

培美曲塞致假性蜂窝织炎的罕见不良反应病例综合分析[△]

梁艳^{1*}, 王超¹, 张莎莎¹, 王莹¹, 雷珍珍¹, 吴嘉瑞², 林盈达¹, 牛玉坤¹, 薛春苗^{1#} (1. 北京中医药大学东直门医院药学部, 北京 100007; 2. 北京中医药大学中药学院, 北京 100105)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)06-0753-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.025



摘要 目的:了解培美曲塞致假性蜂窝织炎的临床特点。方法:检索国内外数据库,收集培美曲塞致假性蜂窝织炎的病例报告类文献,提取患者相关信息(性别、年龄、原发疾病、联合用药、发生时间、不良反应发生情况、检验检查指标、主要干预措施及转归、是否再次使用等)进行描述性统计分析。结果:共收集到17例培美曲塞致假性蜂窝织炎病例,其中男性患者10例,女性患者7例;年龄为36~79岁,中位年龄为66岁。假性蜂窝织炎的发生时间为使用培美曲塞的第1周期至第21周期,中位发生时间为第4周期。临床表现主要为双下肢的肿胀(13例,占76.47%)、皮疹(13例,占76.47%)、疼痛(10例,占58.82%)和硬化(6例,占35.29%)等。7例患者初始抗菌药物治疗无效;4例患者抗菌药物治疗无效后换用外用皮质激素类药物,皮疹缓解。4例患者初始口服或外用糖皮质激素治疗后,症状均得以缓解。多数患者治疗后好转,1例患者由于原患疾病加重而死亡,2例患者皮疹部位持续硬化。结论:培美曲塞所致假性蜂窝织炎的临床表现多为双下肢的肿胀、皮疹、疼痛和硬化等,多数患者治疗后好转,少数可出现皮疹部位持续硬化。使用培美曲塞后,若出现类似蜂窝织炎症状,应及时与感染性疾病蜂窝织炎进行鉴别诊断,给予口服或外用皮质激素类药物,保障患者用药安全。

关键词 培美曲塞;假性蜂窝织炎;罕见不良反应

Comprehensive Analysis on Rare Adverse Reactions of Pseudocellulitis Induced by Pemetrexed[△]

LIANG Yan¹, WANG Chao¹, ZHANG Shasha¹, WANG Ying¹, LEI Zhenzhen¹, WU Jiarui², LIN Yingda¹, NIU Yukun¹, XUE Chunmiao¹ (1. Dept. of Pharmacy, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100007, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100105, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical characteristics of pseudocellulitis induced by pemetrexed. **METHODS:** Case reports on pseudocellulitis induced by pemetrexed were collected by retrieving domestic and foreign databases, relevant information of the patients (genders, ages, primary diseases, drug combinations, occurrence times, incidences of adverse drug reactions, inspection indicators, main intervention measures and outcomes, reuse or not, etc.) were extracted for descriptive statistical analysis. **RESULTS:** A total of 17 cases of pseudocellulitis induced by pemetrexed were collected, including 10 males and 7 females; patients aged from 36 to 79 years old, with a median age of 66 years old. The occurrence time of pseudocellulitis was from the 1st cycle to the 21st cycle after the application of pemetrexed, the median occurrence time was the 4th cycle. The main clinical manifestations were swelling of lower limbs (13 cases, 76.47%), rash (13 cases, 76.47%), pain (10 cases, 58.82%), sclerosis (6 cases, 35.29%), etc. Seven patients had ineffective initial antimicrobial therapy; four patients switched to topical corticosteroids after ineffective antimicrobial therapy, so that the rash resolved. Four patients had all symptoms relieved after treated with initial oral or topical glucocorticoids. Most patients were improved after treatment, one patient died due to exacerbation of primary disease, and two patients had persistent sclerosis of the rash site. **CONCLUSIONS:** The clinical manifestations of pseudocellulitis induced by pemetrexed are mainly swelling of lower limbs, rash, pain and sclerosis, most patients are improved after treatment, while a few may have persistent sclerosis of the rash site. If symptoms similar to cellulitis appear after using pemetrexed, the differential diagnosis with infectious disease cellulitis should be made promptly, and oral or topical corticosteroid drugs should be given to ensure the safety of patients.

KEYWORDS Pemetrexed; Pseudocellulitis; Rare adverse reactions

培美曲塞是一个多靶点的抗叶酸化合物,单独或与顺铂

联合用于治疗非小细胞肺癌或恶性胸膜间皮瘤^[1]。文献报道的培美曲塞相关的皮肤不良反应有脱发、急性全身性发热性脓疱病、荨麻疹性血管炎、放射性回忆性皮炎、中毒性表皮坏死松解症、眼睑水肿、糠疹和苔藓样皮炎^[2]。急性蜂窝织炎发生在皮下、筋膜下、肌间隙或深部蜂窝组织的急性非化脓性炎症,临床表现为患处的红、肿、热、痛等,继发肿胀明显,疼痛

△ 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81473547)

* 主管药师, 硕士。研究方向:肿瘤专业临床药学。E-mail: sunnyan_1989@163.com

通信作者:主任药师, 博士。研究方向:医院药学。E-mail: xuechunmiao9501@163.com

剧烈,部分肤色变褐,或伴寒战、高热等全身症状。假性蜂窝织炎指临床表现符合蜂窝织炎,但不是由细菌感染所引起^[3]。培美曲塞致假性蜂窝织炎很少被报道,为培美曲塞的罕见不良反应,其临床表现与蜂窝织炎类似,临床上通常会首先将其误诊为蜂窝织炎给予抗菌药物治疗,以致治疗无效。为进一步了解该不良反应类型,本研究收集国内外文献报道的培美曲塞致假性蜂窝织炎进行了分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

由于该不良反应类型很少被报道,对假性蜂窝织炎的定义不明确,在报道中会以“蜂窝织炎”“丹毒”“水肿”和“皮疹”等多种描述。为了更全面收集、分析相关的案例,在检索中以“培美曲塞”“假性蜂窝织炎”“蜂窝织炎”“丹毒”“皮肤”和“下肢”为中文检索词,以“pemetrexed”“pseudocellulitis”“cellulitis”“erysipelas”“skin”和“leg”为英文检索词,分别检索中国知网、维普数据库、万方数据库、PubMed 和 Elsevier 数据库,收集培美曲塞致假性蜂窝织炎的病例报告类文献。纳入标准:报告病例经作者诊断为蜂窝织炎、假性蜂窝织炎或有类似蜂窝织炎临床表现;临床资料相对完整;文献资料语种限汉语和英语。排除标准:非病例报告类文献;培美曲塞为非首要可疑致病药物;临床资料不完整。

1.2 方法

由2名研究者按纳入与排除标准独立筛选文献,应用 Excel 软件提取资料并交叉核对。提取内容包括性别、年龄、原发疾病、联合用药、不良反应发生时间、不良反应发生情况、检验检查指标、主要干预措施及转归、是否再次使用培美曲塞。根据 Naranjo 评定法评价培美曲塞与假性蜂窝织炎的因果关系:“肯定”为 ≥ 9 分,“很可能”为5~8分,“可能”为1~4分,“可疑”为 ≤ 0 分;如遇分歧,则由第3名研究者协助裁定。对收集到的资料和数据进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

采用设定的检索词共检索到中文文献380篇、英文文献185篇,按照文献纳入与排除标准排除非病例报告类型文献550篇、重复报告的文献3篇以及病例系列研究1篇,最终纳入文献11篇^[4-14],涉及17例培美曲塞致假性蜂窝织炎患者。

2.2 培美曲塞致假性蜂窝织炎的临床特点

17例患者中,男性10例,女性7例;年龄为36~79岁,中位年龄66岁;原发疾病:非小细胞肺癌9例,细支气管肺泡癌2例,右肺肿物和胸腔积液1例,子宫内膜癌1例,未写明原发疾病4例。不良反应发生时间为使用培美曲塞的第1周期至第21周期,中位发生时间为第4周期。临床表现有双下肢的肿胀(13例,占76.47%)、皮疹(13例,占76.47%),疼痛(10例,占58.82%)、硬化(6例,占35.29%)、色素沉着(2例,占11.76%)、功能丧失(1例,占5.88%)、感觉缺失(1例,占5.88%)和瘙痒(1例,占5.88%)等。发病部位为双下肢的有13例(占76.47%),左侧小腿的有3例(占17.65%),1例患者(占5.88%)由左下肢蜂窝织炎样疼痛发展为双下肢。报告了白细胞水平的有3例,其中1例升高,1例不变,1例减少。报告了C反应蛋白(CRP)水平的有2例,其中1例正常,1例升

高。4例患者行静脉多普勒超声检查均未显示深静脉血栓(DVT)。1例患者的D-二聚体水平轻度升高,嗜酸性粒细胞水平正常。4例患者行皮肤活检,其中1例显示皮肤纤维化;1例提示小汗腺导管鳞状化,浅表淋巴细胞浸润;1例显示富含嗜酸性粒细胞浸润的间质性真皮水肿;1例显示血瘀性皮炎伴周围淋巴嗜酸性粒细胞浸润。17例培美曲塞致假性蜂窝织炎患者的临床资料见表1。

2.3 患者的治疗措施与转归

7例患者初始给予氯唑西林、头孢氨苄、万古霉素、阿莫西林、阿莫西林克拉维酸钾等抗菌药物治疗无效;1例患者停用培美曲塞及应用抗菌药物治疗后,小腿病变持续硬化;1例患者给予抗菌药物治疗后,症状无缓解,停用培美曲塞后好转;4例患者给予抗菌药物治疗无效,换用外用皮质激素类药物治疗后,皮疹的症状和范围均有所缓解。4例患者初始采用口服或外用糖皮质激素(如泼尼松等)治疗后,症状均得以缓解,但其中1例患者后来由于原患疾病加重死亡。6例未描述治疗措施的患者中,1例小腿病变持续硬化,1例18个月后症状完全恢复,4例未描述转归。

2.4 再次使用培美曲塞情况

5例患者再次使用了培美曲塞治疗,其中3例再次发生小腿压痛、水肿、红斑或原有症状持续存在;2例在减少培美曲塞剂量后,未再次发现上述症状。

3 讨论

培美曲塞的作用机制为阻断嘌呤和嘧啶合成所需的胸苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶和甘氨酸核苷酸甲酰转移酶,使细胞分裂停止于S期^[2]。培美曲塞最常见的不良反应有乏力、恶心、腹泻、骨髓抑制和皮疹等^[15]。培美曲塞单药治疗的皮肤毒性发生率约为14%(3/4级皮肤毒性的发生率为0.4%),联合顺铂使用时,皮肤毒性发生率为5%~22%(3/4级皮肤毒性的发生率为0.6%)^[2]。在临床研究阶段,培美曲塞发生皮疹的机制研究还不是很明确。研究结果表明,尿酸功能不良的患者使用培美曲塞的毒性更严重,尤其是3级和4级黏膜炎、骨髓抑制和腹泻,培美曲塞为抗叶酸合成的药物,口服叶酸、地塞米松和肌内注射维生素B₁₂可显著降低药品不良反应的发生率^[16]。培美曲塞所致皮疹在很多文献中没有十分准确的描述。

文献中,培美曲塞致假性蜂窝织炎的临床表现多为双下肢皮疹,部分可扩散至双侧脚踝和脚背,患者多出现皮疹部位红斑、水肿、硬化、色素沉着和瘙痒等。实验室检查表现为白细胞水平正常或轻度升高,嗜酸性粒细胞水平正常;静脉多普勒超声检查未显示DVT;细菌培养阴性;皮肤活检可能会提示小汗腺导管鳞状化生、浅表血管周围淋巴细胞浸润等表现。其临床表现与蜂窝织炎、丹毒等类似,最初都会被误诊为蜂窝织炎而给予抗菌药物治疗,治疗多日无效后,方进行进一步皮肤活检,给予局部或全身用皮质激素类药物治疗后,症状可部分或完全缓解。检查显示,该假性蜂窝织炎可排除免疫介导,部分患者预后会导致皮肤硬皮样改变。

根据目前报道的病例资料,既往发生假性蜂窝织炎的患者,再次使用培美曲塞时,再次发生该不良反应的概率更高;但也有报道,1例患者经培美曲塞减量后,未再次发现该不

表 1 17 例培美曲塞致假性蜂窝织炎患者的临床资料

Tab 1 Clinical data of 17 patients with pseudocellulitis induced by pemetrexed

文献	性别	年龄/岁	原发疾病	不良反应发生时间	主要症状	检验检查指标	主要干预措施	不良反应结果	是否再次使用培美曲塞	Naranjo 评分/分
Tracey 等(2017 年) ^[4]	女性	61	转移性子宫颈腺癌	5 d	双侧下肢对称性大片融合性红斑伴水肿	活检:表皮海绵状细胞增生、富含嗜酸性粒细胞的真皮层见炎症细胞浸润和同质性真皮水肿	停用培美曲塞,口服泼尼松,外用曲安奈德	好转,但患者由于原疾病恶化死亡	未再次使用	6
Corbaux 等(2015 年) ^[5]	男性	66	转移性肺腺癌	第 4 周期	左下肢蜂窝织炎样疼痛,随后发展为双边,硬皮病持续存在	—	停用培美曲塞	有后遗症(硬皮病持续存在)	—	6
	女性	70	转移性非小细胞肺癌	第 2 周期	双腿紫色的斑块、严重的硬化及疼痛,伴主要功能丧失	—	停用培美曲塞,使用氯喹西林	有后遗症(硬皮病持续存在)	—	6
Katsenos 等(2013 年) ^[6]	女性	70	右肺肿物和胸腔积液	3 个月	双侧下肢肿胀,伴有压痛、红斑和麻木,有橘皮样表现,双下肢感觉缺损	—	停用培美曲塞,使用皮质类固醇,加巴喷丁	好转	75%原剂量继续治疗	5
D' Angelo 等(2011 年) ^[7]	男性	67	转移性肺腺癌	第 21 周期	双侧下肢水肿和红斑	肌酐:1.3 mg/dL;白蛋白:3.0 g/dL;DVT 阴性	口服头孢氨苄和吠塞米未好转;停用培美曲塞	好转	未再次使用	7
	女性	67	转移性肺腺癌	第 2 周期	双侧下肢水肿和红斑	—	使用泼尼松	好转	第 6 周期再发生,减少剂量后,未再发生	8
Galetta 等(2011 年) ^[8]	男性	59	—	第 4 周期	双下肢皮肤水肿	—	使用大环内酯类抗菌药物、全身用皮质类固醇,停用培美曲塞	好转	—	6
Merklen-Djafri 等(2012 年) ^[9]	男性	57	细支气管肺泡癌	第 16 周期	双腿迅速水肿,发红、硬化并伴有色素沉着,灼烧样疼痛	活检:皮肤纤维化	—	好转	—	6
	男性	65	非小细胞肺癌	第 2 周期	双腿有红斑,伴发热、疼痛,2 年后皮肤保持轻度硬化	—	—	有后遗症(2 年后皮肤保持轻度硬化)	75%原剂量继续;复发	8
	男性	62	细支气管肺泡癌	第 7 周期	双侧脚踝肿胀,变为硬化的斑块	—	—	有后遗症(皮肤棕色色素沉着)	培美曲塞应用至第 12 周期,皮肤仍然有棕色色素沉着	5
Vitiello 等(2011 年) ^[10]	女性	36	ⅢB 期非小细胞肺癌	第 2 周期	双下肢肿胀、发红、瘙痒、疼痛	白细胞计数轻度升高;血培养:阴性;DVT 阴性	使用万古霉素、哌拉西林他唑巴坦和头孢唑林未好转后,改用曲安奈德软膏、盐酸羟嗪片治疗	好转	—	7
Santosa 等(2017 年) ^[11]	男性	79	转移性非小细胞肺癌	第 5 周期	双侧下肢肿胀、疼痛加重	活检:小汗腺导管鳞状化生、浅表血管周围淋巴细胞浸润、水肿和一些渗出的红细胞	停用培美曲塞,阿莫西林克拉维酸钾静脉给药;无效后,改用丙酸倍他米松软膏	好转	未再次使用	7
Shuster 等(2015 年) ^[12]	男性	75	—	11 个月	小腿红斑和水肿	—	停用培美曲塞;使用曲安奈德	好转	再次使用,2 个月内再次出现小腿压痛、水肿、红斑	8
	女性	57	—	14 个月	左侧小腿红斑、水肿、压痛	活检:血瘀性皮炎伴周围淋巴嗜酸性粒细胞浸润	抗菌药物静脉给药	有后遗症(皮肤紧绷、硬化、色素沉着)	持续使用 18 个月,左腿 2 度水肿,皮肤紧绷、硬化、色素沉着	7
	女性	66	—	2.5 个月	左侧小腿水肿性红斑	—	—	有后遗症(1 年后,皮肤仍紧绷、色素沉着)	—	6
Liau 等(2017 年) ^[13]	男性	66	转移性非小细胞肺癌	第 2 周期	左腿肿胀,有压痛	白细胞和 CRP 水平正常;DVT 阴性;活检:表皮海绵状组织增生,表皮血管周围炎症浸润含有嗜酸性粒细胞	口服阿莫西林克拉维酸钾,无效后,改用倍他米松戊酸酯软膏	好转	由于化疗耐药和疾病进展,培美曲塞治疗停止	5
Lo 等(2020 年) ^[14]	男性	75	非小细胞肺癌	第 7 周期	疼痛性皮疹,从双侧小腿水肿扩散至双侧脚踝和脚背	DVT 阴性;白细胞减少,CRP 水平升高,D-二聚体水平轻度升高;嗜酸性粒细胞水平正常	口服阿莫西林,无效后,改用泼尼松和丙酸氯倍他米松软膏	好转	—	7

注:“—”表示无相关信息

Note:“—” means no relevant information

不良反应,患者继续使用培美曲塞治疗。若出现 3—4 度皮疹,则应停用培美曲塞,给予局部或全身用皮质激素治疗。若皮疹程度较轻,为 1—2 度皮疹,患者减量后,或可继续使用培美曲塞,

但仍需密切监测,一旦使用过程中出现皮疹,应立即停药,给予局部或全身用皮质激素治疗。病历资料显示,后续对患者的皮

(下转第 760 页)