性皮炎，临时予以葡萄糖酸钙+甲泼尼龙琥珀酸钠抗过敏、糠酸莫米松乳膏外敷，同时完善患者自身抗体谱及过敏原筛查。医师再次询问患者既往史，患者家属诉无其他特殊接触史，饮食清淡，1年前曾于诊所输注头孢唑肟及左氧氟沙星时出现过下肢皮疹和水疱，经治疗后好转。遂请上级医师查房，发现患者仍有咳嗽、咳痰，CRP升高且有过敏史；上级医师指示针对肺部感染，加用美罗培南抗感染、多索茶碱平喘、溴己新祛痰。

5月9日（入院第3天），患者全身皮肤瘙痒；双下肢红斑较前增大、增多，形状不一，呈片状或圆形，中心位置颜色较深，边缘颜色较淡，伴有不同程度透明水疱及疼痛不适；双侧颈部及锁骨处出现大片红斑，阴茎头及阴囊部位出现小片红斑伴皮肤少量破溃。复查实验室指标示WBC为7.85×10^9 L^{-1}、NEUT为87.10%、EO为0.04×10^9 L^{-1}、PLT为134×10^9 L^{-1}、Hb为117 g/L、尿素为17.66 mmol/L、肌酐为172.0 μmol/L、eGFR为23 mL/min、INR为1.15、APTT为62.1 s、D-D为16.67 mg/L、FDP为26.2 μg/mL、ATⅢ为75.3%、CRP为6.24 mg/L、降钙素原为0.15 ng/mL、pro-BNP为1 050 ng/L；自身抗体谱及过敏原筛查均为阴性。医师考虑可能为肝素或华法林引起的不良反应，并请临床药师会诊。临床药师采用Naranjo's评估量表和国家药品不良反应监测中心的不良反应因果关系判断标准进行分析，考虑患者出现的皮肤红斑、水疱为华法林引起的TEN，并结合TEN评分（score of toxic epidermal necrolysis，SCORTEN）3分，建议停用华法林，使用地塞米松抗过敏治疗，同时请烧伤整形外科协助诊疗。鉴于患者的APTT为62.1 s，抗凝强度已达标，临床药师建议继续使用肝素抗凝，同时监测肾功能变化，当eGFR＞15 mL/min时直接更换为利伐沙班片15 mg，qd抗凝治疗。医师采纳临床药师建议。

5月10日（入院第4天），临床药师查房发现，患者仍全身皮肤瘙痒，双下肢及颈部红斑加重，阴茎头、阴囊部位红斑未见明显增加；双下肢最大圆形红斑直径约10 cm，颜色加深，出现褶皱、松弛，并形成不同程度的水疱，触之有波动感，个别水疱已破裂，创面红肿，尼氏征阳性。烧伤整形外科医师会诊后考虑为TEN，建议予以局部穿刺水疱，苯扎氯铵溶液消毒，卤米松乳膏+夫西地酸乳膏外涂暴露治疗，地塞米松磷酸钠注射液（10 mg，qd）+奥洛他定（5 mg，bid）抗过敏治疗。医师采纳烧伤整形外科医师建议。

5月11日（入院第5天），临床药师查房发现，患者咳嗽、咳痰、喘累及皮肤瘙痒缓解，全身红斑未见增加，个别红斑出现小水疱。实验室指标示肌酐为119.0 μmol/L、eGFR为34.39 mL/min。临床药师建议继续抗过敏及对症治疗，患者肾功能逐渐恢复，建议将抗凝药物由肝素更换为利伐沙班片15 mg，qd。医师采纳临床药师建议。

5月13日（入院第7天），临床药师查房发现，患者皮肤瘙痒症状明显缓解，未见新发红斑，原有小片红斑消退，大部分红斑皮肤出现褶皱并伴有脱落。实验室指标示WBC为9.3×10^9 L^{-1}、NEUT为74.0%、EO为1.1×10^9 L^{-1}、PLT为159×10^9 L^{-1}、Hb为111 g/L、尿素为10.66 mmol/L、肌酐为104.0 μmol/L、eGFR为39 mL/min、D-D为2.28 mg/L、CRP＜3 mg/L、pro-BNP为854 ng/L。临床药师与医师讨论后认为，患者皮肤瘙痒及红斑较前缓解，药品不良反应得到有效控制，深静脉血栓明确，肺栓塞可能性大，伴急性心功能不全和肾功能不全；经积极抗凝等治疗，患者的D-D、肌酐、pro-BNP较前明显下降，表明当前治疗方案有效。

5月17日（入院第11天），患者皮损脱落处可见结痂，未诉明显咳嗽、咳痰、喘累。临床药师建议停用美罗培南及地塞米松等药物，继续利伐沙班抗凝、奥洛他定抗过敏治疗。医师采纳临床药师建议。

5月20日（入院第14天），患者双下肢、颈部、阴茎头、阴囊处皮肤可见浅褐色痂壳，部分区域可见新生淡粉色皮肤，破损面积较大者可见色素沉着，无其他不适。临床予以带药出院。临床药师嘱患者出院后继续口服利伐沙班片15 mg，qd抗凝治疗，并对患者进行用药教育；后期电话随访，患者未再出现红斑、水疱等不良反应。抗凝治疗3个月后，患者停用利伐沙班片。

出院诊断：（1）急性呼吸衰竭；（2）左侧下肢深静脉血栓形成；（3）肺栓塞可能；（4）肺炎；（5）高血压病3级（极高危）；（6）急性心功能不全；（7）急性肾功能不全。

3 讨论

3.1 华法林与TEN的关联性评价

患者入我院前曾在外院使用克林霉素、甲泼尼龙琥珀酸钠等药物，未出现瘙痒及红斑等症状。入院当天，患者在使用肝素及华法林抗凝后出现瘙痒，予以抗过敏处理后瘙痒症状反而加重并伴有下肢红斑。患者经皮肤科会诊考虑为过敏性皮炎，遂加强抗过敏治疗，并完善自身抗体谱及过敏原筛查以排除其他过敏因素。然而，患者的皮肤红斑、水疱症状持续加重，临床考虑可能为肝素或华法林的不良反应，因此请临床药师会诊。临床药师查阅用药助手软件发现，肝素最常见的不良反应为出血，其次为寒战、发热、荨麻疹等过敏反应；若皮下注射，还可能出现局部刺激、红斑、疼痛、血肿、溃疡等症

状。但该患者使用的肝素为静脉给药，出现的片状红斑、水疱、皮损等症状均不符合肝素的不良反应特征，故临床药师予以排除。华法林可引起出血[6]、组织坏死[7]等严重不良反应，也可引起药疹、TEN、剥脱性皮炎等皮肤损伤[8—10]。临床药师综合考虑患者表现后认为，可疑药物为华法林。

临床药师采用Naranjo's评估量表对华法林与TEN的关联性进行评分[11]：该不良反应以前有类似的报道（瘙痒、红斑、水疱、皮肤剥脱），计1分；是在使用可疑药物后发生（可能立即或者数天后发生），计2分；停药并治疗后（激素等抗过敏、对症处理）不良反应缓解，计1分；排除其他原因引起的该不良反应（排除其他药物），计2分。Naranjo's评估量表评分为6分（5～8分为很可能），表明华法林与TEN的关联性为"很可能"[11]。采用国家药品不良反应监测中心的不良反应因果关系判断标准对华法林与TEN的关联性进行评分[12]：（1）红斑、瘙痒、水疱等症状发生在用药后；（2）该反应符合华法林不良反应类型；（3）停药处理后，症状减轻；（4）之后未再使用该药；（5）该反应不能用其他原因解释。上述前4项中有3项为肯定，表明该不良反应与华法林关联性为"很可能"[12]。

3.2 华法林致TEN的机制

华法林导致的严重皮肤损伤有皮肤坏死（warfarin-induced skin necrosis，WISN）和TEN，二者虽然均属于药物相关皮肤不良反应，但在发病机制、临床表现方面存在差异，需要鉴别。WISN常发生在用药后3～10 d，病情进展迅速，发病部位多位于皮下脂肪较多的组织，临床表现为水肿性红斑，可逐渐发展为紫癜、水疱、坏疽或深达脂肪层的溃疡[7,13—14]。目前，该病的发病机制尚未完全明确，多认为与华法林抗凝有关[13]。而TEN是一类少见的以皮肤松解坏死为特征的皮肤黏膜反应，临床主要表现为皮肤黏膜弥漫性红斑、松弛型水疱、表皮剥脱等，严重者会出现多器官受累，病死率高[15]。有研究认为，抗惊厥药、抗抑郁药、磺胺类药、非甾体抗炎药及抗感染药是诱发TEN的主要药物，但TEN发病机制目前尚未完全明确，主要是由$CD8^+$T细胞介导的Ⅳ型超敏反应，其中肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、IL-15等细胞因子协同参与了TEN的发生[16—17]。

本研究中，该患者用药后出现皮肤红斑、松弛型水疱、水疱皮肤破溃、皮肤脱落等症状，更符合TEN特征，但华法林引起TEN的机制尚不明确。蛋白C和蛋白S是重要的生理性抗凝血蛋白[18]，蛋白C通过凝血酶-血栓调节蛋白激活，形成活化蛋白C（activated protein C，APC），从而产生抗凝血作用，同时还具有抗炎作用；而蛋白S作为APC的辅因子，仅增加其抗凝活性[19]。有研究发现，华法林规律抗凝可以降低TNF-α、IL-6、CRP等炎症因子表达水平，但是在用药初期，蛋白C和蛋白S水平会迅速下降，形成短暂高凝状态，使得APC生成减少，从而降低其对TNF-α、IL-6等炎症因子的抑制作用[20—22]。该患者在治疗过程中虽然未监测TNF-α、IL-6水平，但其存在高龄、过敏体质、急性血栓期、CRP及超敏CRP升高、炎症反应、肝素钠抗凝初期抗凝强度未达标等影响因素，使得华法林对APC产生抑制，而致抗炎作用明显减弱，炎症因子高表达，这可能是患者使用华法林后被诱发TEN的原因。

3.3 TEN的治疗

SCORTEN常用于评估TEN的严重程度并预测患者的死亡率，0～7分对应的预测死亡率分别为1%、4%、12%、32%、62%、85%、95%、99%[5]。临床药师结合患者2024年5月9日的实验室指标结果进行评分，患者年龄为86岁（＞40岁）、表皮松解面积（双下肢、颈部等）＞10%体表面积、尿素为17.66 mmol/L（＞10 mmol/L）各得1分，SCORTEN为3分，对应的预测死亡率为32%，提示患者病情危重，需要综合治疗。患者首先需停用相关可疑药品，然后使用糖皮质激素、免疫球蛋白、环孢素等对症治疗。对于该患者，医师初期并未诊断为TEN；临床药师会诊考虑为TEN后，建议停用华法林，并观察病情变化，及时调整抗凝方案。医师采纳上述建议。经对症治疗后，患者症状逐渐好转并出院，出院后随访未再发生类似反应。

4 结语

华法林引起的TEN较为罕见，具有病情严重、进展迅速、死亡率高等特征，目前机制暂不明确。本研究中，由于该患者存在高龄、过敏体质、深静脉血栓合并急性肾功能不全、急性炎症反应等因素，使得初始抗凝药物选择面较窄、肝素抗凝强度未达标、使用华法林抗凝初期出现"一过性高凝状态"等情况，而致华法林对APC产生抑制，导致APC减少，进而减弱了APC对TNF-α、IL-6等炎症因子的抑制作用，促使炎症因子高表达，最终诱发TEN。临床在使用华法林的过程中应加强监护与识别，一旦患者发生不良反应，需立即停药，给予抗过敏等对症治疗，并监测血常规、凝血图、肾功能、炎症指标；同时，临床药师应加强与临床医师的沟通、完善患者随访、优化治疗方案等，以免发生严重后果。

参考文献

[1] 李晓强，张福先，王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南：第三版 [J/OL]. 中国血管外科杂志（电子版），2017，9（4）：250-257[2018-03-30]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=ZscdH8NaPi-s8D_wM4osVXn-PNuEkX9HGUZHvCMX5MUAuGFlZ10xjCcFfslHU1sS-j5B7p-MGyB9mQh3I6pPD77ZO6YfYcYMDPi4nqFpDDN-sR6lC-2Zo9mMwOMSog56DOXItEExH-Os_KUV1-I6n-BPhtMB64jNAqs_j05WyHTRBFw-GgVppL3UMA==&uniplatform=NZKPT&language=CHS. DOI：CNKI：SUN：XGWK.0.2017-04-005.

[2] 国家慢性肾病临床医学研究中心，中国医师协会肾脏内科医师分会，中国急性肾损伤临床实践指南专家组，等. 中国急性肾损伤临床实践指南[J]. 中华医学杂志，2023，103(42)：3332-3366.

[3] 陈跃鑫，都丽萍，张丽新，等. 静脉血栓栓塞症合并慢性肾脏疾病的抗凝治疗微循环专家共识[J]. 血管与腔内血管外科杂志，2021，7(1)：1-13.

[4] 孙艺红. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志，2013，52(1)：76-82.

[5] 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.

[6] 张琴. 华法林抗凝过量患者临床特征及相关影响因素的回顾性分析[J]. 中国处方药，2025，23(1)：81-84.

[7] 丁征，闫婷婷，华潞. 心脏瓣膜置换术后服用华法林引起皮肤坏死一例[J]. 临床药物治疗杂志，2023，21(10)：84-86.

[8] 王珍珍，鲍慧慧，程晓曙. 华法林致固定型药疹1例报道[J]. 重庆医学，2017，46(11)：1580-1581.

[9] 赵琳，徐丽，张洁，等. 华法林致剥脱性皮炎型药疹1例[J]. 青岛大学学报(医学版)，2018，54(6)：717.

[10] 高爱梅，嵇书凡，沈小童，等. 华法林致大疱表皮松解型药疹1例[J]. 中南药学，2020，18(8)：1445-1446.

[11] 陈静静，钱佩佩，曹凯，等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. 中国药事，2020，34(8)：988-992.

[12] 药品不良反应报告和监测管理办法[J]. 中国药事，2004，18(4)：203-205.

[13] 韩丽丽，张永利，周俊峰，等. 华法令导致皮肤坏死1例报道并文献复习[J]. 临床合理用药杂志，2016，9(8)：171-172.

[14] 邓汝淇，石亿，周汝航，等. 华法林抗凝导致皮肤坏死1例[J]. 中国新药与临床杂志，2021，40(3)：238-240.

[15] 刘瑞，张志彬，杨科，等. Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症病死率及相关因素的Meta分析[J]. 中国皮肤性病学杂志，2024，38(1)：65-73.

[16] 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]. 中国皮肤性病学杂志，2019，33(6)：713-716.

[17] 敖穗婷，詹济滂，王芳. Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症的细胞因子研究进展及其治疗前景[J]. 临床皮肤科杂志，2023，52(10)：627-632.

[18] 范臻佳，刘禹，许冠群，等. 华法林抗凝治疗患者维生素K依赖性凝血因子、蛋白C及蛋白S活性改变的分析[J]. 诊断学理论与实践，2022，21(3)：362-366.

[19] 王燕，刘伟，李斌，等. 蛋白C研究概况[J]. 河北医学，2016，22(10)：1758-1760.

[20] 陈庆芸，李积威，廖东琛，等. 抗凝治疗对慢性阻塞性肺疾病患者血清TNF-α及白介素表达的影响[J]. 河北医学，2020，26(1)：93-97.

[21] 马宣，王学锷，李超然，等. 利伐沙班与华法林在急性肺栓塞患者介入中的应用及对动脉血气指标、炎症反应、VTE和并发症的影响[J]. 中国分子心脏病学杂志，2020，20(5)：3522-3526.

[22] 吴平珍. 利伐沙班与华法林对老年持续性心房颤动的疗效及对血清炎症因子水平的影响[J]. 慢性病学杂志，2023，24(9)：1338-1341.

（收稿日期：2025-04-22　修回日期：2025-09-02）

（编辑：陈　宏）