

# 替雷利珠单抗致银屑病样皮疹1例

李 洁<sup>1</sup>, 汪荣华<sup>1</sup>, 谢晓蕾<sup>2</sup>



1. 湖州市中心医院药学部 (浙江湖州 313000)

2. 湖州市中心医院皮肤科 (浙江湖州 313000)

**【摘要】** 1 例 69 岁男性肝细胞癌患者行经动脉化疗栓塞术后接受替雷利珠单抗 200 mg 免疫治疗, 治疗 20 d 后患者腹部出现红斑、丘疹, 部分皮疹有白色鳞屑, 伴瘙痒, 未进行处理, 皮疹逐渐扩大至躯干及四肢, 瘙痒加重并影响正常生活, 皮肤活检提示表皮角化亢进, 棘层略增厚, 真皮浅层血管周围淋巴细胞浸润。给予甲泼尼龙琥珀酸钠及对症治疗, 15 d 后原皮疹逐渐消退, 无瘙痒, 无新发皮疹。患者在约 4 个月后再次接受替雷利珠单抗 200 mg 免疫治疗, 随访无不适。采用 Naranjo's 评估量表对不良反应与替雷利珠单抗的关联性进行评价, 结果为“很可能有关”。替雷利珠单抗说明书中有相关皮肤不良反应的记载, 临床应用时应予重视, 注意早期鉴别诊断, 避免导致严重后果。

**【关键词】** 替雷利珠单抗; 银屑病样皮疹; 药品不良反应

## A case report of psoriasis-like rash caused by tislelizumab

LI Jie<sup>1</sup>, WANG Ronghua<sup>1</sup>, XIE Xiaolei<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

2. Department of Dermatology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: LI Jie, Email: LJAI0514@163.com

**【Abstract】** A 69-year-old male patient with hepatocellular carcinoma received tislelizumab 200 mg anti-immunotherapy after transcatheter arterial chemoembolization. After 20 days of treatment, the patient began to develop erythema, papules on the abdomen, and white scales on some rashes accompanied by pruritis. Then the rash gradually expanded to the trunk and limbs, and pruritis aggravated and affected normal life. Skin biopsy revealed hyperkeratosis of the epidermis, slight thickening of the spinous layer, and perivascular lymphocyte infiltration in the superficial dermis. Methylprednisolone sodium succinate and symptomatic treatment were given. After 15 days, the original rash subsided without itching or new rash. The patient was retreated with tislelizumab 200 mg immunotherapy approximately 4 months later and was followed up without discomfort. The Naranjo's Assessment Scale was used to evaluate the association between adverse reactions and tislelizumab, and the result was "probably relevant". Tislelizumab's specification contains information on adverse skin reactions, which should be taken into account in clinical practice. An early differential diagnosis should be made to avoid severe consequences.

**【Keywords】** Tislelizumab; Psoriasis-like rash; Adverse drug reaction

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407019

通信作者: 李洁, 主管药师, Email: LJAI0514@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

替雷利珠单抗是我国自主研发的一种新型人源化免疫球蛋白 G4 (immunoglobulin G4, IgG4) 型单克隆抗体, 具有特有结合表位, 同时经过 Fc 段改造, 能有效避免抗体依赖的细胞吞噬作用, 减少 T 细胞损耗, 更好地发挥抗肿瘤活性<sup>[1]</sup>。替雷利珠单抗于 2019 年 12 月 27 日获我国国家药品监督管理局批准上市, 主要用于治疗经典型霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、非小细胞癌、肝细胞癌、鼻咽癌等。替雷利珠单抗为免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs), 随着该药在临床的广泛应用, 其引起的免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs) 也在不断增加。替雷利珠单抗引起的 irAEs 可累及多个器官/系统, 包括泌尿系统、内分泌系统、消化系统、心血管系统、皮肤及其附件等, 其中皮肤及其附件损害最常见<sup>[2-3]</sup>。本文报道 1 例替雷利珠单抗治疗肝细胞癌后出现银屑病样皮疹的病例并进行分析, 旨在为临床安全用药提供参考。本研究已获得患者知情同意。

## 1 病例资料

### 1.1 基本情况

患者, 男, 69 岁, 体重 55 kg, 身高 153 cm, 因“全身皮疹伴瘙痒 20 d, 加重 10 d”于 2022 年 10 月 11 日入住我院。患者于 2022 年 6 月 19 日确诊肝细胞癌, 6 月 24 日接受肝 V-VI 段切除术。8 月 9 日腹部增强磁共振示: 肝右叶术区少量积液渗出, 肝周少许积液, 超敏 C 反应蛋白及血常规无明显异常,  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶  $193.4 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , 其余无殊。排除禁忌后 8 月 22 日在我院接受经动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 术治疗, 使用药物为雷替曲塞和碘油, 经微导管超选择性将药物注入肝动脉。8 月 23 日首次接受免疫治疗, 静脉注射替雷利珠单抗 [百济神州 (上海) 生物科技有限公司, 批号: G202206025]  $200 \text{ mg}$ , 并口服仑伐替尼  $8 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  靶向治疗。9 月 12 日患者腹部出现红斑、丘疹, 约占腹部面积的 30%, 伴瘙痒, 可忍受, 未予特殊处理。9 月 13 日因“近 10 d 腹泻严重”收治入院, 考虑腹泻可能由仑伐替尼引起, 入院后立即停用仑伐替尼, 并予补液、调节肠道菌群等治疗, 治疗后患者胃肠道症状明显好转, 9 月 18 日出院, 此后未再服用仑伐替尼。其后

患者皮疹面积不断扩大, 瘙痒持续加重, 影响正常生活, 遂于 9 月 28 日来我院皮肤科门诊就诊, 诊断为“皮炎”, 予硫代硫酸钠注射液、倍他米松注射液抗过敏, 外用卤米松乳膏、口服西替利嗪片、依巴斯汀片对症处理, 治疗后患者瘙痒明显缓解, 但皮疹未消退并逐渐扩大至躯干及四肢。为求进一步诊治, 10 月 11 日入住我院皮肤科治疗。患者既往有前列腺增生病史, 规律口服非那雄胺片  $5 \text{ mg}$ , qd; 无银屑病病史及家族史, 无糖尿病、高血压病史, 无心脏等重大脏器疾病史, 无食物、药物过敏史。

### 1.2 治疗过程

2022 年 10 月 11 日入院体检: T  $36.5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , P 78 次/分, R 20 次/分, BP 123/83 mmHg, 神志清; 躯干、四肢散发皮疹, 以背部、腰部、双股为著, 为密集红斑、丘疹, 色泽鲜红, 部分融合成斑块, 部分皮疹有白色鳞屑, 鳞屑不易刮除。实验室检查: 总 IgE  $158.00 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ ; 尿蛋白 ++; 红细胞沉降率  $18 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$ ; 丙氨酸转氨酶  $68.8 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , 天冬氨酸转氨酶  $50.5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , 碱性磷酸酶  $152.4 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶  $512.9 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 乳酸脱氢酶  $258.5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 纤维结合蛋白  $301.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 降钙素原、抗 O 类风湿及免疫五项测定无殊。皮损组织病理示: (躯干、下肢皮疹) 送检皮肤组织表皮角化亢进, 棘层略增厚, 真皮浅层血管周围淋巴细胞浸润。结合患者病史、体征、病理组织活检及近期用药情况, 诊断为银屑病样皮疹; 肝细胞癌。

入院后予硫代硫酸钠注射液  $0.64 \text{ g}$ , iv, qd, 复方甘草酸苷注射液  $120 \text{ mg}$ , ivd, qd, 氯化钾缓释片  $1 \text{ g}$ , po, bid, 盐酸西替利嗪片  $10 \text{ mg}$ , po, qd; 卤米松乳膏适量外用, bid。10 月 17 日加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠  $40 \text{ mg}$ , ivd, qd, 维生素 C 注射液  $2 \text{ g}$ , ivd, qd。10 月 19 日加用沙利度胺片  $50 \text{ mg}$ , po, qd。10 月 21 日, 注射用琥珀酸钠剂量调整为  $30 \text{ mg}$ , ivd, qd。10 月 24 日, 患者病情得到控制, 停用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠, 改为醋酸泼尼松片  $20 \text{ mg}$ , po, bid。经过 15 d 的治疗, 患者病情明显好转, 原皮疹消退变暗, 背部、腰部、双股还有少量暗红色丘疹, 无瘙痒、无新发皮疹。10 月 26 日予以出院。出院后继续使用盐酸西替利嗪片  $10 \text{ mg}$ , po, qd, 氯化钾缓释片  $1 \text{ g}$ , po, qd, 沙利度胺片  $50 \text{ mg}$ , po, qd, 醋酸泼尼松

片 15 mg, po, bid (每周减量 5 mg 至停药)。出院后患者无新发皮疹,原皮疹消退变暗,瘙痒逐渐减轻,随访无新发皮疹,无瘙痒。2022 年 12 月 17 日患者入院再次接受 TACE 术治疗和替雷利珠单抗 200 mg 免疫治疗,治疗顺利完成,随访无不适。

## 2 讨论

### 2.1 不良反应关联性评价

本例患者既往无银屑病病史,无食物和药物过敏史。分析患者的治疗药物(表 1),患者长期服用非那雄胺片治疗,出现皮疹及其后住院期间均未停用,分析该药与皮疹不良反应无关。确诊肝细胞癌后首先采用雷替曲塞单药方案,并行 TACE 术,相关文献<sup>[4-6]</sup>报道雷替曲塞在原发性肝癌中疗效较好、安全性较高,不良反应主要为中性粒细胞减少和转氨酶升高,且转氨酶升高为可逆、自限性或一过性,同时有食欲减退、恶心、呕吐等消化道反应。TACE 术的另一个不良反应是碘油栓塞综合征<sup>[7]</sup>,主要表现为转氨酶异常、胆红素升高、腹痛、发热,与患者的不良反应临床表现不符。因此,也可

排除该不良反应由 TACE 术及雷替曲塞引起。患者在使用替雷利珠单抗 20 d 后开始出现皮疹、瘙痒,入院后经糖皮质激素和抗过敏药物治疗后病情缓解,未出现新发皮疹和皮疹加重的症状。不良反应与使用替雷利珠单抗存在合理的时间关系,且与既往研究报道<sup>[8-10]</sup>的程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)抑制剂所致皮肤反应通常在治疗开始后的 2~3 周出现相符。患者接受替雷利珠单抗和仑伐替尼治疗,口服仑伐替尼 10 d 后因腹泻严重而住院治疗,停用仑伐替尼并对症治疗恢复后正常,但皮疹和瘙痒并未消退。仑伐替尼的平均半衰期约为 28 h,而 ICI 的半衰期一般为 20 d,因此仑伐替尼引起的不良反应可在停药后几天内缓解,而 ICI 引起的 irAEs 持续时间较长,停药后不能很快缓解<sup>[7,11]</sup>。本例患者在停用仑伐替尼后仅腹泻好转,皮疹和瘙痒并未缓解,因此可排除不良反应由仑伐替尼引起。采用 Naranjo's 评估量表<sup>[12]</sup>对不良反应与替雷利珠单抗进行关联性评分,结果为 6 分(表 2),提示该患者出现的不良反应与使用替雷利珠单抗“很可能有关”。

表 1 患者主要治疗药物及用药时间

Table 1. The main treatment drugs and medication time of the patient

药物名称	开始时间	停用时间	重新使用时间
非那雄胺片	2018年9月15日	未停用	-
雷替曲塞	2022年8月22日(单次用药)	-	2022年12月16日
替雷利珠单抗	2022年8月23日(单次用药)	-	2022年12月17日
仑伐替尼胶囊	2022年8月23日	2022年9月13日	未再使用

表 2 替雷利珠单抗的 Naranjo's 评估量表评分

Table 2. Naranjo's Assessment Scale for tislelizumab

相关问题	问题分值(分)			得分(分)	评分理由
	是	否	未知		
1. 该不良反应是否已有结论性报告?	+1	0	0	1	有文献报道过类似不良反应,说明书中也有皮疹的记载
2. 该不良反应是否在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0	2	使用替雷利珠单抗后出现该不良反应,具有时间关联性
3. 不良反应是否在停药或应用拮抗剂后有所缓解?	+1	0	0	1	口服抗过敏药物、激素及对症治疗好转
4. 再次使用可疑药物后该不良反应是否重出现?	+2	-1	0	-1	患者间隔约4个月后又重新使用替雷利珠单抗,无不适
5. 是否存在其他因素能单独引起该不良反应?	-1	+2	0	2	不存其他因素能单独引起该不良反应
6. 该不良反应是否在使用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	未应用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	未监测药物浓度
8. 该不良反应是否随可疑药物剂量增加而加重或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0	未改变药物剂量

续表2

相关问题	问题分值 (分)			得分 (分)	评分理由
	是	否	未知		
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0	未曾暴露于同种或同类药物
10. 是否存在任何客观证据证实该不良反应?	+1	0	0	1	用药后出现瘙痒、银屑病皮疹证实该反应
总分				6	

注: 总分值 $\geq 9$ 分, 表明药物与不良反应分关联性为肯定有关, 总分值5-8分为很可能有关, 总分值1-4分为可能有关, 总分值 $\leq 0$ 分为可疑或基本无关。

## 2.2 ICIs相关不良反应

随着替雷利珠单抗在国内外临床的大量使用推广, 更多的 irAEs 被关注。在使用 ICIs 的患者中, 超过 1/3 的患者可能发生 irAEs<sup>[13]</sup>, irAEs 可涉及皮肤、胃肠道、肺部、内分泌系统、血液系统等多个器官/系统<sup>[14]</sup>, 其中皮肤相关的 irAEs 约占 40%, 主要包括黄斑丘疹、银屑病样皮疹、苔藓样皮疹、自身免疫性大疱性疾病、色素紊乱、瘙痒、口腔黏膜病变、头发和指甲变化, 以及一些罕见的、可能危及生命的毒性, 如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、Stevens-Johnson 综合征等<sup>[15]</sup>。Coleman 等<sup>[16]</sup>对 103 例与 ICIs 相关炎性皮疹的回顾性分析显示, 银屑病样皮疹的发生率为 17%, George 等<sup>[17]</sup>报道 1 例患者使用纳武利尤单抗后出现银屑病样皮疹。周潜等<sup>[18]</sup>也报道过患者使用替雷利珠单抗后出现银屑病样皮疹。研究<sup>[19]</sup>显示, 替雷利珠单抗单药导致免疫相关性皮疹的发生率为 10.7%~13.5%, 联合治疗所致的皮疹发生率为 13.3%~22%。大部分皮肤症状较轻, 具有自限性。

## 2.3 不良反应机制及诊断

免疫相关皮肤不良反应多种多样, 目前的机制尚不明确。研究<sup>[20]</sup>认为免疫检查点抑制剂干扰皮肤黏膜免疫耐受的维持, 增加免疫相关不良反应的倾向。Maloney 等<sup>[21]</sup>研究发现 PD-1/程序性死亡受体配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 抑制剂抑制 PD-1/PD-L1 信号参与皮肤完整性的维持, 可能导致皮肤不良反应发生。ICIs 引起的 irAEs 与原发疾病 (如原发性银屑病) 难以直接鉴别, PD-1/PD-L1 抑制剂包括替雷利珠单抗引起银屑病样皮疹可能会发生误诊, 延误病情。陈媚等<sup>[22]</sup>报道 1 例患者使用 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗后出现药疹被误诊为银屑病, 幸好治疗对其有效, 未造成不良后果。但也有文献<sup>[23]</sup>

报道患者使用替雷利珠单抗后出现严重皮肤反应被误诊为银屑病, 造成病情恶化, 后经病理学检查明确诊断, 加用糖皮质激素治疗后病情好转。本例患者在刚出现皮疹和瘙痒时未引起重视, 门诊治疗效果不佳, 住院后结合患者用药史、皮肤活检等明确诊断, 治疗效果显著。因此对 ICIs 引起的 irAEs, 在临床诊断中不能仅凭经验, 需要结合患者病史、用药史及血常规、肝肾功能、自身免疫抗体、皮肤损害活组织病理学检查及直接免疫荧光检查等实验室检查来综合诊断<sup>[7]</sup>。

## 2.4 不良反应治疗与重启 ICIs

总的来说, ICIs 在临床使用中患者的总体耐受性较好。有文献<sup>[24-25]</sup>报道发生轻度的 irAEs 是 ICIs 治疗有效的表现。也有一些研究者发现, 发生轻微的 irAEs 对肿瘤的病情是有价值的, 是肿瘤治疗效果的体现<sup>[26]</sup>。针对替雷利珠等 ICIs 引起的免疫相关皮肤不良反应一般分 4 类处理<sup>[27]</sup>: ① 1 级多数症状轻微, 不停止 ICIs, 对症治疗即可; ② 2 级及以上免疫相关皮肤不良反应, 需考虑暂停或永久停用 ICIs, 并系统使用糖皮质激素、丙种球蛋白、血浆置换术等治疗; ③ 难治性免疫相关皮肤不良反应可考虑相应的靶向药物治疗, 例如难治性的斑丘疹可使用度普利尤单抗、英夫利昔单抗等, 难治性的银屑病样皮疹可考虑使用阿普米司特等; ④ 除外有致死风险的严重皮肤不良反应, 其他免疫相关皮肤不良反应在治疗后降至 1 级时, 综合肿瘤进展情况, 可重新进行 ICIs 治疗。本例患者使用替雷利珠单抗后皮疹面积覆盖四肢和躯干, 皮疹面积超过 30% 体表面积, 同时瘙痒严重, 影响正常生活, 根据常见不良事件评价标准 (CTCEA) 5.0 版评估为 3 级。《肝癌免疫检查点抑制剂相关不良反应管理中国专家共识 (2021 版)》<sup>[7]</sup>指出接受 ICIs 治疗的患者, 待 irAEs 分级降至 $\leq 1$ 级后, 经充分沟通可

恢复 ICI 治疗, 但需密切监测随访, 也有文献<sup>[28]</sup>报道重启 ICI 治疗存在 50% 的可能性会再次发生 irAEs, 需要衡量利弊。本例患者按原计划在 2022 年 9 月 13 日行第 2 次治疗, 但由于出现较为严重的不良反应, 且一直在服用泼尼松片治疗, 考虑糖皮质激素治疗对 ICI 疗效的影响存在争议<sup>[29-30]</sup>, 因此暂停了替雷利珠单抗治疗, 直至 2022 年 12 月 17 日重启。第 2 次治疗后患者未出现任何不良事件, 严密随访也无其他不适, 说明在 irAEs 分级  $\leq 1$  级后不影响后续 ICI 治疗。另外, 对于 irAEs 后 ICI 再挑战治疗, 不推荐常规使用糖皮质激素进行预防 irAEs 复发<sup>[31]</sup>, 本例患者重启替雷利珠单抗治疗时也未给予糖皮质激素预防性治疗, 而是进行了多次随访严密监测。

ICIs 的应用开启了肿瘤治疗的新纪元, 但不可忽略其引起的 irAEs, irAEs 常会累及多个器官和系统, 严重的不良反应会危及生命。本例患者在使用替雷利珠单抗后出现轻微皮肤不良反应时未得到重视提示在临床使用该药时必须加强患者的宣教, 早发现早干预, 同时结合皮肤活检等进行综合诊断。目前 irAEs 的治疗主要依赖糖皮质激素, 本例患者在经过甲泼尼龙和对症治疗后病情好转。对于是否重启 ICI 治疗需要谨慎, 不仅要考虑患者的意愿, 还要考虑再次使用可能加重不良反应的风险及糖皮质激素使用后对其治疗作用的影响。通过与患者的沟通, 本例患者在不良反应降至 1 级, 并在停止服用泼尼松片后才重启替雷利珠单抗治疗, 随后的监测也未发现任何不良反应。在临床工作中, 要加强对此类药物不良反应的认识及监控, 保障用药安全。

## 参考文献

- 1 Zhang T, Song X, Xu L, et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to Fc $\gamma$ R I has a profound impact on its biological functions[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(7): 1079-1090. DOI: [10.1007/s00262-018-2160-x](https://doi.org/10.1007/s00262-018-2160-x).
- 2 刘俊, 刘晓丹, 朱立勤. 替雷利珠单抗致不良反应的文献分析[J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(9): 2122-2127. [Liu J, Liu XD, Zhu LQ. Literature analysis of adverse drug reactions induced by tislelizumab[J]. *Drugs & Clinic*, 2022, 37(9): 2122-2127.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.039](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.039).
- 3 王秀丽, 刘婷, 冯钊慧, 等. 替雷利珠单抗相关药物不良反应文献分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(19): 2064-2068. [Wang XL, Liu T, Feng ZH, et al. Literature analysis of adverse drug reactions induced by tislelizumab[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2022, 42(19): 2064-2068.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2022.19.17](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2022.19.17).
- 4 杨微, 张文周, 林晓贞, 等. 雷替曲塞不良反应特点的分析与评价[J]. *广州医药*, 2017, 48(5): 50-53. [Yang W, Zhang WZ, Lin XZ, et al. Analysis of literature on characteristics of adverse drug reactions of raltitrexed[J]. *Guangzhou Medical Journal*, 2017, 48(5): 50-53.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-8535.2017.05.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-8535.2017.05.013).
- 5 许飞, 李忱瑞, 孙伟, 等. 原发性肝癌 TACE 术中雷替曲塞的临床应用[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26(5): 418-421. [Xu F, Li CR, Sun W, et al. The clinical application of raltitrexed in TACE for primary hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2017, 26(5): 418-421.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-794X.2017.05.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-794X.2017.05.009).
- 6 冯艳, 朱光宇, 宋忠进. 雷替曲塞在 TACE 治疗肝脏恶性肿瘤中的疗效及安全性分析[J]. *中国处方药*, 2018, 16(12): 75-76. [Feng Y, Zhu GY, Song ZJ. Efficacy and safety analysis of raltitrexed in TACE treatment of liver malignant tumors[J]. *Journal of China Prescription Drug*, 2018, 16(12): 75-76.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-945X.2018.12.046](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-945X.2018.12.046).
- 7 施国明, 黄晓勇, 任正刚, 等. 肝癌免疫检查点抑制剂相关不良反应管理中国专家共识(2021 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(12): 1241-1258. [Shi GM, Huang XY, Ren ZG, et al. Chinese expert consensus on the management of immune-related adverse events of hepatocellular carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors (2021 edition)[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2021, 20(12): 1241-1258.] DOI: [10.3760/cma.j.cn115610-20211125-00594](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115610-20211125-00594).
- 8 Wang LL, Patel G, Chiesa-Fuxench ZC, et al. Timing of onset of adverse cutaneous reactions associated with programmed cell death protein 1 inhibitor therapy[J]. *JAMA Dermatol*, 2018, 154(9): 1057-1061. DOI: [10.1001/jamadermatol.2018.1912](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.1912).
- 9 Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9): 563-

580. DOI: [10.1038/s41571-019-0218-0](https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0).
- 10 Coleman EL, Olamiju B, Leventhal JS. The life-threatening eruptions of immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Clin Dermatol*, 2020, 38(1): 94–104. DOI: [10.1016/j.clindermatol.2019.10.015](https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.10.015).
- 11 杨欣荣, 孙惠川, 谢青, 等. 仑伐替尼肝癌全病程应用中国专家指导意见[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(2): 167–180. [Yang XR, Sun HC, Xie Q, et al. Chinese expert guidance on overall application of lenvatinib in hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Dig Surg*, 2023, 22(2): 167–180.] DOI: [10.3760/cma.j.cn115610-20230201-00035](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115610-20230201-00035).
- 12 Seger D, Barker K, McNaughton C. Misuse of the Naranjo adverse drug reaction probability scale in toxicology[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2013, 51(6): 461–466. DOI: [10.3109/15563650.2013.811588](https://doi.org/10.3109/15563650.2013.811588).
- 13 乔瑞, 姜祎群. 常见分子靶向抗肿瘤药物皮肤不良反应及诊治的研究进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2021, 35(9): 1054–1058. [Qiao R, Jiang YQ. Progress on cutaneous adverse events and management of common molecular targeted anti-tumor drugs[J]. *The Chinese Journal of Dermatovenereology*, 2021, 35(9): 1054–1058.] DOI: [10.13735/j.cjdv.1001-7089.202006008](https://doi.org/10.13735/j.cjdv.1001-7089.202006008).
- 14 Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714–1768. DOI: [10.1200/JCO.2017.77.6385](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385).
- 15 Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D, et al. European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'dermatology for cancer patients' position statement[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36(3): 332–350. DOI: [10.1111/jdv.17855](https://doi.org/10.1111/jdv.17855).
- 16 Coleman E, Ko C, Dai F, et al. Inflammatory eruptions associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a single-institution retrospective analysis with stratification of reactions by toxicity and implications for management[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(4): 990–997. DOI: [10.1016/j.jaad.2018.10.062](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.10.062).
- 17 George A, George R. Nivolumab (PD-1 inhibitor) induced exacerbation of psoriasis[J]. *Indian Dermatol Online J*, 2020, 11(2): 261–262. DOI: [10.4103/idoj.IDOJ\\_47\\_19](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_47_19).
- 18 周潜, 尹跃平, 张国毅. 替雷利珠单抗引起银屑病样及苔藓样皮炎药疹 1 例[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2023, 37(12): 1416–1419. [Zhou Q, Yin YP, Zhang GY. Psoriasis-like and lichen planus-like eruptions related to tirelizumab: a case report[J]. *The Chinese Journal of Dermatovenereology*, 2023, 37(12): 1416–1419.] DOI: [10.13735/j.cjdv.1001-7089.202302141](https://doi.org/10.13735/j.cjdv.1001-7089.202302141).
- 19 Zhang L, Geng Z, Hao B, et al. Tislelizumab: a modified anti-tumor programmed death receptor 1 antibody[J]. *Cancer Control*, 2022, 29: 10732748221111296. DOI: [10.1177/10732748221111296](https://doi.org/10.1177/10732748221111296).
- 20 孙靓, 韩丹, 胡菊丽, 等. PD-1 阻断剂所致皮肤不良反应分析及文献回顾[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2022, 38(3): 153–157. [Sun L, Han D, Hu JL, et al. PD-1 blockade therapy induced skin irAEs: cases report and literature review[J]. *China Journal of Leprosy and Skin Diseases*, 2022, 38(3): 153–157.] DOI: [10.12144/zgmfskin202203153](https://doi.org/10.12144/zgmfskin202203153).
- 21 Maloney NJ, Ravi V, Cheng K, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like reactions to checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *Int J Dermatol*, 2020, 59(6): e183–e188. DOI: [10.1111/ijd.14811](https://doi.org/10.1111/ijd.14811).
- 22 陈媚, 马慧森, 赵锐恒, 等. PD-1 抑制剂致银屑病样药疹一例[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2019, 35(8): 494–495. [Chen M, Ma HM, Zhao RH, et al. Drug eruption induced by PD-1 inhibitors misdiagnosed as psoriasis: a case report[J]. *China Journal of Leprosy and Skin Diseases*, 2019, 35(8): 494–495.] DOI: [10.12144/zgmfskin201908494](https://doi.org/10.12144/zgmfskin201908494).
- 23 方兆珺, 王鲁梅, 李俊杰. 晚期肺癌患者应用 PD-1 抑制剂致银屑病样药疹一例并文献复习[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2022, 38(3): 161–163. [Fang ZJ, Wang LM, Li JJ. Psoriasiform eruption in patients with advanced lung cancer treated with a PD-1 inhibitor (tirelizumab): a case report and literature review[J]. *China Journal of Leprosy and Skin Diseases*, 2022, 38(3): 161–163.] DOI: [10.12144/zgmfskin202203161](https://doi.org/10.12144/zgmfskin202203161).
- 24 郑君, 曾涌, 罗芝英, 等. 1 例肺癌患者使用替雷利珠单抗致免疫相关性肠炎的病例分析[J]. *中南药学*, 2022, 20(3): 717–718. [Zheng J, Zeng Y, Luo ZY, et al. Immune-related enteritis caused by tislelizumab in a

- patient with lung cancer: a case analysis[J]. *Central South Pharmacy*, 2022, 20(3): 717–718.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2022.03.045](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2022.03.045).
- 25 Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 95. DOI: [10.1186/s40425-017-0300-z](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z).
- 26 Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW, et al. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: a review of histopathologic features[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(4): 1130–1143. DOI: [10.1016/j.jaad.2020.04.105](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.105).
- 27 中华医学会皮肤性病学会, 中国医师协会皮肤科医师分会, 中国老年医学学会皮肤医学分会. 免疫检查点抑制剂相关皮肤不良反应诊治中国专家共识 (2024 版)[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(20): 1790–1803. DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20240112-00091](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20240112-00091).
- 28 Pollack MH, Betof A, Dearden H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1): 250–255. DOI: [10.1093/annonc/mdx642](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx642).
- 29 潘国强, 范云. 糖皮质激素对免疫检查点抑制剂疗效影响的研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(12): 786–793. [Pan GQ, Fan Y. Progress of steroids effect on efficacy of immune checkpoint inhibitors[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2019, 22(12): 786–793.] DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2019.12.09](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2019.12.09).
- 30 王汉萍, 周佳鑫, 郭潇潇, 等. 免疫检查点抑制剂相关毒副作用管理之激素的使用 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(10): 615–620. [Wang HP, Zhou JX, Guo XX, et al. The use of glucocorticoid in the management of adverse effects related to immunocheckpoint inhibitors[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2019, 22(10): 615–620.] DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2019.10.02](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2019.10.02).
- 31 Poto R, Troiani T, Criscuolo G, et al. Holistic approach to immune checkpoint inhibitor-related adverse events[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 804597. DOI: [10.3389/fimmu.2022.804597](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.804597).

收稿日期: 2024 年 07 月 09 日 修回日期: 2024 年 09 月 25 日  
本文编辑: 周璐敏 洗静怡