

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.18.018

病例报告

基于卫气营血理论辨治卡瑞利珠单抗致非典型反应性皮肤毛细血管增生症 1 例

魏文培, 安佰平, 由凤鸣, 祝捷✉



成都中医药大学附属医院代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 四川省成都市金牛区十二桥路 37 号, 610075

[摘要] 反应性皮肤毛细血管增生症是卡瑞利珠单抗最常见的不良反应, 多见点状皮疹、带鳞屑的丘疹、结节状疹、出血等症状, 其发病机制不明, 现有诊疗策略尚无针对性防治措施。报告 1 例非典型反应性皮肤毛细血管增生症病例, 中医辨证属药毒不化、内燔营血、外迫肌表, 以中医卫气营血理论为指导, 先后以清热解毒、凉血散瘀、疏风止痒为主要治则, 予口服犀角地黄汤、消风散合玄麦甘桔汤加减, 外用复方紫草油、康复新液等, 经治疗后患者皮损等不适症状显著改善。

[关键词] 反应性皮肤毛细血管增生症; 卡瑞利珠单抗; 卫气营血理论

随着多病种及多周期卡瑞利珠单抗临床试验的相继开展, 以及国家医疗保险药物目录的更新, 卡瑞利珠单抗的临床使用范围增加、应用率提高, 随之发生的免疫相关不良反应——反应性皮肤毛细血管增生症 (reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP) 的临床报道也明显增多。RCCEP 是典型的由程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 抑制剂导致的皮肤免疫相关不良反应, 患者有明确的卡瑞利珠单抗用药史, 男性多见, 其形态学表现多样且复杂, 并在发展过程中动态变化, 具有一定的临床自限性^[1]。在不同用药方案中 RCCEP 发生率存在一定差异, 尤其是与抗血管生成药物联用会显著降低其发生率^[1]。卡瑞利珠单抗单药应用时, RCCEP 发生率为 66%~97%^[2-3], 联合常规化疗用药时发生率为 61%~79%^[4-5], 而联合抗血管生成药物如阿帕替尼^[6]、瑞戈非尼^[7]等时, RCCEP 发生率降低至 9%~33%。但现有的报道中, 除占据较大比例的典型病例, 对于少数非典型病例尚缺乏报道^[8]。

2021 年 3 月成都中医药大学附属医院肿瘤科以卡瑞利珠单抗联合化疗治疗 1 例右肺下叶腺癌患者时, 该患者出现了卡瑞利珠单抗致 RCCEP 的非典

型症状。我们基于中医卫气营血辨证理论, 使用清热凉血、疏风解毒治法干预本例 RCCEP 患者后, 患者临床症状显著缓解。现报告如下。

1 临床资料及诊治过程

患者, 男, 41 岁, 因“右肺腺癌术后 1 年余, 复发第二周期化疗后 32 天”于 2021 年 3 月 9 日入院。患者 2019 年 7 月 1 日行“右肺下叶肺癌根治术”, 诊断为右肺下叶非小细胞肺癌伴胸膜转移术后 (pT2bN2M1a IVa 期)。术后自 2019 年 8~12 月于成都中医药大学附属医院行 6 个周期培美曲塞联合顺铂/卡铂方案辅助化疗。2020 年 11 月 27 日患者复查胸部 CT 发现肿瘤复发, 2021 年 1 月 14 日至 2021 年 2 月 5 日再次行 2 个周期培美曲塞+顺铂方案化疗, 此期间未出现化疗相关皮肤不良反应。拟于 2021 年 3 月 11 日行复发后第 3 周期化疗。患者免疫组化结果提示: 右肺下叶非小细胞肺癌, 肿瘤细胞免疫表型: 间变性淋巴瘤激酶 V (ALK-V) (-), c-ros 原癌基因 1 酪氨酸激酶 (ROS1) (-), 甲状腺转录因子 1 (TTF-1) (+), 新天冬氨酸蛋白酶 A (Naspin-A) (+), 细胞角蛋白 (CK7) (+), P40 蛋白 (-), Ki 抗原 (+, 热点区 30%), 符合腺癌 (实体型 50%+腺泡型 50%)。根据《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南》^[9], 卡瑞利

基金项目: 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目 (2019XZZX-ZL006); 四川省中医药重点学科建设项目 (2100601)

✉ 通讯作者: cdzj001@sina.com

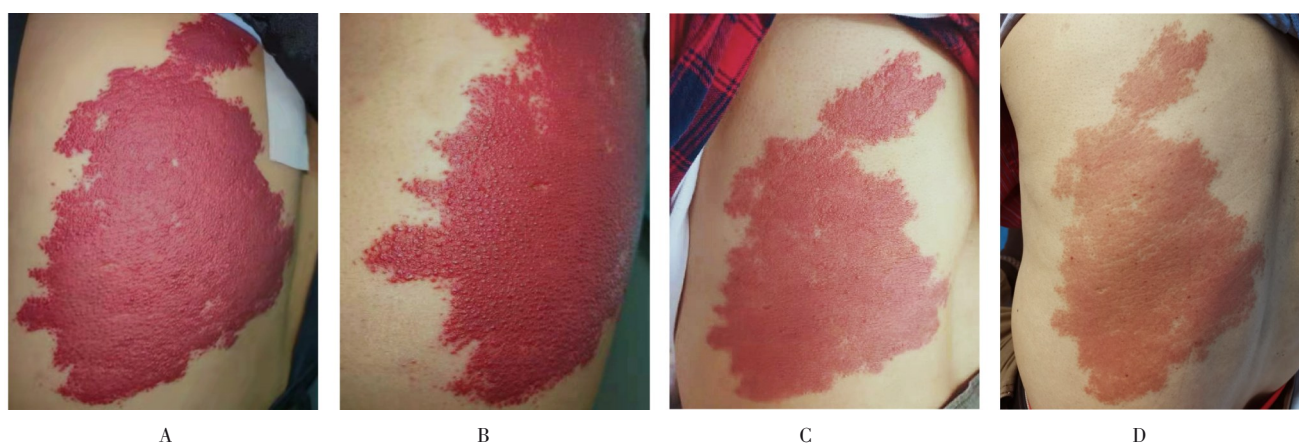
珠单抗联合培美曲塞和卡铂适用于表皮生长因子受体(EGFR)基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶(ALK)阴性的、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)的一线治疗,因此调整治疗方案为:卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司)200 mg 静脉滴注,注射用培美曲塞二钠(齐鲁制药有限公司)900 mg 静脉滴注,卡铂注射液(齐鲁制药有限公司)300 mg 静脉滴注。本周期首次加用卡瑞利珠单抗注射液进行抗肿瘤免疫治疗,患者于开始上述化疗方案后第8天(2021年3月18日)出现左侧腰背部红斑,综合分析患者症状、体征及病史,根据相关诊疗指南认为是使用卡瑞利珠单抗注射液导致的免疫相关不良反应,诊断为RCCEP。

2021年3月18日初诊:左侧腰背部皮损,呈不规则斑片状,稍突出于皮肤,纵向分布于左侧背部至腰部,面积约30 cm×20 cm,颜色紫红,表面密布粟粒样凸起,无明显渗血、渗液、糜烂及脱屑(图1A,彩图请扫描本文二维码获取)。自觉瘙痒及轻微疼痛,湿疹面积及严重程度(EASI)评分^[10]4.2分。刻下症见:咳嗽,晨起咯吐黄色黏痰,夜间咳嗽明显,咽部稍充血,口微渴,烦躁不安,无恶寒发热、胸痛喘息等不适,纳可,眠差,超过1 h才能入睡,小便黄,大便干结、每日1次,舌红苔黄腻,脉弦数。治疗方案:因考虑患者皮损面积较大,暂未予激光治疗,予氯雷他定片(拜耳医药保健有限公司启东分公司,国药准字H10970410)口服,每日1次,每次10 mg。

2021年3月21日二诊:患者皮损症状加重,局部皮肤颜色较前更紫红、肿胀,磨损后破溃出血,面积约30 cm×20 cm(图1B,彩图请扫描本文

二维码获取),自觉瘙痒及疼痛加重,EASI评分4.4分。症见:咳嗽,咯吐黄色黏痰,痰量较前稍多,夜间咳嗽明显,咽部充血,口渴喜饮,烦躁不安,无恶寒发热、胸痛喘息等不适,纳可,眠差,超过1 h才能入睡,小便黄,大便2日未解,舌红苔黄腻,脉弦数。中医辨证:热毒炽盛,气血两燔。治以清热解毒,凉血散血。停用氯雷他定片,予复方紫草油外用联合犀角地黄汤加减口服。复方紫草油(成都中医药大学附属医院自制搽剂),主要成分为:紫草、黄柏、地榆、当归、鸡血藤、甘草、菜油,具有清热消肿、活血化瘀、去腐生肌等功效,外用涂抹皮损处,每日1次;犀角地黄汤加减:水牛角10 g,生地黄20 g,赤芍15 g,牡丹皮15 g,当归15 g,黄连15 g,升麻10 g,生石膏20 g,麦冬30 g,紫荆皮15 g,共12剂,免煎颗粒(四川新绿色药业科技发展有限公司)开水冲服,每日1剂,分为3份,三餐后温服。

2021年4月2日三诊:瘙痒症状缓解,红肿、疼痛明显减轻,粟粒样凸起较前减少,皮损面积约28 cm×18 cm(图1C,彩图请扫描本文二维码获取),EASI评分为2.3分。咳嗽较前减轻,偶有少量黄白色痰液,无口干口苦、恶寒发热、胸痛喘息等不适,纳眠可,二便调,舌红苔薄黄,脉数。中医辨证:热邪外达,余邪留滞肌表。治以:辛凉解表,疏风止痒。调整治疗方案为:复方紫草油和康复新液外用,枸地氯雷他定片(扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司,国药准字H20090138)和消风散合玄麦甘桔汤加减口服。复方紫草油外用涂抹皮损处,每日晨起使用1次;康复新液(湖南中南科伦药业有限公司,国药准字Z43020995)外用皮损处,每日睡前使用1次;枸地氯雷他定片,每日



注: A, 2021年3月18日初诊; B, 2021年3月21日二诊; C, 2021年4月2日三诊; D, 2021年4月15日四诊。

图1 患者不同诊次皮损情况

1 次, 每次 8.8 mg; 消风散合玄麦甘桔汤加减: 生地 15 g, 当归 15 g, 荆芥 15 g, 防风 15 g, 炒牛蒡子 15 g, 蝉蜕 10 g, 苦参 10 g, 麸炒苍术 10 g, 地龙 10 g, 赤芍 15 g, 牡丹皮 10 g, 玄参 30 g, 麦冬 30 g, 甘草 10 g, 桔梗 20 g, 燀苦杏仁 15 g, 共 12 剂, 免煎颗粒, 服法同前。

2021 年 4 月 15 日四诊: 瘙痒、疼痛、红肿、粟粒样凸起基本消失, 皮损面积较前缩小, 约 20 cm×15 cm, 无渗血及渗液, 残余淡红色斑 (图 1D, 彩图请扫描本文二维码获取), EASI 评分 1.2 分。无明显咳嗽, 晨起偶有少量白色泡沫样痰, 无口干口苦、恶寒发热、胸痛喘息等不适, 纳眠可, 二便调, 舌淡红苔薄白, 脉数。继续使用康复新液外用涂抹皮损处, 每日睡前使用 1 次, 至皮损瘢痕消失, 其余药物均暂停使用。此后半年内患者多次因肺癌复查, 皮损未见明显变化。

2 讨论

2.1 RCCEP 的中医学认识

RCCEP 是患者接受卡瑞利珠单抗免疫治疗后最常见的皮肤相关不良反应, 主要表现为局部或全身皮肤红色丘疹、血管痣、血管瘤样增生或苔藓样变, 伴瘙痒、脱屑、色素沉着等症状, 属于中医学“药毒疹”“药疹”范畴^[11]。关于卡瑞利珠单抗相关的皮肤不良反应仍缺乏充分而翔实的临床报道, 也尚未形成统一的中医病因病机认识^[12-13]。有学者^[14-15]认为, 药疹的发病多由于内因与外因合而为病, 内有不足, 外有药毒侵犯, 入里化热, 热入营血, 迫血妄行, 溢于肌肤, 同时火毒灼伤津液, 气阴亦伤; 亦有学者^[16]提出从卫气营血辨证角度论治抗肿瘤靶向药相关性药疹, 根据邪气侵犯浅深轻重的不同阶段用药, 发病主要病机仍以“正虚”“热毒”为基础。

卡瑞利珠单抗作为免疫检查点抑制剂, 能激活机体抗肿瘤免疫, 从中医药物四气五味属性理论的视角出发, 我们认为其具有温热、辛散的作用倾向。但同时, 由于肿瘤患者久病而体内正气不足, 气血阴阳俱损, 脾胃运化无力, 药物性能难以正常发挥, 留滞成毒, 蕴结于血, 则可见血分热邪燔灼诸症, 又有正虚不能固护卫表, 则可见肌肤斑疹红肿, 以至迫血妄行、出血难止; 热邪可煎熬阴液、瘀阻脉络, 则见脱屑、血管瘤样增生或苔藓样变诸症。由此得知, RCCEP 的核心病机在于“药毒不化, 内燔营血, 外迫肌表”。

2.2 从卫气营血辨治 RCCEP

本病始发, 由于药物为静脉输注, 药毒已直入血分, 热毒炽盛, 故见皮损红肿明显, 而紫红则为血热致瘀之象, 出血则为热邪迫血妄行之候, 同时兼见咯痰口渴, 则为气分热盛表现, 因而此时气血皆受热毒, 初诊单纯使用抗过敏药未见明显效果, 故而二诊治以犀角地黄汤清解气血热毒。方中水牛角性味苦咸寒, 清热解毒; 生地黄甘苦寒, 凉血滋阴生津, 一助水牛角清热凉血, 二可养复耗伤之阴血; 赤芍、牡丹皮清热凉血、活血散瘀; 兼加黄连、升麻、生石膏透热出表, 以除气分之热, 紫荆皮祛风止痒, 麦冬养阴生津, 当归活血祛瘀。同时使用具有清热解毒消肿的复方紫草油外用局部, 内外同治。

三诊时, 患者热毒渐轻, 气血中热邪得解, 则皮损红肿、出血, 咯痰等症皆明显缓解。一方面血中热毒已外达, 而卫分尤余邪气, 热邪尚滞留肌表, 仍见皮肤瘙痒、红肿等症, 故治以清热疏风之消风散与清热滋阴之玄麦甘桔汤。方中荆芥、防风、炒牛蒡子、蝉蜕清热疏风散邪, 使卫表宣通, 清解残余热毒, 邪去痒止。同时, 热邪久郁易耗伤阴血, 阴血不足, 血行凝涩则致瘀斑皮疹, 营卫不畅, 化燥生风亦可致瘙痒, 故以当归、生地黄滋养阴血, 赤芍、牡丹皮活血散瘀, 取“治风先治血, 血行风自灭”之意; 另一方面, 玄参、麦冬滋养耗损之阴, 与桔梗、甘草、苦杏仁 (燀制后可降低毒性) 共奏清热滋阴、化痰利咽之用; 兼加苦参、苍术燥湿止痒, 地龙走窜搜风, 加强祛风散邪止痒之效。此外, 现内热虽减, 皮肤损伤尚未恢复, 故在外用复方紫草油清热消肿的同时, 加用具有通利血脉、养阴生肌功效的康复新液, 促进局部组织修复^[17], 而瘙痒不适, 则加用枸地氯雷他定片加强抗过敏止痒之效。

四诊时患者诸症皆消, 无热毒留恋之候, 故可停用清热解毒等内外用药, 但腰背部仍可见淡红色斑, 故继续使用康复新液生肌复脉, 改善皮损。

本案例患者整体病程符合热毒直入血分, 清热凉血治疗后, 血分热邪得清, 而残留热邪于卫表, 复治之以疏风解表, 将余邪自肌表外达, 最终邪去病解, 体现了中医卫气营血辨证论治的诊疗思路。

2.3 目前对 RCCEP 认识与诊疗的不足

目前关于 RCCEP 发生机制的认知尚不完善, 一方面病例报道较少, 另一方面相关诊疗共识也存在一定局限性, 五种临床分型 (红痣型、珍珠型、

桑椹型、斑片型和瘤样型)与根据最大结节大小及破溃状况分级的五个诊疗等级难以涵盖多变的临床现状^[1]。本例患者按照专家共识,分型上并无对应类型,实际上类似于斑片型与桑椹型结合,等级上若以皮损结节大小及出血风险评估则为2级。目前管理方案中2级病例应当继续卡瑞利珠用药,出现出血或感染后再予以对症处理^[18],但对于患者客观存在的皮肤不适症状,缺乏针对性的评估分级标准与特异性的干预措施,提示当前诊疗共识确有亟待补充之处,而对于RCEEP的临床诊疗策略探索则需要依赖更为广泛的临床报道与试验数据分析。

3 小结

综上所述,根据患者皮损占体表面积的比例,同时结合患者相应皮肤症状如瘙痒、脱屑、苔藓样变等严重程度评分进行疾病等级的评价,能更为准确地评估患者RCCEP情况。此外,在进一步完善临床分型与分级方案的基础上推进诊疗手段的创新,对于提高肿瘤患者生活质量也具有重要意义。因而本案例的报道对于丰富临床病例,完善毛细血管反应性增生症的临床分型提供实证基础具有重要意义,为促进临床诊疗体系完善提供参考。

参考文献

- [1]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.
- [2]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.
- [3]WU J, SONG Y, CHEN X, et al. Camrelizumab for relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma: extended follow-up of the multicenter, single-arm, phase 2 study [J]. Int J Cancer. 2022, 150(6):984-992.
- [4]王锋,秦叔逵,方维佳,等.抗PD-1单抗SHR-1210治疗原发性肝癌引发皮肤毛细血管增生症的临床病理报告[J].临床肿瘤学杂志,2017,22(12):1066-1072.
- [5]LUO H, LU J, BAI Y, et al. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st randomized clinical trial [J]. JAMA, 2021, 326(10):916-925.
- [6]LAN C, SHEN J, WANG Y, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with advanced cervical cancer (CLAP): a multicenter, open-label, single-arm, phase II trial [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(34):4095-4106.
- [7]ZHOU H, WANG Y, LIN Y, et al. Preliminary efficacy and safety of camrelizumab in combination with XELOX plus bevacizumab or regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective study [J]. Front Oncol, 2021, 11:774445. doi: 10.3389/fonc.2021.774445.
- [8]SONG H, LIU X, JIANG L, et al. Current status and prospects of camrelizumab, a humanized antibody against programmed cell death receptor 1 [J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2021, 16(3):312-332.
- [9]中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2022:135-147.
- [10]赵辨.湿疹面积及严重程度指数评分法[J].中华皮肤科杂志,2004,37(1):7-8.
- [11]张学军,陆洪光,高兴华.皮肤性病学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:120-124.
- [12]王翔宇,赵旭,朱学明,等.免疫检查点抑制剂所致皮肤免疫相关不良反应的中西医结合治疗[J].医药导报,2022,41(3):323-326.
- [13]刘克舜,赵传琳,任秦有,等.中医药在肿瘤免疫治疗及相关不良反应中应用的研究进展[J].现代肿瘤医学,2021,29(16):2902-2907.
- [14]许民宇.自拟“皮疹汤”治疗EGFR-TKIs所致药疹34例临床观察[J].中医临床研究,2019,11(33):66-68.
- [15]孙韬,杨婕,胡凯文.养肺消疹汤治疗EGFR-TKIs药物相关不良皮肤反应的临床观察[J].北京中医药大学学报(中医临床版),2013,20(6):17-19.
- [16]姚芑,肖志伟.林丽珠教授以卫气营血辨证理论治疗EGFR-TKI相关性皮疹的经验[J].环球中医药,2018,11(8):1318-1320.
- [17]高洁,沈咏梅,岳碧松.美洲大蠊药理作用及其临床疗效的研究进展[J].中药药理与临床,2018,34(4):203-208.
- [18]秦叔逵,郭军,李进,等.中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M].北京:人民卫生出版社,2021:33-42.

(收稿日期:2022-03-30;修回日期:2022-06-20)

[编辑:贾维娜]