

- troenterol Hepatol, 2007, 5(6): 648-661
- 7 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245
- 8 钱家鸣, 王淑君. 药物性胰腺炎的诊断与治疗 [J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(8): 722-725
- 9 Vinklerova I, Prochazka M, Prochazka V, et al. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis [J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(10): 2977-2981
- 10 Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F, et al. Drug induced acute pancreatitis; incidence and severity [J]. Gut, 1995, 37(4): 565-567
- 11 Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention [J]. Drug Saf, 2008, 31(10): 823-837
- 12 Andersen V, Sonne J, Andersen M. Spontaneous reports on drug-induced pancreatitis in denmark from 1968 to 1999 [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2001, 57(6-7): 517-521
- 13 杨黄欢, 叶玲娜, 曹倩. 硫唑嘌呤治疗炎症性肠病患者的不良反应分析 [J]. 中华炎症肠病杂志, 2017, 1(2): 92-95
- 14 Teich N, Mohl W, Bokemeyer B, et al. Azathioprine-induced acute pancreatitis in patients with inflammatory bowel diseases—a prospective study on incidence and severity [J]. J Crohns Colitis, 2016, 10(1): 61-68
- 15 Ledder O, Lemberg DA, Day AS. Thiopurine-induced pancreatitis in inflammatory bowel diseases [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 9(4): 399-403
- 16 Broe PJ, Cameron JL. Azathioprine and acute pancreatitis: studies with an isolated perfused canine pancreas [J]. J Surg Res, 1983, 34(2): 159-163
- 17 Weersma RK, Peters FTM, Oostenbrug LE, et al. Increased incidence of azathioprine-induced pancreatitis in Crohn's disease compared to other diseases [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20(8): 843-850
- 18 董显文, 郑青, 沈骏, 等. TPMT 基因多态性与炎症性肠病治疗中硫唑嘌呤毒副反应相关性的荟萃分析 [J]. 胃肠病学, 2010, 15(7): 400-404
- 19 Heap GA, Weedon MN, Bewshea CM, et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants [J]. Nat Genet, 2014, 46(10): 1131-1134
- 20 Wilson A, Wang Q, Choi YH, et al. Pre-treatment HLA-DQA1-HLA-DRB1 testing for the prevention of azathioprine induced pancreatitis in inflammatory bowel disease: a prospective cohort study [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2021, 12(4): e00332

(2021-08-06 收稿 2021-11-06 修回)

# 培美曲塞致 皮肤紫红色条纹 1 例

中音<sup>1</sup> 刘勇<sup>2</sup> 黎明春<sup>3</sup>

(1. 赣南医学院第一附属医院临床药理学  
江西赣州 341000; 2. 赣州市肿瘤医院临床药理学;  
3. 赣南医学院第一附属医院肿瘤科)

**关键词** 培美曲塞; 紫红色条纹; 皮肤瘙痒; 水肿; 药品不良反应; 病例报告

**中图分类号:** R979.1 **文献标识码:** B

**文章编号:** 1005-0698(2022)01-0067-03

**DOI:** 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.01.011

## 1 病例资料

患者男, 62 岁, 身高 165 cm, 体重 55 kg, 体重指数 20.2 kg · m<sup>-2</sup>, 体表面积 1.588 m<sup>2</sup>, PS 评分为 1 分, 否认药物和食物过敏史, 无异物接触史。因“右肺上叶恶性肿瘤”于 2020 年 12 月 17 日入院。查体: 右腹股沟可触及一约 5 cm × 5 cm 大小肿物, 质硬、固定、轻压痛, 右下肢轻度水肿, 双肺呼吸音粗, 右肺呼吸音稍弱, 余无特殊。血清白蛋白 31 g · L<sup>-1</sup>, 其他血生化、血常规未见明显异常。12 月 18 日经穿刺组织病理学, 颅脑+胸部+腹腔盆腔增强 CT 影像学检查, 及肿瘤标志物检验明确诊断为右肺上叶恶性肿瘤(IV 期肺腺癌)、骨继发恶性肿瘤。12 月 25 日基因检测结果: EGFR、ALK、ROS1、T790M 等驱动基因均为阴性, 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)等靶向药物可能存在应答不良情况。征得患者及家属知情同意, 按计划行第一次行培美曲塞(pemetrexed, Pem)+顺铂(cisplatin, Cis)方案联合抗肿瘤治疗。化疗前, 12 月 25 日开始口服多维元素片(29)为期 1 周以上, 12 月 30 日临时给予维生素 B<sub>12</sub> 注射液 1mg im, 12 月 31 日~1 月 2 日给予地塞米松片 4 mg, po, bid 进行规范预处理。2021 年 1 月 1 日给予注射用培美曲塞二钠(江苏豪森药业集团有限公司, 批号: 603201101, 规格: 0.5 g/支) 0.8 g+0.9%氯化钠注射液 100 ml, ivd, qd; 顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司, 批号: 601201102, 规格: 30 mg/支) 110 mg+0.9%氯化钠注射液 500 ml, ivd, qd, 滴注时间 > 2 h。9:10 开始 Pem 首次给药, 20 min 后顺利滴注完毕, 未诉不适。Pem 滴注结束后约 5 min, 患者右下肢出现皮肤轻度瘙痒不适, 伴有轻微少量、不规则分布的条索状紫红色条纹(未凸出皮肤表面、不伴皮肤破损、压之不褪色), 皮肤划痕试验阴性, 考虑为 Pem 导致的皮肤瘙痒伴不规则分布的条索状紫红色条纹样皮肤反应, 立即予氯苯那敏片 4 mg po, 约 20 min 后皮肤瘙痒缓解, 紫红色条纹未缓解并暂未处理。当天 9:37, 皮肤

通信作者: 刘勇 Tel: 13755814675 E-mail: 871964552@qq.com

瘙痒缓解后约 10 min,予盐酸帕洛诺司琼注射液 0.25 mg im 预防性止吐对症处理;10:09 开始给予 Cis 组输液;并给予 0.9%氯化钠注射液 2 000 ml 进行水化,过程顺利,未再出现其他异常反应。1 月 3 日复查血常规、血生化:血清白蛋白 32 g·L<sup>-1</sup>,余未见明显异常。查房时患者诉右下肢皮肤紫红色条纹逐渐增多,下肢肿胀,伴轻度瘙痒不适。查体见右下肢皮肤多处出现不规则分布多发条索状紫红色条纹(未凸出皮肤表面、不伴皮肤破损、压之不褪色)、皮温正常、无压痛,下肢肿胀较前明显。由于患者拒绝进一步皮肤组织病理检查,暂予人血白蛋白注射液 10 g,ivd,qd,氯苯那敏片 4 mg,po,tid,吠塞米片 20 mg,po,qd,螺内酯片 20 mg,po,tid;同时给予 0.1%倍他米松乳膏外擦 bid 对症处理。嘱患者卧床时适当抬高右下肢和穿加压弹力袜物理加压。1 月 12 日随访,患者瘙痒缓解,条索状紫红色条纹基本消退,未伴有其他不适反应,但仍有少量色素沉着。

## 2 讨论

Pem 是一种新型的多靶点抗叶酸抗代谢药,与 Cis 联用于局部晚期或转移性非鳞状细胞型非小细胞肺癌患者一线化疗<sup>[1-3]</sup>。在规范预处理情况下,再使用 Pem 后发生不同程度的皮肤不良反应(cutaneous adverse reactions, CARs)约 14%<sup>[4,5]</sup>。有研究报道,大多数 Pem 所致 CARs 常发生在其使用后不久,多数症状在 2 d 内出现,且会在之后几天减轻或消退<sup>[6-10]</sup>。本例患者住院期间,发生 CARs 前所使用的药品均未出现异常反应,而首次静滴 Pem 结束后约 5 min,患者右下肢开始出现皮肤轻度瘙痒不适,伴有轻微少量的、不规则分布的条索状紫红色条纹,期间未应用其他药物,且患者否认食物和药物过敏史,皮肤无异样改变,亦无异物接触史和搔抓伤等外力改变,故该不良反应出现与 Pem 的使用具有时间关联性。虽后续不规则分布的条索状紫红色条纹增多、右下肢水肿加重,但后续联用其他药物未出现其他新的不良反应,故可以排除联用药品导致的 CARs。停用 Pem 及对症处理后,瘙痒缓解,条索状紫红色条纹基本消退,且此后未再使用该药品。Pem 所致 CARs 的发生时限和反应特征与以上文献报道相一致,根据药品不良反应关联性评价标准<sup>[11]</sup>,判断 Pem 与皮肤瘙痒、条索状紫红色条纹和水肿加重等不良反应的关联性为“可能”。

Pem 是一种新型的多靶点叶酸拮抗药,通过破坏细胞复制所必须的关键的叶酸依赖性代谢途径,从而抑制细胞复制,发挥抗肿瘤作用。Pem 所致的 CARs 常表现为皮疹、色素沉着、皮肤瘙痒和多形性红斑等<sup>[12-14]</sup>,目前 Pem 所致 CARs 的机制尚不清楚;且表现为紫红色条纹伴水肿加重的 CARs 未见相关报道。Tracey 等<sup>[15]</sup>报道 1 例患者使用 Pem 5 d 后,双下肢出现了广泛疼痛的双侧多形性红斑。王建波等<sup>[16]</sup>报道患者使用 Pem 1 周后躯干、四肢出现“鞭挞样皮炎”。“鞭挞样皮炎”临床表现为皮肤划痕试验阴性,不规则分布多发条索状红斑(由微丘疹融合而成)或点状或水泡状病变,色泽较为鲜红,类似于“鞭打或搔抓样”,往往隆出皮肤、伴有不同程度

的皮损及剧烈瘙痒,且皮肤组织病理呈现出表皮、真皮不同程度海绵样水肿,表皮基底层空泡化,皮损部位浅层有血管周围淋巴细胞等浸润情况<sup>[17,18]</sup>。文献报道,Pem 所致多形性红斑是一种急性炎症性皮肤病,典型临床表现为累及肢体或躯干的皮肤,有红斑、丘疹、风团、水疱等<sup>[19-21]</sup>。组织学特征表现为坏死角质形成细胞在表皮周围散布,在表皮-真皮交界处空泡化等。Kastalli 等<sup>[7]</sup>报道 1 例患者使用 Pem 7 个疗程后,出现眼睑和下肢浮肿,其机制尚不明确。Martins-Filho 等<sup>[9,10]</sup>报道 Pem 所致的所有等级的液体滞留或水肿发生率为 14%~19%,其中 3 级以上发生率约为 1%。而 Cis 所致的水肿非常少见,有文献显示,即使在 Cis 与白蛋白紫杉醇联合使用的情况下,发生各级水肿仅约 2.7%<sup>[22]</sup>。

本例患者首次使用 Pem 后,右下肢出现不规则分布多发条索状紫红色条纹类似于“鞭挞样皮炎”,但其颜色稍不同,且不伴有隆出皮肤表面的微丘疹;该患者表现的紫红色条纹明显不同于“鞭挞样皮炎”与多形性红斑。Pem 引起以上症状的 CARs 可能与该药具有干扰细胞代谢作用,使细胞周期“S 期”停滞导致的直接细胞毒性作用,进而致使细胞坏死或间接免疫反应。Pem 与 Cis 两药均经肾脏排泄<sup>[22,23]</sup>,两者联合使用后,Cis 在一定程度上可能会影响 Pem 的排泄,间接提高 Pem 的血药浓度,可能会增加 Pem 的毒性。此外,Pem 是一种极性化合物,分布容积小,约 80%与血浆蛋白结合,患者血清白蛋白低,游离药物会增多;与此同时,患者在使用 Pem 前右下肢肿胀,伴有淋巴回流障碍,可能会导致 Pem 渗透到组织液中,使更多的 Pem 蓄积在皮下组织,增加其皮肤毒性。CARs 出现后,经过脱水消肿、抗过敏等对症处理后,紫色条纹明显缓解,随访后发现该 CARs 基本消失。因此推测 Pem 所致皮肤瘙痒伴紫色条纹和水肿可能与血药浓度、低蛋白血症和药物浓度局部升高密切相关。

Pem 所致的 CARs 较为常见,且一般严重程度属于轻微级,严重级 CARs 较为罕见,经皮质类固醇激素等对症处理后症状会有改善<sup>[6-10]</sup>。该患者虽使用 Pem 后出现紫色条纹的 CARs,但经脱水消肿、抗过敏等对症处理后,基本缓解;且根据常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0 版判定标准<sup>[24]</sup>:可界定该不良反应属于 1~2 级 CARs,严重程度较低,经停用 Pem 后或联用皮质类固醇激素等对症处理后能逐渐缓解,一般不影响后续治疗。随着 Pem 广泛应用,其复杂各异的 CARs 等不良反应也逐渐增多,需提高对该药的认识,进一步熟悉 Pem 的特性,充分了解其潜在的不良反应发生机制。使用 Pem 期间应积极监测血药浓度、白蛋白水平和水肿程度,必要时根据血药浓度、白蛋白水平和水肿程度调整 Pem 剂量,避免药物蓄积产生不良反应。此外,需注意观察用药期间的反应,做好相应的预防,以便在复杂个体差异中安全地使用 Pem,尽可能减少或避免因为中断 Pem 治疗所导致的不良预后。遗憾的是本例患者未进行皮肤组织病理检查,难以进行客观深入验证。对于 Pem 导致的皮肤瘙痒、多发条索状紫红色条纹伴水肿的发生机制,有待进一步的研究。

参 考 文 献

- 1 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. IV期原发性肺癌中国治疗指南(2021年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021,43(1):39-59
- 2 Cohen MH, Johnson JR, Wang YC, et al. FDA drug approval summary: pemetrexed for injection (Alimta) for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Oncologist*, 2005,10:363-368
- 3 Alsidawi S, Chaudhary R, Karim NA. Frontlinesystemic therapy with pemetrexed-platinum innonsquamous non-small-cell lLung cancer with asymptomatic brain metastases[J]. *Am J Ther*, 2017,24(2):e111-e120
- 4 Usui N, Kondo Y, Ryota N, et al. Mandatory dexamethasone strictly monitored by pharmacists reduces the severity of pemetrexed-induced skin rash [J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2017,24(5):283-285
- 5 Yoo KH, Lee SJ, Cho J, et al. Arandomized, open-label, phase II study comparing pemetrexed plus cisplatin followed by maintenance pemetrexed versus pemetrexed alone in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutant non-small cell lung cancer after failure of first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor: KCSG-LU12-13[J]. *Cancer Res Treat*,2019,51(2):718-726
- 6 Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Reginster MA, et al. Revisiting cutaneous adverse reactions to pemetrexed [J]. *Oncol Lett*,2011,2(5):769-772
- 7 Kastalli S, Charfi O, Sahnoun R, et al. Eyelid and feet edema induced by pemetrexed [J]. *Indian J Pharmacol*,2016,48(6):741-742
- 8 Munera-Campos M, Plana-Pla A, Carrascosa JM. Pemetrexed-induced oedema of the eyelids and scalp in a patient with metastatic lung cancer[J]. *J Eur Acad Dermatol Venerol*,2020,34(7):e322-e324
- 9 Martins-Filho PR, Kameo SY, Mascarenhas-Oliveira AC, et al. Pemetrexed-induced eyelid edema in lung cancer[J]. *J Craniofac Surg*, 2013,24(4):e401-3
- 10 Eguia B, Ruppert AM, Fillon J, et al. Skin toxicities compromise prolonged pemetrexed treatment [J]. *J Thorac Oncol*, 2011,6:2083-2089
- 11 World Health Organization. The World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre Causality Assessment System [EB/OL]. (2018-04-06) [2021-01-01]. [https://www.who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment\\_new-logo.pdf](https://www.who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf)
- 12 Sahu KK, Mishra A, Chastain I. Novel anticancers and dermatological adversities: old rivals but new challenges [J]. *BMJ Case Rep*, 2018,11(1):e227790
- 13 Vashisht D, Sharma N, Sood A, et al. Pemetrexed and cisplatin-induced linear hyperpigmentation of skin [J]. *Med J Armed Forces India*, 2020,76(3):353-355
- 14 Sullivan K, Lee CS. Pemetrexed-induced severe rhabdomyolysis in lung cancer: A case report [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019,25(8):2007-2009
- 15 Tracey EH, Modi B, Micheletti RG. Pemetrexed-induced pseudocellulitis reaction with eosinophilic infiltrate on skin biopsy [J]. *Am J Dermatopathol*, 2017,39(1):e1-e2
- 16 王建波, 邵依, 李雪莉, 等. 鞭挞样皮炎 1 例并文献复习 [J]. *中国医学文摘(皮肤科学)*, 2017,34(3):370-372, 269
- 17 Kano Y, Shigehara Y, Kasami S, et al. Shiitake dermatitis [J]. *Intern Med*, 2020,59(17):2203
- 18 Ribeiro CS, Sodr e CT, Ramos-E-Silva M. Flagellate dermatitis by shiitake mushroom [J]. *Case Rep Dermatol*, 2019,11(2):220-225
- 19 Nagata Y, Sawada R, Takashima A, et al. Efficacy and safety of pemetrexed plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced malignant peritoneal mesothelioma [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019;49(11):1004-1008
- 20 Elsoueidi R, Lander MJ, Richa EM, et al. Single-dose dexamethasone for the prevention of pemetrexed associated cutaneous adverse reactions [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016;22(2):271-274
- 21 Orime M. Immunohistopathological findings of severe cutaneous adverse drug reactions [J]. *J Immunol Res*, 2017;2017:6928363
- 22 Li Y, Zhao Y, Gong C, et al. Cisplatin shows greater efficacy than gemcitabine when combined with nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Sci Rep*,2019,9(1):3563
- 23 Hanauske AR, Chen V, Paoletti P, et al. Pemetrexed disodium: a novel antifolate clinically active against multiple solid tumors [J]. *Oncologist*,2001,6(4):363-373
- 24 National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0 [S]. 2017;1-4  
(2021-07-23 收稿 2021-11-01 修回)