

病例报告

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.08.021

止痒平肤液外用治疗免疫相关性皮肤不良反应 2 例及文献回顾

申文¹, 彭艳梅², 郑舒月¹, 张静怡¹, 张旭¹, 孙晨耀¹, 姜雪娇¹, 谭可欣¹, 崔慧娟^{3*}

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 北京中医药大学房山医院; 3. 中日友好医院

摘要 免疫相关性皮肤不良反应属于中医学“药毒疹”范畴, 治疗以清热、燥湿、止痒为主。介绍外用中药复方止痒平肤液治疗免疫相关性皮肤不良反应的肿瘤患者 2 例, 治疗后瘙痒快速缓解, 皮疹较前减轻, 生活质量得到改善, 为治疗免疫相关性皮肤不良反应提供新的思路。

关键词 免疫相关性皮肤不良反应; 止痒平肤液; 肿瘤; 免疫治疗; 药毒疹

近年来, 肿瘤治疗发展迅速, 免疫治疗成为继手术、放疗、化疗、靶向治疗之后的一项重要抗肿瘤手段。免疫检查点抑制剂是肿瘤免疫治疗的一种, 包括细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 抑制剂和程序性死亡受体 1 (programmed death-1 receptor, PD-1) 及其配体 PD-L1 抑制剂^[1]。目前国内批准上市的免疫检查点抑制剂包括帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗和卡瑞利珠单抗。而皮肤不良反应为免疫检查点抑制剂的常见不良反应之一, 使用 PD-1/PD-L1 抑制剂患者中皮肤不良反应的发病率为 30%~40%, 在 CTLA-4 抑制剂伊匹单抗中为 47%~68%^[2]。有研究^[3]显示, CTLA-4 抑制剂与 PD-1/PD-L1 抑制剂两者联用比单独应用一种时发病率更高。目前西医治疗免疫相关性皮肤不良反应以润肤剂、抗组胺药及激素为主^[4]。尽管大多数免疫相关性皮肤不良反应治疗有效, 但其治疗时间较长且瘙痒严重影响患者生活质量, 有时可导致患者中断免疫治疗^[5]。

我们单独应用中药复方止痒平肤液或联合西药共同治疗可有效改善免疫相关性皮肤不良反应患者皮疹并快速缓解瘙痒, 现报告如下。

1 病例 1

患者, 女, 36 岁, 2017 年 6 月 14 日初诊。主

诉: 面部皮疹 1 周。患者 2017 年 6 月 8 日开始出现面部皮疹, 伴轻度瘙痒, 此后皮疹逐渐加重, 散在分布于面部、双手及双下肢, 伴严重瘙痒。刻下症见: 面部、双手及双足散在皮疹, 伴瘙痒, 瘙痒视觉模拟评分^[6] 7 分, 咽痒, 纳眠可, 二便调。舌红、苔薄微黄, 脉细。查体示: 面部、双手掌侧及背侧、双足足底散在鲜红色斑丘疹, 高出皮肤表面, 压之不褪色, 约占全身面积的 20%。咽部黏膜红肿, 扁桃体 I 度肿大。实验室检查: 血常规、血生化、凝血六项均未见明显异常, EB 病毒检测阴性, 人巨细胞病毒检测阴性, 柯萨奇病毒检测阴性, 单纯疱疹病毒 IgM 阴性。既往史: 患者 2016 年 5 月于北京协和医院诊断为右肺鳞癌 IV 期, 并行 6 周期 GP 方案 (吉西他滨 + 顺铂) 化疗, 因病情进展, 2017 年 4 月 15 日开始于中日友好医院行免疫治疗联合化疗 (纳武利尤单抗 140 mg + 卡铂 200 mg + 多西他赛 70 mg, 每 14 天 1 次), 末次免疫治疗时间为 2017 年 6 月 8 日。西医诊断: 多型红斑性药疹 (免疫相关性皮肤反应); 中医诊断: 药毒疹, 辨证属风热证。治以疏风清热止痒, 予中药复方止痒平肤液外敷局部皮疹处, 每日使用 2 次, 每次 20 min, 使用后用清水清洗。止痒平肤液由中日友好医院药剂室制备 (批号: 201609), 药物组成: 黄芩 20 g, 马齿苋 30 g, 白鲜皮 30 g, 苦参 20 g, 蒲公英 20 g。以上处方量, 水提取 2 次, 减压浓缩至密度为 1.08 g/ml (60℃测得), 高速离心 (16000 r/min, 离心半径 20 cm), 得药液。按

基金项目: 国家自然科学基金 (81873396)

* 通讯作者: cuihj1963@sina.com

照药液: 甘油: 蜜 = 2.2 : 1 : 2 比例配置后灌装, 常温保存。同时, 配合西药氯雷他定 10 mg, 每晚 1 次 (北京双鹭药业股份有限公司, 国药准字 H200302082) 及米诺环素 100 mg, 每日 2 次 (惠氏制药有限公司, 国药准字 H10960011) 口服。治疗 8 天后, 患者瘙痒及皮疹较前减轻, 瘙痒视觉模拟评分 2~3 分, 于 2017 年 6 月 20 日出院。

2017 年 6 月 27 日二诊: 患者皮疹加重, 伴瘙痒, 瘙痒视觉模拟评分 8~9 分。患者自诉乏力, 呼吸困难, 纳眠欠佳, 进食后反酸, 二便可。舌质红、苔白微厚腻, 脉细。查体示: 颜面部潮红, 颈部、双手及胸背部红色斑疹融合成片, 双腿及足部散在红斑 (皮疹 > 30% 体表面积), 高出皮肤表面, 压之不褪色, 咽部黏膜充血, 扁桃体无肿大。由于患者出现 3 级皮疹, 停用免疫治疗, 2017 年 6 月 28 日开始予甲强龙 (Pfizer Manufacturing Beigium NV 公司, 进口药品注册证号 H20170197) 80 mg/d 静脉滴注, 此后每 5 天减量 20 mg/d, 至 2017 年 7 月 10 日减量至 20 mg/d。于 2017 年 6 月 28 日开始予止痒平肤液加减外用泡澡, 药物组成: 黄芩 30 g, 马齿苋 30 g, 白鲜皮 30 g, 苦参 30 g, 秦艽 30 g, 凌霄花 30 g, 黄柏 30 g。使用时将中药煎取液 2000 ml 加入洗澡水中, 泡洗 20 min; 并将空白面膜清水沾湿后拧干水分, 蘸取止痒平肤液, 使药物均匀分布于面膜上, 外敷于面部 20 min。第二天患者瘙痒缓解, 瘙痒视觉模拟评分 2~3 分。此后每日坚持于皮疹处外用止痒平肤液, 每日 2 次, 每次 20 min。治疗 2 周后 (2017 年 7 月 10 日) 患者皮疹颜色变淡, 充血减轻, 瘙痒明显缓解。2017 年 7 月 31 日患者因免疫相关性肺炎去世。

2 病例 2

患者, 男, 60 岁。2018 年 8 月 9 日以面部皮疹 3 个月, 加重 1 周就诊。患者 2018 年 5 月 9 日接受免疫治疗 (IBI 308 200 mg, 每 21 天 1 次) 后开始出现面部皮疹, 未予重视。2018 年 8 月 2 日行第 4 周期免疫治疗后面部皮疹加重, 伴瘙痒、乏力, 遂于门诊就诊。刻下症见: 面部、双手及躯干部散在皮疹, 伴瘙痒, 瘙痒视觉模拟评分 6~7 分, 影响睡眠, 乏力, 食欲一般, 二便调, 舌红、苔白腻, 脉弦。查体: 面部、双手及躯干部散在红色斑丘疹, 部分融合成片, 高出皮肤, 压之不褪色, 无扁桃体肿大, 无口腔溃疡, 双下肢无水肿。2018 年 2 月于北京胸科医院诊断为右肺鳞癌 IV 期,

2018 年 2 月 24 日行 GN 方案 (吉西他滨 + 奈达铂) 化疗 1 个周期后病情进展, 2018 年 4 月 28 日参加国产 PD-1 (IBI 308) III 期临床试验——在一线含铂化疗失败的晚期或转移性鳞状非小细胞癌受试者中比较 IBI 308 与多西他赛治疗有效性和安全性的随机、开放、多中心、平行 III 期临床研究试验 (临床试验注册号: CTR20170380)。2018 年 5 月 9 日开始接受免疫治疗 (IBI 308 200 mg, 每 21 天 1 次)。西医诊断: 免疫相关性皮肤反应; 中医诊断: 药毒疹, 辨证属湿热证。治以清热利湿止痒。由于患者参加临床试验中, 因此仅予中药止痒平肤液 (批号: 201709) 外抹于手部及躯干部皮疹处, 每日 2 次; 并将空白面膜清水沾湿后拧干水分, 蘸取止痒平肤液, 使药物均匀分布于面膜上, 外敷于面部, 每日 2 次, 每次 20~30 min。治疗 2 天后患者瘙痒明显缓解, 瘙痒视觉模拟评分 1~2 分, 自觉睡眠情况好转, 5 天后患者皮疹充血减轻, 颜色变淡。后患者病情稳定, 按时行下一周期免疫治疗, 随访至 2018 年 11 月未见皮疹加重。

3 讨论

免疫相关性皮肤不良反应与应用免疫检查点抑制剂药物相关, 其发病机制目前尚未明确, 可能与药物阻滞 PD-1 (或 PD-L1) 受体或 CTLA-4 受体引起的 T 细胞激活相关^[1]。Phillips 等^[2]发现, 免疫相关性皮肤不良反应与嗜酸性粒细胞、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 10 (IL-10)、IgE 升高相关, 可能是免疫相关性皮肤不良反应的治疗靶点。依据中医理论, 免疫相关性皮肤不良反应属于“药毒疹”范畴, 皮疹表现形式多样, 常见表现为麻疹样、斑丘疹样的红斑、丘疹。中医学认为, 药毒疹的发生主要由于患者禀赋不足, 毒邪内侵, 复因感受药物特殊之毒, 使风、湿、热毒等邪气外达腠理所致, 故中医治疗以清热、燥湿、止痒为主。

止痒平肤液为中药外用制剂, 组成中苦参性寒, 有清热燥湿、杀虫止痒作用, 为君药。黄芩味苦性寒, 清热燥湿、解毒止痒; 马齿苋味酸性寒, 清热解毒、凉血止血, 二者为臣药。白鲜皮性寒, 有清热燥湿、祛风止痒的功效; 蒲公英味苦性寒, 有清热解毒、消肿散结、利湿通淋之效, 两者为佐使之品。全方共奏清热解毒、燥湿消肿、祛风止痒之功。止痒平肤液已临床应用多年, 前期多项研究^[7-10]表明, 止痒平肤液对靶向药相关性皮肤不良反应 (包括皮疹和瘙痒) 的患者疗效显著, 安

全性好且有助于提高患者生活质量。虽然靶向药的皮疹与免疫性皮炎发生机理不同,但临床表现相似,前期表现多属风热证(以淡红色斑丘疹为主,伴瘙痒、微触痛,舌红或淡红、苔白或薄黄,脉浮数)或湿热证(以痤疮样或脓疱样皮疹为主,皮疹色红,触痛瘙痒明显,搔抓后易破糜烂渗液,皮红,洩黄,舌红、苔黄腻,脉洪数或滑数),中医治则均以清热燥湿止痒为主,充分体现了中医的异病同治特色。

本文介绍的病例 1 中患者初诊时皮疹约占 20% 体表面积,属 2 级皮疹,表现为面部、双手及双足部散在的鲜红色斑丘疹,伴瘙痒、咽痒,舌红、苔薄微黄,脉细,属风热证,治以疏风清热止痒为主,予止痒平肤液外用后症状缓解。二诊时皮疹较前明显加重,皮疹 > 30% 体表面积,属 3 级皮疹,因此停用了免疫治疗,并予激素结合中药外用治疗。患者表现为颜面部潮红,颈部、双手及胸背部红色斑疹融合成片,双腿及足部散在红斑,乏力,严重瘙痒,舌质红、苔白微厚腻,脉细,属湿热证,治以清热利湿止痒,因皮疹面积过大,故予中药泡洗全身,在止痒平肤液原方基础上去蒲公英加用秦艽、黄柏、凌霄花。秦艽性味辛、苦、寒,有祛风湿、清湿热之效;黄柏性味苦平,有清热燥湿、泻火解毒之效;凌霄花性味寒、甘、酸,有活血通经、凉血祛风之效,既能泻热凉血,又能祛风止痒。泡洗 1 次后患者瘙痒明显减轻,继续外用止痒平肤液治疗 2 周后皮疹缓解。

病例 2 中患者因自觉皮疹及瘙痒严重影响睡眠及生活质量就诊。主要表现为面部、双手及躯干部散在红色斑丘疹,部分融合成片,伴瘙痒、乏力,舌红、苔白腻,脉弦,属湿热证,治则以清热利湿止痒为主,考虑患者入组临床试验,不宜口服其他药物,因此仅予止痒平肤液外用治疗。治疗 2 天后患者瘙痒减轻,治疗 5 天后皮疹缓解,生活质量明显提高。

免疫相关性皮肤不良反应的严重程度主要依据不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 4.0 进行分级^[1]。西医治疗方面,轻度(1 级)患者可继续免疫治疗,使用润肤剂,口服抗组胺药或使用中等强度的类固醇激素缓解局部症状;中度(2 级)考虑暂停免疫治疗,使用润肤剂,口服抗组胺药,使用中强度的类固醇激素;重度(3 或 4 级)停用免疫抑制剂,使用强效的类固醇激素缓解局部症状,甲强龙 0.5 ~

1 mg/(kg · d),若无改善可增加至 2 mg/(kg · d)。对于更严重的皮肤药物反应,如 Stevens-Johnson 综合征、中毒型表皮坏死松解症及大疱性皮炎,应立即停用免疫制剂并于皮肤科进一步治疗。此外,对于重度瘙痒可考虑应用 G γ -氨基丁酸激动剂(加巴喷丁、普瑞巴林),难治性瘙痒可考虑阿瑞匹坦或奥马珠单抗,纳洛酮对难治性瘙痒亦有一定疗效^[1,4,11-12]。有研究^[13-15]报道,在开始使用免疫检查点抑制剂(如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、特瑞普利单抗)治疗肺癌时若同时使用糖皮质激素,可极大降低免疫检查点抑制剂对肺癌的疗效,激素治疗可能会减弱免疫检查点抑制剂诱发 CD8⁺ T 细胞“增值性爆发”的治疗作用,因此在使用免疫治疗时需权衡利弊,慎重使用激素。

彭艳梅等^[16]基于网络药理学分析止痒平肤液治疗靶向药相关皮疹和皮肤瘙痒的分子机制,发现止痒平肤液主要通过调节 IL-6 相关的炎症信号通路起到治疗靶向药相关皮疹和皮肤瘙痒的作用。现代药理学研究^[17-18]表明,苦参的主要成分可以抑制炎症因子的表达,有明显抗炎作用。同时,苦参提取物治疗雄激素源性脱发的体内外试/实验表明,它有刺激人毛发角质细胞分化的作用^[19]。黄芩的主要成分黄芩素可以破坏金黄色葡萄球菌的细胞膜的通透性,抑制白细胞介素 1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 表达^[20-21]。白鲜皮有抗炎、提高致痒阈值的作用^[22]。

综上,本文 2 例患者应用止痒平肤液治疗后瘙痒快速缓解,皮疹较前减轻,生活质量得到改善,提示中医药有助于治疗免疫相关性皮肤不良反应,防止患者因严重皮肤不良反应而停用免疫治疗。止痒平肤液可能主要通过调节 IL-6 相关的炎症信号通路治疗免疫相关性皮肤不良反应,其机制有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] SIBAUD V. Dermatologic reactions to immune checkpoint Inhibitors [J]. Am J Clin Dermatol, 2018, 19(3): 345 - 361.
- [2] KUMAR V, CHAUDHARY N, GARG M, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 49. doi: 10.3389/fphar.2017.00049.
- [3] HASSEL JC, HEINZERLING L, ABERLE J, et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions

- [] . Cancer Treat Rev, 2017, 57: 36 – 49. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.05.003.
- [4] THOMPSON JA, SCHNEIDER BJ, BRAHMER J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1. 2019 []. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(3): 255 – 289.
- [5] PHILLIPS GS, WU J, HELLMANN MD, et al. Treatment outcomes of immune-related cutaneous adverse events []. J Clin Oncol, 2019, 37(30): 2746 – 2758.
- [6] REICH A, HEISIG M, PHAN N, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus []. Acta Dermato Venereologica, 2012, 92(5): 497 – 501.
- [7] 崔慧娟, 王红岩, 白彦萍, 等. 中药方剂“止痒平肤液”治疗表皮生长因子受体拮抗剂相关皮疹 20 例疗效观察 []. 中日友好医院学报, 2012, 26(2): 97 – 98.
- [8] 王红岩, 邹超, 崔慧娟, 等. 外用清热利湿中药治疗表皮生长因子受体拮抗剂相关皮疹 120 例临床研究 []. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2013, 20(4): 14 – 17.
- [9] 彭艳梅, 崔慧娟, 刘喆, 等. 止痒平肤液治疗表皮生长因子受体抑制剂相关皮肤不良反应的临床观察 []. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(2): 149 – 154.
- [10] ZHENG S, SHEN W, PENG Y, et al. Treatment of severe rash caused by crizotinib with both traditional Chinese medicine and Western medicine []. Medicine, 2018, 97 (48): e13088. doi: 10.1097/MD.00000000000013088.
- [11] HAANEN JBAG, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up []. Ann Oncol, 2017, 28(suppl_4): v119 – v142.
- [12] KWATRA SG, STANDER S, KANG H. PD-1 blockade-induced pruritus treated with a Mu-Opioid receptor antagonist []. N Engl J Med, 2018, 379(16): 1578 – 1579.
- [13] ARBOUR KC, MEZQUITA L, LONG N, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer []. J Clin Oncol, 2018, 36: 2872 – 2878. doi: 10.1200/JCO.2018.79.0006.
- [14] IM SJ, HASHIMOTO M, GERNER MY, et al. Defining CD8⁺ T cells that provide the proliferative burst after PD-1 therapy []. Nature, 2016, 537(7620): 417 – 421.
- [15] 朱悦, 孙耕耘. 特殊人群免疫检查点抑制剂疗效不佳的常见原因 []. 中国全科医学, 2019, 22(17): 2099 – 2105.
- [16] 彭艳梅, 张静怡, 崔慧娟, 等. 基于网络药理学分析止痒平肤液治疗靶向药相关皮疹和皮肤瘙痒的分子机制 []. 中医杂志, 2018, 59(19): 1674 – 1678.
- [17] 孙创斌, 胡晋红, 朱全刚, 等. 苦参碱对皮肤角质形成细胞 IL-17R、p38 MAPK 和炎症因子的影响 []. 中国药理学杂志, 2010, 45(7): 506 – 509.
- [18] CHEN SF, ZHANG ZY, ZHANG JL. Matrine increases the inhibitory effects of afatinib on H1975 cells via the IL-6/JAK1/STAT3 signaling pathway []. Mol Med Rep, 2017, 16(3): 2733 – 2739.
- [19] TAKAHASHI T, ISHINO A, ARAI T, et al. Improvement of androgenetic alopecia with topical Sophora flavescens Aiton extract, and identification of the two active compounds in the extract that stimulate proliferation of human hair keratinocytes []. Clin Exp Dermatol, 2016, 41(3): 302 – 307.
- [20] 云宝仪, 周磊, 谢鲲鹏, 等. 黄芩素抑菌活性及其机制的初步研究 []. 药学报, 2012, 47(12): 1587 – 1592.
- [21] 祝双来, 黄洪林. 黄芩黄酮类化合物抗炎作用机制研究进展 []. 江西中医学院学报, 2010, 22(3): 97 – 100.
- [22] 丛欢, 李磊. 白鲜皮提取物抗湿疹实验研究 []. 中国医学创新, 2012, 9(12): 18 – 19.

(收稿日期: 2019 – 08 – 30; 修回日期: 2020 – 01 – 13)

编辑: 焦 爽

(上接第 732 页)

- [] 张淑珍. 甘温除热法“热”之探讨 []. 陕西中医函授, 2000 (5): 14 – 16.
- [] 南京中医学院. 诸病源候论校注 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [] 狄舒男, 于森, 周妍妍, 等. 伏邪概念实质探析 []. 中医药学报, 2017, 45(1): 1 – 3.
- [] 郜鹏举. 基于古籍文献梳理中医化学气基础理论的研究: 内生“五邪”理论的重构 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2016.
- [] 黄帝内经素问 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [] 朱式夷. 论甘温除热及李氏学说 []. 中医杂志, 1962 (11): 33 – 38.
- [1] 周全黄. 中药免疫药理学 [M]. 北京: 人民医学出版社, 1994: 275.
- [2] 陈小野. 实用中医证候动物模型学 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993: 125.
- [3] 王乐陶. 续医述 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1993: 190.
- [4] 崔文成. 甘温除热法管见 []. 中医杂志, 1994(8): 460 – 462.
- [5] 张元素. 医学启源 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 87.

(收稿日期: 2019 – 11 – 20; 修回日期: 2019 – 12 – 31)

编辑: 崔京艳