

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.02.013

· 病例报道 ·

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

Therapeutic plasma exchange for immune checkpoint inhibitor-associated toxic epidermal necrolysis: two case reports

丛慧颖^a, 崔宏伟^b, 于天为^c, 陈小刚^d, 李杰^a, 董霞^d(北京大学肿瘤医院内蒙古医院暨内蒙古医科大学附属肿瘤医院 a. 内分泌科; b. 科研部; c. 输血医学科; d. 肿瘤中西医科, 内蒙古 呼和浩特010020)

[摘要] 免疫检查点抑制剂(ICI)是肿瘤治疗的革命性突破,在治疗肿瘤的同时,可以引起各系统的免疫相关不良反应(irAE)的发生。本文报道2例恶性肿瘤晚期患者接受ICI治疗后出现TEN的病例,分别为1例早期SJS/TEN病例和1例难治性TEN病例,两例患者均应用血浆置换治疗作为一线治疗,其临床症状及生活质量功能均获得改善,结合系统性内科治疗,2例患者后期均获得痊愈且无复发。ICI相关TEN发生率低,但死亡率高,故提高对该病的早期识别及及时救治至关重要。此2例早期应用血浆置换治疗效果较好,为ICI相关重度irAE的临床诊疗提供参考。

[关键词] 血浆置换;免疫检查点抑制剂;免疫相关不良反应;Stevens-Johnson综合征;中毒性表皮坏死松解症

[中图分类号] R730.51; R730.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)02-0201-06

免疫检查点抑制剂(ICI)作为近年来新型的抗肿瘤药物,已应用于多种恶性肿瘤的治疗并取得较好成效。但其在调控免疫应答杀伤肿瘤的同时,过度活化的免疫细胞也可能导致机体产生自身免疫损伤,即发生免疫相关不良反应(irAE)^[1]。irAE可累及全身各个器官和组织,且大部分为1~2级,皮肤毒性是最常见的且较早出现的类型,而Stevens-Johnson综合征(Stevens-Johnson, SJS)和中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)是最严重的皮肤毒性之一,有很高的致死率^[2-5]。治疗方案多应用糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白等内科治疗手段,存在治疗周期长、症状易反复、并发激素副作用等弊端,本文报道2例恶性肿瘤晚期患者接受ICI治疗后出现TEN并早期接受血浆置换治疗的病例,旨在为ICI治疗相关皮肤不良反应的临床诊疗提供参考。

1 病例资料

1.1 病例1

患者,男,68岁,确诊纵隔小细胞癌cTxN2M0局限期。无肿瘤家族史。

2023年2月7日行后纵隔肿物穿刺活检,诊断为小细胞癌,免疫组化结果:CD56(+),Syn(+),CgA(+),NSE(+),CK(核旁点状+),TNSMI(+). 2月17日行第1周期EC方案化疗,具体方案:依托泊苷100 mg d1-3,卡铂400 mg d1, q21d;期间出现III度骨髓抑制,给予重组人粒细胞刺激因子、重组人血小板生成素对症治疗后,化疗相关指标合格;3月21日进行第2周期化疗,同期开始联合免疫治疗,具体方

案:依托泊苷100 mg d1-3,卡铂400 mg d1,替雷利珠单抗200 mg d0。4月17日至5月5日行胸部单纯放射治疗,处方剂量:6 MV X线VMAT 95% PTV 45 Gy/1.5 Gy/30 F。5月8日无明显诱因出现双手、双足掌侧皮疹,局部皮温高,小关节肿痛、僵硬,并于5月11日入院。

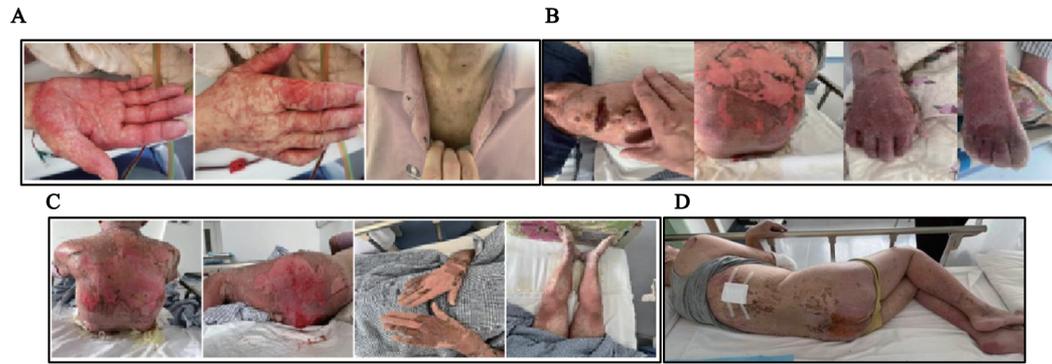
入院后,患者渐出现头颈及肩部多形红斑,小关节出血(图1A);持续发热。辅助检查及其结果见表1, TEN疾病严重程度评分(severity-of-illness score for TEN, SCORTEN评分)3分。诊断为SJS, II度骨髓抑制。对患者生活质量功能进行每周动态综合评估,包括心理痛苦温度计(distress thermometer, DT)、疼痛数字分级评估法(numerical rating scale, NRS)、营养风险筛查2002(nutrition risk screening 2002, NRS 2002)、内科VTE风险评估(Padua评分表)、姑息功能评估(palliative performance scale, PPS)、姑息预后指数(palliative prognostic index, PPI),见图2。5月13日、14日行2次血浆置换,同时予以输注血浆及冷沉淀;5月15日患者背部、头颈、双肩部、臀部、四肢、口唇相继出现皮疹、水疱,部分水疱融合形成表皮剥脱,剥脱处有渗液,无脓液及出血,伴口腔黏膜溃疡,局部皮肤明显红肿,触痛明显,皮肤剥脱面积约80%(见图1B),诊断为TEN。5月15日开始,每2~3 d进行创面换药,并对表皮剥脱处予冷沉淀外敷以促进创面愈合,康复新液漱口以治疗口腔溃疡;于5月16、

[作者简介] 丛慧颖(1990—),女,硕士,主治医师,主要从事肿瘤综合治疗的研究。E-mail: 850969523@qq.com

[通信作者] 董霞, E-mail: hdlif@sina.com

23日再行2次血浆置换,并予输注血浆及冷沉淀,同时予以营养支持治疗(肠内营养乳剂(TPF-T)500 mL口服1次/d)。5月23日,患者双手、双足、双小腿局部皮肤褪为正常皮肤,新生皮肤无红肿,背部及臀部创

面较干燥,少量渗出,无出血及脓液(见图1C)。5月30日,患者全身创面基本愈合(见图1D),疼痛明显好转。1个月后,患者全身皮肤均褪至正常皮肤,未再使用免疫治疗。

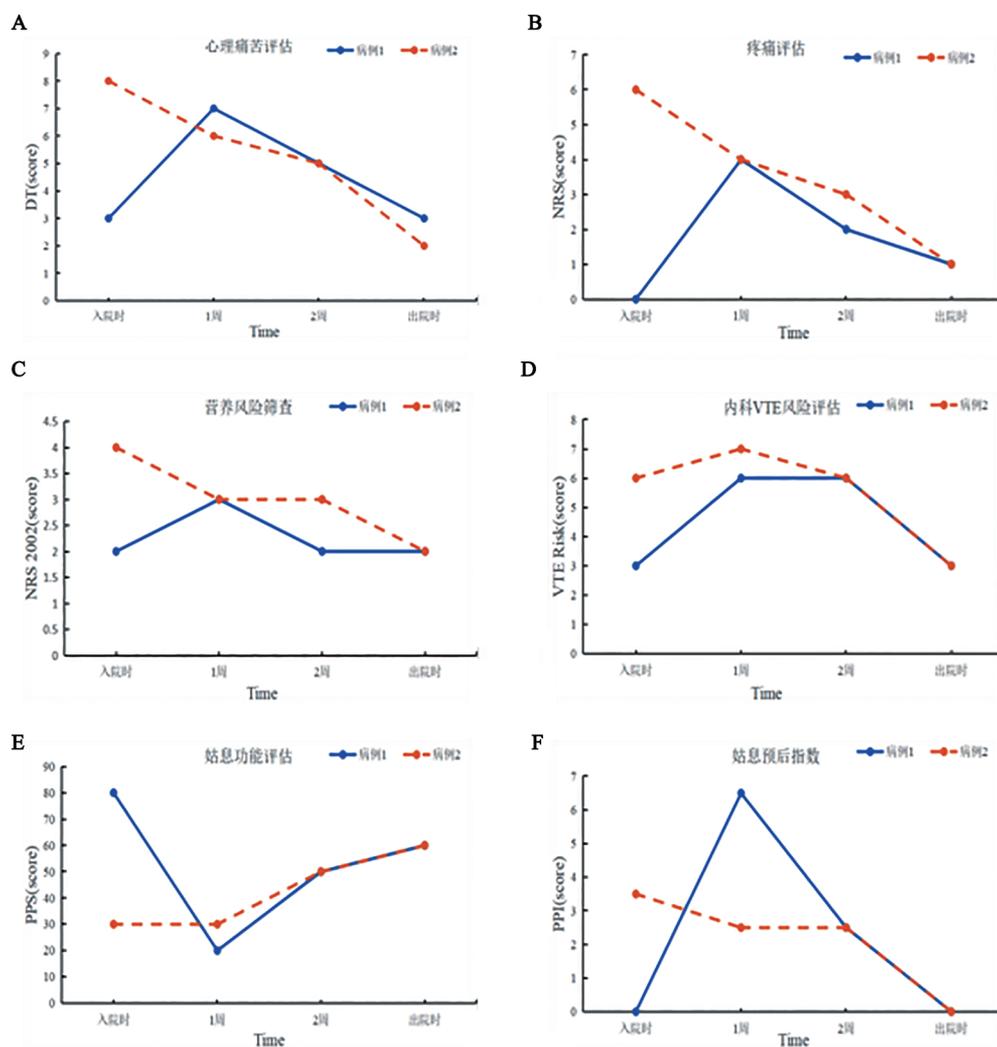


A: 患者入院时皮肤; B: 患者接受2次血浆置换后皮肤; C: 患者接受3次血浆置换后皮肤; D: 患者接受第4次血浆置换完成后1周皮肤。

图1 病例1血浆置换前后的皮肤改变

表1 两名患者相关辅助检查结果

化验项目	指标	病例1		病例2		参考范围
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
血常规	白细胞计数($\times 10^9$ 个 $\cdot L^{-1}$)	3.00	4.20	3.05	5.89	4.00~10.00
	中性粒细胞计数($\times 10^9$ 个 $\cdot L^{-1}$)	2.56	3.66	2.73	4.36	2.00~7.00
	淋巴细胞计数($\times 10^9$ 个 $\cdot L^{-1}$)	0.16	0.38	0.19	0.78	0.80~4.00
	血红蛋白($g \cdot L^{-1}$)	119	91	80	79	110~150
	血小板($\times 10^9$ 个 $\cdot L^{-1}$)	57	72	45	148	100~300
超敏C反应蛋白($mg \cdot L^{-1}$)		27.50	15.46	66.80	88.61	≤ 5.00
细胞因子	IL-10($pg \cdot mL^{-1}$)	10.864	7.501	38.052	9.262	≤ 8.051
	IL-17($pg \cdot mL^{-1}$)	8.794	5.258	4.242	1.991	≤ 9.310
	IL-2($pg \cdot mL^{-1}$)	5.682	2.039	0.645	0.476	≤ 7.394
	TNF α ($pg \cdot mL^{-1}$)	7.372	4.673	5.564	3.211	≤ 14.190
	IL-6($pg \cdot mL^{-1}$)	340.959	56.908	17.741	38.908	≤ 9.100
	IFN- γ ($pg \cdot mL^{-1}$)	40.679	52.668	7.937	3.666	≤ 11.250
	IL-4($pg \cdot mL^{-1}$)	10.892	6.059	2.974	0.938	≤ 7.541
外周血淋巴细胞亚群	CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 比值	0.65	1.32	0.21	0.33	0.70~2.00
	CD16 $^+$ CD56 $^+$ NK细胞绝对值($U \cdot L^{-1}$)	23	15	288	539	150~1100
	CD16 $^+$ CD56 $^+$ NK细胞比例/%	1.28	0.50	9.60	17.97	7.00~40.00
	CD3 $^+$ CD4 $^+$ Th细胞绝对值($U \cdot L^{-1}$)	199	276	319	457	550~1440
	CD3 $^+$ CD4 $^+$ Th细胞比例/%	6.63	9.20	10.63	15.23	27.00~51.00
	CD3 $^+$ CD8 $^+$ Ts细胞绝对值($U \cdot L^{-1}$)	305	209	1539	1367	320~1250
	CD3 $^+$ CD8 $^+$ Ts细胞比例/%	10.17	6.97	51.30	45.87	15.00~44.00
	CD19 $^+$ 总B淋巴细胞绝对值($U \cdot L^{-1}$)	6	14	112	47	90~560
	CD19 $^+$ 总B淋巴细胞比例/%	0.12	0.47	3.73	1.57	5.00~18.00
	CD3 $^+$ 总T淋巴细胞绝对值($U \cdot L^{-1}$)	1006	2783	2163	2048	955~2850
CD3 $^+$ 总T淋巴细胞比例/%	33.53	92.58	72.10	69.95	50.00~84.00	



A:DT 评估结果;B:NRS 评估结果;C:NRS2002 评估结果;D:内科 VTE 风险评估结果;E:PPS 评估结果;F:PPI 评估结果。

图 2 血浆置换前后的患者生活质量功能变化情况

1.2 病例 2

患者,女,61岁,既往有糖尿病病史,应用胰岛素降糖治疗,血糖控制欠佳;有高血压病史,血压控制尚可;确诊左肺中央型鳞癌 cT4N1M1 IV 期。无肿瘤家族史,有输血史,对头孢类、青霉素、磺胺类、二甲双胍过敏。

免疫组化结果:CK(+),TTF-1(-),P40(+). PD-1 检测报告未提供。基因检测提示 EGFR 19 外显子突变。3月23日至4月25日于外院对右侧髂骨转移灶进行放疗。3月25日开始给予靶向治疗,具体方案:奥希替尼 80 mg 口服,1次/d。因肺部病灶进展,4月28日改行第 1 周期化疗+免疫治疗(紫杉醇、洛铂、卡瑞利珠单抗)。4月30日患者出现周身皮疹,渐加重,出现表皮大面积松解剥脱,考虑重症药疹。5月15日转至皮肤科给予大剂量激素冲击治疗及人免疫球蛋白 24 g/d 静脉输注,输注血浆及局部光疗、补充白蛋白、营养支持、抗感染、保肝、补充电解质等对症治疗,期间出现骨髓抑制,予以促进造血功能对

症治疗。经积极治疗后,患者全身皮损仍严重。

因症状持续不缓解于6月5日转入我院,入院查体:美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评价为4级,周身皮肤见大片表皮剥脱,多处皮肤破溃,以臀部严重,有渗液,无脓性分泌物,背部、肩、上肢、臀部红肿明显,腰背部、臀部等多处陈旧纱布覆盖(图3A)。辅助检查见表1,新型冠状病毒核酸检测:阳性,SCORTEN 评分5分。诊断为TEN,III度骨髓抑制,新型冠状病毒感染。入院后对患者生活质量功能进行每周动态综合评估(图2)。

入院后取掉全部纱布(图3B),6月7日至9日行3次血浆置换,输注冷沉淀;每2~3d进行创面换药,并对破溃处予冷沉淀外敷以促进创面愈合;康复新液漱口以治疗口腔溃疡;疼痛评分4分,给予羟考酮缓释片 10 mg Q12 h,6月21日增至 20 mg Q12 h 进行镇痛治疗,疼痛可控;同时予以营养支持、中药抗肿瘤、护胃、保肝、补钾、降糖、降压等对症治疗。

6月10日,患者出现发热,体温最高38.6℃,血培养提示多重耐药菌-溶血葡萄球菌感染,根据药敏结果给予利奈唑胺 600 mg Q12 h 抗感染治疗,6 d后复查血培养阴性。

6月12日,患者皮损情况见图3C,其背部破溃已结痂,仍有红肿,臀部皮肤破溃红肿,有渗液,触痛明显,双足红肿,行第4次血浆置换。

6月14日,患者左肘、双膝关节皮肤破损处已结痂,前胸及背部皮肤恢复正常,臀部及右肘可见红肿

皮肤(见图3D)。

6月19日,患者左肘皮肤已恢复正常,右肘、膝关节、下肢皮损处已结痂,臀部皮肤破溃处稍红肿,无渗液(见图3E),行第5次血浆置换,复查新型冠状病毒核酸检测阴性。

6月30日,患者皮肤损伤已基本痊愈,仅遗留臀部少许且已结痂(见图3F),可下床活动。2月后,患者复诊皮肤完整无破溃,后未再启用免疫治疗。



A、B:入院时皮肤,C:3次血浆置换后皮肤,D:第4次血浆置换完成后2天皮肤,E:第4次血浆置换完成后1周皮肤,F:第5次血浆置换完成后11天皮肤

图3 病例2血浆置换前后的皮肤改变

2 讨论

ICI 包括 CTLCTLA-4 抑制剂、PD-1 抑制剂和 PD-L1 抑制剂等。PD-1 抑制剂通过与 T 细胞表面的 PD-1 结合,阻断 PD-1/ PD-L1 通路,增加 CTL 活性,恢复免疫细胞的抗癌作用^[6]。然而,这种作用是非特异性的,如果针对正常组织,可能会导致 irAE 发生。皮肤毒性是最常见的 irAE,而其中 SJS/TEN 是最严重的皮肤不良反应之一^[2-5,7],多由药物引起,其特征表现为水疱及泛发性表皮松解。目前认为,SJS 和 TEN 是同一疾病谱的不同致病阶段,根据表皮剥脱面积,分为 SJS(表皮剥脱面积<10%),SJS/TEN 重叠(表皮剥脱面积介于 10%~30%之间)和 TEN(表皮剥脱面积>30%)^[8]。随着 ICI 的广泛应用,该病发病率显著上升,诸多关于 ICI 所致 SJS/TEN 病例也被报道^[9-12]。

目前发现,irAE 可发生在免疫治疗中的任何阶段,甚至可能延迟发作至停药后发生,皮肤毒性出现较早,通常在首次用药后 3~6 周发生^[1,5,13]。本报道中

2 例患者分别于首次使用 PD-1 抑制剂后的 48 d 和 2 d 出现严重皮肤不良反应。SJS/TEN 可伴有多系统受累,致死率高,而 ICI 所致 SJS/TEN 死亡率远高于其他药物所致^[2,4]。因此,需要在早期阶段识别 SJS/TEN,以控制疾病进展。建议早期完成 SCORTEN 评分,通过 7 个参数来预测 SJS/TEN 患者的病死概率,分值越高预测病死概率越高^[14]。本报道中 2 例患者入院后 24 h 内进行 SCORTEN 评分,分值分别为 3 分和 5 分,具有很高的死亡风险。通过早期评估预测,及早进行多学科联动治疗,最终患者得到痊愈。因此,及早发现、准确识别和及时救治对重度 irAE 的管理至关重要。

ICI 所致 SJS/TEN 的发病机制尚不明确,这可能涉及 CTL 的过度活化,激活的 CTL 靶向角质细胞造成其凋亡,诱导角质形成细胞坏死和表皮剥脱^[15-16]。目前发现一些细胞因子,包括 IL-1、IL-2、IL-17、IFN- γ 等,被证实是 irAE 的危险因素^[17-18]。且研究发现 CRP 和 IL-6 水平与 irAE 的严重程度呈正相关,而外周血

淋巴细胞亚群水平与irAE等级呈负相关^[9]。证实细胞因子及外周血淋巴细胞亚群与irAE发生发展相关。本文中2例病例均显示CRP及促炎因子水平不同程度升高、外周血淋巴细胞亚群水平下降,提示其可能参与ICI相关SJS/TEN的发生发展,后续需要进一步探究两者之间的确切关系。经血浆置换治疗后,病例1促炎因子IL-6水平较前明显降低,表明病情及炎症反应均得到控制,外周血总T淋巴细胞水平升高,提示机体免疫功能较前恢复;而病例2未见相同改变,其原因可能为病例2为常规治疗失败后的复治患者,已应用大剂量糖皮质激素冲击治疗,且肿瘤未控制。后续将进一步探究血浆置换治疗重度irAE的炎症反应转归情况及免疫重建情况。

对于出现SJS/TEN的病例,建议永不重启ICI治疗^[3,20]。Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识^[8]中指出,针对该病采用系统性治疗方案,包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、环孢素及TNF α 拮抗剂等,在常规治疗抵抗时可考虑应用血浆置换。血浆置换是一种用来清除血液中大分子物质的血液净化疗法,可以迅速清除血浆中的免疫复合物、抗体、抗原等致病因子,调节免疫系统,使病情得到快速缓解。目前文献报道^[9-12]的ICI引起TEN的病例均采用全身糖皮质激素治疗,联合静脉注射免疫球蛋白或环孢素。血浆置换治疗其他药物所致SJS/TEN研究已有诸多报道^[21-22]。而应用血浆置换法治疗ICI相关SJS/TEN的研究少见。在本报道中,将血浆置换治疗作为ICI相关SJS/TEN的一线治疗。病例1在确诊SJS后立即行血浆置换,并予抗炎、抗感染、肠内营养支持、补充凝血因子、局部换药等对症治疗,患者于发病1月后痊愈,并再无复发;病例2经内科常规治疗1月后,效果不佳,收治时皮损严重,疼痛明显,合并菌血症及新型冠状病毒感染,及早多学科会诊,早期进行血浆置换,并予加强肠内营养、抗感染、局部换药等内科治疗,于1个月后痊愈且无复发。通过对上述2例病例治疗经验的分析发现,对早期SJS/TEN或难治性TEN病例早期应用血浆置换治疗均取得较好预后,证实血浆置换治疗ICI相关SJS/TEN的有效性。基于此,建议提高血浆置换在治疗重度免疫相关皮肤不良反应中的地位。同时,注意一点,对于SJS/TEN患者应尽早营养支持治疗,保证代谢平衡,以促进皮损愈合;优先考虑肠内营养,可减少溃疡形成及消化道细菌迁移^[8]。最后,SJS/TEN患者在身体上及心理上均有痛苦,还需增加人文关怀,注意心理疏导;这2名患者均有此类问题,通过进行心理评估、疼痛评估、营养评估、血栓评估、PPS、PPI等综合评估,全方位掌握患者的生理、心理、

躯体及社会等生活质量功能,给予人文关怀护理,患者在治疗过程中均积极配合,依从性高,临床恢复好,护理服务满意度高,并且痊愈后快速回归正常生活。

目前发表的ICI相关SJS/TEN的病例相对少,且缺乏更加规范有效的诊疗流程。本文报道2例病例均诊断为TEN,早期检测细胞因子及外周血淋巴细胞亚群水平,早期进行血浆置换及对症治疗,均达到预期效果。本文报道对规范重度免疫相关皮肤不良反应诊疗有提示作用。但本报道有一定局限性,主要体现在病例数少,未留取组织病理,对于机制研究未深入开展,后续可继续按流程诊治类似疾病,并开展前瞻性研究。

综上所述,随着ICI药物在临床广泛应用,其所导致的irAE不容忽视。TEN作为最严重的皮肤毒性之一,发病率低但致死率高,临床医师要早期、正确识别并及时救治。在应用ICI前需综合评价患者免疫状态,检测外周血淋巴细胞亚群基线水平,无条件时可检测淋巴细胞百分比及淋巴细胞计数,对于外周血淋巴细胞亚群水平低或淋巴细胞百分比及淋巴细胞计数水平低者,应谨慎启用免疫治疗。诊断考虑SJS/TEN的病例,多学科联动治疗,血浆置换治疗尽早应用,同时积极营养支持与抗感染治疗。本文报道的2例TEN病例,将血浆置换作为一线治疗,经治疗后临床症状及生活质量功能均获得改善,且再无复发,为临床诊治irAE提供参考。

[参考文献]

- [1] INNO A, METRO G, BIRONZO P, *et al.* Pathogenesis, clinical manifestations and management of immune checkpoint inhibitors toxicity[J]. *Tumori*, 2017, 103(5): 405-421. DOI: 10.5301/tj.5000625.
- [2] ZHU J H, CHEN G H, HE Z C, *et al.* Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a safety analysis of clinical trials and FDA pharmacovigilance database[J/OL]. *EClinicalMedicine*, 2021, 37: 100951[2023-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34386743/>. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100951.
- [3] SI X Y, HE C X, ZHANG L, *et al.* Management of immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events[J]. *Thorax Cancer*, 2020, 11(2): 488-492. DOI: 10.1111/1759-7714.13275.
- [4] CHEN C B, WU M Y, NG C Y, *et al.* Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1259-1273. DOI: 10.2147/CMAR.S163391.
- [5] RASCHI E, ANTONAZZO I C, LA PLACA M, *et al.* Serious cutaneous toxicities with immune checkpoint inhibitors in the U.S. food and drug administration adverse event reporting system[J/OL]. *Oncologist*, 2019, 24(11): e1228-e1231[2023-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31387950/>. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0250.

- [6] WANG P F, CHEN Y, SONG S Y, *et al.* Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: a meta-analysis[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 730[2023-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29093678/>. DOI: 10.3389/fphar.2017.00730.
- [7] TWOMEY J D, ZHANG B L. Cancer immunotherapy update: FDA-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics[J/OL]. *AAPS J*, 2021, 23(2): 39 [2023-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677681/>. DOI: 10.1208/s12248-021-00574-0.
- [8] 中华医学会皮肤性病学分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. DOI: 10.35541/cjd.20201177.
- [9] CAO J S, LI Q, ZHI X Y, *et al.* Pembrolizumab-induced autoimmune Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with myositis and myocarditis in a patient with esophagogastric junction carcinoma: a case report[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(8): 3870-3876. DOI: 10.21037/tcr-21-470.
- [10] 郭虹霞, 常慧玲, 冯慧晶. 免疫相关中毒性表皮坏死松解症一例及文献复习[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(11): 1006-1009. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.008.
- [11] WU J Y, KANG K, YI J, *et al.* Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome in advanced squamous cell carcinoma of the lung: a case report and review of literature[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(18): 6110-6118. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i18.6110.
- [12] 张丽, 赵冰清, 张艳华. 特瑞普利单抗致中毒性表皮坏死松解症1例[J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(7): 643-645. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202207016.
- [13] GEISLER A N, PHILLIPS G S, BARRIOS D M, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5): 1255-1268. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.132.
- [14] BASTUJI-GARIN S, FOUCHARD N, BERTOCCHI M, *et al.* SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis[J]. *J Invest Dermatol*, 2000, 115(2): 149-153. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x.
- [15] 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/OL]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 49[2023-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28228726/>. DOI: 10.3389/fphar.2017.00049.
- [16] 许辉茹, 张俊萍. 免疫检查点抑制剂所致广谱毒性及其危重症的多学科联合应对[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(11): 978-984. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.003.
- [17] TYAN K, BAGINSKA J, BRAINARD M, *et al.* Cytokine changes during immune-related adverse events and corticosteroid treatment in melanoma patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(8): 2209-2221. DOI: 10.1007/s00262-021-02855-1.
- [18] LIM S Y, LEE J H, GIDE T N, *et al.* Circulating cytokines predict immune-related toxicity in melanoma patients receiving anti-PD-1-based immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(5): 1557-1563. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2795.
- [19] YU Y Y, WANG S Y, SU N, *et al.* Increased circulating levels of CRP and IL-6 and decreased frequencies of T and B lymphocyte subsets are associated with immune-related adverse events during combination therapy with PD-1 inhibitors for liver cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 906824[2023-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35756643/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.906824.
- [20] BRAHMER J R, LACCHETTI C, SCHNEIDER B J, *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.
- [21] 韩锋, 张静静, 侯彦丽, 等. 单纯单次血浆置换疗法治疗17例中毒性表皮坏死松解症临床观察[J]. *中华皮肤科杂志*, 2018, 51(12): 896-898. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.12.010.
- [22] 朱峻, 孙秀坤, 沈宏, 等. 25例中毒性表皮坏死松解症住院患者治疗的回顾与分析[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2015, 14(5): 310-312. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0709.2015.05.015.

[收稿日期] 2023-09-18

[修回日期] 2024-02-05

[本文编辑] 黄静怡