

· 个案报道 ·

## 依那西普治疗强直性脊柱炎致全身药疹 1 例

姚鑫<sup>a</sup>, 刘洁琼<sup>a</sup>, 赵治友<sup>b</sup>, 郭胜才<sup>a</sup> (解放军 117 医院: a. 药剂科, b. 中医科, 浙江 杭州 310013)

**[摘要]** 1 例 50 岁男性强直性脊柱炎患者, 皮下注射依那西普 50 mg 后约 3 h, 四肢、腹部、腰背部及臀部出现散在大面积风团样皮疹, 突起明显, 伴全身瘙痒不适, 嘴唇和头皮有麻木感, 诊断为依那西普致全身药疹。给予异丙嗪、地塞米松注射液及葡萄糖酸钙注射液等对症治疗, 患者皮肤瘙痒、嘴唇和头皮麻木感逐渐减轻, 约 3 h 后消失, 全身各处的丘疹也随之消退。

**[关键词]** 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白; 依那西普; 强直性脊柱炎; 药疹; 药物副反应报告系统

**[中图分类号]** R452 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2018)05-0479-02

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.023

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种主要侵犯脊柱骨突、骶髂关节、脊柱旁软组织 and 外周关节的慢性炎症性疾病, 可伴有关节外表现, 严重者可能发生脊柱畸形及强直<sup>[1]</sup>。本病好发于青少年, 病因未明, 目前尚无根治方法。抗肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )抑制剂是目前国内外公认治疗 AS 疗效佳、起效快的药物, 其中, 依那西普在临床应用最多, 能明显减轻 AS 患者疼痛症状, 在治疗 2~4 周后能明显改善脊柱或骶髂关节 MRI 可见的病变, 且能显著降低该病的致残率<sup>[2,3]</sup>。常见药物不良反应(ADR)为注射部位局部反应, 全身性反应少见, 国内也未见报道。在临床使用中, 解放军 117 医院发现使用依那西普治疗 AS 致全身药疹 1 例, 现报道如下。

### 1 临床资料

患者, 男, 50 岁, 患 AS 多年, 2014 年 7 月来我院中医门诊就诊, 给予美洛昔康、柳氮磺吡啶等常规药物治疗, 症状有好转; 后自行中断治疗, 症状反复且加重, 半夜腰背部疼痛难忍, 翻身困难, 严重影响睡眠, 晨起或久坐后起立时腰部晨僵明显, 但活动后减轻, 脊柱畸形, 活动受限。于 2017 年 6 月 8 日再次来我院中医门诊诊治, 血、尿、粪常规及生化检查项目正常, 白细胞  $8.50 \times 10^9 / L$ , 粒细胞 0.717, 嗜酸性粒细胞 0.018, 血红蛋白 122 g/L, 血小板  $224 \times 10^9 / L$ ; 谷丙转氨酶 30 U/L, 尿素氮 8.72 mmol/L, 高密度脂蛋白 1.58 mmol/L, 低密度脂蛋白

299 U/L, 血钾 4.43 mmol/L,  $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶 250 U/L, C 反应蛋白 70.99 mg/ml, 血沉 17 mm/h; 该患者参加了个体化药物基因检测, TNF- $\alpha$  (308G>A) 为 GG 野生纯合型, TNF- $\alpha$  (857C>T) 为 TT 突变纯合型; 提示依那西普治疗应答较好, 症状明显改善的比例较高, 建议按标准剂量使用。脊柱的 X 线片提示“竹节样脊柱”, 故给予依那西普(益赛普, 上海中信国健药业股份有限公司)皮下注射, 每次 25 mg, 每周 2 次治疗。当日上午约 10 时第 1 次常规上臂皮下注射后离院回家, 途中(注射给药 3 h 后)患者面部、四肢、腹部、腰背部和臀部出现 1 分硬币大小散在的大面积风团样皮疹, 突起明显, 伴全身瘙痒不适, 嘴唇和头皮有麻木感, 病程中无咳嗽和痰, 无腹泻、腹痛等。患者有高血压病史 8 年, 控制尚可; 否认结核病、肝炎及肿瘤病史, 否认药物过敏史。立即再次回到医院诊治, 诊断为药物性 I 型过敏反应, 考虑依那西普致全身荨麻疹。即刻给予异丙嗪(10 mg, im)、地塞米松注射液(5 mg, iv)、维生素 C 注射液(0.5 g, ivgtt)及葡萄糖酸钙注射液(1.0 g, ivgtt)等对症治疗, 用药后皮肤瘙痒、嘴唇头皮麻木感逐渐减轻, 约 3 h 后消失, 身上丘疹也随之消退, 全身未再新发皮疹。胸片、腹部超声未见异常。为预防药物性 I 型过敏反应, 患者此后未再应用依那西普, 随访 6 个月未见复发。

### 2 讨论

TNF- $\alpha$  过度表达能破坏机体免疫平衡, 影响其介导的炎性反应, 在 AS 和其他炎性关节病的发生发展中扮演重要作用<sup>[2]</sup>。依那西普(etanercept, 恩利, 益赛普)是重组人 II 型肿瘤坏死因子的受体-抗体融合蛋白, 由 TNF 受体(TNFR)的 p75 与人

**[作者简介]** 姚鑫, 学士, 药师, Tel: 13819126861, Email: 596244842@qq.com

**[通讯作者]** 郭胜才, 硕士, 主任药师, Email: GSC117@sina.com

IgG 的 Fc 段连接形成的免疫球蛋白样分子,能竞争性和血清中的 TNF- $\alpha$  结合,阻止其与细胞表面的 TNF-R 相互作用,从而阻断下游细胞信号产生,降低由 TNF- $\alpha$  诱导的炎症反应,减轻症状,抑制骨侵蚀;起效快,作用显著且持久,在临床日益受到重视<sup>[3]</sup>。

随着在临床治疗患者人数的不断增加和疗程不断延长,依那西普引发的主要 ADR 除了感染机会增加(包括结核性脑膜炎<sup>[4]</sup>、致全血细胞减少伴重度肺部感染<sup>[5]</sup>),甚至诱发恶性肿瘤<sup>[6]</sup>、脱髓鞘病及狼疮样综合征<sup>[7]</sup>外,皮肤 ADR 也明显增多,对此国外学者已有较多报道<sup>[4,7-8]</sup>,国内则罕见。

依那西普常见 ADR 是注射部位局部反应,发生率为 16%~37%,表现为轻-中度的红斑、瘙痒、疼痛和胀痛等<sup>[7]</sup>,多为轻至中度,无需特殊处理,极个别患者可能需要停药并对症处理。注射部位反应多发生在初始治疗首月,平均持续 3~5 d,在随后治疗中其发生频率下降。在使用本品过程中,应注意全身过敏反应,包括血管性水肿、荨麻疹及其他严重反应。

目前 TNF- $\alpha$  抑制剂所致皮肤的不良事件多为个案报道,常缺少组织/病理学证据和统一的诊断标准,因此,确切的发生率仍不明确;依那西普临床验证中出现用药局部异常(注射部位反应)的患者有 37%,表现为程度不同的红斑、触痛、肿胀、特应性皮炎、痤疮、荨麻疹、苔癣样病、玫瑰糠疹、湿疹、白癜风;这些局部反应大多发生在初始治疗首月<sup>[8]</sup>。

在 FDA 报道与 TNF- $\alpha$  抑制剂相关的 50 例严重皮肤疾病患者,32 例表现为多型红斑,11 例为 Stevens-Johnson 综合征,5 例为毒性表皮坏死,2 例为混合型。其中,与依那西普相关的有 21 例(多型红斑 13 例、Stevens-Johnson 综合征 4 例、毒性表皮坏死 4 例);少数患者注射时表现出以前注射部位回忆反应。轻症患者在停药后症状多缓解,伴有黏膜损害的重症患者则应进行系统治疗,其发生机制尚不十分明确,多认为与 III 型变态反应有关<sup>[9]</sup>。

国内罕见相关报道,童强等<sup>[3]</sup>报道了接受 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗的 369 例中国汉族人群 AS 患者,用药后 2 h 发生 39 例不良反应;30 例益赛普治

疗组只有 2 例皮下注射局部有一过性皮肤发红、瘙痒,外用紫草药膏后缓解。王莉莎等<sup>[2]</sup>观察了 142 例短期临床应用英夫利昔单抗(infliximab)和依那西普治疗的 AS 患者,显示耐受性和安全性较好,均未报告发生全身过敏反应。

本例患者未合用其他药物,全身皮疹是在注射依那西普后发生的,病因简单清楚,可快速判定是由依那西普引起的全身过敏性皮疹,医生处置得当,及时给予抗组胺、激素及免疫制剂治疗,没有引起严重后果;停用依那西普后,随访 6 个月未见复发。

以依那西普为代表的 TNF- $\alpha$  抑制剂,其耐受性和安全性良好,仍建议根据患者具体情况,参考相关治疗指南和专家建议,权衡益处与风险,制订个体化的治疗方案,并密切监测依那西普致全身性皮疹等少见但严重的不良反应,一旦发生立即停用,并给予积极处理,尽早改善患者的预后。

## 【参考文献】

- [1] 文琼芳,黄 烽. 强直性脊柱炎的治疗[J]. 临床荟萃, 2016, 31(5): 465-469.
- [2] 王莉莎,黄 烽,张江林,等. 肿瘤坏死因子拮抗剂在治疗强直性脊柱炎中的安全性分析[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(7): 556-561.
- [3] 童 强,徐 霞,孔瑞娜,等. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  拮抗剂治疗中国汉族人群强直性脊柱炎 369 例不良反应初步研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(11): 785-788.
- [4] 施桂英. 关注肿瘤坏死因子- $\alpha$  拮抗剂治疗的皮肤不良反应[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(9): 585-587.
- [5] 蔡茂文. 益赛普致全血细胞减少伴重度肺部感染 1 例[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(22): 126-150.
- [6] 覃 文,析霞菲,陈 勇,等. 强直性脊柱炎经依那西普治疗后发现恶性肿瘤二例[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(8): 582-583.
- [7] BORRAS-BLASCO J, NAVARRO-RUIZ A, BORRAS C, et al. Adverse cutaneous reactions induced by TNF- $\alpha$  antagonist therapy[J]. South Med J, 2009, 102(11): 1133-1140.
- [8] 张卓莉. 依那西普的不良反应和应对措施[J]. 临床药物治疗杂志, 2008, 6(5): 55-58.
- [9] 李志量,冯素英. 肿瘤坏死因子  $\alpha$  拮抗剂所致皮肤不良反应及对策[J]. 中华皮肤科杂志, 2013, 46(8): 610-613.

[收稿日期] 2018-01-08 [修回日期] 2018-07-05

[本文编辑] 李睿旻

## 勘误说明

发表于本刊的文章《中国西沙群岛沐浴海绵的化学成分研究》(2017 年第 35 卷第 4 期第 315~320 页),作者近期发现文中有一处错误需要勘误,具体说明如下:第 317 页,第 2 部分结构鉴定中,化合物 1 的命名“smenodiol”有误。经研究,将化合物 1 的名称更正为:8,21-环氧 smenodiol。作者对该错误造成的不良影响表示歉意。