

- [10] ORRON D E, BLOOM A I, NEEMAN Z. The role of transcatheter arterial embolization in the management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2018, 28(3):331-349.
- [11] 余佩武. 十二指肠溃疡并发急性大出血的外科治疗[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2005, 8(6):482-483.
- [12] MILLAT B, HAY J M, VALLEUR P, et al. E-

mergency surgical treatment for bleeding duodenal ulcer: oversewing plus vagotomy versus gastric resection, a controlled randomized trial. *French Associations for Surgical Research [J]. World J Surg*, 1993, 17(5):568-573.

(收稿日期:2022-11-18 修回日期:2023-02-28)

(编辑:成卓)

## • 短篇及病例报道 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.16.030

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230720.1005.004\(2023-07-20\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230720.1005.004(2023-07-20))

# 替雷利珠单抗致剥脱性皮炎 1 例并文献复习\*

罗建军, 胡红兰, 谷俊林, 曾涌<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属大足医院/重庆市大足区人民医院药剂科 402360)

[关键词] 免疫检查点抑制剂; 替雷利珠单抗; 剥脱性皮炎; 尿路上皮癌; 结核

[中图分类号] R969

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2023)16-2558-03

替雷利珠单抗是一种新型人源化 IgG4 程序性死亡受体 1(programmed death receptor 1, PD-1) 抑制剂, 于 2019 年 12 月在我国上市, 目前主要用于经典霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、非小细胞肺癌和肝细胞癌的治疗<sup>[1-2]</sup>。随着临床广泛应用, 替雷利珠单抗所致免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs) 也越来越受到人们的关注。免疫相关皮肤毒性是一种最常见和最早出现的 irAEs, 多数症状较轻, 而严重的皮肤毒性较为罕见<sup>[3-4]</sup>。本文通过对 1 例使用替雷利珠单抗致剥脱性皮炎的尿路上皮癌合并结核患者进行病例报道并文献复习, 为临床准确识别、处理此类不良反应提供参考。

## 1 临床资料

患者男, 88 岁, 因发现膀胱癌 1 月余, 于 2020 年 9 月 12 日收入本院。33 d 前患者于外院确诊膀胱浸润性高级别尿路上皮癌 T<sub>x</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, 遂于 2020 年 8 月 12 日至 9 月 3 日行替雷利珠单抗 200 mg 免疫治疗 2 个周期。现乏力、纳差, 活动后气促加重, 仍肉眼可见血尿, 门诊以膀胱癌收入肿瘤科。患者 40 年前曾患急性黄疸型肝炎, 治疗后好转。既往有高血压病史 10 余年, 痛风病史 10 年, 冠心病史 3 年, 规律服用硝苯地平、缬沙坦、美托洛尔、阿托伐他汀、阿司匹林、非布司他等药。3 年前患脑梗死, 对症治疗后好转。1 个多月前诊断继发性肺结核伴结核型胸膜炎, 规律服用异烟肼、利福喷丁、乙胺丁醇。20 多年前因药物过敏

行左手第二手指远端截指术, 20 年前行腹股沟疝手术。否认糖尿病、肾病史, 否认痢疾等其他传染病史, 预防接种史不详。对青霉素药物过敏。

入院体检: 体温 36.8 °C, 脉搏 91 次/min, 呼吸 22 次/min, 血压 119/77 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。体能状态卡氏(KPS)评分 60 分, 营养评分 3 分。实验室检查: 丙氨酸氨基转移酶 124.40 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 397.30 U/L, 总胆红素 42.10 μmol/L, 白蛋白 30.00 g/L, 肌酐 156.43 μmol/L, 降钙素原 0.567 ng/mL。入院后予以保肝及营养支持。2020 年 9 月 15 日患者最高体温 38.5 °C, 伴畏寒、寒战, 皮肤巩膜轻度黄染, 胸部 CT 提示右肺散在炎症。暂停抗结核治疗, 并予以莫西沙星抗感染后体温恢复正常。2020 年 9 月 20 日血液细菌培养阴性, 复查肝功能基本恢复正常, 次日重新抗结核治疗。2020 年 9 月 25 日至 10 月 11 日患者反复发热, 以低热为主, 一直予以莫西沙星治疗, 期间因纳差间断服用抗结核药, 2 次随访肝功能均无明显异常, 复查降钙素原 0.069 ng/mL。

2020 年 10 月 13 日患者诉出现四肢皮肤红斑、脱屑伴瘙痒, 予以左西替利嗪片、氯苯那敏片止痒抗过敏, 同时外用糠酸莫米松乳膏和保湿乳。2020 年 10 月 18 日患者症状进一步加重。全身皮肤大量红斑伴瘙痒, 四肢脱屑加重, 双下肢可见水疱, 考虑药疹及副银屑病可能, 暂停莫西沙星和营养支持, 加地塞米松

\* 基金项目: 重庆市大足区科卫联合医学科研项目(DZKJ2022JSYJ-KWXM1028)。 作者简介: 罗建军(1988—), 主管药师, 硕士, 主要从事临床药学研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zeng2020@sohu.com。

10 mg, 1 次/d, 静脉滴注。2020 年 10 月 19 日丙氨酸氨基转移酶 189.10 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 216.70 U/L, 总胆红素 79.10  $\mu\text{mol/L}$ , 白蛋白 29.10 g/L, 血肌酐 115.10  $\mu\text{mol/L}$ , 血钾 5.33 mmol/L, 血钠 130.84 mmol/L, 皮疹加重, 伴全身多处水疱、破溃。全院会诊考虑替雷利珠单抗所致剥脱性皮炎及肝损伤, 入住层流病房, 暂停抗结核治疗, 将地塞米松调整为甲泼尼龙 80 mg, 1 次/d, 静脉滴注, 破溃皮肤外用复方黄柏溶液, 未破溃处继续外用糠酸莫米松乳膏, 同时补充人血白蛋白, 补钠、利尿驱钾, 加甘草酸二铵及还原型谷胱甘肽保肝, 泮托拉唑护胃。患者营养评分 5 分, 蛋白质-能量营养不良, 补充肠内营养粉剂和乳清蛋白粉。2020 年 10 月 27 日丙氨酸氨基转移酶 90.50 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 49.20 U/L。全身皮疹、脱屑和破溃皮肤好转, 恢复抗结核治疗, 甲泼尼龙减至 40 mg, 1 次/d, 静脉滴注。2020 年 11 月 3 日, 皮疹及皮肤破溃进一步好转, 改口服泼尼松 20 mg(1 次/d), 4 d 后泼尼松减量至 10 mg(1 次/d)。2020 年 11 月 12 日患者背部再次出现皮疹伴出血, 重新予以甲泼尼龙 40 mg(1 次/d, 静脉滴注) 治疗后好转。2020 年 11 月 20 日停用甲泼尼龙, 改口服泼尼松 30 mg(1 次/d), 之后每 5~7 天减 5 mg 至完全停药。激素治疗期间, 患者出现细菌性肺炎、急性心力衰竭, 先后予以莫西沙星、美罗培南抗感染, 呋塞米、米力农纠正心力衰竭等处理后好转, 于 2020 年 12 月 8 日出院。之后未再行免疫治疗, 未再出现 irAEs。

## 2 讨 论

免疫相关皮肤毒性主要根据患者用药史和临床表现来鉴别。对于使用免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的患者, 一旦出现皮肤毒性, 首先需要除外皮肤疾病的其他原因, 同时完善皮肤黏膜检查, 必要时进行血细胞计数、肝肾功能检查, 以便排除皮肤急症<sup>[5]</sup>。

本例患者基础疾病多, 长期服用非布司他和心血管药物, 本次入院前又规律抗结核治疗 1 月余, 并于 2020 年 8 月 12 日至 9 月 3 日行替雷利珠单抗免疫治疗, 期间未发生明显不良反应。入院后出现皮肤毒性, 排除自身疾病因素, 考虑药物不良反应。因非布司他和心血管药物长期使用, 本次出现剥脱性皮炎期间亦未停用, 应首先排除其可能。异烟肼、利福喷丁、乙胺丁醇有致剥脱性皮炎的报道<sup>[6-8]</sup>。但本例患者入院前已规律抗结核 1 月余, 入院后又因肝损伤暂停抗结核药 1 周, 之后又因纳差间断用药, 此期间并未出现皮肤毒性; 出院后又长期采用同一方案抗结核治疗, 未出现皮肤不良反应。因此, 基本排除抗结核药可能, 考虑替雷利珠单抗所致剥脱性皮炎。免疫相关皮肤毒性平均在治疗开始后 3~4 周出现, 也可能延迟至治疗数月后<sup>[9-10]</sup>。本例患者 1 月前开始使用替雷利珠单抗, 时间上与剥脱性皮炎的出现具有相关性。

尽管替雷利珠单抗药品说明书并未提及该药可致剥脱性皮炎, 但有文献报道过 1 例该药导致剥脱性皮炎的病例<sup>[11]</sup>; 此外, 另一款 PD-1 抑制剂信迪利单抗也在最新的药品说明书中加入了该不良反应。根据国家药品不良反应监测中心《药品不良反应术语使用指南》中关联性评价标准及常见不良事件评价标准 (CTCAE) 5.0 版<sup>[12-13]</sup>, 本例替雷利珠单抗与剥脱性皮炎的关联性评价为“很可能”, 药物不良反应分级 4 级。

免疫相关皮肤毒性以斑丘疹最为常见, 罕见 Stevens-Johnson 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疹等严重 irAEs<sup>[14]</sup>。免疫相关剥脱性皮炎是一种可能危及生命的严重皮肤 irAEs, 作者仅检索到 2 例相关报道, 分别由替雷利珠单抗和帕博利珠单抗引起, 临床表现为皮肤大片红斑、脱屑、脱落, 可伴瘙痒、水疱、破溃、渗出等<sup>[11, 15]</sup>。本例患者除累及皮肤外, 还出现肝损伤、电解质紊乱等, 不排除为剥脱性皮炎所致全身反应<sup>[16-17]</sup>。

目前, 免疫相关剥脱性皮炎的作用机制尚不清楚, 有学者认为可能与 PD-1 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4) 受体阻断介导的 T 淋巴细胞 [主要是辅助性 T 淋巴细胞 (Th) 1 和 Th17] 过度激活有关<sup>[11]</sup>。TSO 等<sup>[16]</sup> 则指出, 黏附分子和促炎介质的表达增加会刺激皮肤炎症、加速表皮更新, 从而缩短角质形成细胞通过表皮的时间, 导致皮肤剥脱。

治疗上, 目前并无针对免疫相关剥脱性皮炎的治疗指南, 参考重型药疹和严重皮肤 irAEs 的管理, 建议<sup>[9, 17-20]</sup>: (1) 永久停用 ICIs, 及早、足量予以糖皮质激素治疗, 推荐静脉予以甲泼尼龙或泼尼松 1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 直至症状改善至毒性等级 $\leq 1$  级, 然后在 4~6 周内逐渐减量; 若全身用糖皮质激素效果不佳, 可考虑使用静注人免疫球蛋白。(2) 由于剥脱性皮炎导致能量消耗增加, 需重视营养支持。(3) 注意皮肤护理, 防治继发感染。(4) 加强其他支持治疗, 必要时组织多学科会诊。本例患者使用糖皮质激素的同时, 辅以保肝、营养支持、抗感染、抗心力衰竭等一系列对症支持治疗, 后症状好转。值得注意的是, 本例患者合并结核型胸膜炎, 权衡利弊予以糖皮质激素治疗后皮肤毒性好转, 未导致结核播散。此外, 患者皮肤毒性出现反复, 可能与激素减量偏快有关, 建议遵循“先快后慢”“先大后小”的原则, 逐渐减停激素<sup>[21]</sup>。

综上所述, 免疫相关剥脱性皮炎临床罕见, 加之 ICIs 临床应用时间短, 其发生机制、危险因素、预防措施等尚不清楚, 临床实践中应加强多学科协作, 不断积累经验教训。此外, 还应强化对 ICIs 的用药宣教, 引导患者进行自我监测, 做到早发现、早诊治。

## 参考文献

[1] LEE A, KEAM S J. Tislelizumab: first approval

- [J]. *Drugs*, 2020, 80(6):617-624.
- [2] 刘一, 刘青, 黄琳, 等. 程序性死亡受体 1 抑制剂: 替雷利珠单抗[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(1):37-42.
- [3] GEISLER A N, PHILLIPS G S, BARRIOS D M, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5):1255-1268.
- [4] SI X, HE C, ZHANG L, et al. Management of immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(2):488-492.
- [5] HAANEN J B A G, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl. 4):119-142.
- [6] 曹永红. 利福喷丁致剥脱性皮炎 1 例[J]. *药学实践杂志*, 2004, 22(3):137.
- [7] SAIDULU C, HARIKA A, GANDIAH P, et al. Exfoliative dermatitis to anti tubercular drugs[J]. *IOSR-JDMS*, 2018, 17(7):10-13.
- [8] GARG Y, GORE R, JAIN S, et al. A rare case of isoniazid-induced erythroderma[J]. *Indian J Pharmacol*, 2015, 47(6):682-684.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2021:36-38.
- [10] BRAHMER J R, ABU-SBEIH H, ASCIERTO P A, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6):e002435.
- [11] 李世洋, 童建波, 曹先伟, 等. 替雷利珠单抗致剥脱性皮炎 1 例[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(7):765-766.
- [12] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南[S]. 北京:国家药品不良反应监测中心, 2016.
- [13] U. S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE): version 5.0[EB/OL]. (2017-11-27)[2022-10-01]. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).
- [14] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: management of immunotherapy-related toxicities (version 1. 2022)[EB/OL]. (2022-02-28)[2022-09-27]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf).
- [15] 黄佳圆, 潘半舟, 纪红, 等. 帕博利珠单抗致剥脱性皮炎 1 例的临床诊治并同期应用帕博利珠单抗 44 例皮肤毒性分析[J]. *临床荟萃*, 2022, 37(2):150-154.
- [16] TSO S, SATCHWELL F, MOIZ H, et al. Erythroderma (exfoliative dermatitis). Part 1: underlying causes, clinical presentation and pathogenesis[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2021, 46(6):1001-1010.
- [17] 张学军, 郑捷. 皮肤性病学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018:119-122.
- [18] CHOI J, ANDERSON R, BLIDNER A, et al. Multinational association of supportive care in cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of severe dermatological toxicities from checkpoint inhibitors[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(12):6119-6128.
- [19] TSO S, MOIZ H, SATCHWELL F, et al. Erythroderma (exfoliative dermatitis). Part 2: energy homeostasis and dietetic management strategies[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2021, 46(6):1011-1015.
- [20] SIBAUD V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19(3):345-361.
- [21] 赵箫陶, 黄慈波. 糖皮质激素的合理使用[J]. *临床药物治疗杂志*, 2010, 8(1):23-28.

(收稿日期:2022-12-18 修回日期:2023-04-22)

(编辑:冯甜)