

替雷利珠单抗致史-约综合征和中毒性表皮坏死松解症的文献分析[△]

韩锐^{1*},沈明曦²,杨华³,冀召帅^{3#}(1.清华大学医院药剂科,北京 100084;2.津药达仁堂集团股份有限公司第六中药厂质量技术部,天津 300401;3.清华大学北京清华长庚医院药剂科,北京 102218)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)16-2046-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.16.16



摘要 目的 分析替雷利珠单抗致史-约综合征(SJS)、中毒性表皮坏死松解症(TEN)的临床特点,为临床用药安全提供参考。**方法** 检索中国知网、维普网、万方数据、PubMed、ScienceDirect、Embase等数据库,收集替雷利珠单抗致SJS/TEN的个案报道并进行描述性分析。**结果** 共纳入17篇文献,共计17例患者,包括SJS 4例、TEN 13例。17例患者中,男性10例、女性7例,70~79岁者12例,肿瘤类型以肺癌为主(10例),13例患者联用了化疗药物;SJS/TEN的中位发生时间为26(4,104)d,9例患者为首次给药后发生SJS/TEN;16例患者出现前驱性皮疹症状,主要特征为皮肤剥落等严重皮肤损害,伴黏膜损伤。16例患者经对症治疗后好转,1例患者死亡。**结论** 替雷利珠单抗致SJS/TEN的风险以高龄、男性、肺癌、联合化疗者更高,黏膜损伤、异常皮疹等可能是SJS/TEN发生的早期信号;临床使用时可通过识别高危人群、密切监测首次用药至第5周期内的皮肤症状、加强患者教育等手段进行药学监护;出现相关症状时,应及时停药并进行对症治疗,以保障患者的用药安全。

关键词 替雷利珠单抗;史-约综合征;中毒性表皮坏死松解症;不良反应;文献分析

Literature analysis of tislelizumab-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

HAN Rui¹, SHEN Mingxi², YANG Hua³, JI Zhaoshuai³(1. Dept. of Pharmacy, Tsinghua University Hospital, Beijing 100084, China; 2. Quality and Technology Department, No. 6 Traditional Chinese Medicine Factory, Tianjin Pharmaceutical Da Ren Tang Group Corporation Limited, Tianjin 300401, China; 3. Dept. of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze the clinical characteristics of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) induced by tislelizumab, providing evidence for clinical medication safety. **METHODS** Case reports of tislelizumab-related SJS/TEN were retrieved from CNKI, VIP, Wanfang Data, PubMed, ScienceDirect, and Embase. Descriptive analysis was performed. **RESULTS** Seventeen cases from 17 publications were included (SJS 4 cases, TEN 13 cases). Among them, there were 10 males and 7 females. Twelve patients were aged between 70 and 79 years. The predominant tumor type was lung cancer (10 cases). Thirteen patients received combination therapy with chemotherapeutic drugs. The median onset time of SJS/TEN was 26 (4, 104) days. Nine patients developed SJS/TEN after the first administration of the drug. Sixteen patients exhibited prodromal rash symptoms, primarily characterized by severe skin damage such as skin detachment, accompanied by mucosal injury. Sixteen patients improved after symptomatic treatment, while one patient died. **CONCLUSIONS** Tislelizumab-associated SJS/TEN risk is higher in elderly patients, males, those with lung cancer and those receiving combination chemotherapy. Mucosal lesions and atypical rashes may indicate the early onset of SJS/TEN. During clinical use, pharmaceutical care can be carried out through measures such as identifying high-risk populations, closely monitoring skin symptoms from the first administration to the fifth treatment cycle, and enhancing patient education. When relevant symptoms occur, the medication should be promptly discontinued and symptomatic treatment should be administered to ensure the patient's medication safety.

KEYWORDS tislelizumab; Stevens-Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; adverse drug reactions; literature analysis

替雷利珠单抗是我国自主研发的一种人源化免疫

△基金项目 北京市自然科学基金青年项目(No.7254486);北京清华长庚医院研究项目(No.12024Z01001)

*第一作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: hanruiwtfly@126.com

#通信作者 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学、药事管理。E-mail:jizhaoshuai@bjtu.edu.cn

球蛋白G4(immunoglobulin G subclass 4, IgG4)单克隆抗体,可通过靶向程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)阻断免疫抑制信号,增强抗肿瘤免疫应答。2019年12月,该药在我国获批首个适应证——复发/难治性经典型霍奇金淋巴瘤。截至2023年,该药已在我国获批十余项适应证,包括非小细胞肺癌、肝细胞癌、尿路

上皮癌等多种高发肿瘤。相比一些进口的PD-1抑制剂,替雷利珠单抗的年治疗费用相对较低,且部分适应证已被纳入国家医保目录,临床应用愈加广泛。

替雷利珠单抗作为一种免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI),其免疫激活作用可能会引发免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs),包括皮肤毒性、内分泌毒性等^[1]。皮肤毒性是其最为常见且较早出现的irAEs类型之一,以广泛皮肤剥脱及黏膜损伤为主要临床特征,一些严重的皮肤毒性甚至可危及生命,如史-约综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)和中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)的致死率可高达10%~30%^[2],临床需尽早识别并积极干预。为此,本研究拟分析替雷利珠单抗致SJS、TEN的临床特点,旨在为该药的安全使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

分别以“替雷利珠单抗”“百泽安”“不良反应”“免疫检查点抑制剂”“中毒性表皮坏死松解症”“史-约综合征”“皮肤毒性”“严重皮肤反应”“tislelizumab”“adverse drug reaction”“immune checkpoint inhibitor”“toxic epidermal necrolysis”“Stevens-Johnson syndrome”“SJS”“TEN”“rash”等为中英文检索词,检索中国知网、维普网、万方数据、PubMed、ScienceDirect、Embase等数据库。检索时限为2019年12月至2025年2月。

表1 纳入患者的基本特征

| 编号 | 性别 | 年龄/岁 | 肿瘤类型 | 联合化疗药物 | 累积剂量/mg | 发生SJS/TEN时间 | 皮肤毒性 反应诊断 | 发生SJS/TEN 后生存状态 | 住院时间/d | 治疗方案 | 转归 | 药物及食物 过敏史 | 关联性 评价 |
|--------------------|----|------|-----------|---------|---------|-------------------|--------------|--------------------|--------|--|----|---------------|------------------|
| 1 ^[3] | 女 | 60 | 肺鳞癌合并脑转移 | 无 | 200 | 8 d(首次用药后第8天) | SJS | 生存 | 14 | 停药,给予地塞米松 | 好转 | 无 | 很可能 ^a |
| 2 ^[4] | 男 | 71 | 肺鳞癌 | 卡铂、紫杉醇 | 400 | 26 d(第2周期的第5天) | SJS | 生存 | 33 | 停药,给予糖皮质激素+人免疫球蛋白 | 好转 | 无 | 很可能 ^a |
| 3 ^[5] | 女 | 76 | 肺腺癌 | 紫杉醇 | 1 000 | 102 d(第5周期的第18天) | SJS | 生存 | 12 | 停药,给予甲泼尼龙+人免疫球蛋白 | 好转 | 无 | 很可能 ^b |
| 4 ^[6] | 男 | 78 | 尿路上皮癌 | 无 | 1 000 | 104 d(第5周期的第20天) | SJS | 生存 | 15 | 停药,给予甲泼尼龙 | 好转 | 无 | 很可能 ^a |
| 5 ^[1] | 男 | 71 | 肺鳞癌 | 紫杉醇、卡铂 | 200 | 14 d(首次用药后第14天) | TEN | 生存 | 37 | 停药,给予甲泼尼龙+人免疫球蛋白后,皮疹持续加重,停用人免疫球蛋白,加用吗替麦考酚酯 | 好转 | 头孢类药物过敏史,具体不详 | 很可能 ^a |
| 6 ^[7] | 男 | 75 | 左肺转移性肺鳞癌 | 紫杉醇、卡铂 | 200 | 14 d(首次用药后第14天) | TEN | 生存 | 30 | 停药,给予甲泼尼龙+人免疫球蛋白 | 好转 | 不详 | 很可能 ^a |
| 7 ^[8] | 男 | 57 | 肝内胆管细胞癌 | 无 | 200 | 15 d(首次用药后第15天) | TEN | 生存 | 32 | 停药,给予甲泼尼龙+人免疫球蛋白 | 好转 | 无 | 很可能 ^b |
| 8 ^[9] | 女 | 55 | 宫颈癌 | 无 | 200 | 17 d(首次用药后第17天) | TEN | 生存 | 53 | 停药,给予甲泼尼龙+人免疫球蛋白 | 好转 | 无 | 很可能 ^b |
| 9 ^[10] | 男 | 70 | 食管鳞状细胞癌 | 卡铂、多西他赛 | 200 | 18 d(首次用药后第18天) | TEN | 生存 | 24 | 停药,给予甲泼尼龙+人免疫球蛋白 | 好转 | 不详 | 很可能 ^a |
| 10 ^[11] | 男 | 71 | 肺鳞癌 | 紫杉醇、卡铂 | 200 | 24 d(首次用药后第24天) | TEN | 生存 | 28 | 停药,给予甲泼尼龙+人免疫球蛋白;因病情恶化反复,后加用环孢素 | 好转 | 青霉素及海鲜过敏 | 很可能 ^b |
| 11 ^[12] | 女 | 72 | 胆囊癌 | 紫杉醇 | 200 | 4 d(首次用药后第4天) | TEN | 生存 | 不详 | 停药,给予甲泼尼龙 | 好转 | 不详 | 很可能 ^b |
| 12 ^[13] | 女 | 71 | 肺鳞癌 | 紫杉醇、卡铂 | 400 | 28 d(第2周期的第7天) | TEN | 生存 | 31 | 停药,给予甲泼尼龙+人免疫球蛋白;患者曾于治疗第1周期时出现双手手背、双侧手臂、背部红色斑丘疹,加用地奈德乳膏后症状缓解 | 好转 | 无 | 可能 ^b |
| 13 ^[14] | 女 | 64 | 左肺癌 | 培美曲塞、洛铂 | 400 | 29 d(第2周期的第8天) | TEN | 生存 | 12 | 停药,给予甲泼尼龙+人免疫球蛋白 | 好转 | 不详 | 很可能 ^a |
| 14 ^[15] | 男 | 68 | 纵隔小细胞癌 | 依托泊苷、卡铂 | 200 | 48 d(首次用药后第48天) | TEN | 生存 | 42 | 停药,给予血浆置换 | 好转 | 不详 | 很可能 ^b |
| 15 ^[16] | 男 | 79 | 食管鳞状细胞癌 | 紫杉醇 | 600 | 49 d(第3周期的第7天) | TEN | 生存 | 不详 | 停药,给予甲泼尼龙;患者曾于第2周期第9天,出现红斑性丘疹和躯干瘙痒,加用抗组胺药后症状改善 | 好转 | 不详 | 很可能 ^a |
| 16 ^[17] | 男 | 70 | 肺腺癌合并前列腺癌 | 阿帕他胺 | 800 | 76 d(第4周期的第13天) | TEN | 生存 | 51 | 停药,给予甲泼尼龙+人免疫球蛋白 | 好转 | 不详 | 很可能 ^a |
| 17 ^[18] | 女 | 76 | 肺鳞癌 | 维迪西妥单抗 | 800 | 92 d(第4周期用药后第25天) | TEN | 死亡 | 20 | 停药,给予甲泼尼龙+人免疫球蛋白+血浆置换 | 死亡 | 不详 | 很可能 ^b |

a:采用Naranjo药物不良反应概率评估量表评价关联性;b:采用《药品不良反应报告和监测管理办法》评价关联性。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:患者明确诊断为替雷利珠单抗所致的SJS或TEN,且有完整的不良反应描述、处理和转归等信息。

本研究的排除标准为:患者临床资料不完整或重复发表的文献。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者独立根据纳入与排除标准筛选文献。如遇分歧,通过交叉复核解决,若仍不能达成共识,则由第3位研究者仲裁。提取资料包括:患者性别、年龄、肿瘤类别、合并用药信息、过敏史、给药途径、给药剂量、不良反应发生时间、不良反应类型、累及系统/器官及临床表现、治疗措施与转归等。

1.4 数据处理

采用Excel 2024软件整理数据,并对结果进行描述性分析。

2 结果

2.1 纳入患者的基本特征

本研究共纳入17篇文献^[1,3-18],共计17例患者,其中男性10例(58.8%),女性7例(41.2%);年龄55~79岁,平均年龄69.6岁,中位年龄为71(55,79)岁,包括2例55~59岁(11.8%),3例60~69岁(17.6%),12例70~79岁(70.6%);肿瘤类型以肺癌为主,详见表1。

2.2 患者用药情况

17例患者的替雷利珠单抗剂量均为200 mg/次,均为静脉滴注。多周期给药患者多以21 d为1个周期。4

例患者(23.5%)为单用替雷利珠单抗,13例患者(76.5%)联合了化疗药物,包括紫杉醇、卡铂、洛铂、多西他赛、培美曲塞、阿帕他胺、依托泊苷、维迪西妥单抗等。替雷利珠单抗累积剂量为200~1 000 mg,其中累积剂量200 mg时发生SJS 1例、TEN 8例;400 mg时发生SJS 1例、TEN 2例;600 mg时发生TEN 1例;800 mg时发生TEN 2例;1 000 mg时发生SJS 2例。结果见表1。

2.3 SJS、TEN发生时间

17例患者中,4例患者(23.5%)发生SJS,13例患者(76.5%)发生TEN。SJS/TEN的中位发生时间为26(4,104)d。4例SJS患者中,1例发生在首次用药后第8天,1例发生在第2周期用药后,2例发生在第5周期用药后。13例TEN患者中,8例发生在首次用药后,2例发生在第2周期用药后,1例发生在第3周期用药后,2例发生在第4周期用药后。结果见表1。

2.4 治疗与转归

17例患者中,1例(5.9%)单用血浆置换治疗;16例(94.1%)使用全身用糖皮质激素,其中12例(70.6%)联用人免疫球蛋白(1例联用环孢素,1例联用吗替麦考酚酯,1例联用血浆置换)。结果,16例患者经对症治疗后好转,1例患者死亡。17例患者均因SJS/TEN延长了住院时间。结果见表1。

表2 替雷利珠单抗致SJS/TEN的临床表现

| 编号 | 皮肤毒性 反应诊断 | 前驱性皮疹症状 | 发生前驱性皮疹症状到 确诊SJS/TEN的时间/d | 黏膜表现 | SJS/TEN临床表现 |
|--------------------|--------------|-------------------------------|------------------------------|--|--|
| 1 ^[3] | SJS | 全身红斑、丘疹伴瘙痒 | 6 | 口唇散在糜烂面,双眼睑肿胀,结膜充血,后胸背部出现水疱、大疱,尼氏征阳性 溢泪及白色分泌物,咽部稍充血 | |
| 2 ^[4] | SJS | 周身皮疹、红斑,以头面部为主 | 3 | 眼睑及角膜黏膜见充血红染 | 周身皮损可见皮疹、红斑,有水疱生成,破溃后有黄色组织液流出 |
| 3 ^[5] | SJS | 全身皮肤红疹、发痒 | 13 | 无 | 面部、四肢躯干可见大片红斑、丘疹,部分融合成片状,伴大量破溃和外渗;四肢的红斑基底出现散在脓疱,部分脓疱融合成脓湖,肿胀明显且伴疼痛;全身可见大量鳞屑,以双手为主 |
| 4 ^[6] | SJS | 手背部、颈部、腹部出现红色斑丘疹 | 11 | 唇黏膜受累 | 颈背部、臀部皮肤斑丘疹部分融合,表皮坏死、剥脱,凝血功能异常,肝肾功能异常,炎性指标升高 |
| 5 ^[1] | TEN | 口腔溃疡,全身散在红色小丘疹 | 12 | 口腔黏膜炎,双眼出现分泌物,伴睁眼困难,视物模糊 | 皮疹遍布躯干及四肢,出现水疱破溃、皮肤剥脱,间断发热 |
| 6 ^[7] | TEN | 皮疹伴瘙痒,对抗过敏药物无反应 | 13 | 口腔溃疡,阴囊黏膜溃疡,眼部角膜受累,伴视力模糊和角膜假膜 | 全身大面积皮疹、水疱,尼氏征阳性,高热 |
| 7 ^[8] | TEN | 躯干、四肢出现紫红色斑片 | 10 | 口周、眼周、外阴及肛周糜烂、破溃 | 全身弥漫分布暗紫红色斑丘疹,散在分布片状表皮剥脱,尼氏征阳性,可见黄稠分泌物,糜烂面占体表面积30%以上,部分融合成大疱 |
| 8 ^[9] | TEN | 胸部及后背可见少量红色皮疹、色 红,无明显瘙痒及疼痛 | 2 | 无 | 背部出现大片皮肤松解和剥脱,伴发热,炎性指标升高 |
| 9 ^[10] | TEN | 口腔黏膜炎、发热、躯干皮疹和瘙痒 | 8 | 口腔黏膜炎 | 躯干出现大量水疱,皮肤损伤面积占体表面积90% |
| 10 ^[11] | TEN | 前胸、后背及面部红色皮疹 | 6 | 无 | 全身可见红色斑块状皮疹,伴局部瘙痒;后背部出现大面积皮肤剥脱 |
| 11 ^[12] | TEN | 颈部及面部皮肤出现散在皮疹,伴 瘙痒 | 10 | 口腔黏膜溃疡 | 全身出现大小不一的红斑皮损,背部、前胸、臀部及大腿部皮疹融合成片状,伴大小不一的水疱形成,部分水疱融合破溃,疱皮撕脱,创面红润,双侧下肢远端散在红斑状皮损,局部疱皮缺失,伴腥臭味,疼痛明显,尼氏征阳性 |
| 12 ^[13] | TEN | 全身见暗紫色红斑、水疱、大疱,伴 痒痛感 | 7 | 唇黏膜 | 头面部、躯干、四肢见弥漫性红色斑疹、斑丘疹,躯干、四肢近心端融合成片状,四肢可见水疱、大疱,疱液澄清,背部可见大片表皮坏死、剥脱形成糜烂面,可有血性分泌物,尼氏征阳性 |
| 13 ^[14] | TEN | 皮疹 | 3 | 无 | 躯干绝大部分表皮剥脱,伴水疱形成,疼痛明显 |
| 14 ^[15] | TEN | 双手、双足掌侧皮疹,局部皮温高 | 8 | 口唇黏膜溃疡 | 背部、头颈、双肩部、臀部、四肢相继出现皮疹、水疱,部分水疱融合后剥脱,触痛明显,皮肤剥脱面积约80% |
| 15 ^[16] | TEN | 未描述 | 0 | 无 | 全身出现大面积红斑、大疱,大疱破裂渗出浅黄色液体,伴剧烈瘙痒和疼痛 |
| 16 ^[17] | TEN | 上肢出现红斑、瘙痒 | 10 | 眼睛、嘴唇和阴囊黏膜糜烂 | 湿疹广泛分布,颈部、躯干和四肢产生的松弛性大疱和表皮脱离,出现大片坏死表皮脱落和多处糜烂,累及80%体表面积,高热寒战、血压降低 |
| 17 ^[18] | TEN | 胸部、面部广泛斑疹,伴瘙痒 | 7 | 无 | 全身皮疹出现广泛剥脱,伴疼痛感 |

2.5 不良反应关联性评价结果

17例患者中,16例关联性评价结果为“很可能”,1例为“可能”。结果见表1。

2.6 SJS、TEN的主要临床表现

17例患者均发生严重的皮肤病变,如大面积红斑、水疱、表皮剥脱;部分患者伴疼痛、发热、黏膜损伤、肝肾功能异常等。17例患者中,11例(64.7%)黏膜受累,包括3例SJS^[3~4,6]、8例TEN^[1,7~8,10,12~13,15,17];累及黏膜部位包括口腔、眼部、肛周、生殖器等。17例患者中,16例(94.1%)描述了前驱性皮疹症状,发生前驱性皮疹到确诊SJS/TEN的中位时间为8(0,13)d。结果见表2。

3 讨论

3.1 替雷利珠单抗致SJS/TEN的临床特点

本研究结果显示,17例发生SJS、TEN患者的年龄为55~79岁,男性10例,女性7例,10例为肺癌,这提示老年男性、肺癌患者使用替雷利珠单抗后发生SJS/TEN的风险较高。这可能与不同肿瘤免疫微环境的特异性、免疫状态、皮肤屏障功能衰退、药物代谢差异、高龄及合并多种疾病等因素有关。老年患者接受ICIs治疗,须警惕irAEs的发生。2021年更新的美国FDA不良事件报告系统数据显示,与接受ICIs单药治疗或接受ICIs联合治疗的18~64岁患者比较,≥65岁患者发生irAEs的风险更高^[19]。一项采用ICIs治疗实体瘤的回顾性分析结果

显示,皮肤毒性在≥75岁患者中更为常见^[20]。本研究中,17例患者的中位年龄为71(55,79)岁,其中2例50~59岁,3例60~69岁,12例70~79岁,提示年龄越高,SJS/TEN的发生率也随之升高。

替雷利珠单抗累积剂量为200 mg时,有9例患者发生了SJS/TEN,表明SJS/TEN的发生与累积剂量无关。irAEs可发生在免疫治疗的任何阶段,以皮肤毒性的发生时间较早^[21]。有研究显示,约80%的SJS/TEN发生在首次用药后的2个月内,中位时间为25.5 d(SJS为21.5 d,TEN为32 d)^[22]。本研究纳入的17例患者中,SJS/TEN发生的时间为首次用药后4~104 d,中位时间为26 d,其中SJS的中位时间为64(8,104)d,TEN为24(14,92)d。

17例患者中,16例患者描述了前驱性皮疹症状,这提示在大多数情况下前驱性皮疹可能是SJS/TEN的早期征兆。发生前驱性皮疹到确诊SJS/TEN的中位时间为8 d,这提示临床应用替雷利珠单抗时,出现皮疹后的1周左右需要高度警惕SJS/TEN的发生。需注意的是,文献指出,ICIs治疗中发生1级皮肤毒性反应(轻度斑丘疹覆盖体表面积<10%,伴或不伴瘙痒、灼烧感、紧绷感症状)的患者在恢复至无活动性症状后可考虑重启ICIs,但对于确诊SJS/TEN等4级皮肤毒性反应(皮肤剥脱>30%体表面积)的患者需永久停药^[23]。本研究中,病例12^[13]和病例15^[16]在发生TEN的前一治疗周期出现轻度斑丘疹,给予口服抗组胺药物或者外用糖皮质激素类药物后症状消失,但在下一周期进展为TEN,表明使用替雷利珠单抗后发生轻度斑丘疹的患者重启ICIs后发生SJS/TEN的风险升高,须警惕二者的潜在关联性。

3.2 联合化疗药物对SJS/TEN发生的影响

董美岑等^[24]回顾性分析了65例接受PD-1单抗治疗的肺部肿瘤患者,发现联合治疗组的免疫相关皮肤毒性发生率显著高于单药组,但未明确说明是否包括SJS/TEN。本研究中,有13例患者联用了化疗药物,这提示替雷利珠单抗联合化疗可能更易诱发SJS/TEN。联合用药可能因药物相互作用或周期特异性作用而影响疗效和毒性。但现有文献证据有限,需更多研究进一步验证。

3.3 治疗与转归

当使用ICIs后出现SJS/TEN时,推荐永久停用ICIs^[23]。早期大剂量糖皮质激素可有效抑制炎性反应,控制病情进展,故可在出现SJS/TEN时使用糖皮质激素和人免疫球蛋白治疗^[2]。本研究中,17例患者在发生SJS/TEN后,均停用替雷利珠单抗;16例患者使用了糖皮质激素,其中12例联用了人免疫球蛋白,两种药物协同治疗可以缩短恢复时间,降低死亡率^[2]。病例5^[1]和病例10^[11]在糖皮质激素减量过程中出现病情恶化和反复,即使联用人免疫球蛋白后病情仍持续加重,分别联用吗

替麦考酚酯和环孢素后好转。这提示糖皮质激素应足量足疗程应用,在基础治疗方案无效的情况下,可考虑使用免疫抑制剂,包括吗替麦考酚酯、他克莫司等。在SJS/TEN治疗中,免疫抑制剂可有效抑制淋巴细胞功能,加快表皮再生速度^[2]。本研究中,有2例TEN患者使用了血浆置换,其中病例14^[15]应用血浆置换后好转,病例17^[18]在糖皮质激素联用人免疫球蛋白基础上加用血浆置换治疗后死亡,考虑死亡原因可能与患者高龄且合并严重感染有关。目前,血浆置换在ICIs相关SJS/TEN治疗中逐渐显现出优势,早期血浆置换可清除致病性抗体、细胞因子、趋化因子及ICIs药物,提高救治成功率^[25]。

此外,辅助支持治疗对稳定病情和改善预后至关重要。规范的皮肤护理如保护真皮层、清创及引流等可有效降低体液丢失和感染风险;黏膜处理可缓解疼痛,有效促进黏膜修复;积极的液体复苏和营养支持可维持患者内环境稳定,预防休克及低蛋白血症;必要的抗感染和器官保护等措施能有效避免脓毒症及多器官衰竭的发生,降低病死率和致残率^[2]。

3.4 替雷利珠单抗的安全用药监护

替雷利珠单抗致SJS/TEN可累及多个部位,其识别和处理需要多学科诊疗协作团队尽早介入并积极应对。临床药师作为协作团队中的重要成员,可从以下3个方面对患者实施全面的安全用药监护——(1)识别高危人群:重点关注易发生SJS/TEN的高危人群,特别是老年患者,须注意联合化疗时SJS/TEN的发生风险。(2)监护时间窗和早期症状监测:SJS/TEN多发生在首次用药至第5周期内,且与药物累积剂量无关。临床药师须精准把握这一关键风险期,提示协作团队注意SJS/TEN发生的可能性,密切观察替雷利珠单抗用药后出现的异常皮疹、黏膜损伤等警示信号。即使一般性皮疹已经痊愈,在后续治疗周期中仍须高度警惕SJS/TEN的发生。(3)患者教育:加强对患者的用药指导,帮助其识别SJS/TEN的早期症状和体征,确保在出现异常时及时就医,避免延误治疗时机。

3.5 本研究局限性

本研究的局限性包括:(1)纳入的个案报道质量参差不齐,部分信息缺失,如患者既往病史、化疗药物之外的其他药物用药史等,这些因素可能是SJS/TEN的诱发或协同因素;(2)纳入患者好转或痊愈的判定主要基于患者临床症状缓解情况,缺乏长期随访数据,如复发率、后遗症或生存质量评估等;(3)纳入患者的样本量较小,可能导致统计效力不足。

4 结语

替雷利珠单抗在我国上市时间短,其致SJS/TEN的不良反应报道较少。SJS/TEN发病机制复杂,病死率高,以高龄、男性、肺癌及联合化疗患者的发生风险较

高,且SJS/TEN的发生与累积剂量无关,易发生在首次用药至第5周期内。临床应注意识别前驱性皮疹及黏膜损伤(口腔/眼/生殖器)等早期症状,此类表现可能是SJS/TEN的早期征兆。临床使用替雷利珠单抗时应加强用药期间的动态监测,尽早发现异常信号;若发生SJS/TEN应立即停药并给予糖皮质激素、人免疫球蛋白等对症治疗,必要时可考虑使用吗替麦考酚酯、他克莫司等免疫抑制剂及血浆置换治疗,确保患者的用药安全。

参考文献

- [1] 崔萌纳,梁瑜,李文静,等.替雷利珠单抗致免疫相关性中毒性表皮坏死松解症1例[J].中国医院药学杂志,2023,43(13):1530-1532.
- [2] 中华医学会皮肤性病学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.
- [3] 汪慧芳,李越然,汪琳.替雷利珠单抗致Stevens-Johnson综合征1例[J].牡丹江医学院学报,2023,44(4):109-111.
- [4] 张曼西.替雷利珠单抗免疫相关性Stevens-Johnson综合征1例[J].临床医学进展,2023,13(7):11633-11637.
- [5] 孙丽丹,嵇书霞,张丹,等.替雷利珠单抗致Stevens-Johnson综合征的病例分析及药学监护[J].解放军药学学报,2022,38(3):252-254.
- [6] 姚雄宇,董秀哲,侯国军,等.替雷利珠单抗免疫相关性Stevens-Johnson综合征1例[J].中国医院药学杂志,2023,43(2):237-238.
- [7] ZHOU Y S, XUE H H, LU C H, et al. Treatment of tislelizumab-induced toxic epidermal necrolysis and agranulocytosis: a case report and literature review[J]. Curr Drug Saf, 2025, 20(3):361-365.
- [8] 丁俊丽,徐乐臻,赵静宇,等.替雷利珠单抗致中毒性表皮坏死松解症1例报告[J].海军军医大学学报,2023,44(12):1498-1500.
- [9] 程明霞,陈叶珊,赵迎超,等.替雷利珠单抗致中毒性表皮坏死松解型药疹1例[J].医药导报,2022,41(4):581-583.
- [10] WU S L, XU C Y, LIU H F. Case report: toxic epidermal necrolysis induced by tislelizumab in a patient with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11:1522525.
- [11] 郭虹霞,常慧玲,冯慧晶.免疫相关中毒性表皮坏死松解症1例及文献复习[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2022,29(11):1006-1009.
- [12] 王玉凤,王妮,白丽敏,等.经免疫检查点抑制剂治疗晚期胆囊癌后致中毒性表皮坏死松解症的病例分析[J].甘肃医药,2021,40(10):947-950.
- [13] 邓爱清,殷晓芹,朱秋燕,等.替雷利珠单抗相关中毒性表皮坏死松解症1例[J].中国医院药学杂志,2021,41(19):2039-2040.
- [14] 李杨,卢少欢,冯紫薇,等.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[J].中国药业,2024,33(6):121-124.
- [15] 丛慧颖,崔宏伟,于天为,等.血浆置换治疗免疫检查点抑制剂相关中毒性表皮坏死松解症2例[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2024,31(2):201-206.
- [16] YANG X Q, XU S M. Tislelizumab-induced toxic epidermal necrolysis-like cutaneous adverse reaction: rare complication of immune checkpoint inhibitor therapy[J]. Am J Ther, 2024, 31(4):e470-e474.
- [17] WU W J, DA M H, CHEN M, et al. Toxic epidermal necrolysis post apalutamide with preceding tislelizumab administration in a patient with two cancers[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2023, 21(10):1221-1223.
- [18] 苏逸,王青青,王萌冉,等.免疫检查点抑制剂相关中毒性表皮坏死松解症1例[J].中国临床实用医学,2022,13(2):77-78.
- [19] CHEN C, WU B, ZHANG C Y, et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: an updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 95:107498.
- [20] SAMANI A, ZHANG S, SPIERS L, et al. Impact of age on the toxicity of immune checkpoint inhibition[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2):e000871.
- [21] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1):38.
- [22] WEBER J S, STEPHEN HODI F, WOLCHOK J D, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(7):785-792.
- [23] 斯晓燕,何春霞,张丽,等.免疫检查点抑制剂相关皮肤不良反应诊治建议[J].中国肺癌杂志,2019,22(10):639-644.
- [24] 董美岑.PD-1单抗治疗肺恶性肿瘤的疗效及安全性分析[D].沈阳:中国医科大学,2020.
- [25] KATSUMOTO T R, WILSON K L, GIRI V K, et al. Plasma exchange for severe immune-related adverse events from checkpoint inhibitors: an early window of opportunity?[J]. Immunother Adv, 2022, 2(1):ltac012.

(收稿日期:2025-03-20 修回日期:2025-07-24)

(编辑:陈 宏)