·药物安全与合理应用·

PD-1/PD-L1 抑制剂罕见不良反应皮肤血管炎分析

邱学佳,任炳楠,连玉菲,方灵芝
(河北省人民医院药学部,石家庄 050051)

[摘要] **目的**:探讨程序性细胞死亡蛋白 1(programmed death 1,PD-1)抗体及其配体程序性细胞死亡蛋白配体 1(programmed death ligand 1,PD-L1)抗体抑制剂的罕见不良反应皮肤血管炎的临床、病理特点,治疗措施及临床转归。**方法**:检索国内外相关数据库(截至 2020 年 11 月 30 日),收集 PD-1/PD-L1 抑制剂导致皮肤血管炎的病例报告与临床研究论文,采用描述性统计方法分析 PD-1/PD-L1 抑制剂导致皮肤血管炎的临床和病理特点。**结果**:纳入分析的患者共 11 例,患者用药包括纳武单抗 4 例,派姆单抗 3 例,度伐鲁单抗 1 例及纳武单抗、派姆单抗联合伊匹木单抗各 1 例,1 例患者未提供药物名称,患者从开始使用 PD-1/PD-L1 抑制剂到出现皮肤血管炎的时间为 1 ~ 28 周,中位时间为 8(3 ~ 13)周,临床表现为皮肤紫癜或皮肤坏死,可伴有其他系统的免疫相关性不良事件(irAEs),皮肤活检表现为血管周围嗜中性和淋巴细胞浸润伴局灶性纤维蛋白样坏死。以糖皮质激素治疗为主,预后较好,多数患者可获得缓解,患者转归的时间范围为 2 ~ 60 d,中位时间为 30(13 ~ 50) d。**结论**:皮肤血管炎是 PD-1/PD-L1 抑制剂的一种罕见不良反应,以皮肤紫癜为主要表现,可采用糖皮质激素治疗,预后较好,但可能合并其他严重不良反应,临床中应予以重视。

[关键词] 免疫检查点抑制剂;程序性细胞死亡蛋白 1/程序性细胞死亡蛋白配体 1 抑制剂;皮肤血管炎;不良反应

[中图分类号] R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1003 - 3734(2021)20 - 1915 - 06

Literature analysis of programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitors-induced rare adverse drug reaction skin vasculitis

QIU Xue-jia, REN Bing-nan, LIAN Yu-fei, FANG Ling-zhi
(*Department of Pharmacy*, *Hebei General Hospital*, *Shijiazhuang* 050051, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To explore the clinical and pathological characteristics, treatment measures and clinical outcome of programmed death 1/programmed death ligand 1 (PD-1/PD-L1) inhibitors-induced skin vasculitis. **Methods**: Relevant domestic and foreign databases (up to November 30, 2020) were searched, case reports and clinical research papers on skin vasculitis caused by PD-1/PD-L1 inhibitors were collected, and the characteristics of PD-1/PD-L1 inhibitor-induced skin vasculitis was analyzed using descriptive statistics. **Results**: A total of 11 patients were included in the analysis. Patient medications included four cases of nivolumab, three cases of pembrolizumab, one case of duvaluzumab, one case of nivolumab combined with ipilimumab, and one case of pembrolizumab combined with ipilimumab. One patient did not provide the name of the drug. The time from the patients' start of using PD-1/PD-L1 inhibitor to the appearance of skin vasculitis was 1 to 28 weeks, with a median time of 8 weeks (3 ~ 13). The skin vasculitis manifested as skin purpura or skin necrosis, which may be accompanied by immune related adverse events of other systems, and skin biopsy showed perivascular neutrophil and lymphocyte infiltration with focal fibrinoid necrosis. Glucocorticoid therapy was the main treatment measure, and the prognosis was good. Most patients got remission. The recover time ranged from 2 to 60 days, with a median time of 30 (13 ~ 50) days. **Conclusion**: Vasculitis is a rare adverse reaction of PD-1/PD-L1 inhibitors. Skin purpura is the main

[基金项目] 河北省 2020 年度医学科学研究课题计划项目(20200757)

[作者简介] 邱学佳,女,硕士,研究方向:临床药学抗肿瘤治疗。E-mail: xuejiaqiu@163.com。

manifestation. Glucocorticoids can be used for treatment. The prognosis is good, but it may be combined with other serious adverse reactions, which should be paid attention to in clinical practice.

[**Key words**] immune checkpoint inhibitor; programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitor; skin vasculitis; adverse reactions

程序性细胞死亡蛋白 1(programmed death 1,PD-1)/程序性细胞死亡蛋白配体 1(programmed death ligand 1,PD-L1)抑制剂可抑制 PD-1 受体,从而增强宿主抗肿瘤反应,可提高黑色素瘤[1]、肺癌[2-3]、头颈部鳞癌[4]等肿瘤患者的生存率,然而由于 PD-1/PD-L1 抑制剂可影响人体免疫系统,因此可导致免疫相关的不良反应如免疫相关性肺炎、结肠炎、肝炎、内分泌病变和肾炎等[5]。此外,皮肤反应也是 PD-1/PD-L1 抑制剂常见的不良反应,目前报道的关于 PD-1/PD-L1 抑制剂引起的皮肤相关不良反应包括苔藓样皮疹、湿疹和白癜风[6]。而随着 PD-1/PD-L1 抑制剂在临床中的广泛使用,一些罕见的不良反应也逐渐被报道,皮肤血管炎是 PD-1/PD-L1 抑制剂的一种罕见不良反应,目前尚缺乏对于 PD-1/PD-L1 抑制剂导致皮肤血管炎的报道,本研究通过对 PD-1/PD-L1 抑制剂导致皮肤血管炎的文献进行分析,对 PD-1/PD-L1 抑制剂导致皮肤血管炎的临床表现、诊断、治疗及预后等进行汇总分析,以期为临床提供参考。

资料与方法

1 资料来源

以“programmed death 1”“programmed death ligand 1”“PD-1”“PD-L1”“Nivolumab”“Pembrolizumab”“Atezolizumab”“Durvalumab”“Avelumab”“Sintilimab”“Camrelizumab”“Toripalimab”“vasculitis”为检索词,检索 PubMed、Embase、Web of Science 建库至 2020 年 11 月 20 日收录的文献。文献纳入标准:① 原始临床研究或病例报告。② 血管炎与 PD-1/PD-L1 抑制剂相关。③ PD-1/PD-L1 抑制剂用药情况、血管炎临床表现、相关实验室检查、治疗与转归等资料相对完整。排除标准:① 重复发表的文献。② 综述。③ 无法证明血管炎与 PD-1/PD-L1 抑制剂的相关性。

2 方法

由 2 位研究者按照纳入与排除标准独立进行文献筛选、资料提取并交叉核对,遇到分歧通过讨论解决。采用自行设计的数据提取表记录患者以下信息:性别,年龄,原发疾病,PD-1/PD-L1 用药情况(剂量、频率、用药周期、累积剂量),血管炎的临床表现,免疫学检测结果,皮肤组织病理学检查结果,首次应用 PD-1/PD-L1 抑制剂至出现血管炎的时间以及血管炎的治疗及转归情况。

3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件,对收集到的数据进行描述性统计分析。

结 果

1 文献收集和纳入分析患者的基本情况

共检索到符合纳入标准的文献 9 篇[7-15],且为个案报道,均为英文文献;共报道了 11 例由 PD-1/PD-L1 抑制剂导致的皮肤血管炎的病例,其中男性患者 9 例,女性 2 例;年龄范围 40~70 岁,中位年龄 56(49~61)岁;原发疾病为黑色素瘤 4 例[7,10,13,15],非小细胞肺癌(NSCLC)4 例[12,14],尿路上皮癌 1 例[8],头颈部鳞癌 1 例[11],肾癌 1 例[9]。详见表 1。

表 1 患者的基本情况及血管炎的临床特点

编号	年龄	性别	诊断	药物及剂量方案	时间/周	临床表现	全身症状	检查-免疫学	检查-皮肤活检
1	66	男	尿路上皮膀胱癌	度伐鲁单抗(1 500 mg q1w)	18	手指紫癜,伴有感觉异常、疼痛,手指皮肤坏死	无	阴性	无发现
2	60	男	黑色素瘤	anti-PDL1	8	3 根手指和脚跟坏死	关节痛和间质性肺炎	无	无

续表 1

编号	年龄	性别	诊断	药物及剂量方案	时间/周	临床表现	全身症状	检查-免疫学	检查-皮肤活检
3	60	男	黑色素瘤	nivolumab(1 mg·kg^{-1} q2w)+ipilimumab (3 mg·kg^{-1} q2w)	3	双手指尖坏死	无	阴性	无
4	62	男	头颈部鳞癌	nivolumab	3	双腿和背部紫癜	无	阴性	乳头状真皮中的血管具有纤维蛋白样坏死,中性粒细胞、外渗红细胞增多
5	40	男	黑色素瘤	pembrolizumab (200 mg) + ipilimumab (1 mg·kg^{-1}), q2w	1	下肢、腹部和臀部紫癜	四肢水肿,肾损伤	阴性	纤维蛋白沉积在浅表皮肤血管内,大量嗜中性粒细胞表现出白细胞增多
6	46	男	肾细胞癌	nivolumab (3 mg·kg^{-1}),q3w	8	手指的指尖剧烈疼痛	无	阴性	无
7	56	女	黑色素瘤	pembrolizumab (2 mg·kg^{-1})	1	手、脚紫癜	高热,手,肘部和脚踝关节痛	阴性	皮肤活检显示无免疫球蛋白或补体沉积的血管炎
8	50	男	NSCLC	nivolumab(NA)	28	下肢可触及的紫癜	关节痛	阴性	血管周围嗜中性和淋巴细胞浸润伴局灶性纤维蛋白样坏死
9	51	女	NSCLC	nivolumab(NA)	4	弥漫性可触及的紫癜	免疫相关性肝炎	阴性	血管周围嗜中性和淋巴细胞浸润伴局灶性纤维蛋白样坏死
10	49	男	NSCLC	pembrolizumab(NA)	8	下肢紫癜	免疫相关肺炎	阴性	血管周围嗜中性和淋巴细胞浸润伴局灶性纤维蛋白样坏死
11	70	男	肺腺癌	pembrolizumab(NA)	27	四肢溃疡伴紫癜	下肢疼痛、急性心力衰竭	阴性	无

NA:无法提供相关数据

2 PD-1/PD-L1 抑制剂使用情况

纳武单抗(nivolumab)4 例[9,11,14],派姆单抗(pembrolizumab)3 例[12,14-15],度伐鲁单抗(durvalumab)1 例[8],纳武单抗联合伊匹单抗(ipilimumab)1 例[10],派姆单抗联合伊匹单抗 1 例[7],1 例患者仅报道使用 PD-L1 抑制剂,未明确说明药物名称[13]。给药剂量度伐鲁单抗 1 500 mg,每周 1 次;纳武单抗联合伊匹单抗为纳武单抗 1 mg·kg^{-1}联合伊匹单抗 3 mg·kg^{-1},2 周 1 次;派姆单抗联合伊匹单抗剂量为派姆单抗 200 mg 联合伊匹单抗 1 mg·kg^{-1},2 周 1 次;纳武单抗剂量为 3 mg·kg^{-1},3 周 1 次;派姆单抗剂量为 2 mg·kg^{-1},未说明给药频次;其他患者的报道中未说明给药剂量和频次。患者在开始使用 PD-1/PD-L1 抑制剂到出现皮肤血管炎的时间为 1 ~ 28 周,中位时间为 8(3 ~ 13)周,11 例患者中 5 例患者为用药第 1 周期后即发生皮肤血管炎,详见表 1。

3 PD-1/PD-L1 抑制剂导致皮肤血管炎的临床表现、实验室与病理学检查结果

11 例患者中,7 例患者临床表现为皮肤紫癜[7,11-12,14-15],2 例患者表现为手足指尖皮肤坏死[10,13],1 例患者表现为手指紫癜,伴有感觉异常、疼痛、手指周围皮肤坏死[8],1 例患者表现为手指指尖剧烈疼痛[9];全身症状方面,4 例患者无全身其他症状[8-11],1 例伴有关节痛和间质性肺炎[10],1 例伴有四肢水肿及肾损伤[7],1 例伴有高热,手、肘部和脚踝关节疼痛[15],1 例伴有关节痛[14],1 例伴有免

疫相关性肝炎[14],1 例伴有免疫相关性肺炎[14],1 例伴有下肢疼痛及急性心力衰竭[12]。

11 例患者中 10 例患者进行免疫学检查[7-12,14-15],包括风湿因子(RF),抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA),抗核抗体(ANA),冷球蛋白和抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)的自身抗体和自身免疫性血清标志物,10 例患者免疫学检查结果均为阴性。

7 例患者进行了皮肤活检[7-8,11-12,14-15],5 例皮肤病理活检结果为血管周围嗜中性和淋巴细胞浸润伴局灶性纤维蛋白样坏死[7,11-12,14],1 例皮肤病理活检结果为无免疫球蛋白或补体沉积的血管炎[15]。1 例皮肤病理活检结果无病理发现,考虑该患者活检时取样皮肤过浅,不包括深层真皮和中型血管[8]。

4 治疗及转归

11 例患者均停用 PD-1/PD-L1 抑制剂,并给予糖皮质激素治疗[7-15],其中 4 例患者给予泼尼松治疗[8-9,12-13],4 例患者给予甲泼尼龙治疗[7,10-11,15],3 例患者仅报道为类固醇治疗,未明确药物名称[14]。糖皮质激素的给药剂量方面,使用泼尼松的 4 例患者中,1 例未明确说明给药剂量[12],另外 3 例均给予泼尼松 1 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$[8-9,13],其中 1 例在用药 15 d 后症状缓解,逐渐减量直至停用[8],而另 1 例患者在 3 d 后症状进展,改为 1 000 mg *bid*,症状缓解后逐渐减量[9]。使用甲泼尼龙治疗的 4 例患者中,2 例使用 1 000 $mg\cdot d^{-1}$,均在用药 3 d 后缓解,逐渐减量[7,11],1 例患者给予 500 $mg\cdot d^{-1}$剂量,但未明确说明用药持续时间,患者转归为缓解[10],1 例患者给予 40 $mg\cdot d^{-1}$剂量,用药 3 d 未缓解,之后进行甲泼尼龙冲击治疗,21 d 后症状好转逐渐减量[15],另有 3 例患者给予类固醇 0.3 ~ 0.5 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$治疗[14],详见表 2。

表 2 患者的治疗及转归

患者编号	糖皮质激素	剂量	用药时间	其他药物	转归	转归时间/d
1	泼尼松	1 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$	15 d 后逐渐减量	—	好转	30
2	泼尼松	1 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$	NA	钙通道阻滞剂,伊洛前列素	好转	40
3	甲泼尼龙	500 $mg\cdot d^{-1}$	NA	前列腺素	截肢	60
4	甲泼尼龙	1 000 $mg\cdot d^{-1}$	3 d 后逐渐减量	前 2 d 接受血浆置换治疗	好转	2
5	甲泼尼龙	1 000 $mg\cdot d^{-1}$	28 d	—	好转	60
6	泼尼松	1 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$,3 d 后症状进展,改为 1 000 mg *bid*	症状缓解后逐渐减量	伊洛前列腺素 5.7 $mL\cdot h^{-1}$	好转	6
7	甲泼尼龙	40 $mg\cdot d^{-1}$ 3 d 未缓解,之后进行甲泼尼龙冲击治疗	21 d 后逐渐减量	—	好转	21
8	类固醇	0.3 ~ 0.5 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$	NA	6 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$羟氯喹,甲氨蝶呤	好转	NA
9	类固醇	0.3 ~ 0.5 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$	NA	6 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$羟氯喹	好转	NA
10	类固醇	0.3 ~ 0.5 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$	NA	6 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$羟氯喹	好转	NA
11	泼尼松	NA	NA	—	好转	NA

NA:文献未提供相关数据

合并用药方面,11 例患者中有 4 例仅接受糖皮质激素治疗,无其他合并用药[7-8,12,15],1 例联合使用钙通道阻滞剂伊洛前列素[13],1 例联合使用前列腺素[10],1 例在出现血管炎的 d1 和 d2 接受了血浆置换治疗[11],1 例联合伊洛前列腺素 5.7 $mL\cdot h^{-1}$治疗[9],2 例联合使用 6 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$羟氯喹[14],1 例患者联合使用 6 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$羟氯喹和甲氨蝶呤[14],详见表 2。

转归方面,11 例患者中有 10 例均能在治疗后缓解[7-9,11-15],仅 1 例因手指皮肤坏死而截肢[10],患者转归的时间范围为 2 ~ 60 d,中位时间 30(13 ~ 50) d,详见表 2。

讨 论

1 PD-1/PD-L1 抑制剂导致皮肤血管炎的发生率、临床表现及诊断

由于皮肤血管炎是 PD-1/PD-L1 抑制剂的一种发生率低的不良反应,目前对于 PD-1/PD-L1 抑制剂导致皮肤血管炎的报道多为个案分析,因此,PD-1/PD-L1 抑制剂导致皮肤血管炎的发生率尚不明确,根据纳武单抗单用或联合细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)抑制剂的临床试验数据,血

管炎的发生率低于 1%[11]。本研究中汇总了目前报道的 PD-1/PD-L1 抑制剂导致皮肤血管炎的个案报道,结果表明,纳武单抗、派姆单抗、度伐鲁单抗、纳武单抗/派姆单抗联合伊匹单抗等药物均有可能导致血管炎的发生,患者在开始使用 PD-1/PD-L1 抑制剂到出现皮肤血管炎的时间为 1 ~ 28 周,中位时间为 8 周,11 例患者中 5 例为用药第 1 周期后即发生皮肤血管炎,因此,皮肤血管炎可能在 PD-1/PD-L1 抑制剂使用的早期即可能发生,在用药开始后应警惕。PD-1/PD-L1 抑制剂导致皮肤血管炎的临床表现可为皮肤紫癜或皮肤坏死,发生区域以手足、四肢多见,严重者可累及全身,临床中应注意与皮疹鉴别。皮肤血管炎可能会伴有其他症状,本研究中分析的 11 例患者中,7 例伴有其他症状,其中 5 例在发生皮肤紫癜后出现肾功能不全、免疫性肝炎、间质性肺炎、急性心力衰竭等严重不良反应,因此,临床中对于发生紫癜的患者应及时诊断并及早处理,且注意加强监护,警惕其他类型不良反应的发生。

2 PD-1/PD-L1 抑制剂导致皮肤血管炎的病理机制

抑制 PD-1 途径后,抗原呈递细胞可能无法提供足够的抑制性信号,从而导致非生理性甚至病理性持续性 T 细胞活化,这可能有助于提高 B 细胞活性,增加可用于免疫复合物沉积的抗体或提供高度活化的 T 细胞浸润并损坏小血管的血管壁[11]。

当 PD-1 信号通路被抑制时,树突状细胞和巨噬细胞衍生的促炎性白介素(ILs),如 IL-12,IL-23,IL-1β,IL-18 和 IL-6,激活和极化 CD_4^+ T 细胞以产生 1 型 T 辅助物(Th1)细胞和 Th17 细胞,分别产生干扰素 g(IFN-g)和 IL-17[16]。Th1 细胞因子 IFN-g 还驱动浸润的单核细胞 M1 巨噬细胞极化,产生活性氧而引起氧化应激。炎症的这种逐步增加促进平滑肌细胞转化为成肌纤维细胞,并通过分泌 IL-1b,IL-6,肿瘤坏死因子-a,血小板衍生的生长因子和血管内皮生长因子再次促成炎症发生[17]。因此,不断加剧的炎症最终导致动脉组织中多种细胞因子、毒性介质和基质金属蛋白酶的释放,共同促进血管重构,并最终导致外膜新血管生成,内膜成纤维细胞增殖,甚至血管闭塞[18]。

3 PD-1/PD-L1 抑制剂导致皮肤血管炎的治疗措施

3.1 糖皮质激素应及时、足量使用 目前认为免疫检查点抑制剂治疗导致人体 T 细胞肿瘤免疫的异常激活,因此免疫检查点抑制剂引起的不良反应主要为 T 细胞淋巴细胞的炎症,免疫相关性不良事件(irAEs)的活检如心肌活检、肺活检、皮肤活检都证实了与 T 细胞淋巴细胞的炎症有关[19-21],而糖皮质激素可以降低多种炎症细胞的活化、增殖、分化和存活,包括 T 淋巴细胞和巨噬细胞,通过对细胞因子产生和分泌的调节,促进细胞的凋亡,尤其是未成熟和活化的 T 细胞的凋亡。另外,糖皮质激素可抑制黏附分子的减少,抑制内皮细胞的黏附,减少血管通透性,减少炎性渗出。超生理浓度的糖皮质激素还可以抑制成纤维细胞增殖、白介素 1 和肿瘤坏死因子 α 的分泌。通过这些作用,激素可以产生有效的抗炎作用。因此激素是治疗免疫相关性不良反应的最重要药物[22]。由于激素具有基因组效应和非基因组效应 2 类作用机制,不同剂量的激素可以带来不同强度和不同速度的效力及不良反应。而激素的剂量越大,基因组效应和非基因组效应都越强,可起到更快更强的免疫抑制作用,因此在危及生命的不良反应发生时,常考虑采用超大剂量或冲击剂量的激素进行治疗。对于病程紧急、危及生命的重大脏器损伤,如心肌毒性、神经毒性,尤其是暴发性心肌炎或横贯性脊髓炎患者,往往病程急、进展快、死亡率高,推荐冲击量激素,以最大程度且最快速地阻断免疫损伤[23]。对于其他脏器的 3 ~ 4 级不良事件,如消化道、皮肤、肺部、肾脏等脏器的损伤,推荐大剂量的激素治疗(泼尼松 1 ~ 2 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$或其等效剂量),兼顾疗效和不良反应,而对于内分泌系统的 irAEs,免疫损伤多以抗体介导为主,很少存在全身的炎症反应,损伤后主要以内分泌腺分泌不足为主要表现,则以补充生理剂量的激素为主,疗程方面,一般在 4 周以上,有时 6 ~ 8 周或更长,根据患者的病情进行调整[24]。

然而,由于医生担心糖皮质激素对于免疫治疗疗效的影响,或担心糖皮质激素的使用而引起不良反应,临床中对于 irAEs 处理过程中,糖皮质激素的使用常存在剂量不足或用药不及时的情况。本研究的患者中有 2 例(2/11)在初始给予甲泼尼龙 1 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$后症状未获得缓解而增加剂量至冲击剂量治疗,另外 3 例(3/11)在初始即给予大剂量(500,1 000 $mg\cdot d^{-1}$)的甲泼尼龙治疗后症状缓解。因此,如果在使用免疫检查点抑制剂后发生皮肤血管炎,应及时给予足量糖皮质激素治疗,在患者好转后逐渐减量直至停药。

3.2 可联合使用的药物 除糖皮质激素之外,其他

治疗方案包括羟氯喹、利妥昔单抗、来氟米特、柳氮磺吡啶、TNF 抑制剂和 IL6 抑制剂(如托珠单抗)以及血浆置换治疗。

综上所述,皮肤血管炎是免疫检查点抑制剂引起的一种罕见不良反应,发生率低于 1%,目前尚无针对免疫检查点抑制剂引起的皮肤血管炎的系统研究,仅为个案报道,本研究对目前报道的免疫检查点抑制剂引起的皮肤血管炎的病例进行汇总分析,结果表明,患者在开始使用 PD-1/PD-L1 抑制剂到出现皮肤血管炎的时间为 1 ~ 28 周,中位时间为 8 周(3 ~ 13),临床表现为皮肤紫癜或皮肤坏死,可伴有其他系统的 irAEs,皮肤活检表现为血管周围嗜中性和淋巴细胞浸润伴局灶性纤维蛋白样坏死。治疗上以糖皮质激素治疗为主,预后较好,多数患者可获得缓解,患者转归的时间范围为 2 ~ 60 d,中位时间 30(13 ~ 50) d。免疫检查点抑制剂为临床治疗提供了新的治疗方案和新的希望,同时也可能给患者带来新的不良反应,因此临床治疗中应提高警惕,加强监护,如果患者发生异常,应及早干预。

[参 考 文 献]

[1] ROBERT C, SCHACHTER J FAU-LONG GV, LONG GVFAU-ARANCE A, *et al*. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*,2015, 372(26): 2521 – 2532.

[2] HORN L, MANSFIELD AS, SZCZęSNA A, *et al*. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*,2018, 379(23): 2220 – 2229.

[3] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON AG, *et al*. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823 – 1833.

[4] FERRIS RL, BLUMENSCHEIN G, FAYETTE J, *et al*. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. *N Engl J Med*,2016, 375(19): 1856 – 1867.

[5] BAXI S, YANG A, GENNARELLI RL, *et al*. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*,2018, 360(1): 793 – 799.

[6] SIBAUD VA-O. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy[J]. *Am J Clin Dermatol*,2018, 19(3): 345 – 361.

[7] CASTILLO B, GIBBS J, BROHL AS, *et al*. Checkpoint inhibitor-associated cutaneous small vessel vasculitis[J]. *JAAD Case Rep*,2018, 4(7): 675 – 677.

[8] COMONT TA-O, SIBAUD V, MOUREY L, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-related acral vasculitis[J]. *J Immunother Cancer*,2018, 6(1): 120 – 123.

[9] FRANCO F, MÉNDEZ M, GUTIERREZ L, *et al*. Nivolumab-associated digital small-vessel vasculitis in a patient with an advanced renal cell carcinoma[J]. *Immunotherapy*,2019, 11(5): 379 – 384.

[10] GAMBICHLER TA-O, STRUTZMANN S, TANNAPFEL A, *et al*. Paraneoplastic acral vascular syndrome in a patient with metastatic melanoma under immune checkpoint blockade[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 327 – 379.

[11] KANG A, YUEN M, LEE D J. Nivolumab-induced systemic vasculitis[J]. *JAAD Case Rep*,2018, 4(6): 606 – 608.

[12] KULLBERG SA, KRUG H FAU-GADDIS K, GADDIS K FAU-GOLDFARB N, *et al*. Programmed cell death protein 1 inhibitor-induced recalcitrant mixed small and medium vessel vasculitis[J]. *Dermatol Online J*,2020, 26(9): 13 – 17.

[13] LE BUREL S, CHAMPIAT S, ROUTIER E, *et al*. Onset of connective tissue disease following anti-PD1/PD-L1 cancer immunotherapy[J]. *Ann Rheum Dis*,2018, 77(3): 468 – 470.

[14] TOMELLERI A, CAMPOCHIARO C, DE LUCA G, *et al*. Anti-PD1 therapy-associated cutaneous leucocytoclastic vasculitis: A case series[J]. *Eur J Intern Med*,2018, 57(1): 11 – 12.

[15] VAN DEN BROM RR, ABDULAHAD WH, RUTGERS A, *et al*. Rapid granulomatosis with polyangiitis induced by immune checkpoint inhibition[J]. *Rheumatology*,2016, 55(6): 1143 – 1148.

[16] WATANABE R, ZHANG H, BERRY G, *et al*. Immune checkpoint dysfunction in large and medium vessel vasculitis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2017, 312(5): 1052 – 1059.

[17] HID CADENA R, ABDULAHAD WH, HOSPERS GAP, *et al*. Checks and Balances in Autoimmune Vasculitis[J]. *Front Immunol*,2018, 9(1): 315 – 319.

[18] LINDNER AK, GRUENBACHER G, SCHACHTNER G, *et al*. Rare, but severe: vasculitis and checkpoint inhibitors[J]. *Eur Urol Focus*,2020, 6(3): 609 – 612.

[19] BERNER F, BOMZE D, DIEM S, *et al*. Association of checkpoint inhibitor-induced toxic effects with shared cancer and tissue antigens in non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*,2019, 5(7): 1043 – 1047.

[20] DELAUNAY M, CADRANEL J, LUSQUE A, *et al*. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients[J]. *Eur Respir J*,2017, 50(2): 170 – 173.

[21] VARRICCHI G, GALDIERO MR, MARONE G, *et al*. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors[J]. *ESMO Open*,2017, 2(4): 247 – 249.

[22] WILLIAMS KJ, GRAUER DW, HENRY DW, *et al*. Corticosteroids for the management of immune-related adverse events in patients receiving checkpoint inhibitors[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(3): 544 – 550.

[23] HORVAT TZ, ADEL NG, DANG TO, *et al*. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at memorial sloan kettering cancer center[J]. *J Clin Oncol*,2015, 33(28): 3193 – 3199.

[24] SHAFQAT H, GOURDIN T, SION A. Immune-related adverse events are linked with improved progression-free survival in patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy[J]. *Semin Oncol*, 2018, 45(3):156 – 163.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 – 05 – 03