

• 病例报告 •

卡瑞利珠单抗致全结肠毛细血管增生症 1 例报告

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院消化内镜中心 (福州 350001) 林俊燕 林贵山¹ 王 宁 郑晓玲²

肿瘤免疫治疗是继手术、放疗、化疗等方法后快速发展的新一代肿瘤治疗方法。随着肿瘤免疫治疗药物的广泛应用,在其良好的治疗效果外,与既往的化疗、靶向治疗的不良反应多有不同,其所带来的免疫相关不良反应,也越来越被广泛地报道。本研究就使用卡瑞利珠单抗导致的 1 例罕见的全结肠毛细血管增生并下消化道出血进行报告,并结合相关文献对此现象进行讨论,希望临床上重视这一不良反应,及时处理。

1 病历摘要

患者男,57 岁,以“便血 2 月余”为主诉就诊我科。1 年前于我院诊断鼻咽非角化未分化型癌伴骨、皮下、肝脏、腋窝淋巴结转移 (cT₃N₃M₁ IVB 期)。患者于 2019.09.04—2019.12.19 行第 1~6 周期晚期姑息一线化疗,具体方案:紫杉醇 (安素泰) 270 mg 静脉滴注, d1, 顺铂 50 mg 静脉滴注, d1~3, 3 周使用 1 次;于 2020.01.10—2020.03.04 行晚期姑息二线第 1~3 周期化疗,具体方案:奥沙利铂 250 mg 静脉滴注, d1, 氟尿嘧啶 4.8 g 输注泵持续静脉输注 44 h, 3 周使用 1 次;因出现肝脏转移,于 2020.04.07—2020.07.10 行“卡瑞利珠单抗 (SHR-1210, Camrelizumab, Cam) 200 mg 静脉滴注, d1, 3 周使用 1 次”联合“替吉奥 60 mg 口服, 一天 2 次, d1~14, 3 周使用 1 次”方案维持治疗。2020 年 5 月患者手部、面部皮肤出现反应性皮肤毛细血管增生 (图 1), 2020 年 5 月 22 日出现便血, 就诊当地医院, 考虑免疫性肠炎, 予“泼尼松 1 mg/kg”治疗, 后逐渐减量直至停用, 但症状无好转, 仍反复便血。2020 年 9 月就诊我院, 查血红蛋白: 60 g/L; 查肠镜 (图 2): 全结肠黏膜毛细血管扩张, 黏膜充血, 易出血。距肛门 20 cm 可见一处溃疡, 大小约 1.2 cm, 底覆白苔, 周边黏膜充血, 予活检。病理 (距肛门 20 cm): 送检肠黏膜, 间质中量慢性炎症细胞及少量急性炎症细胞浸润, 隐窝结构轻度改变, 隐窝增生, 未见明显隐窝脓肿及肉芽肿形成。查阅相关文献, 患者皮肤出现的红痣型血管增生物, 为卡瑞利珠单抗化疗后引起的反应性皮肤毛细血管增生症, 此外, 患者于卡瑞利珠单抗化疗前无便血史, 结合患者病史与肠镜检查所见, 此次便血考虑为卡瑞利珠单抗引起的全结肠反应性毛细血管增生症、结肠溃疡继发便血, 故予停用卡瑞利珠单抗、联合“阿帕替尼、沙利度胺”治疗后, 患者无再便血。2020 年 10 月于我科复查肠镜 (图 3): 全结肠毛细血管扩张较前好转,

距肛门 20 cm 处溃疡呈愈合状态, 周边黏膜稍充血。于 2020.11.11 行“奥沙利铂+吉西他滨+沙利度胺”继续晚期姑息化疗, 目前患者病情仍密切随访中。

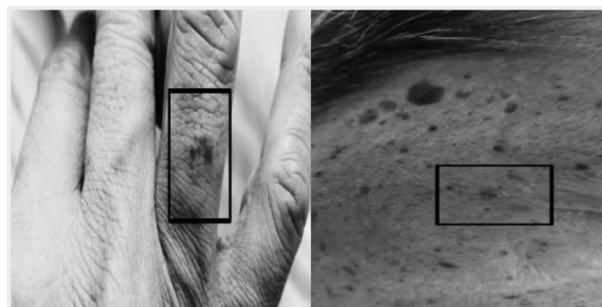
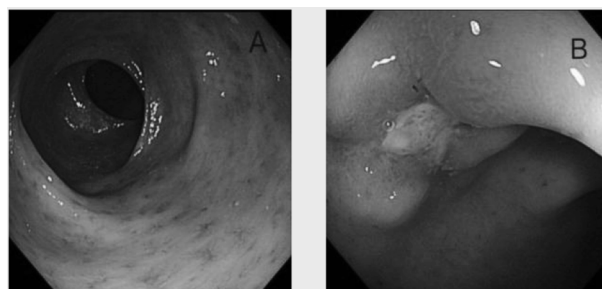
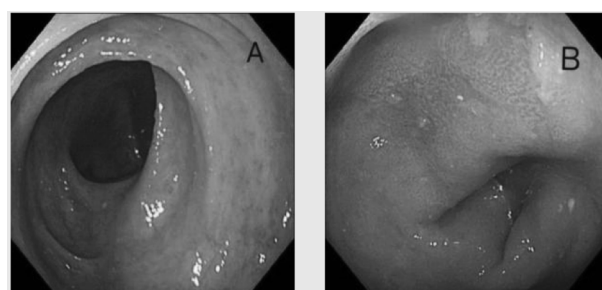


图 1 手部、面部皮肤毛细血管增生



注: A, 全结肠黏膜毛细血管增生; B, 距肛门 20 cm 溃疡。

图 2 使用卡瑞利珠单抗治疗 5 个月后肠镜所见 (2020 年 9 月)



注: A, 全结肠毛细血管增生较前好转; B, 距肛门 20 cm 溃疡。

图 3 停用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗后肠镜所见 (2020 年 10 月)

2 讨论

卡瑞利珠单抗 (SHR-1210, Camrelizumab, Cam) 是一种人源化单克隆抗体, 于 2019 年 5 月 31 日经国家药品监督管理局 (NMPA) 批准上市, 其具有选择性、高亲和力的特点, 能特异性地结合程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1), 阻止其与程序性细胞死亡配体 1 (PDL1) 的结合, 从而阻断了 PD-1 及其下游信号通路的激活^[1], 同

1 福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院肿瘤内科;

2 通信作者, Email: fjzhengxl@163.com

时通过激活细胞毒性 T 淋巴细胞和细胞介导的针对肿瘤细胞的免疫反应来恢复免疫功能。活化的 PD-1 负向调节 T 细胞的激活,在肿瘤逃避宿主免疫中起到了关键作用^[2]。目前 Cam 可用于治疗经典型霍奇金淋巴瘤、食管鳞状细胞癌、肝细胞癌、鼻咽癌、非小细胞肺癌等^[3-8]。

在 Cam 治疗恶性肿瘤的过程中,较为独特的免疫相关不良反应为反应性皮肤毛细血管增生症 (reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP),单用 Cam 时 RCCEP 的发生率为 66.8%~97.3%,大多数为 1~2 级,并无危及生命的风险, Cam 联合阿帕替尼等抗血管生成药和化疗药时, RCCEP 的发生率降低^[9]。RCCEP 的病理学特征表现为真皮层毛细血管内皮细胞增生和毛细血管增生。Cam 引起 RCCEP 的具体机制仍在研究中,目前主要观点认为与促血管生长因子和抑制血管生长因子动态失衡相关,属于免疫应激性反应^[9]。RCCEP 根据外观形态大致分为 5 型:红痣型、珍珠型、桑葚型、斑片型和瘤样型。RCCEP 主要发生于人体皮肤,多见于头面、躯干部,在用药期间可自行消失或停药后消失,多不危及生命^[10]。本病例中,患者在使用 Cam 治疗鼻咽癌后,不仅在皮肤出现反应性毛细血管增生症,同时出现下消化道出血,血红蛋白下降至 6 g/dL,全结肠黏膜也观察到毛细血管增生症,这在目前的报道中是罕见的^[4,9],需要引起临床重视。因此,行卡瑞利珠单抗化疗的病人如果出现了消化道出血,需要考虑为卡瑞利珠单抗引起的消化道毛细血管扩张症,并结合胃肠镜检查以明确。

Cam 作为国产的人源化单克隆抗体,在经典型霍奇金淋巴瘤等肿瘤的治疗中已取得良好的效果,但临床上对 Cam 导致消化道黏膜反应性毛细血管增生症的不良反应却认识不多,此外 RCCEP 的具体发病机制尚不明确,需要我们进一步探索研究。

参考文献

- [1] Alsaab H O, Sau S, Alzhani R, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: Mechanism, combinations, and clinical outcome [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 561.
- [2] Markham A, Keam S J. Camrelizumab: first global approval [J]. Drugs, 2019, 79 (12): 1355-1361.
- [3] 余明金. 卡瑞利珠单抗治疗恶性肿瘤的临床研究进展 [J]. 癌症进展, 2020, 18 (9): 865-869, 890.
- [4] Song Y, Wu J, Chen X, et al. A Single-arm, multicenter, phase ii study of camrelizumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25 (24): 7363-7369.
- [5] Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2020, 21 (6): 832-842.
- [6] Qin S, Ren Z, Meng Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21 (4): 571-580.
- [7] Fang W, Yang Y, Ma Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials [J]. Lancet Oncol, 2018, 19 (10): 1338-1350.
- [8] Zhou C, Wang Y, Zhao J, et al. Efficacy and biomarker analysis of camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced non-squamous NSCLC previously treated with chemotherapy [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27 (5): 1296-1304.
- [9] 秦叔逵, 马军, 李进, 等. 卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症临床诊治专家共识 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25 (9): 840-848.
- [10] Wang F, Qin S, Sun X, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with camrelizumab: data derived from a multicenter phase 2 trial [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13 (1): 47.

伏立康唑致肢体肌张力增强 1 例

福建省福州市第八医院 (福州 350013) 吴灵群
林 舒 刘丽霞 周少莉 李 煌 徐琤光¹

伏立康唑为广谱抗真菌药,有高效、低毒、耐受性好等特点,临床应用广泛。伏立康唑绝对生物利用度高达 96%,80%通过细胞色素 P450 (CYP450) 酶代谢,具有非线性药代动力学特征,但血药浓度个体差异大,易受基因多态性、药物相互作用、病理生理等多种因素影响,治疗窗窄 (0.5~5 μg/mL)^[1-2]。伏立康唑常见不良反应有视觉障碍、肝功能异常、皮疹等^[3],而肢体肌张力增强少见。笔者在临床中发现 1 例伏立康唑致肢体肌张力增强的病例,现将该病例的临床治疗情况和药物不良反应 (ADR) 报告如下,以期临床医师和药师应用该药和临床观察提供参考。

1 病历摘要

患者女,87 岁,体质量 40 kg。主诉“反复咳嗽、咳痰、气喘 17 年余,再发伴加重 1 d”,于 2020 年 10 月 13 日以“肺部感染”半卧位入院。患者精神倦怠,夜间睡眠好,稍感气喘,痰黏丝。生命征:体温 37.5℃、脉搏 90 次/min、呼吸 23 次/min、血压 100/60 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。查体:桶状胸,肋间隙对称性增宽,语颤对称性减弱,叩诊过清音,双肺呼吸音低,听诊闻及干湿性啰音;四肢肌力 5 级,肌张力 0 级。实验室检查:白细胞计数 $18.44 \times 10^9/L$,超敏 C 反应蛋白 3.47 mg/L,单核细胞绝对数 $1.27 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对数 $15.52 \times 10^9/L$,C 反应蛋白 <5 mg/L,真菌 G 试验结果大于 600 mg/mL。胸部 CT 示“两肺慢性间质性炎症”。既往病史:高血压病、双侧基底区腔隙性脑梗死、皮层下动脉硬化性脑病、脑萎缩、慢性胆囊炎、冠心病、白内障,长期卧床反复肺部感染病史。无药物和食物过敏史,否认精神病、帕金森病及癫痫病史。既

¹ 通信作者, Email: 13960772299@163.com