

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)06-0121-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.06.027



# 临床药师参与1例替雷利珠单抗致中毒性表皮坏死松解症治疗实践\*

李 杨, 卢少欢, 冯紫薇, 蒙光义<sup>△</sup>

(广西壮族自治区玉林市第一人民医院, 广西 玉林 537000)

**摘要:**目的 为临床安全使用替雷利珠单抗提供参考。方法 回顾性分析1例中毒性表皮坏死松解症(TEN)肺癌患者的临床诊疗过程, 临床药师结合患者用药史、药品说明书及相关文献, 协助医师分析可能导致TEN的药物, 采用诺氏不良反应评估量表和表皮坏死松解症药物因果关系推算法(ALDEN)评估该不良反应与使用替雷利珠单抗的相关性, 并调整用药方案。TEN与替雷利珠单抗的使用为“可能”有关或“很可能”有关(诺氏不良反应评估量表和ALDEN评分分别为2分、5分)。临床药师建议暂停抗肿瘤治疗, 甲泼尼龙的用量从40 mg/d增至100 mg/d, 并联合丙种球蛋白冲击治疗3 d。结果 医师采纳建议, 患者的皮肤损伤情况好转, 渗出明显减少, 疼痛明显减轻。结论 使用替雷利珠单抗时应密切关注患者的皮肤不良反应(尤其是TEN), 并及时采取相应的干预措施。

**关键词:** 替雷利珠单抗; 中毒性表皮坏死松解症; 药品不良反应; 临床药师; 药学监护

## Clinical Pharmacists' Practice in the Treatment of Tislelizumab - Induced Toxic Epidermal Necrolysis: A Case Report

LI Yang, LU Shaohuan, FENG Ziwei, MENG Guangyi

(The First People's Hospital of Yulin, Yulin, Guangxi, China 537000)

**Abstract: Objective** To provide a reference for the safe use of tislelizumab in clinical practice. **Methods** The clinical diagnosis and treatment process of a lung cancer patient who experienced toxic epidermal necrolysis (TEN) was retrospectively analyzed. The clinical pharmacists assisted the physicians in identifying the suspected drug based on the patient's medication history, drug instructions and relevant literature. The correlation between the adverse drug reaction (ADR) and the use of tislelizumab was evaluated by the Naranjo's ADR evaluation scale and algorithm of drug causality for epidermal necrolysis (ALDEN), and the medication regimen was adjusted. TEN was possible or probable correlated with the use of tislelizumab, with scores of two and five points by the Naranjo's ADR evaluation scale and ALDEN, respectively. The clinical pharmacists suggested suspending the anti-tumor therapy, increasing the dosage of methylprednisolone from 40 mg/d to 100 mg/d, and giving the implosive therapy of gamma globulin for 3 d. **Results** The physicians adopted the suggestions, and the patient's skin lesions improved, exudation and pain obviously relieved. **Conclusion** When using tislelizumab, attention should be paid to the adverse skin reactions of patients (especially TEN), and corresponding intervention measures should be taken in a timely manner.

**Key words:** tislelizumab; toxic epidermal necrolysis; adverse drug reaction; clinical pharmacist; pharmaceutical care

替雷利珠单抗为新型人源化免疫球蛋白G亚型4单克隆抗体, 具有区别于其他程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂的特有结合表位, 可通过改造Fc段而避免抗体依赖细胞介导的细胞吞噬作用, 具有明确的抗肿瘤活性<sup>[1]</sup>。该药于2019年上市, 获批适应证包括霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌等<sup>[2]</sup>, 但其不良反应会降低患者的治疗依从性, 甚至导致死亡。本研究中就临床药师参与的1例替雷利珠单抗治疗非小细胞肺癌致中毒性表皮坏死松解症(TEN)的

病例进行分析, 以期为替雷利珠单抗的临床安全使用提供参考。现报道如下。

### 1 临床资料

患者, 女, 64岁, 体质量50 kg。2023年1月4日以“诊断左肺癌4月余, 反复发热咳嗽3 d”收入我院。患者2022年8月确诊非小细胞肺癌(中分化腺癌, 非特指型), 肿瘤分期IVb期(T4N2M1), 基因检测提示敏感驱动基因阴性, 程序性死亡配体-1(PD-L1)表达阳性, 肿瘤细胞阳性比例分数18%; 11月开始第1次抗肿瘤治

\*基金项目: 白求恩·求索-药学科研能力建设项目[YLSY-ZH-KY-202208(035)]; 广西壮族自治区药学会医院药学科研项目[GXYXH1-202209]。

第一作者: 李杨, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)1055008116@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者: 蒙光义, 男, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)gxmumgy@163.com。

疗,具体方案:培美曲塞650 mg + 洛铂65 mg + 替雷利珠单抗200 mg,每3周为1个疗程。首次治疗过程中及治疗后均无特殊不适;12月25日按原方案开始第2次抗肿瘤治疗,治疗过程中无特殊不适。否认高血压、糖尿病等病史,否认其他外伤及手术史,其余系统回顾无特殊,既往用药无特殊。

入院体格检查示,体温38.5℃,呼吸频率20次/分,心率100次/分,血压129/72 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa);精神状态差;全身皮肤黄染,躯干绝大部分表皮剥脱,伴水疱形成,疼痛明显[疼痛程度数字评估法(NRS)评分5分];伴咳嗽咳痰、气促等症状。辅助检查,肺部影像示左肺呈肺癌治疗后改变,其余无特殊。实验室检查提示存在骨髓抑制(白细胞计数 $2.57 \times 10^9/L$ ,血红蛋白77 g/L,血小板计数 $33 \times 10^9/L$ ),电解质紊乱(钾离子3.41 mmol/L,钠离子119.9 mmol/L,氯离子95.7 mmol/L,钙离子1.88 mmol/L),以及肝肾功能不全(血肌酐125  $\mu\text{mol/L}$ ,总胆红素87.2  $\mu\text{mol/L}$ ,天门冬氨酸氨基转移酶93 U/L,碱性磷酸酶427 U/L, $\gamma$ -谷氨酰基转移酶635 U/L)。新型冠状病毒(简称新冠病毒)核酸检测结果呈阳性。

入院诊断:1)药源性TEN;2)新冠病毒感染。

## 2 治疗经过

结合患者病史及检查结果,医师暂停抗肿瘤治疗。针对皮肤症状,予甲泼尼龙[40 mg、每日1次(qd)] + 维生素C(2 g、qd) + 氯化钙(600 mg、qd) + 复方甘草酸苷(80 mg、qd)静脉滴注及枸地氯雷他定(8.8 mg、qd) + 富马酸酮替芬(1 mg、qd)口服;以苯扎氯铵清洁伤口,并予藻酸盐辅料3710及磺胺嘧啶银乳膏外用,每日换药。针对新冠病毒感染,予布洛芬降温、抗病毒治疗、止咳化痰等对症处理。针对疼痛,予酒石酸布托啡诺(4 mg)治疗,并持续记录患者的疼痛情况。2023年1月6日,患者疼痛好转(24 h NRS评分约3分),但皮肤损伤情况无改善,全身多处皮疹伴水疱形成,累及面积超过全身体表面积的30%,部分破溃伴渗液,患者拒绝病损皮肤活检;咳嗽咳痰等呼吸道症状未明显改善。经皮肤科医师及临床药师会诊后,考虑皮肤损伤无明显改善可能与激素的剂量不足有关,将甲泼尼龙用量增至100 mg,同时联合丙种球蛋白400 mg/(kg·d)冲击治疗3 d。由于大剂量的维生素C可促进烧伤患者的伤口愈合,且长期使用激素建议补充钙剂,故1月7日起增加维生素C及氯化钙用量。1月9日,患者无新发皮疹及水疱,创面渗出明显减少,嘱暂停使用丙种球蛋白,并逐步减少激素用量(见图1)。1月16日,患者皮肤创面愈合上皮化,创面少许黄白色痂皮覆盖,基底可见少量肉芽形成,疼痛明显减轻(24 h NRS评分为1分),评估治疗有效。新冠

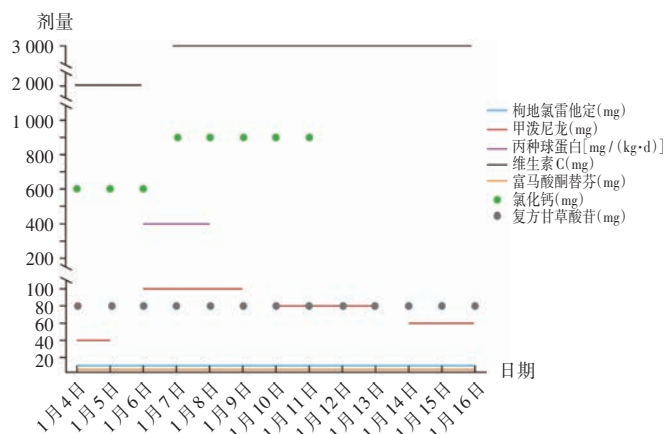


图1 患者住院期间TEN主要治疗药物使用情况

Fig. 1 Main therapeutic drugs for TEN used by the patient during hospitalization

病毒感染情况,治疗1周后患者体温正常,咳嗽咳痰症状明显好转,但新冠病毒核酸检测结果仍呈阳性。

## 3 讨论

### 3.1 不良反应关联性分析

该例患者使用替雷利珠单抗联合培美曲塞、洛铂治疗,出院后3 d出现发热、咳嗽咳痰症状,同时全身超过30%皮肤剥脱伴黄染,尼氏征阳性。我院各科医师会诊后排除其他疾病原因,考虑可能为药源性TEN。临床药师通过筛选患者的既往用药,结合药品说明书及国内外相关文献,判断可疑药物为替雷利珠单抗、培美曲塞、洛铂。采用诺氏药物不良反应评估量表<sup>[3]</sup>评估,结果3种药物的评分均为2分,判断为“可能”有关,故采用表皮坏死松解药物因果关系算法(ALDEN)进一步评估<sup>[4]</sup>。具体如下。

1)以该例患者开始出现皮疹的当天(2023年1月1日)为线索日,线索日前3种药物使用时长均为5~28 d,故均得3分。2)参照药品说明书及相关文献,培美曲塞半衰期为3.5 h;洛铂中游离铂半衰期为 $(131 \pm 15)\text{min}$ ,总铂半衰期为 $(6.8 \pm 4.3)\text{d}$ ;替雷利珠单抗半衰期为 $(13.3 \pm 2.95)\text{d}$ 。由于该患者存在肝肾功能异常,故培美曲塞和洛铂均为-1分,替雷利珠单抗为0分。3)该患者过去未曾使用同一成分或类似药物且未再度使用相同药物,故3种药物均为0分。4)在TEN进展过程中3种药物均停药,均为0分。5)结合文献<sup>[5-7]</sup>,培美曲塞和洛铂均为低风险药物(2分),替雷利珠单抗为高风险药物(3分)。6)由于可疑药物超过1种,且3种药物前5项内容的总评分均高于3分,故此项标准3种药物均为-1分。综合以上内容,培美曲塞及洛铂均为3分,判断为“可能”有关;替雷利珠单抗为5分,判断为“很可能”有关。故将可疑药物确定为替雷利珠单抗,但不能排除培美曲塞及洛铂的影响。

### 3.2 替雷利珠单抗致TEN的发生机制

PD-1/PD-L1通路通过抑制T淋巴细胞活化,诱导淋巴细胞凋亡,维持自身免疫耐受。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞通过过表达PD-L1与淋巴细胞表面的PD-1结合,抑制淋巴细胞功能,从而逃避免疫系统的监视和破坏<sup>[8]</sup>。免疫检查点抑制剂通过阻断PD-1通路,恢复T淋巴细胞对肿瘤细胞的免疫杀伤功能,从而达到抗肿瘤的作用。但过度激活的免疫系统会导致免疫相关不良反应,可能涉及皮肤等器官。BHARDWAJ等<sup>[9]</sup>的研究表明,TEN的发生可能与PD-1/PD-L1抑制剂激活T淋巴细胞破坏皮肤或黏膜内T淋巴细胞稳态,引发细胞毒性反应和炎症反应相关。GOLDINGER等<sup>[10]</sup>的研究表明,PD-1/PD-L1抑制剂通过阻断PD-1/PD-L1信号传导通路,可激活人表皮角质形成相关细胞的自身反应性CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞并增殖。BERNER等<sup>[11]</sup>对接受纳武利尤单抗或帕博利珠单抗引起皮肤毒性的患者进行了皮肤组织活检,结果表明,皮肤组织中T淋巴细胞密集浸润,且受损的皮肤组织和肿瘤细胞具有相同的T淋巴细胞抗原,该抗原参与激活的T淋巴细胞亚群(CD<sub>8</sub>、CD<sub>4</sub>、 $\gamma$ -干扰素)与皮肤毒性显著相关。研究表明,TEN可能是由细胞毒性T淋巴细胞通过人白细胞抗原限制通路启动的特异性免疫反应,粒溶素及肿瘤坏死因子是参与其中的关键介质<sup>[12-13]</sup>。

### 3.3 相关文献分析

根据替雷利珠单抗注射液(国药准字S20190045)药品说明书,皮肤毒性是其常见不良反应,发生率约为6.6%,多为皮疹、瘙痒等轻症不良反应,SJS/TEN较罕见。SJS/TEN以水疱及皮肤坏死松解为特征,常累及多个系统,早期皮损涉及躯干上部、四肢近端和面部,主要表现为疼痛性红色皮疹、暗色丘疹、斑块及大疱,很快融合成片并迅速进展至表皮坏死松解,继发感染时可能导致死亡<sup>[14]</sup>。SJS的死亡率为10%,TEN的死亡率达50%<sup>[15]</sup>。姚雄宇等<sup>[16]</sup>报道了1例病例使用替雷利珠单抗治疗后全身出现红斑及丘疹,后累及唇黏膜、右耳后及耳郭、颈背部、臀部等皮肤部分融合坏死的尿路上皮癌病例,通过暂停使用替雷利珠单抗及激素脱敏治疗后好转。刘宏尉等<sup>[17]</sup>报道了1例因肺癌使用替雷利珠单抗的患者,3周免疫治疗后出现全身斑片状皮疹、水疱,部分疱壁剥脱形成溃面,诊断为TEN,予静脉滴注糖皮质激素,外用炉甘石等治疗后皮损痊愈。邓爱清等<sup>[18]</sup>报道了1例肺癌患者,予替雷利珠单抗联合化学药物治疗后全身出现暗紫色红斑、水疱,伴有痒痛感,背部表皮坏死、剥脱,伴有大量渗液,经静脉滴注甲泼尼龙、口服枸橼地氯雷他定后好转。

该例患者初始使用糖皮质激素反应欠佳,考虑与剂

量不足相关。根据中国临床肿瘤学会发布的《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2023版)》,治疗SJS/TEN时需使用甲泼尼龙1~2 mg/(kg·d),根据该患者的体质量,需达50~100 mg;且免疫球蛋白的使用能提高预后,推荐剂量为1 g/(kg·d),该患者仅使用400 mg/(kg·d),存在剂量不足的问题。对于免疫检查点抑制剂所致3级或4级不良反应,糖皮质激素的起始剂量常较高,当达到100 mg/d时,糖皮质激素基因组效应预期达100.00%,更适用于起病急、病情重的免疫反应<sup>[19]</sup>。

### 3.4 小结

替雷利珠单抗致TEN的发病机制仍不明晰,需进一步探索。对于该类上市时间较短的新型抗肿瘤药物,临床药师应重视其药品不良反应相关检查评估,对于罕见的、致死率高的不良反应,应做到早发现、早诊断、早干预,提高肿瘤患者的用药安全性。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] ZHANG L, GENG ZH, HAO B, et al. Tislelizumab: A Modified Anti-tumor Programmed Death Receptor 1 Antibody [J]. Cancer Control, 2022, 29: 10732748221111296.
- [3] BEHERA SK, DAS S, XAVIER AS, et al. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions [J]. International Journal of Clinical Pharmacy, 2018, 40(4): 903-910.
- [4] 刘敏,李忠东. 实例探讨药物引起SJS或TEN的评分方法——Naranjo评分与ALDEN评分比较[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(4): 247-249.
- [5] TANAKA R, YONEMORI K, HIRAKAWA A, et al. Anticancer Agent-Induced Life-Threatening Skin Toxicities: A Database Study of Spontaneous Reporting Data [J]. Oncologist, 2019, 24(2): 266-272.
- [6] KUO AM, MARKOVA A. High Grade Dermatologic Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Blockade for Cancer [J]. Frontiers in Medicine, 2022, 9: 898790.
- [7] WU Y, XU XY, YAN F, et al. Retrospective study of the efficacy and toxicity of lobaplatin in combined chemotherapy for metastatic breast cancer [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 4849-4857.
- [8] PAUKEN KE, TORCHIA JA, CHAUDHRI A, et al. Emerging concepts in PD-1 checkpoint biology [J]. Seminars in Immunology, 2021, 52: 101480.
- [9] BHARDWAJ M, CHIU MN, SAH SP. Adverse cutaneous toxicities by PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: pathogenesis, treatment, and surveillance [J]. Cutaneous and Ocular Toxicology, 2022, 41(1): 73-90.
- [10] GOLDINGER SM, STIEGER P, MEIER B, et al. Cytotoxic