

PD-1 抗体治疗后出现严重皮疹 不要急着用糖皮质激素

□杨勇豪

PD-1 抗体引起皮肤不良反应

PD-1 抗体已是肿瘤治疗的常用药物,它给很多晚期癌症病人带来了长期生存甚至治愈的希望。PD-1 抗体治疗尽管相比传统的放疗、化疗甚至靶向治疗具有较小的副作用,但是仍有不少病人应用 PD-

1 抗体治疗后会出现各种各样的不良反应。其中,皮肤不良反应最为常见。最近,据《JAMA Oncology》(国际知名肿瘤期刊)报道,应用 PD-1 抗体治疗后出现不良反应的肺癌病人疗效更好。也就是说,

病人的不良反应越严重,生存期越长。出现这样的结果也很好理解,PD-1 抗体治疗后出现不良反应,提示免疫系统已经过度活化,杀伤肿瘤细胞的能力就更强。肺癌患者刘先生的抗癌历程验证了这一假想。我们不禁要思考这样一

个问题:如果病人应用 PD-1 抗体后出现不良反应,有意延长不良反应时间,让“子弹飞一会儿”,免疫活化时间更长一些,是不是能取得更好的抗肿瘤治疗效果呢? 肺癌患者刘先生的抗癌历程验证了这一假想。

专家点评

该病人应用 PD-1 抗体治疗 2 个周期后出现 III 级皮疹不良反应,但他的肿瘤此时开始缩小,说明机体的抗肿瘤免疫力已被激活。

按照治疗指南,PD-1 抗体治疗后出现 III 级皮疹不良反应需要系统应用糖皮质激素;但是,从免疫学理论上分析,“当不良反应发生时,也正是免疫系统清除肿瘤细胞之时”。此时应用糖皮质激素,不可避免地会抑制机体的抗肿瘤免疫力。因此,在控制免疫不良反应和保护机体抗肿瘤免疫力之间如何取舍,需要主管医生有高超的平衡把控能力。

在这里,我们与病人进行充分沟通后,该病人选择推迟一段时间应用激素,这使得机体的抗肿瘤免疫力作用得以最大程度发挥,也是该病人获得较好疗效的关键。

PD-1 抗体在中国的推广应用只有 2 年多时间,大家对其副作用认识不清,对糖皮质激素的应用缺乏经验,造成了一些不良后果。现在,虽然大家对 PD-1 抗体的副作用有了需要应用激素系统治疗的理念,却容易走向另一个极端,那就是一见到 PD-1 治疗出现了不良反应,就用超大剂量的糖皮质激素。这样是非常不合理的,激素应该是在指南的指导下进行个体化应用。

出现严重的免疫不良反应时,要及时足量应用激素。但在不良反应可控的情况下,要尽量推迟应用或减少激素用量,这样才能最大程度地发挥 PD-1 抗体的抗肿瘤免疫治疗作用。(点评者为高全立主任)

(作者供职于河南省肿瘤医院)

对患者的具体治疗过程

2018 年 3 月,一向身体不错的刘先生受凉后出现高热、咳嗽、咯痰,用药后效果不明显,就于郑州某医院。经过 CT 检查,医生发现刘先生的左肺部有一个鸡蛋大小的肿块,穿刺进行病理检查,提示肺鳞癌。刘先生 65 岁,儿女事业有成,子孙绕膝,正是享受天伦之乐之时。面对突如其来的打击,全家人都慌了神,有点手足无措。

让人庆幸的是,刘先生的肿瘤比较局限。他接受了肺癌根治手术,术后病理检查结果提示:III 期肺鳞癌。术后,医生给予刘先生放疗和化疗,以防病情复发。

2018 年 5 月到 9 月,虽然在治疗过程中刘先生有恶心、呕吐、脱发、乏力等不适,但他一直咬牙坚持着,他坚信“付出是值得的,未来是美好的”。

然而,肿瘤比较顽固。2019 年 1 月,刘先生再次出现咳嗽加重,CT 检查结果提示肿瘤局部复发。刘先生和家人再次陷入了焦虑和不安中,短时间内肿瘤的复发,意味着肿瘤对放疗和化疗的抗

拒,后续治疗不容乐观。抱着忐忑的心情,也怀着一些期望,刘先生来到河南省肿瘤医院免疫治疗科,寻找新的肿瘤治疗方法。

在对刘先生的病情充分评估后,主管医生建议刘先生尝试 PD-1 抗体免疫治疗。当时 PD-1 抗体刚进入中国,价格非常昂贵,一年的治疗费用就需要几十万元人民币。刘先生和家人商议后,再次坚定信心,决定尝试免疫治疗!

于是,刘先生分别于 2019 年 1 月 23 日和 2 月 13 日接受了 2 次 PD-1 抗体治疗。刚开始的半个月,一切都好,刘先生没有任何与治疗相关的不适。治疗半个多月后,刘先生的双手及全身皮肤出现了皮疹,口腔黏膜也出现了明显糜烂,并逐步加重。主管医生分析病情后,判断这些是由 PD-1 抗体引起的皮肤不良反应,而且程度已达到了 III 级。依据治疗指南,刘先生毫无疑问需要停止 PD-1 抗体的应用,且需要系统应用糖皮质激素控制不良反应。

得知这些消息后,刘先

生非常沮丧,眼看最后一丝希望也要破灭了,他很快得到了一个好消息:尽管只用了 2 次 PD-1 抗体,但是 CT 检查发现他的肿瘤已经开始缩小了!

在河南省肿瘤医院免疫治疗科的例行疑难病例讨论会上,大家仔细分析了刘先生的病情,认为尽管他的皮肤黏膜不良反应已达到了 III 级,按治疗指南需要给予糖皮质激素系统治疗,抑制皮肤的免疫反应,但这样毫无疑问会将已活化的抗肿瘤免疫力打压下去。通过仔细分析刘先生的不良

反应情况,大家认为,可以在密切观察病情变化的情况下,推迟应用糖皮质激素,让刘先生不至于出现脏器功能损害或危及生命的严重后果。最后,刘先生选择推迟应用糖皮质激素,尽量给免疫系统更多的时间去消除肿瘤细胞。

这样坚持了半个多月,刘先生的皮疹继续加重,融合成片,局部也有些破溃。显然,延迟全身应用激素治疗,让刘先生付出了一定代价,皮疹明显加重,生活质

量也难免受到一些影响,但最后看来,这些付出都是值得的,因为再次进行 CT 检查时,结果提示他的肿瘤已接近完全消失。

肿瘤已接近完全消失,但是刘先生的皮疹还在加重。综合考虑后,主管医生让刘先生静脉应用甲强龙 80 毫克/天,逐步减量。皮疹很快得到了控制,刘先生高高兴兴地出院了。

刘先生非常幸运,从 2019 年 1 月到现在已经快 2 年了,仅仅进行了 2 次 PD-1 抗体治疗,上个月进行全面 CT 检查,结果提示:肿瘤仍处于几乎完全消失的状态,皮疹也已完全消退。他不仅节省了一大笔治疗费用,而且现在已恢复正常的生活。

肿瘤防治频道

zhongliufangzhipindao



小肠憩室引起的消化道出血

□黄书亮

12 岁的小张是由他父亲背着来到医院的。

认真评估小张的病情后,我告诉他的父亲,既往的胃镜、结肠镜检查都没有发现异常,而消化道出血又确实存在,最大的可能就是中消化道出血(小肠出血)。

如果是成人单纯消化道出血,那么胶囊内镜是一个不错的选择,可以在无创的前提下检查整个消化道。但小张年龄小,肠管较细,而且已经有肠梗阻

的症状,使用胶囊内镜很可能会卡在肠道内。对于消化道出血,另外一个检查方法是血管造影,但这属于有创检查,而且必须在出血正在发生时检查才能得到有效的结果,而小张的出血并不规律,因此不容易实施。

五、生殖泌尿系统心身疾病:原发性痛经、经前期紧张综合征、围绝经期精神障碍、产后抑郁症等;六、神经系统心身疾病:偏头痛、脑血管疾病、卒中后抑郁障碍;七、儿科心身疾病:神经性厌食、贪食、神经性呕吐、夜间遗尿症、夜尿;八、耳鼻咽喉及口腔科心身疾病:咽喉异物感、失声、耳鸣;

出了诊断意见和治疗建议。经过深入探讨,我们决定先进行 CT 检查,根据检查结果选择接下来的治疗方案。就是这次 CT 检查,找到了导致小张消化道出血的真凶——梅克尔憩室(也叫先天性小肠憩室)。

先天性小肠憩室是一种发育异常。正常情况下,在胚胎发育时期,肠道和脐部之间有一条囊管。随着胚胎发育,这条囊管从脐部方向开始闭锁,形成一条韧

带。如果闭锁不完全,就会在小肠里形成一个憩室,憩室里面还会残留一些没有发育成熟的组织。

就小张的情况来看,憩室中原本应该是肠壁的地方生长着部分胃黏膜,这些胃黏膜同样会分泌胃酸,不断地侵蚀周围的肠道组织,引起长期溃疡、出血和炎症。

明确诊断后,普外科专家陶金通通过腹腔镜微创手术,将小

肠憩室完全切除。

手术后第 3 天,我见到了正在玩耍的小张,此时的他恢复了活力。小张父亲开心地和我说着孩子治愈后的喜悦之情。

消化道出血虽然是一种常见病,但其病因很多。多学科之间的交流合作可以从多个角度对患者的病情进行排查,从而让患者得到及时规范的诊疗。

(作者供职于郑州市第三人民医院;王秋红、李汝衡整理)

您了解什么是心身疾病吗

河南省精神病医院心身医学一科 何益群 梁颖慧

随着生产水平的提高、科学技术的进步和社会的不断发展,人们对健康越来越重视,但是真正的健康并不是身体上没有疾病,而是要身体、精神和社会适应能力都处于良好状态。

人类疾病可以分为心理疾病和躯体疾病,而心身医学的核心问题是疾病与心身相关,比如情绪、性格与某些躯体疾病密切相关。心身医学在心理学和临床医学等领域研究者的共同努力下不断完善和发展,心身医学的理论和方法目前已被广泛应用于疾病的预防、诊断、治疗和患者康复中。

心身疾病又称心理生理障碍,是一组躯体疾病,但在其发生、发展、转归和防治方面与心理因素密切相关。心身疾病是根据心身医学的理论界定的一类疾病,这类疾病与心理和社会因素有关,是心身医学研究的核心内容。

临床上常见的心身疾病如下:一、循环系统心身疾病:冠状动脉粥样硬化性心脏病、原发性高血压、心脏神经症;

二、消化系统心身疾病:消化性溃疡、功能性消化不良、肠易激综合征等;

三、呼吸系统心身疾病:支气管哮喘、过度换气综合征(癔症);

四、内分泌系统心身疾病:甲状腺功能亢进症、糖尿病、肥胖;

五、生殖泌尿系统心身疾病:原发性痛经、经前期紧张综合征、围绝经期精神障碍、产后抑郁症等;

六、神经系统心身疾病:偏头痛、脑血管疾病、卒中后抑郁障碍;

七、儿科心身疾病:神经性厌食、贪食、神经性呕吐、夜间遗尿症、夜尿;

八、耳鼻咽喉及口腔科心身疾病:咽喉异物感、失声、耳鸣;

九、皮肤科常见心身疾病:神经性皮炎、全身瘙痒症、斑秃;

十、外科领域的心身医学问题:手术病人的心理问题、透析病人的心理问题、器官移植病人的心理问题、美容整形外科病人的心理问题等。

心身疾病既是一类疾病的独立分支,又和内科疾病、精神科疾病有部分交叉和重叠。上述心身疾病的分类中所涉及的疾病,例如

高血压、冠心病都是内科常见病;而心脏神经症其实就是精神科提到的焦虑症,焦虑症本身包括精神焦虑、躯体焦虑以及植物性神经系统功能紊乱。焦虑症患者的躯体不适症状,最常出现的是心血管系统和消化系统功能障碍。当然,经过常规检查,这些患者并不存在心脏器质性病变。还有前面说的抑郁症、躯体形式障碍(包括疑病症)、癔症(可以出现过度换气综合征)、心理因素相关生理障碍(包括神经性厌食、贪食、呕吐)等。这些都是与心身密切相关的精神障碍。

心身疾病在发生、发展以及转归过程中,都与心理和社会因素的影响有关。良好的心理因素可以促进患者康复,达到药物治疗所达不到的效果,反之不良的心理和社会因素则会大大削弱对躯体疾病的治疗效果,甚至可以加重躯体疾病,而躯体疾病的加重又会反过来影响患者的心理健康,引起焦虑、抑郁、悲观、恐惧等心理反应。心理与躯体相互作用,是目前心身疾病久治不愈的主要原因。因此,对心身疾病的认

识除了在治疗时注意心身相关的双重治疗外,还必须进行有效的心理护理。

心身疾病的诊断与一般临床诊断的内容不同,除了应做出躯体疾病诊断之外,还要对病人的心理方面做出诊断,有时还要做出关于躯体和心理相互影响的诊断。由于心身疾病的诊断需要兼顾两个方面,所以最终的综合诊断形式有以下两种:其一是在做出躯体和心理两方面的诊断,如高血压和焦虑状态;其二是把躯体和心理合并起来进行诊断,如神经性厌食、心因性痉挛性斜颈等。

心身疾病的治疗也不能单从内科、外科或其他临床科室着眼,应从心身整体观念出发,进行躯体和心理方面的治疗,或者把两者结合起来进行综合治疗。心身疾病可因为心理因素产生躯体症状,同时也可以因为躯体症状加剧心理障碍,所以心身疾病的治疗在关注躯体治疗的同时,给予心理方面的治疗也是不可忽视的环节。

心身疾病的心理和社会方面的预防工作应是多层次、多方面的。

心身疾病的个体预防包括:

1. 培养健全的人格,情绪相对稳定,行为模式具有建设性、可预测性。

2. 有健康的体魄,这需要科学、持续的锻炼才能形成,而锻炼对于良好自我意识的培养、改善睡眠质量、缓解心理压力十分有益。

3. 既要有一定自我约束能力,又要适度自我满足,达到自我与内心、与环境和谐共处。

4. 营造良好的家庭氛围,有可依赖的社会支持系统。当您遇到挫折和应激时,良好的支持系统能够帮助您缓解这些压力。

5. 科学合理的应对方式,比如利他性行为,合理化的解释。

心身医学一科团队

心身健康关系到个人的成长、家庭的幸福及社会的和谐稳定。心身医学一科团队结构优化,科主任具有高级职称、博士学位,科室里的医生均有硕士及以上学历,形成了一支集医疗、科研、教学于一体的高水平学科队伍,在各类心身疾病的诊断、治疗及心理干预方面处于领先地位。

心身医学一科目前开放床位 60 张,开展精神疾病的药物治疗、生物反馈等物理治疗,认知训练、正念认知治疗等团体心理治疗,以及社交技能训练、健康教育等康复活动。

精神卫生之窗

协办单位:河南省精神病医院(新乡医学院二附院)
咨询电话:0373-3373990; 0373-3373894

终于找到腹水元凶:恶性间皮瘤

□谢甲贝

前段时间,病房里来了一位 60 多岁的先生,他的肚子如同怀孕六七个月的女人一样大,活动有点几不方便。

老先生说,他 3 个月前出现腹胀,刚开始很轻微,没有当回事,吃完饭腹胀更明显,没有腹痛、腹泻、恶心、呕吐、黑便,也没有泛酸、咳嗽、咯痰、胸闷及发热等症状。2 周前,他腹胀逐渐加重,胀得太难受了,这才去当地医院做检查,胃镜检查提示胃贲门癌;结肠镜检查发现结肠息肉;腹部 B 超检查结果提示腹水、布-加综合征可能。

随后,我给他做体格检查,发现除了膨隆外,腹部无压痛反跳痛,肝脾触诊不满意, Murphy sign(墨菲征)阴性,移动性浊音阳性,心肺系统无特殊异常。对于这个没有什么特征的患者,治疗该从哪儿入手呢?

我按照梁宝松主任有关腹胀的诊疗思路,对该病人的病情进行分析,按通俗的话讲就是 7 个字:“水胀、气胀、肿腹胀”。具体需要考虑:1. 消化道内有积气/积液,如胃肠道梗阻、消化不良;2. 腹腔内有过多积气/积液,如消化道穿孔、腹腔积液、腹腔镜术后气腹;3. 实质性脏器体积增大,如肝脾肿大、腹腔囊实性肿物;4. 功能性胃肠病(例如功能性腹胀)和全身性疾病累及胃肠道。结合此病人的病史特点、院外检查及体格检查结果,我认为患者的腹胀主要为水胀(腹水所致)。围绕腹水的发生原因,我们又有一系列诊疗思路:是否为心源性、肝源性、肾源性腹水,或全身性疾病及腹膜疾病等引起。此患者既往无高血压、心脏病病史,3 个月前还好好的,无眼睑及双下肢水肿,既往也无肝病病史,有些疾病(例如心肾系统疾病)可逐步排除。结合患者入院时的资料,初步诊断应考虑些什么呢?是患者在当地医院做彩超时结果提示的布-加综合征吗?是消化道肿瘤吗?这个病人除了腹腔积液,其他症状都没有,不太像布-加综合征。消化道肿瘤呢?一般恶性肿瘤患者出现腹水,都伴随着恶病质状态,体重会有所减轻。而此患者食欲尚可,体重无减轻。会不会是结核病呢?不能排除。这时,我们需要借助实验室、影像学等检查,进一步明确病因。

入院后完善相关检查,结果显示患者血、尿、便三大功能基本正常;肝功能检查除白蛋白(为 37.4~39.2 克/升)稍偏低,其余均正常;肾功能、电解质、血糖、血脂、凝血功能均正常;肿瘤标志物在正常参考值范围;结核感染特异性 T 细胞检测(TB-SPOT)结果为阴性。因为为外院彩超检查结果提示布-加综合征可能,我们也进行了彩超复查,结果提示:1. 三尖瓣轻度反流;2. 左心室功能减退;3. 肝脾体积稍小;4. 腹腔内有大量积液,未发现肝脏及下腔血管异常。后来,患者又做了腹部 CT(全腹+盆腔增强+肝脏血管成像),结果提示:下腔静脉肝段近第二肝门处变窄,肝右叶肺静脉增粗,肝尾状叶小囊肿;3. 双肾多发囊肿;4. 腹腔内有积液。到底有没有不典型的布-加综合征呢?我们请血管外科医生会诊。大家认为,下腔静脉阶段性狭窄,估计是肝硬化的表现。虽然患者的肝脏形态稍小,但是肝功能基本正常,脾脏也不大,也没有侧支循环形成,不太像肝硬化腹水的表现。影像学及常规生化检查仍不能明确原因。患者腹胀明显,抽取腹水,既可以缓解患者的腹胀症状,也可以进一步明确腹水性质。于是和病人沟通后,我们进行了腹腔穿刺(两次),发现患者的腹水呈淡黄色,肉眼尚清亮;腹水常规检查结果提示:白细胞 232 × 10⁶/升,多核细胞数 40%,单核细胞数 60%;凡他他试验阳性;腹水生化检查结果提示:白蛋白 30.6 克/升。综合上述情况,我们考虑为渗出液。门脉高压性腹水(SAAG>11)常见于肝硬化、布-加综合征、心源性腹腔积液、酒精性肝炎等;非门脉高压性腹水(SAAG<11)常见于腹腔恶性肿瘤、结核性腹膜炎、肾综合征、感染、胆胰源性腹水等。此患者为非门脉高压性腹水。

对非门脉高压性腹水而言,病理诊断最为关键。我们也同时留取了腹水病理学标本,但腹水病理检查往往阳性率低,需要反复送检。如果仍不能明确诊断,我们还有腹水原因待查的“撒手锏”——外科剖腹探查。好在此时从患者病理脱落细胞中找到了恶性细胞,最终免疫组化结果提示:腹膜来源的恶性间皮瘤。

回顾整个诊疗过程,我们从腹胀常见的病因分析开来,按腹水原因待查的临床思路,逐步分析,逐步缩小范围,最终靠病理检查,确诊了这样一个比较少见、诊断起来非常困难的恶性腹膜间皮瘤病例。通过这个案例,我深刻体会到,作为一名合格的临床医生,要用正确的临床思维指导工作,要认真询问患者的病史,完善相关检查,经过分析,开具必要的辅助检查项目,最后再结合病史、体征和辅助检查结果,甚至进行有创操作(取得病理学证据),做出正确的诊断。

(作者供职于河南省人民医院)