

医学参考报

皮肤病与性病学专刊

Dermatology and Venereology

第三期 NO.03

度普利尤单抗治疗特应性皮炎合并斑秃的儿童患者

【据《J Am Acad Dermatol》2021年7月报道】题：度普利尤单抗治疗特应性皮炎合并斑秃的儿童患者（美国新泽西大学皮肤科作者 Sung Kyung Cho 等）

一、简介

斑秃（alopecia areata, AA）常与特应性皮炎（atopic dermatitis, AD）同时发生，多达1/3的斑秃患者受到特应性皮炎的影响。度普利尤单抗是一种白细胞介素4受体（IL-4R）拮抗剂，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）目前已批准其用于6岁及以上中重度特应性皮炎患者的治疗，部分研究已经开始对度普利尤单抗在斑秃治疗中的潜在作用产生兴趣。虽然一些病例报道已经证实了度普利尤单抗可以改善斑秃，但也有报道称，患者在治疗过程中出现了新发的脱发。鉴于目前斑秃的治疗措施较为有限，特别是对儿童而言更是如此，度普利尤单抗是一个有前景的治疗选择。

本文报告了6例年龄在7~12岁合并斑秃和特应性皮炎的儿童患者（4例女孩和2例男孩），对其使用度普利尤单抗治疗。

二、个案报道

患者的临床特征和其对治疗效果详见表1。所有患者都有始于婴儿期的中度至重度特应性皮炎，其中4例患者有其他特应性皮炎共病，包括哮喘和食物过敏。出现斑秃的中位发病时间为5.5岁（标准差为2.9岁），初始脱发严重程度评分的中位数为62.5（范围是25~100）。所有患者对先前多种针对斑秃和特应性皮炎的治疗反应都不佳。4例患者同时接受了斑秃常规治疗药物和度普利尤单抗的治疗。6例患者中有5例斑秃症状出现了改善。患者1的斑秃严重程度改善了73%（图1）；4例（患者2、3、4、5）头发出现了完全再生，其中3例同时接受了斑秃的治疗措施。患者6尽管使用度普利尤单抗16个月，并同时口服米诺地尔和局部外用皮质类固醇，但没有明显头发再生。1例患者（患者3）出现了轻度、短暂性结膜炎，使用皮质类固醇和抗组胺药滴眼液后症状得到控制。1例患者（患者2）在6个月后因与注射相关的严重焦虑而停止治疗；在其他方面，所有患者对度普利尤单抗的耐受性良好。

三、讨论

虽然本研究样本量较小，一些患者同时接受了针对斑秃的其他治疗，但这些结果佐证了目前量少但不断增长的研究，即度普利尤单抗可能是一部分特应性皮炎合并斑秃患者的有效治疗选择。虽然度普利尤单抗在斑秃中的作用机制尚不清楚，但有研究推测，一些合并斑秃和特应性皮炎的患者中可能Th2细胞在发病中的表现更占主导。先前的研究表明，那些更严重和长期受累的特应性皮炎患者在使用度普利尤单抗后头发更有可能出现再生；然而，这并不是我们观察到的趋势。我们还需要进行更多的研究。进一步研究度普利尤单抗在特应性皮炎治疗中的作用，包括其机制及某些临床特征是否与治疗反应相关。度普利尤单抗良好的安全性，加上其被美国FDA批准用于6岁及以上儿童的特应性皮炎治疗，是考虑应用于合并患有特应性皮炎的斑秃患者的合理选择。将度普利尤单抗与其他斑秃治疗相结合，如局部外用皮质类固醇软膏、局部外用JAK抑制剂和（或）局部口服米诺地尔可能会提高疗效。

（中国人民解放军南部战区总医院皮肤科王兴旺编译 杨慧兰审核）



图1 度普利尤单抗治疗斑秃疗效
患者1基线（A，B）和治疗16个月以后（C，D）

表1 合并AA的儿童患者临床特点及度普利尤单抗治疗后效果

开始使用度普利尤单抗的年龄(岁)	AA发病年龄(岁)	性别	并发症	既往的AA治疗	既往的AD治疗措施	伴随的AA治疗措施	起始的AA的IGA评分	最近的AA的IGA评分	起始的AA严重程度评分	最近的AA严重程度评分	治疗时间(月)
12	3	男	哮喘、食物过敏	外用皮质类固醇、中药	外用皮质类固醇、他克莫司软膏、吡美莫司软膏	无	4	1	75	20	24
7	5	男	哮喘	外用皮质类固醇	外用皮质类固醇、他克莫司软膏、克立硼罗软膏	无	3	1	25	0	6
7	6	女	食物过敏	外用皮质类固醇、曲安奈德皮损内注射	外用皮质类固醇、他克莫司软膏	泼尼松5 mg/kg 每月6次，口服米诺地尔	4	1	90	0	16
8	3	女	无	口服泼尼松、苜蓿、外用托法替尼、口服米诺地尔	外用皮质类固醇、他克莫司软膏、克立硼罗软膏	口服米诺地尔、外用托法替尼	2	0	25	0	6
7	6	女	无	外用皮质类固醇、中药、外用托法替尼	外用皮质类固醇、吡美莫司软膏	外用托法替尼、中药	2	1	50	0	6
12	11	女	食物过敏	口服泼尼松、曲安奈德皮损内注射、外用皮质类固醇	外用皮质类固醇、他克莫司软膏	外用托法替尼、外用皮质类固醇	3	1	100	100	16

执行主编简介



杨慧兰 主任医师

现任中国人民解放军南部战区总医院皮肤科主任，主任医师，博士研究生导师，重点学科负责人。国之名医（优秀示范）。解放军皮肤病专业委员会副组长，中华医学会医学美容学会及皮肤性病学会分会委员（激光学组副组长），中国整形美容协会医疗美容继续教育分会副会长，广东省整协皮肤美容分会主委、省医学会皮肤科分会副主任委员。从事皮肤性病基础及临床研究近40年，主编多部皮肤科专著。担任南方医科大学、华南理工大学硕士、博士研究生导师，培养硕士、博士研究生100余名。获白癜风的医疗成果二等奖。疱疹病毒等病毒性皮肤病的临床和科研获省部级、国家自然科学基金资助项，军队、省部级二等奖5项。

导读

- 治疗性HPV疫苗的新进展 **2版**
- COVID-19感染相关的皮肤表现 **3版**
- 药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的临床及病毒学特征 **4版**
- 咪喹莫特快速治疗7月龄肛周生殖器疣患儿1例 **5版**
- 接种新冠疫苗后的皮肤表现 **6版**
- 《阿布昔替尼临床应用专家讨论意见》要点 **7版**
- EB病毒感染相关皮肤疾病研究进展 **8版**

责任编辑简介



徐哲 主任医师

主任医师，副教授。美国范德堡大学及日本北海道大学访问学者。现任国家儿童医学中心、首都医科大学附属北京儿童医院皮肤科副主任，北京儿童医院顺义妇儿儿童医院副院长。《医学参考报皮肤病与性病学专刊》青年编委会副主任委员，中华医学会皮肤性病学会青年委员会副主任委员。从事遗传性皮肤病及变态反应性皮肤病研究。



治疗性 HPV 疫苗的新进展

浙江大学医学院附属邵逸夫医院 朱江 程浩

人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV), 是一种无包膜小 DNA 病毒, HPV 感染是最常见的生殖道病毒感染。约 40 个 HPV 亚型感染肛门生殖道 (宫颈、阴道、肛门) 和口腔黏膜上皮。低危型 HPV (如 6、11 型等) 引起 90% 生殖器疣和咽喉部乳头瘤。持续感染高危型 HPV (如 16、18 型等) 可导致 96% 宫颈癌、93% 肛门癌、64% 阴道癌、51% 外阴癌、36% 阴茎癌和 63% 口咽癌。

已有 3 种预防性 HPV 疫苗被批准上市: 四价、二价和九价 HPV 疫苗。这些疫苗以病毒结构蛋白 L1 为基础, 产生针对 HPV L1 中和抗体直接中和 HPV 病毒、阻止 HPV 入侵而预防相关型别 HPV 感染。从 2006 年 6 月起第一个 HPV 疫苗被批准至今, 3 种疫苗已接种 100 多个国家/地区 10 余年, 对疫苗覆盖的 HPV 感染及宫颈癌前病变的长期预防效果近 100%。然而 HPV 治疗性疫苗研究数十年, 注册的临床试验 130 多个, 却至今未有批准上市。

一、活载体疫苗

1. 基于细菌载体的治疗性疫苗

GLBL101c 为含修饰的 HPV 16 E7 的重组干酪乳杆菌疫苗, I / II a 期临床试验观察到 E7 特异性免疫反应、CIN 1 组织学消退、CIN 3 降级现象。BLS-M07 为另一种基于 E7 蛋白的干酪乳杆菌载体疫苗, I / II 期开放标签临床试验也观察到 CIN 3 病理学应答。LmLLOE7 (也称 ADXS11001), 为 HPV16 E7 与 LLO 融合的李斯特菌疫苗, 临床试验显示可引起晚期宫颈癌肿瘤缩小且外

周血 E7 特异性 T 细胞增加。

2. 基于病毒载体的治疗性疫苗

表达 HPV-16/18 型 E6/E7 的重组痘苗病毒 TA-HPV、含牛乳头瘤病毒 E2 蛋白的基于安卡拉病毒的重组疫苗 MVA E2、含 HPV 16 E6/E7 和 IL-2 基因的改良 MVA 载体的 Tipapkinogen Sovacivec (TS) 疫苗, 以及基于 HPV16 E6/E7 的 arenavirus 病毒疫苗都已有临床试验显示其成功诱导 HPV 特异性 CTL 反应及较高病毒清除率和 HPV 相关 CIN2/3 病变清除作用。

二、基于肽/蛋白质的疫苗

1. 基于肽的亚单位疫苗

HPV16-SLP (ISA101) 由 4 种合成的 HPV16 E7 肽、9 种 HPV16 E6 合成重叠肽与佐剂 montanide ISA51 融合而成。PepCan 是一种由 4 种 HPV16 E6 合成肽组成的疫苗。I ~ II 期临床试验观察到 T 细胞应答和临床组织学应答。

2. 蛋白质疫苗

蛋白疫苗如 GTL001 疫苗 (procervix) 通过将 HPV16 和 HPV18 的 E7 蛋白与无催化活性的百日咳博德特菌环化酶 (CyaA) 结合, GTL002 疫苗含 HPV16、18、45、31、33 和 52 E7 蛋白, 以及 SGN-00101 疫苗由热休克蛋白 BCG 连接 HPV16 型 E7 癌蛋白完整序列组成。动物模型实验、I ~ II 期临床试验显示出型特异 T 细胞免疫反应, 以及部分 CIN 3 获得反应。TA-CIN 疫苗即组织抗原-宫颈上皮内瘤变疫苗, TA-CIN 联合咪喹莫特外用治疗的 II 期临床试验显示, 接种疫苗 1 年后病变应答率 63% 且部分 VIN 2/3 患者病变消退或局部 CD8 和 CD4 细胞浸润增加。

TVGV-1 疫苗是一种由 HPV16 型 E7 肽序列与铜绿假单胞菌 (PE) 外毒素 A 和内质网 (ER) 组成的融合蛋白疫苗, 临床前模型中可诱导 HPV16 E7 CD8⁺ T 细胞反应。接种 TVGV-1 的 II 期临床试验在 CIN 2-3 和宫颈 HSIL 患者开展。

三、基于核酸的疫苗

1. 基于 DNA 的疫苗

pNGVL4a-Sig/E7 (detox) /HSP70 DNA 疫苗是一种治疗性 HPV DNA 疫苗, 已进行针对 CIN 3 的早期临床试验。pNGVL4a-CRT/E6/E7/L2 为类似 DNA 疫苗, 尚无临床试验。VGX-3100 编码 HPV 16/18 型 E6 和 E7 的 DNA 疫苗, II b 期临床试验显示, 部分患者宫颈 CIN2/3 病变消退和病毒清除。正在进行治疗宫颈 HSIL 和 CIN 2/3 的 III 期试验。类似疫苗 INO-3112 携带 HPV 16 和 18 型 E6 和 E7 抗原并添加 IL-12 子。GX-188 是表达 HPV16/18 型 E6 和 E7 的 DNA 疫苗, HPV E6/E7 与 Fms 样酪氨酸激酶 3 配体 (Flt3L) 胞外结构域结合。临床试验中 CIN 3 患者表现出较强的 E6 和 E7 特异性 IFN γ 的 T 细胞反应、大部分患者 CIN 病变消退和病毒清除。VB10.16 DNA 疫苗是一种裸 DNA 疫苗, I / II 期临床试验表明, 可引发抗原特异性 CD8⁺ T 细胞反应且安全和耐受性良好。ZYC101 由 HLA-DR α 残基与 HPV 16 E7 肽段组成的疫苗, 一项开放标签非对照试验显示, 部分患者 HPV16+CIN 完全逆转, 肛门上皮内瘤变不完全逆转。

2. 基于 RNA 的疫苗

RNA-LPX 疫苗靶向 HPV 16 E7, 能在小鼠模型中诱导长期抗原特异性 CD8⁺ T 细胞反应。

BNT113 使用类似的 mRNA 骨架和 LPX 技术构建, 正在进行针对 HPV16 相关头颈癌的 I / II 期临床试验及对 HPV16 相关宫颈癌的临床试验。转基因 SFV 表达 HPV 16 E6/E7 的 Vvax001、ViciniVax BV 疫苗, 以及抗 DC 凋亡 siRNA 联合 HPV16 E7 DNA 苗的临床前模型显示能延长抗原呈递细胞寿命并产生更强抗肿瘤活性。

四、全细胞疫苗

1. 基于树突状细胞的疫苗

用 HPV16/18 E7 刺激 DC 细胞并与 IL-2 联合回输患者、或用全长 HPV16/18 E7 和窥孔帽血蓝蛋白 (KLH) 共同刺激树突状细胞成熟后治疗宫颈肿瘤。I 期临床试验显示, 这些疫苗可激发 E7 特异性 CD8⁺ 反应、特异性体液免疫和 CD4⁺ T 细胞免疫反应。

2. 过继细胞转移 (Adoptive cell transfer, ACT)

ACT 是将 T 细胞受体 TCR 的基因工程 T 细胞引入靶向 HPV+ 上皮肿瘤细胞的治疗手段, 一项在转移性宫颈癌患者特异性 T 细胞治疗的初步研究表现出对肿瘤细胞的杀伤作用, 部分患者的肿瘤病变完全消退。

五、不同类型治疗性疫苗的组合免疫接种

用 DNA 质粒疫苗接种后再用不同类型的免疫治疗疫苗进行加强接种的组合疫苗策略可能会引发更强免疫反应。如将 DNA 疫苗与 TA-CIN 疫苗联合治疗 HPV16+ 宫颈细胞学异常的低至高级别病变 (ASC-US/LSIL) 和用 DNA 疫苗 pNGVL4a-Sig/E7 (detox) /HSP70 起始接种、再用 TA-HPV 加强免疫治疗 HPV16+CIN3 的另一项临床研究正在进行中。

专家介绍



程浩 教授

主任医师, 现任浙江大学医学院附属邵逸夫医院皮肤科主任, 博士研究生导师。

从事皮肤病临床教学临床科研数十年。对人乳头瘤病毒感染发病机制及干预机制有一些研究。社会兼职: 中国医师协会皮肤科分会委员、中国康复学会皮肤病专委会常委、浙江省医学会皮肤性病学会分会副主委、浙江省医学会变态反应分会副主委、浙江省医师协会皮肤科医师分会副会长、浙江省免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会常委。

六、结语与展望

以清除 HPV 相关病变尤其癌症为目的的治疗性 HPV 疫苗研发数十年, 已有较多临床研究显示了 HPV 治疗性疫苗对 HPV 感染清除和宫颈癌的治疗作用及安全性。将治疗性疫苗联合其他疗法包括手术、化疗和放疗、预防性疫苗与治疗性疫苗融合、或联合几种不同形式的治疗性疫苗的策略, 有望促进 HPV 感染及相关恶性肿瘤的清除治疗。

医学参考报

理事长兼总编辑: 巴德年 社长: 魏海明
副理事长兼副总编辑: 曹雪涛等 副社长: 吕春雷
理事会秘书长: 周赞 副社长: 周赞

社址: 北京市西城区红莲南路30号红莲大厦
B0403
邮编: 100055
总机: 010-63265066
网址: www.yxckb.com

皮肤病与性病学专刊

名誉主编: 陈洪铎 廖万清 陆前进 张建中 张学军 郑捷 编辑部秘书: 孙艳
主编: 高兴华 编辑: (按姓氏笔画排序) 王鹤晓 安倩 李正秀 肖碧环
副主编: 王刚 晋红中 顾恒 吴剑 邱里 洪玉晓 徐媛媛 郭昊 霍玮
顾问: (按姓氏笔画排序) 白莉 刘玮 李振鲁 杨森 陈丽 涂彩霞
常务编委: (按姓氏笔画排序) 马慧群 方红 冉玉平 孙青 主任编委: 周城
肖汀 何黎 宋志强 范卫新 郝飞 徐金华 副主任编委: (按姓氏笔画排序) 乔建军 陈旭 柏冰雪 徐哲 徐学刚 唐慧
崔勇 赖维 雷铁池 潘炜华 马琳 马蕾
编委: (按姓氏笔画排序) 刁庆春 于建斌 王惠平 王傲雪 青年编委: (按姓氏笔画排序) 丁媛 丁澍 于晓静 于瑞星
马文字 王文氢 王再兴 王秀丽 王惠平 王傲雪 万川 王爽 方芳 史航 吕小岩 吕乐春
木其日 龙海 史飞 许静 纪明开 杜华 任建文 刘盈 江珊 孙洋 孙艳 李伟
李承新 李晓东 李福秋 杨慧兰 汪宇 沈柱 李冰 李延 李峰 李瑾 杨晶 杨德刚
宋智琦 张守民 陈宏翔 栗玉珍 郭书萍 陶娟 何春峰 张启国 张国强 张晓光 陈楠 林碧雯
曹先伟 康晓静 喻楠 满孝勇 尚元元 郑跃 郑召鹏 单士军 贾秀娟 栾超
编辑部主任: 吴严 程海艳 潘搏 鞠梅
编辑部副主任: 齐瑞群

COVID-19 感染相关的皮肤表现

昆明医科大学第一附属医院皮肤性病科 郭碧润 杨智

2019 冠状病毒病 (corona virus disease 2019, COVID-19) 是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染导致的多系统疾病, 皮肤损伤也是这种新疾病的重要临床表现。自 2019 年以来, 相继报告了多种与 SARS-CoV-2 感染相关的皮肤表现, 包括冻疮样病变、斑丘疹、荨麻疹、水疱样和青斑样皮损等。本文将对 COVID-19 感染相关的皮肤表现作简要介绍。

一、冻疮样病变

冻疮样病变 (chilblain-like lesions, CBLL) 也称为“Covid 脚趾”, 被认为是与 SARS-CoV-2 感染相关的最常见皮肤表现。其特点是暗红色水肿性丘疹、结节、斑块或较少见的大疱形成, 常见于足趾背侧、足跟和足底外侧, 较少见于手指。临床症状为疼痛或烧灼感、瘙痒。CBLL 通常在 COVID-19 病程后期出现, 具有自限性, 通常持续 10 ~ 14 天, 偶尔持续几个月。避免低温并穿着防护和保暖的衣服、手套和袜子可能有助于改善 CBLL。



图 1-5 COVID-19 患者的肢端冻疮样病变 (“Covid 脚趾”)

(图片来源: 图 1、图 2: PMID: 35232829; 图 3: PMID: 32329897; 图 4、图 5: PMID: 33972057)

二、斑丘疹

斑丘疹是继发于 SARS-CoV-2 的常见皮肤表现, 但对 SARS-CoV-2 没有特异性, 可能与其他病毒感染一起发生。斑丘疹包括弥漫性丘疹、麻疹样和玫瑰糠疹样疹等, 可伴瘙痒。它通常出现在一般病毒感染症状的最初几天或最多 2 周内, 与轻度全身症状相关, 并在 7 ~ 10 天内自发改善, 通常无须特殊治疗。



图 6-8 COVID-19 患者腹部 (图 6) 及肘部 (图 7) 斑丘疹, 躯干麻疹样皮疹 (图 8)

(图片来源: 图 6: PMID: 32926683; 图 7: PMID: 34432295)

三、荨麻疹

COVID-19 患者的临床表现与特发性荨麻疹相似, 主要累及躯干和四肢, 出现游走性、水肿性、大小不一的风团, 伴或不伴有血管性水肿和剧烈瘙痒。可在 24 小时内消退, 不留痕迹。感染 (包括病毒感染) 是荨麻疹的已知触发因素, 荨麻疹性血管炎已被描述为与 COVID-19 相关, 这表明对伴有紫癜的持续性荨麻疹斑块患者应考虑活检。荨麻疹平均持续时间约为 1 周, 通常与中度至重度 COVID-19 相关, 系统性嗜酸性粒细胞增多是预后较好的预测指标。

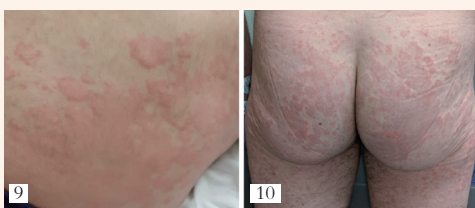


图 9-10 COVID-19 患者的躯干水肿性斑块 (荨麻疹, 图 9), 具有活动边界和紫癜中心的红斑 (荨麻疹性血管炎, 图 10)

(图片来源: 图 8: PMID: 35251324; 图 9: PMID: 32510648)

四、水疱 / 水痘样病变

COVID-19 相关的水疱样病变有两种不同的临床模式: 一种是躯干和四肢的局部水疱, 另一种弥漫性分布于不同身体区域, 病变包括丘疹、脓疱和水疱等多种形式, 可伴有轻度瘙痒、疼痛或烧灼感。水疱通常出现在其他 COVID-19 症状之前, 因此可能为 COVID-19 检测提供指征。丘疹水疱样皮损与 COVID-19 的中等疾病严重程度

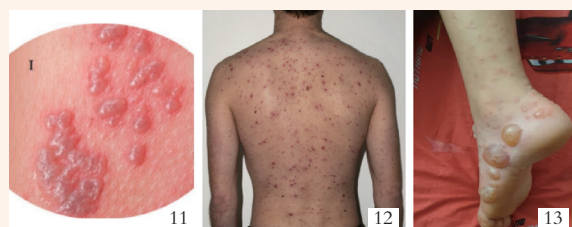


图 11-13 与 COVID-19 相关的局部水疱 (图 11), 躯干丘疹、水疱 (图 12) 和肢端水疱、大疱形成 (图 13)

(图片来源: 图 10: PMID: 34696346; 图 11、12: PMID: 34628708)

度相关, 通常发生在一般症状出现后约 3 天, 持续 7 ~ 14 天, 可自发改善, 通常不会留下瘢痕。

五、青斑样皮疹 / 网状紫癜

网状紫癜是一种严重的表现, 发生在 82% 的急性呼吸窘迫综合征住院患者中, 其表现可能包括广泛性紫癜、出血性大疱、微血栓形成、进行性血小板减少症, 伴或不伴树枝状青斑。网状青斑样病变通常是轻微、短暂的, 与血栓栓塞并发症无关, 而在严重凝血病的患者中经常发生树枝状青斑样病变和网状紫癜。

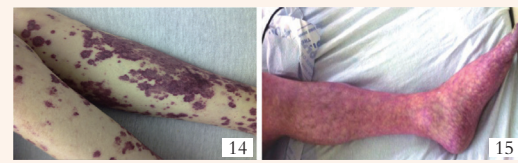


图 14-15 COVID-19 患者的下肢瘀点 (图 14)、网状青斑 (图 15)

(图片来源: 图 14、15: PMID: 32731141)

六、多形红斑样 / 靶样皮损

与 SARS-CoV-2 相关的 EM 样或靶样皮损是皮肤黏膜的超敏反应。病变表现为红斑、丘疹和斑块, 中心结痂, 由两个或三个环组成的靶形红斑, 通常在四肢上观察到。EM 病变通常在 1 ~ 3 周内自行改善, 不会留下瘢痕。

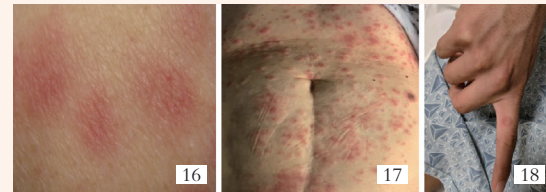


图 16-18 COVID-19 患者躯干多形红斑样皮疹 (图 16、17) 及手指的靶性红斑 (图 18)

(图片来源: 图 16: PMID: 32390279; 图 17: PMID: 35244561; 图 18: PMID: 35247198)

七、儿童多系统炎症综合征

在大流行的最初几个月, 在感染 SARS-CoV-2 的儿童中报告了一种以高热、炎症综合征和血流动力学休克为特征的新型儿科疾病, 被称为儿童多系统炎症综合征 (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), 主要影响 5 岁以上的儿童和青少年, 通常发生在 SARS-CoV-2 感染后 2 ~ 4 周, 50% ~ 76% 的 MIS-C 患者会出现皮肤表现, 最常见的临床表现分别为结膜充血、掌跖红斑、唇部充血、眶周红斑和水肿、草莓舌和颧部红斑等。MIS-C 皮肤表现与川崎病 (Kawasaki disease, KD) 相似, 不过, 明显的眶周水肿、突出的颧部红斑和网状红斑等可能是 MIS-C 区别于 KD 的特征表现。

COVID-19 的皮肤表现是常见且多种多样的, COVID-19 期间的皮肤和黏膜受累可能不仅与病毒直接损伤相关, 还与病毒引起的血管炎和血栓性血管病有关, 其他病毒的重新激活 (例如水疱患者的疱疹病毒) 或对药物的反应等也应考虑。了解和识别这种新型疾病的多种皮肤表现, 将有助于早期诊断、管理和治疗 COVID-19。



图 19-26 儿童多系统炎症综合征皮肤表现: 结膜出血和颧部红斑 (图 19); 舌背可见突出的乳突, 呈“草莓舌”样改变 (图 20); 手掌红斑 (图 21); 眶周红斑、水肿 (图 22); 躯干猩红热样红斑 (图 23); 下肢麻疹样疹 (图 24); 躯干和四肢荨麻疹 (图 25); 大腿内侧和下腹部“网状”红斑 (图 26) (图片来源: 图 19-图 26: PMID: 33295957)

专家介绍



杨智 教授

硕士研究生导师, 就职于昆明医科大学第一附属医院 / 云南省皮肤病医院。从事皮肤病及皮肤美容专业 25 年。云南省卫生健康委员会“医学学科带头人”。现在中华医学会激光医学分会、医学美学与美容学分会、皮肤性病学会等多个国家级学会任职, 是云南省医疗美容协会激光美容分会主委。

药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的临床及病毒学特征

复旦大学附属华山医院皮肤科, 变态反应(过敏和免疫)科 顾巧稚 杨金 吴晓瑾 骆肖群

药疹(drug eruption)是指药物通过口服、注射、吸入等途径进入人体后引起的皮肤、黏膜损害, 严重者可累及机体的其他系统。根据症状的不同, 可将其分为普通型和重症药疹。药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状(DRESS), 又称药物引起的超敏反应综合征(DIHS), 属于重症药疹, 是一种以嗜酸性粒细胞极度增多和器官功能障碍为特征的、可危及生命的严重药物不良反应。相比于其他重症药疹, 其潜伏期和病程均较长, 临床表现多样化, 以皮疹、发热、淋巴结肿大、血液学异常及内脏损害为主要特征。DRESS诊断标准主要有三种, 其中2007年RegiSCAR研究组提出的DRESS评分系统对DRESS作出了明确的定义并制定了客观的评分式诊断标准, 在临床上应用相对广泛。目前认为人类疱疹病毒(HHV)和EB病毒(EBV)在DRESS发病机制中起到关键作用并与病情发展存在联系。然而, 病毒感染对疾病的作用机制仍存在争议。有观点认为DRESS是病毒再激活的结果, 而另一些研究则认为病毒感染是免疫抑制治疗的并发症。既往研究显示HHV6的再激活与DRESS的严重程度之间存在关联。然而, 目前仍缺乏与HHV再激活和DRESS预后相关的大规模回顾性研究来验证这一观点。

因此, 本回顾性研究旨在对DRESS患者的临床特征, 尤其是病毒感染情况进行分析。

一、方法

1. 研究对象及致敏药物的确定

本研究回顾性地分析了复旦大学附属华山医院皮肤科近年来住院的52例DRESS患者病史资料。患者符合RegiSCAR对DRESS的诊断标准, 患者被分为确诊(definite)、拟诊(probable)、可疑(possible), 评分 ≥ 3 分

者纳入研究; 同时由两位主治医师级别以上医生分别独立确认。

致敏药物根据诺氏(Naranjo's)药物不良反应评估量表确定。

2. EB病毒和HHV6 DNA检测

取患者入院后2天内的外周血5 ml作为样本, 抗凝处理后对其进行离心, 利用QIAamp DNA Blood mini kit (Qiagen Inc. Valencia, CA, USA)提取细胞中的DNA, 并利用实时荧光定量PCR(Quantitative Real-time PCR, q-PCR)技术, 检测患者EB病毒(EBV)、人类疱疹病毒6型(HHV6)基因区域。EBV和HHV6再激活的定义为DNA拷贝量高于检测阈值(1×10^3 拷贝/ml)。

二、结果

1. 人口学特征及临床表现

本研究纳入了52例DRESS患者, 男性34例, 女性18例, 中位年龄为47.5岁(范围为20

~81岁)。根据RegiSCAR评分系统, 52例中有15例(29%)为确诊病例, 33例(63%)为拟诊病例, 4例(8%)为可疑病例。中位潜伏期为30天(范围为4~100天), 平均住院时间为 13 ± 6 天。最常见的3种致病药物是别嘌醇(ALP, 18/52; 35%)、柳氮磺吡啶(SASP, 11/52; 21%)和卡马西平(CBZ, 5/52; 10%)。

所有患者均有典型皮疹表现(图1), 其他常见的临床表现还包括发热(39/52; 75%)和淋巴结肿大(36/52; 69%)。48例(92%)患者有至少一处内脏器官的受累, 常见受累器官包括: 肝脏(43/52; 83%)、心脏(3/52; 6%)、胰腺(2/52; 4%)和肾脏(2/52; 4%)。42例(81%)患者表现为嗜酸性粒细胞增多, 29例(56%)患者有sIgE水平升高。

2. 病毒感染及疾病预后



图1 DRESS患者皮肤损害。全身大片状暗红色斑片, 面积 $> 90\%$, 压之可褪色, 无明显脱屑

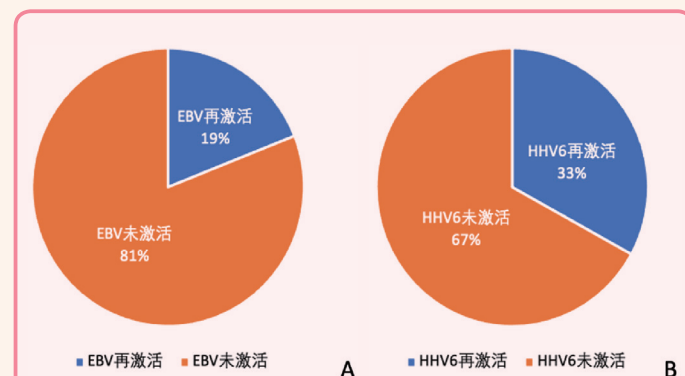


图2 DRESS患者住院期间的病毒学检查结果 A. 52例DRESS患者中EBV再激活的病例数占比; B. 52例DRESS患者中HHV6再激活的病例数占比

住院期间的病毒学检查提示52例患者中有10例(19%)患者存在EBV的再激活, 有17例(33%)患者存在HHV6的再激活(图2)。本研究中共有3例死亡患者, 他们均于出院后3个月内死于感染。这3例死亡患者在住院期间均检出过EB病毒, 其中有1例死亡患者检出了合并EBV和HHV6两种病毒的再激活现象。另有3例患者(6%)在随访期间(出院后1年内)出现甲状腺功能亢进或减退, 在他们住院期间都检测到过HHV-6再激活的现象。

三、讨论

DRESS潜伏期长、治疗药物减量过程中皮疹经常反复且常伴有系统受累与自身免疫性后遗症、发病后患者再服用与致敏药物结构不同的药物也可能出现过敏反应, 这些临床症状都无法单一用遗传学或免疫学机制解释。因此有研究推测病毒感染在DRESS发病中发挥作用, 是药物、病毒和免疫系统相互作用导致其特殊的临床表现。在本研究中的3例死亡患者体内, 均检测到EB病毒。EB病毒的再激活与疾病的预后不良有关。但由于死亡病例数量有限, 我们无法进行进一步的统计学分析。

在日本严重皮肤不良反应研究委员会(J-SCAR)提出的DRESS诊断标准中, 将HHV6再激活纳入其中。有观点认为HHV6再激活是DRESS独有的一种表现, 可以很大程度上影响DRESS的预后。而在其他严重皮肤不良反应中也存在其他HHV家族的再激活。有趣的是, 本研究中随访发现有甲状腺功能亢进/减退的患者共有3例, 他们的HHV6也均呈阳性。在有自身免疫性后遗症的患者中, 病毒的感染率显著高于没有自身免疫性后遗症的患者($P=0.03$, $OR=17.14$, $95\%CI 0.83 \sim 353.40$)。这表明慢性

专家介绍



骆肖群 教授

复旦大学附属华山医院皮肤科教授, 主任医师, 博士生导师。

现任复旦大学附属华山医院变态反应(过敏和免疫)科主任, 中日医学科技交流协会氢分子生物医学专业委员会主任委员, 上海市变态反应协会主任委员, 中华医学会变态反应学分会食物药物过敏性疾病学组(筹)副组长, *British Medical Journal*、*Pharmacogenomics*等杂志Peer Reviewer, *JACI*杂志中文版编委。

病毒再激活可能会引发过度的自身免疫反应, 并在疾病缓解后诱发自身免疫性疾病。反之, 在SJS/TEN中病毒再激活很少见, 而SJS/TEN发生自身免疫性后遗症的概率也较低, 这也从侧面印证了上述观点。研究表明调节性T细胞(Tregs)在DRESS的急性期显著扩增, 而在消退期数量递减, 这种Treg的失调可以影响随后自身免疫性疾病的发生。

既往研究在DRESS患者的皮肤、淋巴结和内脏器官中都分别检测到了HHV6, 这表明HHV6再激活可能与DRESS患者的皮疹、淋巴结肿大和器官衰竭等多种临床症状有关。在DRESS的进程中, 病毒的再激活依次进行: HHV6和(或)EBV最先被激活, 随后是HHV7, 最后是CMV, 这与移植物抗宿主病的顺序相似。这些疱疹病毒的连续再激活

下转第6版

咪喹莫特快速治疗 7 月龄肛门生殖器疣患儿 1 例

【据《Dermatologic Therapy》2022年1月报道】题：咪喹莫特快速治疗7月龄肛门生殖器疣患儿1例（印度 Vardhman Mahavir 医学院作者 Molisha Bhandari 等）

肛门生殖器疣在儿童中少见，尤其发生于阴茎部位者。由于疾病的复发性及大部分治疗方式的损伤性，本病的治疗具有挑战性。本文中，研究者报道1例7个月大的肛门生殖器疣男性患儿，其应用5%咪喹莫特乳膏治疗效果显著。

患者，男，7月龄，近3.5个月来阴茎、阴囊及肛周出现菜花样皮损。患者于医院足月正常阴道分娩。发现皮损前2周非医疗环境包皮手术史。否认性虐待史。查体示龟头、阴茎干和阴囊可见多个色素性疣状丘疹，融合成斑块（图1A、B）。肛周可见单个疣状丘疹。父母否认皮肤或肛门生殖器疣病史。患儿及父母性病研究实验室检测（VDRL）和人类免疫缺陷病毒（HIV）血清学检验结果均为阴性。患儿阴茎皮损组织病理学表现为网篮状角化过度、乳头瘤样增生、颗粒层增厚，可见挖空细胞，真皮乳头层血管扩张（图2A、2B）。组织聚合酶链反应（PCR）结果提示人乳头瘤病毒（HPV）-11阳性（图2C）。研究者告知患儿父母该病具有自愈性并与其讨论可能的治疗方案后，父母选择积极干预。患儿开始外用5%咪喹莫特乳膏，隔日一次，睡前使用，为期6周。由于COVID-19的持续流行，患儿父母未带其复诊，但根据父母提供的照片（图1C），应用咪喹莫特6周后皮损完全



图1 A. 阴茎龟头可见多发性成簇疣状丘疹融合成斑块，并覆盖整个阴茎干，呈菜花样生长；B. 疣状斑块延伸到阴茎腹侧，阴囊左侧可见类似皮损；C. 应用咪喹莫特6周后皮损完全消失

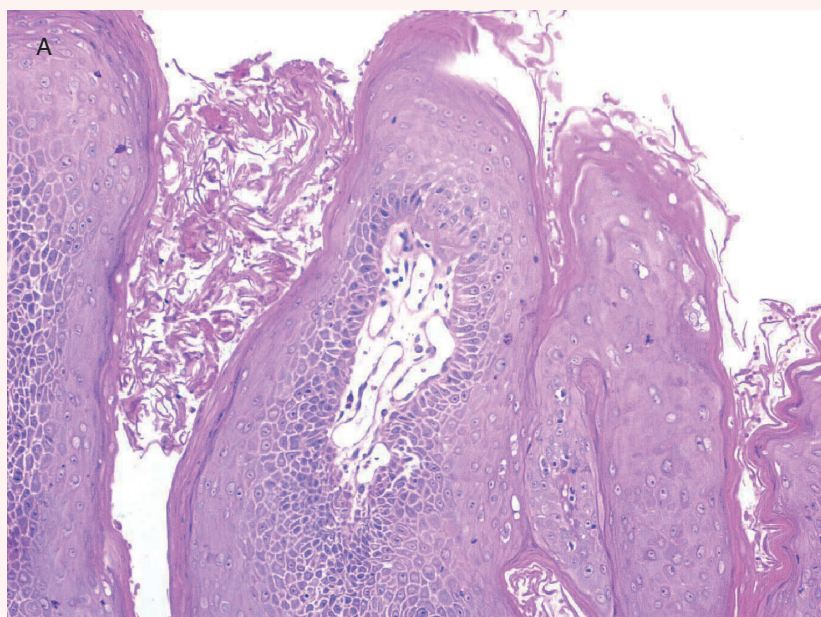


图2 A. 网状角化过度，乳头瘤样增生，颗粒层增厚，真皮乳头层血管扩张（H&E, x100）

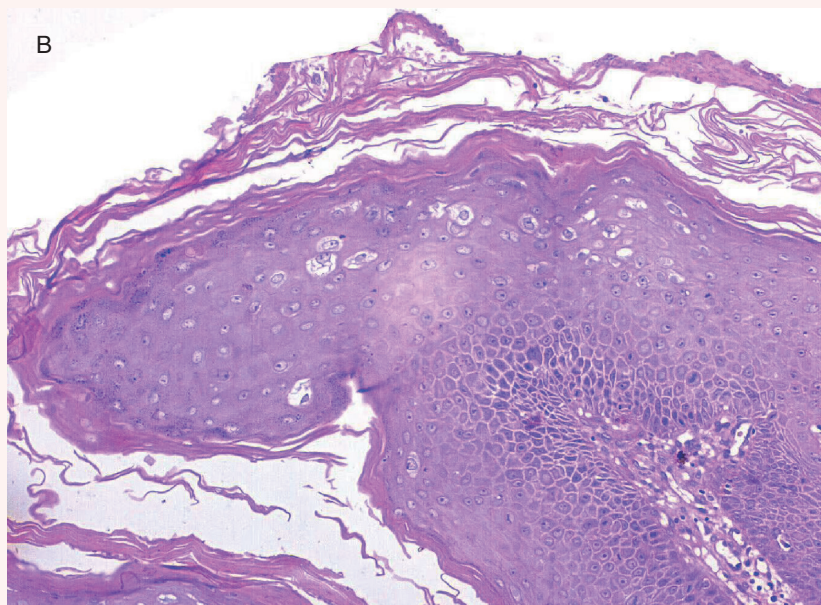


图2 B. 网状角化过度、颗粒层增厚，可见挖空细胞（H&E, x400）

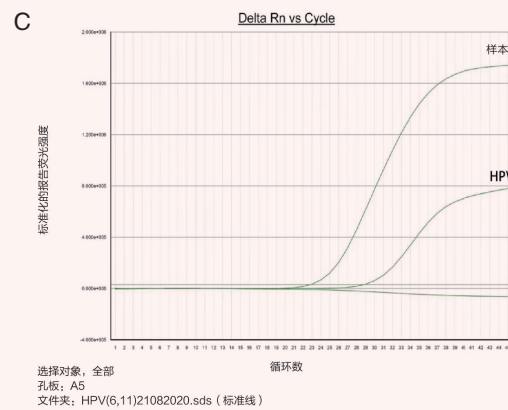


图2 C. HPV基因分型的实时PCR检测发现患者活检样本中存在低风险HPV 11亚型（循环阈值为22，临界值为28）

全清除，期间未出现不良反应。电话随访8个月，无复发。

泛发性肛门生殖器疣在儿童中并不常见。大部分患者无症状，但可伴有溃疡、疼痛和出血，使其需积极治疗。因为缺乏明确的治疗指南，儿童巨大肛门生殖器疣的治疗存在挑战性。性虐待是必须考虑的可能原因，尤其对于3岁以上患儿。一项研究发现男性包皮环切可

降低成年人高危HPV感染的风险并提升清除率。此病例病变出现于包皮环切术后，可能与非医院环境有关。

大多数治疗肛门生殖器疣的方法具有损伤性，儿童接受能力有限。局部用药如5%咪喹莫特、0.5%普达非洛、15% sinecatechins 软膏和二苯基环丙烯酮在儿童治疗中疗效显著。咪喹莫特是一种作用于 toll 样受体（TLRs）-7 和 -8 的免疫刺激物，可促进干扰素、肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1、6 和 8 的生成。8 例 5% 咪喹莫特乳膏治疗儿童肛门生殖器疣的回顾性分析表明：6 例完全清除，随访 6 ~ 12 个月无复发；1 例无改善；1 例因不良反应终止治疗。咪喹莫特每周使用 3 天，其中 4 例患者连续用药 2 个月，其余患者使用 3 ~ 4 个月。然而，只有其中 2 例不足 2 岁。50% 患儿出现副作用，包括瘙痒，发红和疼痛。

本文研究者报道 1 例罕见肛门生殖器疣患者，为 7 个月大婴儿，外用 5% 咪喹莫特治疗效果显著，随访 8 个月无复发。

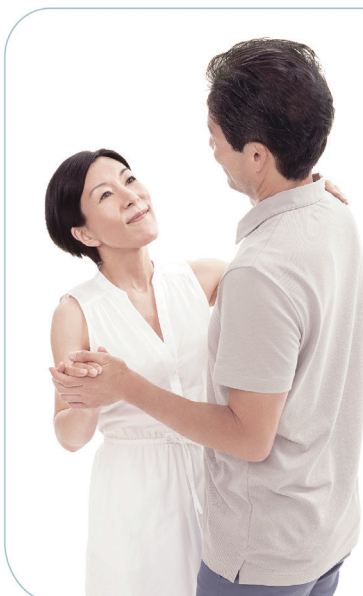
利益冲突：无

（首都医科大学附属北京儿童医院皮肤科 徐哲 编译）

广告

Lilly

taltz 拓咨



用于治疗适合全身治疗或光疗的中度至重度斑块型银屑病成人患者

无屑净化 拓手可得

依奇珠单抗注射液

拓咨（依奇珠单抗注射液）简要处方说明

【药品名称】

通用名称：依奇珠单抗注射液
商品名称：拓咨® TALTZ®
英文名称：Ixekizumab Injection

【适应症】本品用于系统治疗或光疗的中度至重度斑块型银屑病成人患者。

【规格】80mg/mL（自动注射器）。

【用法用量】本品应在具有诊断和治疗本品适应症经验的医师指导和监督下使用。推荐剂量为在第0周皮下注射160mg（80mg注射两次），之后分别在第2、4、6、8、10和12周各注射80mg（注射一次），然后维持剂量为80mg（注射一次）每4周一次。本品用于皮下注射，应轮换使用注射部位。如果可能，应避免将银屑病受累皮肤作为注射部位。不得剧烈摇晃溶液/自动注射器。

【不良反应】依奇珠单抗的安全性总括数据来自于III期临床研究和上市后的数据。十分常见（≥10%）的药物不良反应（ADR）为注射部位反应和上呼吸道感染（其中鼻咽炎最为常见），常见（≥1%）不良反应包括为：单纯疱疹（皮肤黏膜）、口腔溃疡、恶心。

【禁忌】对活性成分或任何辅料存在严重过敏反应者。具有重要临床意义的活动性感染（例如活动性结核，参见【注意事项】）。

【贮藏】冷藏条件下（2°C-8°C）储存，存放在原包装中以避光，不可冷冻或摇晃本品。

【包装】1支/盒。

【有效期】24个月。

【批准文号】进口药品注册证号 S20190034

【生产企业】Eli Lilly and Company

【注意事项】对于具有重要临床意义的慢性感染或有复发性感染史的患者，应谨慎使用依奇珠单抗。如果出现提示感染的症状或体征，应指导患者寻求医学建议。若患者对抗感染标准治疗无应答或感染加重，应密切监测并停止使用依奇珠单抗。在感染痊愈前切勿恢复使用依奇珠单抗。在开始依奇珠单抗治疗前，应对患者的结核菌（TB）感染进行评估。活动性结核菌（TB）患者不得使用依奇珠单抗。潜伏性结核病患者开始使用依奇珠单抗前应首先考虑进行抗结核治疗。对于有潜伏性或活动性结核菌既往史患者，如果无法确定其是否稳定治疗，在开始依奇珠单抗治疗前应首先进行抗结核治疗。在依奇珠单抗治疗期间及治疗后，应密切监测患者活动性结核病的症状和体征。如果发生严重过敏反应，应立即停止使用依奇珠单抗并启动适当的治疗。不推荐炎症性肠病患者使用依奇珠单抗。如果患者出现炎症性肠病的体征和症状或出现原有炎症性肠病恶化，应停止依奇珠单抗的治疗，并应开始适当的医学治疗。依奇珠单抗不应与活疫苗一起使用。



礼来（上海）管理有限公司

通过以下链接可了解更多关于产品说明书的内容
https://www.lillymedical.cn/zh-cn/immunology/taltz
*本广告仅供医学、药学专业人士阅读，禁忌和不良反应详见说明书，苏药广审（文）第240828-07477号
PK-CK-1327

接种新冠疫苗后的皮肤表现

李丽¹ 宋继权² 陈宏翔^{1,3}

1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院皮肤科, 2. 武汉大学中南医院, 3. 华中科技大学协和深圳医院

截至2022年4月1日,新型冠状病毒肺炎疫情已使全球超过4.9亿人患病,尽管保持社交距离、佩戴口罩等限制措施对控制疫情蔓延至关重要,但这些措施仅是临时解决方案,全球各国的科学家竞相开发一种长期解决方案来阻止病毒的传播。疫苗是预防和控制病毒感染的最有效方式之一,疫苗接种对多数人而言可以产生有益的免疫反应从而抵御病原体的入侵。然而,随着新冠肺炎疫苗接种的大规模开展和越来越多的疫苗批准上市,新冠肺炎疫苗接种后引起皮肤反应的报道屡见不鲜,识别疫苗接种后的皮肤不良反应凸显重要。美国皮肤病学会和国际皮肤病学会 COVID-19 登记处于2020年12月下旬开始收集此类病例,早发性非特异性局部注射反应最为常见,由疫苗成分过敏引起的I型和IV型超敏反应也可能发生,并引起严重反应。此外,还有研究报道了玫瑰糠疹、单纯疱疹和水痘-带状疱疹的再激活等。大规模的疫苗接种是实现群体免疫和结束疫情大流行的关键,因此,了解新冠疫苗接种后的皮肤表现将为患者提供更合适的指导。本文回顾了自全球开始大规模接种新冠肺炎疫苗以来所观察到的各种皮肤表现。

一、非特异性局部注射部位反应

多项临床试验的结果显示,接种新冠疫苗后最常见的皮肤不良反应是注射7天内的局部反应,包括红斑(20%)、水肿(15%)、硬结(25%)、瘙痒(35%)和疼痛(88%),值得注意的是,这些局部注射部位反应在年轻人群中的发生率较60岁以上人群更高。也有研究报告了延迟出现的局部反应,包括红斑、硬结和压痛,通常在接种疫苗后8天或更长时间出现。大多数注射部位的局部反应症状轻微,持续时间短暂,可在几天内自行消退,且接种第二针时很少复发。

二、I型和IV型超敏反应

IgE介导的I型(速发型)过敏反应通常在接种疫苗15分钟内发生,皮肤表现为荨麻疹、血管性水肿、瘙痒,甚至全身严重的过敏反应。其发生通常不是由病毒抗原本身所引起,而是由疫苗成分诱发,如鸡胚、明胶和甲醛等。就新冠肺炎疫苗而言,聚乙二醇(PEG)和易导致交叉反应的聚山梨酯被认为是引起速发型过敏/过敏反应的原因,其机制可能与IgG介导的补体激活和肥大细胞脱颗粒释放介质有关。

IV型超敏反应又称为迟发性超敏反应,多由CD4/CD8⁺T细胞介导。通常在接种1周后发生,反应的中位持续时间

为5天,表现为延迟出现的局部大范围超敏反应(也称为“COVID手臂”),包括红斑、瘙痒、硬结和疼痛。这些皮肤反应相对罕见,几乎仅在接种mRNA的患者中报道,并且不是后续接种疫苗的禁忌证。其发生机制可能与T细胞对疫苗赋形剂、脂质纳米颗粒或mRNA成分的反应有关。其他的皮肤不良反应如注射部位皮肤坏死或溃疡、结节性红斑、急性泛发性发疹性脓疱病(AGEP)、史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS),以及中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)仅有极少数病例报道。

三、病毒感染的再激活

Smits、Kechagias等均报道了在接种第一针新冠疫苗后出现带状疱疹的病例。进一步复习文献后发现,随着疫苗厂家和品牌的不同,其发生率也有部分差异。欧洲Eudra Vigilance数据库报告了4103例接种tozinameran后发生带状疱疹的病例,占该疫苗接种后皮肤不良事件报告总数的1.3%;对于mRNA-1273疫苗,发生率为0.7%(590例);CHADOX1 NCOV-19疫苗共有2143例(0.6%);AD26.COV2.S疫苗为59例(0.3%)。除带状疱疹病毒外,也有研究观察到单纯疱疹的发作。Mulligan等的试验

观察到,在注射新冠疫苗后的前几天,接种者血液中的淋巴细胞呈剂量依赖性减少,6~8天后恢复正常。由于细胞免疫被认为在防止疱疹病毒再激活方面非常重要,因此推测I型干扰素的增加可导致淋巴细胞滚动和黏附到内皮上,从而导致血液样本中可检测到的T细胞减少,这种T细胞反应的功能缺陷介导了病毒的再激活。

四、其他皮肤反应或原有慢性皮肤病的加重

目前已报道的其他皮肤反应包括:过敏性皮炎、特应性皮炎、玫瑰糠疹样皮疹、湿疹、剥脱性皮炎、血管病变,以及疫苗引起的银屑病发作、白癜风病情加重及亚急性红斑狼疮转变为系统性红斑狼疮的个案患者。

总而言之,新冠肺炎接种后可能会出现多种皮肤反应模式,其中许多皮肤反应具有免疫性/自身免疫性特点。重要的是,SARS-CoV-2(例如,用于设计疫苗的尖峰蛋白序列)和人类成分之间存在分子模仿,因此可能解释一些新冠肺炎的病理及新冠疫苗的不良皮肤反应。就目前的报道来看,接种新冠疫苗后观察到的皮肤表现具有广泛的自限性,且大部反应在新冠肺炎疫苗的临床试验中,以及在应用其他病毒

专家简介



陈宏翔 主任医师

教授、主任医师、博士研究生导师。美国哈佛大学医学院麻省总医院研究员。现担任武汉协和医院皮肤科副主任、研究室主任、华中科技大学协和深圳医院常务副院长。

主持国家自然科学基金课题6项,发表学术论文100余篇,SCI收录60余篇。获“中国皮肤科中青年优秀医师”“中国健康传播大使”“协和名医-卓越医师”等称号。

疫苗后也可观察到,不同皮肤表现与不同类型或厂家疫苗之间的关联性尚无明确结论。认识这些现象的发生机制、临床表现形式和处理原则对疫苗的合理接种及强化大众对接种疫苗的信心十分重要。从皮肤科医生的角度来看,新冠疫苗仍具有较高的安全性。

上接第4版

解释了为何停用致病药物后,部分患者仍存在病程的延续及恶化。

大部分成年人在幼年时均感染过HHV6,但感染的症状通常轻微,症状消退后病毒便潜伏于人体内。研究显示,DRESS是由药物超敏反应和病毒重新激活共同造成的一组具有双峰性临床症状的症候群,而后者与疾病的第二次高峰症状及恢复缓慢密切相关。也有观点认为,某些药物可以让人体产生短暂的免疫抑制状态,这使病毒得以从潜伏状态被重新激活,而再激活的病毒则进一步刺激了CD4⁺和CD8⁺T细

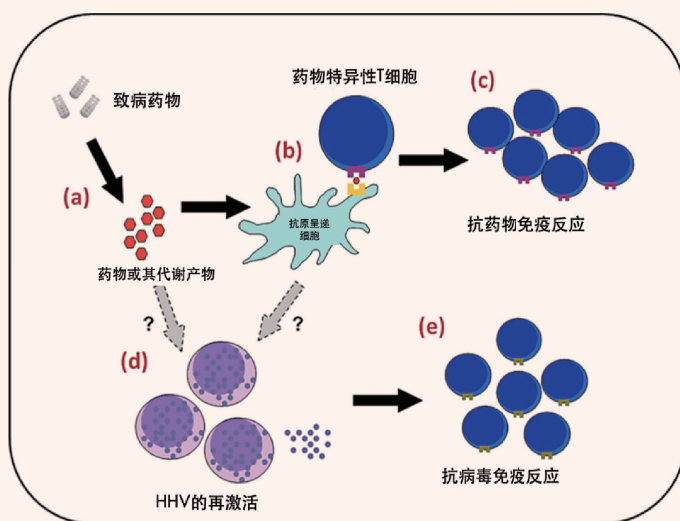


图3 DRESS的可能发病机制:(a)由于代谢酶活性改变等因素,药物或其代谢产物在人体内蓄积;(b)在特定人群中可诱发药物特异性T细胞的产生;(c)引起DRESS的临床表现;另一方面,(d)经过药物或其代谢产物的直接作用,或是抗药物免疫反应的间接作用引起病毒再激活;(e)从而诱发强烈的抗病毒免疫反应,推动疾病的进程

胞的大量扩增。近期研究将肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族成员CD134确定为HHV6的细胞受体,而该受体在急性期DRESS患者的CD4⁺T细胞上呈高表达,表明CD134的上调表达可能有助于HHV6进入CD4⁺T细胞。扩增后的CD4⁺和CD8⁺T细胞一方面可以通过抗原呈递过程选择性地清除受感染的细胞,另一方面也会引发体内多器官的超敏反应,从而引发严重的并发症(图3)。

由于DRESS发病率较低,因此本研究中病例数有限。此外,研究显示在初次诊断后的2~4周常能检测到HHV6地再激活,且仅PCR一种检测手

段相比联合血清学抗体检测可能存在更多假阴性的情况,而本研究只在患者入院时对病毒DNA进行检测,并未进行后续病毒检测。如果能进一步开展有关DRESS不同时间点病毒再激活的大规模回顾性研究,其结果可能会更有意义。

四、总结

我们对近年来在华山医院住院的52例DRESS患者的临床特征和病毒再激活情况进行了回顾性研究。对DRESS患者进行EBV和HHV6在内的病毒进行检测可以帮助预测其疾病预后,也有助于临床及时针对治疗。

阿布昔替尼 (abrocitinib) 是高选择性 JAK1 抑制剂, 于 2022 年 4 月在中国获批, 本药已在全球共完成 6 项 III 期临床研究及 1 项正在进行的长期拓展研究。本讨论意见是基于阿布昔替尼的临床研究数据及中国说明书, 并结合专家意见整理而成, 旨在为阿布昔替尼上市初期的临床用药提供建议, 后续将根据上市后的真实世界证据做进一步更新与修订。

一、适应症

阿布昔替尼适用于对其他系统性治疗 (如激素或生物制剂) 应答不佳或不适宜上述治疗的难治性、中重度特应性皮炎 (AD) 成年患者。

二、诱导期的使用

1. 单药或联合用药

(1) 成年中重度 AD 患者经阿布昔替尼 100 mg 每日 1 次和 200 mg 每日 1 次单药或与外用药物联合治疗均显示有临床意义的改善, 且耐受性良好。

(a) MONO-1、MONO-2 研究显示 200 mg 每日 1 次和 100 mg 每日 1 次阿布昔替尼单药治疗的患者, IGA0/1、EASI-75、PP-NRS4 应答率在各个时间点均显著高于安慰剂组, 12 周时 200 mg 组 IGA0/1、EASI-75、PP-NRS4 的应答率分别为 43.8%、57% 和 62.7%。

(b) COMPARE 研究显示, 在联合局部外用治疗的情况下, 200 mg 和 100 mg 阿布昔替尼治疗组的 IGA0/1、EASI-75、PP-NRS4 应答率在各个时间点均显著高于安慰剂组, 12 周时 200 mg 治疗组 IGA0/1 和 EASI-75 应答率分别是 48.4% 和 70.3%, 第 2 周时 PP-NRS4 应答率为 49.1%。

(2) 通过间接对比不同临床研究数据表明 (MONO1/MONO2/COMPARE), 在患者基线相当的情况下, 联合外用局部治疗 (TCS 或 TCI 或 PDE4) 的患者皮损和瘙痒缓解应答率优于单药治疗, 且安全性相似, 提示阿布昔替尼联合局部用药的疗效可能优于单药治疗, 联合用药可发挥相加或协同效果, 临床可结合实际情况选择阿布昔替尼单用或与外用药物联合使用。

2. 起始剂量

(1) 推荐 100 mg 每日 1 次。如果每日 1 次口服 100 mg 本品未实现充分应答, 考虑将剂量增加至 200 mg 每日 1 次 (可短期使用, ≤ 12 周)。

(2) 如下患者建议剂量增大到 200 mg 每日 1 次。

(a) 重度 AD。

(b) 难治性 AD 或顽固性 AD。

(c) 既往接受系统性药物治疗效果不佳。

《阿布昔替尼临床应用专家讨论意见》要点

(d) 亟须快速缓解症状 (瘙痒、皮损)。

(e) 共患焦虑或抑郁。

3. 治疗持续时间 / 治疗目标

(1) 需要根据患者皮损及瘙痒具体改善情况, 决定治疗的时长。可采用 EASI、IGA*BSA、PP-NRS 和 DLQI 等量表评估患者的症状、体征和生活质量。

(2) 阿布昔替尼 III 期临床试验 (JADE MONO-1/MONO-2/COMPARE) 显示, 阿布昔替尼诱导期治疗中、重度 AD 患者 12 周的 IGA0/1、EASI-75 和 PP-NRS4 应答率良好。

三、维持期的使用

1. 维持剂量

(1) 建议用最低有效剂量进行维持治疗, 以尽可能长期控制症状, 减少复发, 不建议直接停药。

(2) 建议根据患者具体情况, 配合 AD 基础治疗和 (或) 外用药物治疗, 阿布昔替尼可逐渐减量。

(3) JADE REGIMEN 研究显示, 阿布昔替尼维持治疗可以有效减少复发。200 mg 阿布昔替尼维持治疗复发率仅为 18.9%; 100 mg 阿布昔替尼在长达 40 周的维持期间, 57.4% 的患者未见复发。

2. 维持治疗疗程

(1) 建议参考具体患者皮损及瘙痒改善情况, 决定治疗的时长。

(2) JADE REGIMEN 研究中阿布昔替尼维持治疗 40 周, 显示有较好的疗效和耐受性。

3. 高复发风险患者的维持治疗

具备如下因素的患者, 建议以 200 mg 每日 1 次进行维持治疗, 12 周后逐渐减量, 避免直接停药。

(1) 重度 AD, 如基线 BSA 或 EASI 评分较高。

(2) 病程较长, 且既往有反复发病史。

(3) 既往使用过系统性治疗药物, 且效果不佳。

四、复发期的使用

1. 建议根据患者复发时具体情况来判断是否需要调整阿布昔替尼用药方案

例如: 是否有明确诱因, 反复的程度。

2. 基于 III 期研究的数据, 阿布昔替尼维持治疗过程中如有复发, 可参考如下建议

(1) 对于阿布昔替尼 100 mg 每日 1 次维持治疗过程中急性发作的患者, 推荐使用阿布昔替尼

200 mg 每日 1 次联合局部治疗。

(2) 对于阿布昔替尼 200 mg 每日 1 次维持治疗过程中急性发作的患者, 推荐在此基础上联合局部治疗。

3. 阿布昔替尼停药后复发

JADE REGIMEN 研究显示, 停药后再次使用阿布昔替尼 200 mg 每日 1 次联合局部治疗, 可以重新恢复疗效, 受试者 12 周的 IGA0/1、EASI-75、和 PP-NRS4 的应答率分别为 81.6%、91.8% 和 73.2%, 提示复发患者再次应用阿布昔替尼治疗仍然有效。

五、用药前筛查

1. 血常规

(1) 对于血小板计数 $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、淋巴细胞绝对值 $< 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、中性粒细胞绝对值 $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ 或基线血红蛋白值 $< 8 \text{ g/dl}$ 的患者, 不应开始阿布昔替尼治疗。

2. 结核病 (TB)

(1) 建议在开始治疗前常规对患者进行 TB 筛查, 如 X 线胸片及 T-SPOT 检查。

(2) 阿布昔替尼不应用于活动性 TB 患者。

(3) 对于新诊断或既往未经治疗的潜伏性 TB 患者, 或潜伏性 TB 检测结果为阴性但感染 TB 风险高的患者, 应在开始阿布昔替尼治疗前行潜伏性 TB 的预防性治疗。

3. 乙型肝炎或丙型肝炎

(1) 活动性乙型肝炎或丙型肝炎 (丙型肝炎 PCR 阳性) 感染的患者不建议使用阿布昔替尼。

(2) 使用过程中应监测非活动性 HBV 患者的 HBV DNA 表达, 若用药期间检测到 HBV DNA, 应咨询肝脏专科医生。

4. 静脉血栓栓塞

(1) 血栓风险增加的患者应避免使用阿布昔替尼。

(2) 深静脉血栓 (DVT) 和肺栓塞 (PE) 风险因素包括高龄、肥胖、DVT 或 PE 病史、凝血功能异常、使用复方激素避孕药或激素替代疗法、接受大手术或长期制动。

5. 恶性肿瘤

在开始或继续使用阿布昔替尼治疗前, 对于已知患有恶性肿瘤 (成功治疗的非黑色素瘤性皮肤癌除外) 的患者, 应考虑阿布昔替尼治疗的风险和获益。

六、用药时监测

1. 诱导期的监测

(1) 建议在治疗开始后的第 4 周和增加剂量后的第 4 周

监测血常规。

(a) 若血小板计数 $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$, 应停用阿布昔替尼并监测血常规直至血小板计数 $> 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ 。

(b) 若淋巴细胞绝对值 $< 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、中性粒细胞绝对值 $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ 或血红蛋白 $< 8 \text{ g/dl}$, 则应中断阿布昔替尼治疗。这些指标恢复到上述水平以上, 可重新开始治疗。

(2) 应在开始阿布昔替尼治疗后约 4 周时评估血脂, 并根据高脂血症临床指南进行管理。尚未确定这些血脂升高对心血管疾病发病率和死亡率的影响。

(3) 使用阿布昔替尼治疗期间及治疗后应密切监测患者是否出现感染。

2. 维持期的监测

(1) 建议在长期维持治疗过程中, 至少每 12 周监测 1 次上述诱导期监测指标 (血常规和血脂)。

(2) TB 高流行地区的患者可以考虑每年进行 TB 筛查。

(3) 应监测非活动性 HBV 患者的 HBV DNA 表达。若在使用本品治疗期间检测到 HBV DNA, 则请咨询肝脏专科医师。

(4) 对于皮肤癌高危患者, 建议定期进行皮肤检查。

七、特殊人群用药

1. 肾功能损伤患者

(1) 对于合并轻度肾功能损伤的患者 (eGFR=60 ~ 89 ml/min), 无须调整剂量。

(2) 对于合并中度肾功能损伤的患者 (eGFR=30 ~ 59 ml/min), 推荐剂量应减少一半 (50 mg 每日 1 次)。

(3) 对于合并重度肾功能损伤的患者 (eGFR < 29 ml/min), 不建议使用。

(4) 尚无接受肾脏替代治疗的终末期肾病患者应用阿布昔替尼的疗效与安全性数据。

2. 肝功能损伤患者

(1) 合并轻度 (child pugh A) 或中度 (child pugh B) 肝功能损伤的患者无须调整剂量。

(2) 重度 (child pugh C 级) 肝功能损伤患者不建议使用阿布昔替尼。

八、注意事项

1. 药物相互作用

(1) 对于正在服用强效细胞色素 P450 (CYP) 2C19 抑制剂 (例如氟伏沙明、氟康唑) 的患者, 剂量应减少 50%。

(2) 不建议阿布昔替尼与强效 CYP 酶诱导剂 (例如利福

平) 联合使用。

2. 联用其他治疗方法

(1) 不建议阿布昔替尼与其他 JAK 抑制剂、生物制剂或其他免疫抑制剂联用。

(2) 阿布昔替尼治疗的前 3 个月内禁用抗血小板治疗, 但低剂量阿司匹林 ($\leq 81 \text{ mg/日}$) 除外。

3. 疫苗接种

(1) 在阿布昔替尼治疗期间或即将开始治疗前不建议接种减毒活疫苗。

(2) 避免在治疗之前、期间和之后立即接种活疫苗。

九、阿布昔替尼用药期间不良事件管理

1. 总体安全性

根据目前已公布数据, 在适用的患者人群及推荐剂量下, 阿布昔替尼的短期及长期安全性和耐受性良好, 大多数不良事件为轻度, 且具有自限性, 通常不需停药。

2. 常见不良事件

(1) 最常见的剂量相关和药物相关不良事件包括恶心、呕吐、上腹痛、单纯疱疹、头痛、头晕、痤疮和肌酸磷酸激酶升高 (无横纹肌溶解)。

(2) 在出现恶心的患者中, 选择阿布昔替尼与食物同服可能会改善恶心症状。

3. 特别关注的不良事件

(1) 若治疗期间出现严重不良反应, 应由专科医生进行评估, 必要时停药。

(2) 临床试验中阿布昔替尼不同剂量组与安慰剂组发生严重感染的患者比例相似 (安慰剂组、100 mg 和 200 mg 组中严重感染的发生率分别为 2.31/100 患者年、3.8/100 患者年和 1.28/100 患者年), 如果发生严重或机会性感染, 应停止阿布昔替尼治疗并控制感染。

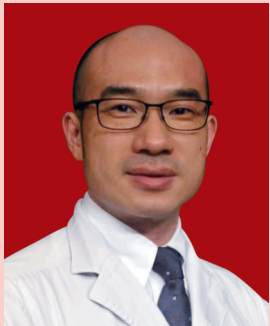
(3) 阿布昔替尼治疗期间报告的深静脉血栓 / 肺栓塞总体发生率较低 (100 mg 组深静脉血栓 / 肺栓塞的发生率分别为 0/100 患者年和 0/100 患者年, 200 mg 组深静脉血栓 / 肺栓塞的发生率分别为 0.12/100 患者年和 0.18/100 患者年), 如果患者出现深静脉血栓 / 肺栓塞的临床特征, 应停止阿布昔替尼治疗, 立即对患者进行评估, 并进行适当的治疗。

(4) 阿布昔替尼治疗期间报告的恶性肿瘤病例较少 [100 mg 和 200 mg 组的发生率分别为 4/1971 (0.2%) 和 3/885 (0.3%)], 在治疗期间发生恶性肿瘤的患者及有吸烟史患者中, 应考虑继续使用阿布昔替尼治疗的风险与获益。

EB 病毒感染相关皮肤疾病研究进展

首都医科大学附属北京儿童医院皮肤科 徐子刚

专家简介



徐子刚 教授

首都医科大学附属北京儿童医院皮肤科主任医师、教授、博士研究生导师。中国皮肤科医师协会儿童学组副组长、中华医学会皮肤性病学分会病理学组委员、中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会常务委员。

对儿童疑难、危重症疾病诊疗具有丰富经验。研究方向包括牛痘样水疱病及EB病毒相关性疾病、儿童脓疱型银屑病。主持国家自然科学基金、北京市自然科学基金、北京市优秀人才、首都临床特色等科研基金项目。

中国儿童中的EB病毒原发感染发生的非常早,大约80%的儿童1岁以前血清EB病毒衣壳抗原(VCA)抗体已经阳性。大多数情况下,EB病毒的原发感染并无临床症状,少数患者的原发感染表现为急性裂解性感染,病毒大量复制,机体产生强烈的免疫反应,临床表现为发热、肝脾淋巴结肿大等症,即传染性单核细胞增多症。原发感染后,约10%的外周血B淋巴细胞被感染;经过人体有效的免疫反应,大多数感染细胞被清除,最终少量B淋巴细胞携带病毒并持续终身,形成潜伏感染。部分原发感染者,由于多种因素不能进入潜伏感染状态,病毒仍持续复制,EB病毒VCA-IgM、IgG抗体持续升高,且不产生EBNA-IgG抗体,外周血病毒载量升高,并表现出持续的发热、肝脾淋巴结肿大等临床症状,称为慢性活动性EB病毒(CAEBV)感染。

在EB病毒潜伏感染相关的肿瘤性疾病(鼻咽癌、伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤)中发现,一些裂解期感染的基因(如*BARF1*、*BZLF2*、*BALF1*、*BHRF1*)促使EB病毒的活化和再复制。EB病毒进入细胞之后可激活PI3K/Akt通路,而该通路的激活进一步促进了EB病毒的再活化、复制,导致与活化相关的基因BRLF1的过度表达。对EB病毒相关的移植后淋巴细胞增生性疾病研究发现,PI3K/Akt通路被激活,从而导致淋巴组织持续增殖,而PI3K抑制剂及下游mTOR受体抑制剂已经在临床研究中用于治疗此类疾病。

一、传染性单核细胞增多症

约3%~15%传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)患者会出现皮肤黏膜的损害,主要表现为躯干、颜面部弥漫分布米粒大小红色斑疹,呈典型的麻疹样疹。IM通常预后良好,一般在临床和实验室诊断后2~4周内症状可缓解。IM的诊断应注意:低龄婴幼儿VCA-IgM抗体可持续阴性,不应因为该检测阴性而否定临床症状典型的IM;无临床症状、仅实验室VCA-IgM抗体阳性,不应盲目诊断IM,因为EB病毒原发感染常见,而大多数原发感染者无任何症状,仅少数人发展为IM。IM与药物超敏反应综合征临床表现有相似之处,但IM多无可疑用药史,皮疹瘙痒程度较DRESS患者轻,病程短、皮疹消退较快。

二、牛痘样水疱病

牛痘样水疱病(hydroa vacciniforme, HV)皮损出现于曝光部位,初期为豆粒大小红色水肿性斑疹、斑丘疹,很快出现水疱,局部多有烧灼感、痒感。皮损部位留下永久性、凹陷性瘢痕,形如痘疤。皮肤病理早期为表皮内多房性水疱,其下可见淋巴细胞为主的炎症浸润。晚期,水疱部位出现表皮、真皮坏死,愈合期形成瘢痕。通过原位杂交的方法,可以在HV患者的皮损中检测到EBER阳性细胞,EB病毒参与了HV发病,并影响皮损的轻重程度。

HV可发展为EB病毒相关性NK/T淋巴细胞增生性疾病。与HV转归的相关因素包括:皮损发作是否随年龄增大而减轻;有无颜面、肢端肿胀;有无间断发热;有无对虫咬的高度过敏;皮损病理检查有无异型细胞;是否存在大量EBER阳性细胞;外周血EB病毒相应抗体是否正常;外周血EB病毒DNA拷贝数是否持续增高。

三、牛痘样水疱病样淋巴细胞增生性疾病

牛痘样水疱病样淋巴细胞增生性疾病(HV-like lymphoproliferative disorder, HV-like LPD)除表现类似HV样皮损外,常伴有颜面、手足肿胀,并累及躯干、四肢等非暴露部位。患者全身症状显著,包括间断发热、肝脾肿大、对虫咬高度敏感、EB病毒VCA-IgG抗体高滴度等CAEBV感染症状。皮肤病理呈致密淋巴细胞浸润,有明显异型性,血管受异形细胞侵袭明显。在HV患者中,EB病毒呈潜伏感染模式,病毒无大量复制;但EB病毒在HV-like LPD中为慢性活动性感染模式,病毒发生激活、复制,患者表现出显著的系统受累症状。

HV-like LPD和儿童系统性EB病毒阳性T细胞淋巴瘤不完全相同。两病均可伴有慢性活动性EB病毒感染,但后者为多系统受累,出现系统性淋巴瘤、噬血细胞综合征,预后很差;前者除皮损外,系统症状相对较轻,无淋巴结受累,病程迁延反复。通常情况下,大多数HV-like LPD患者长期处于淋巴细胞增生状态,并不发展为淋巴瘤;但仍有部分患者可进展为T/NK细胞淋巴瘤,部分患儿发展为EB病毒相关的噬血细胞综合征,导致死亡。

四、结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型

结外NK/T细胞淋巴瘤(鼻型)(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)旧称致死型中线肉芽肿,常发生于鼻部。主要表现为鼻部皮下硬结,表面红肿,硬结随疾病发展逐渐增大,形成局部斑块,并可隆起、破溃。继发感染后,可引起局部炎症、溃烂,使面部毁形,致死率高。其病理表现为瘤细胞破坏血管明显,肿瘤细胞围绕血管分布,甚至血管内可见肿瘤细胞,血管壁可被破坏、有血栓形成,免疫组化染色可见瘤细胞表达NK细胞标记性抗原CD56和全T淋巴细胞抗原CD3 ϵ 。在临床上应与鼻毛霉感染鉴别,鼻腔内肿物应与鼻咽癌鉴别。

除了文中所谈疾病,多形红斑、结节性红斑、苔藓样糠疹、药物超敏反应综合征也与EB病毒感染相关,但这些疾病的皮损中并不存在EB病毒。新近研究发现,针对EB病毒潜伏性膜蛋白治疗性疫苗对EB病毒相关的恶性肿瘤有一定帮助。EB病毒致肿瘤的确切通路、相应靶向药物的研究,也是近年的热点。

上接第7版

十、禁忌证

阿布昔替尼禁忌证

(1)对阿布昔替尼活性成分或任何辅料成分有超敏反应者。

(2)活动性严重系统性感染,包括结核病。

(3)重度肝功能损伤患者。

(4)妊娠和哺乳期。

注:MONO-1, MONO-2为阿布昔替尼单药治疗研究。COMPARE:阿布昔替尼联合

局部外用治疗。REGIMEN为维持期减停药研究。

ALC:淋巴细胞绝对值;ANC:中性粒细胞绝对值;BSA:体表面积;CYP:细胞色素氧化酶P450;eGFR:估算肾小球滤过率;EASI:湿疹面积及严重程度评分;EASI-50:湿疹面积和严重程度指数比基线改善 $\geq 50\%$;EASI-75:湿疹面积和严重程度指数比基线改善 $\geq 75\%$;HBV:乙型肝炎

炎病毒;IGA:研究者整体评分;IGA0/1:IGA评分结果为皮损完全清除[0]或几乎清除[1],且相对基线改善 ≥ 2 分;JAK:Janus激酶;PP-NRS:峰值瘙痒数值评定量表评分,PP-NRS4:峰值瘙痒数值评定量表评分与基线相比改善 ≥ 4 分;PDE4:外用磷酸二酯酶4抑制剂;TB:结核病;TCI:局部用钙调神经磷酸酶抑制剂;TCS:局部用糖皮质激素;

T-SPOT:结核杆菌斑点试验。

参与讨论的专家:高兴华

(中国医科大学附属第一医院)、张建中(北京大学人民医院)、丁杨峰(上海市皮肤病医院)、方红(浙江大学医学院附属第一医院)、郝飞(重庆医科大学附属第三医院)、胡国红(江西省皮肤病专科医院)、纪超(福建医科大学附属第一医院)、赖维(中山大学附属第三医院)、

李航(北京大学第一医院)、李邻峰(首都医科大学附属北京友谊医院)、刘晓明(香港大学深圳医院)、宋志强(第三军医大学西南医院)、田新平(北京协和医院)、王建琴(广州市皮肤病防治所)、徐金华(复旦大学附属华山医院)。

有效期至2023-4-1 仅用于专业医疗人士阅读

(中国医科大学附属第一医院 张丽报道)

皮肤病与性病学专刊长期合作伙伴

艾洛松® BAYER 拜耳

复旦张江 FUDAN-ZHANGJIANG

派特生物

SIGMA®

PROFEX 百润

WINONA | 薇诺娜

Lilly