

依沃西单抗注射液引起的大疱性类天疱疮一例

王鸿儒, 邓冰冰, 吴 实*

暨南大学附属第一医院皮肤科, 广东 广州

收稿日期: 2026年3月27日; 录用日期: 2026年4月29日; 发布日期: 2026年5月11日

摘 要

大疱性类天疱疮(BP)是一种以老年患者为主的自身免疫性大疱性皮肤病, 其发病机制与针对基底膜带的自身抗体密切相关。本文报告一例由依沃西单抗注射液诱发的药物相关性BP。患者为63岁男性, 确诊直肠癌伴肺转移, 在接受依沃西单抗治疗10天后, 四肢、躯干及颈部逐渐出现红斑、水疱及大疱性皮损。组织病理学检查可见表皮内大疱形成, 疱腔内伴有嗜酸性粒细胞浸润; 直接免疫荧光检测显示基底膜带IgG和C3呈线状沉积。经系统性糖皮质激素治疗后, 患者皮损显著改善。本病例提示, 依沃西单抗可能存在诱发大疱性类天疱疮的风险, 临床应用中应密切关注其皮肤不良反应。

关键词

大疱性类天疱疮, PD-1, 药物不良反应

A Case of Bullous Pemphigoid Induced by Ivonescimab Injection

Hongru Wang, Bingbing Deng, Shi Wu*

Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: March 27, 2026; accepted: April 29, 2026; published: May 11, 2026

Abstract

Bullous Pemphigoid (BP) is an autoimmune blistering dermatosis predominantly affecting elderly patients, with its pathogenesis closely associated with autoantibodies targeting the basement membrane zone. This report describes a case of drug-induced BP triggered by ivonescimab injection. The patient was a 63-year-old male diagnosed with rectal cancer and lung metastasis. Ten days after initiating ivonescimab therapy, he developed progressive erythema, vesicles, and bullae on the extremities, trunk, and neck. Histopathological examination revealed intraepidermal blister formation

*通讯作者。

文章引用: 王鸿儒, 邓冰冰, 吴实. 依沃西单抗注射液引起的大疱性类天疱疮一例[J]. 亚洲急诊医学病例研究, 2026, 14(2): 174-179. DOI: 10.12677/acrem.2026.142022

with eosinophilic infiltration within the blister cavity. Direct immunofluorescence demonstrated linear deposition of IgG and C3 along the basement membrane zone. The patient's skin lesions improved significantly following systemic corticosteroid treatment. This case suggests that ivonescimab may pose a risk for inducing bullous pemphigoid, and clinicians should remain vigilant for cutaneous adverse reactions during its clinical application.

Keywords

Bullous Pemphigoid, PD 1, Adverse Drug Reaction

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

大疱性类天疱疮(BP)是一种常见的自身免疫性大疱性皮肤病,其典型的皮损为躯干和四肢紧张性水疱,伴有剧烈瘙痒。黏膜受累罕见报道。其发病机制可能为失调的 T 细胞免疫反应和针对半桥粒蛋白(BP180 和 BP230)的 IgG 和 IgE 自身抗体的合成导致中性粒细胞趋化和基底膜区降解。诊断依据包括:(1) 组织病理学评估显示嗜酸性海绵形成或表皮下分离伴嗜酸性粒细胞;(2) 直接或间接免疫荧光试验检测基底膜区显示 IgG 和/或 C3 沉积;(3) 使用 ELISA 定量循环中针对 BP180 和/或 BP230 的自身抗体[1]。依沃西单抗注射液是一种开创性的人源化四价双特异性单克隆抗体,用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)和其他实体瘤,包括乳腺癌、肝癌和胃癌。其作用机制为阻断 PD-1 与其配体(PD-L1)的结合过程,通过缓解 PD-1 介导的免疫抑制,且阻断 VEGF-A 与其受体(VEGFR2)的结合,从而阻断肿瘤微环境中的肿瘤血管生成[2]。尽管其疗效显著,但免疫相关不良事件(irAEs)亦值得关注,本例的鉴别诊断需考虑药物相关性大疱性类天疱疮的其他诱因。患者同时使用了替加氟栓进行化疗。然而,替加氟栓作为一种氟尿嘧啶前体药物,其已知的皮肤不良反应主要为皮肤瘙痒、色素沉着等,罕见引起自身免疫性大疱病的报道。相反,PD-1/PD-L1 抑制剂诱发大疱性类天疱疮的机制明确且病例积累丰富。结合本例皮疹发生在免疫治疗启动后 10 天的典型时间窗,以及呈现典型的 BP 临床、病理及免疫学特征,我们高度怀疑依沃西单抗是主要的诱发药物。此分析进一步支持了双特异性抗体(如依沃西单抗)与 PD-1 单抗相似,具有引发免疫性大疱病的潜在风险。

2. 病例摘要

2.1. 基本资料

患者,63 岁,患者因“直肠癌”至肿瘤科行“依沃西单抗注射液(PD-1/VEGF 双特异性抗体) X, 1200 mg+ 替加氟栓 0.5 g RECT bid”靶向联合化疗治疗 10 日后双足出现红斑,未见明显小水疱,伴瘙痒,未诊治,后皮疹加重,出现红斑基础上小水疱,蔓延至双腿及双上肢,后累及背部及颈部,后逐渐变为水疱、大疱,瘙痒持续加重。自起病以来,无发热、寒战,无头痛、头晕,无双下肢乏力,无胸闷、胸痛,无腹痛、腹泻,精神、睡眠一般,胃纳尚可,大小便如常,近期体重无明显变化。

2.2. 辅助检查

体格检查显示:四肢、躯干、颈部可见散在水疱及大疱,以腰背部、大腿根部、双上臂皮肤居多,水

疱为紧张性大疱，从绿豆至核桃大小不等，部分融合成片，疱壁紧张，疱液较清，呈半球状，尼氏征弱阳性，右臀部分大疱破裂形成红色糜烂面，伴有脱屑，可见澄清液体及少许血液渗出，全身浅表淋巴结未触及肿大。见图 1、图 2、图 3，电子喉镜检查可见双侧鼻腔较多干痂，口腔、会厌、下咽可见较大面积溃疡。

对病人进行了病理活检和皮肤病理免疫荧光以及相关实验室检查，血常规显示：嗜酸性粒细胞绝对值： $1.10 \times 10^9/L$ ，嗜酸性粒细胞百分比：14.90%。血沉(ESR)：红细胞沉降率(ESR) 61 mm/h。天疱疮和类天疱疮四项：抗桥粒芯糖蛋白 1 抗体(Dsg1)：2.58 RU/ml 抗桥粒芯糖蛋白 3 抗体(Dsg3)：5.08 RU/ml 抗 BP230 抗体：2.03 RU/ml 抗 BP180 抗体：>400.00 RU/ml。

组织病理学评估显示：镜下见皮肤组织部分区域表皮棘层松解，水疱形成，其内可见多量中性粒细胞及嗜酸粒细胞浸润，皮下小血管增生伴急慢性炎细胞浸润，考虑皮肤疱疹性病变，见图 4。皮损周围皮肤的直接免疫荧光结果显示，表皮基底膜带见 C3 线状+、IgG 线状+，IgA、IgM 及 Fib 均阴性，见图 5。



Figure 1. Multiple tense bullae and erosions on the trunk and extremities in a patient with bullous pemphigoid
图 1. BP 患者在躯干和四肢出现多个张力性水疱和糜烂



Figure 2. Erythema, bullae, and crusts on the bilateral lower extremities
图 2. 患者双下肢可见红斑、大疱、结痂



Figure 3. Tense bullae present on both hands of the patient
图 3. 患者双手可见紧张性大疱

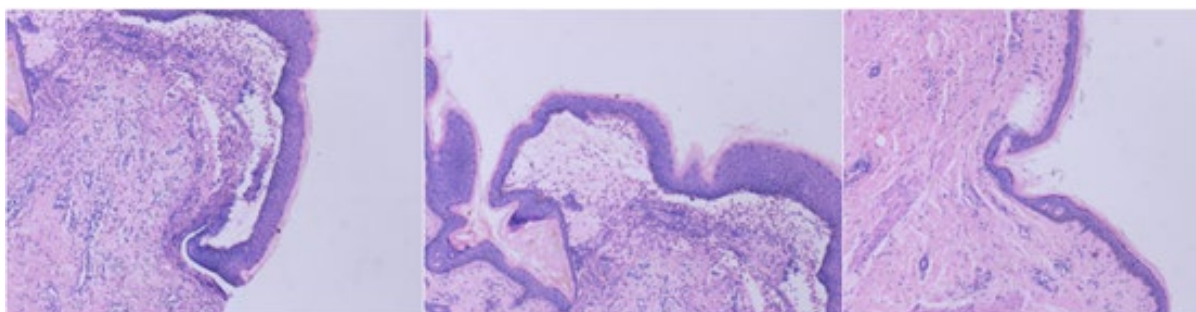


Figure 4. Photomicrograph of the patient's skin biopsy (HE × 50)
图 4. 患者的皮肤病理光镜图像(HE × 50)

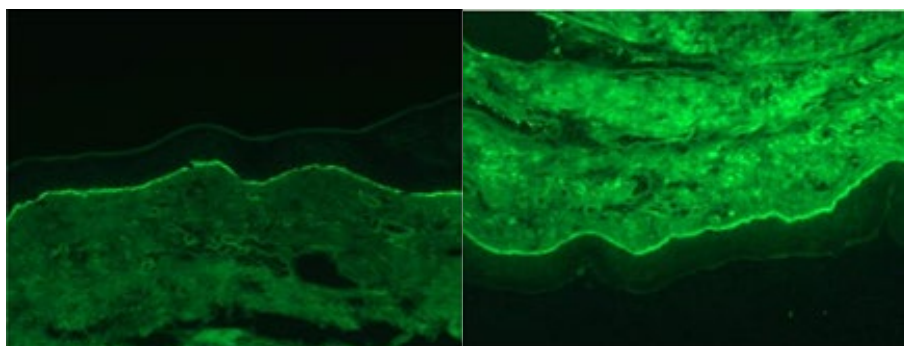


Figure 5. Immunofluorescence photomicrograph of the patient's skin biopsy (IF × 50)
图 5. 患者的皮肤病理免疫荧光图像(IF × 50)

2.3. 诊断与治疗

患者诊断为：1. 抗肿瘤性药的有害效应；2. 大疱性类天疱疮；3. 低蛋白血症；4. 恶性肿瘤维持性化学治疗；5. 恶性肿瘤靶向治疗；6. 直肠癌术后双肺转移(pR0TxNxM1b IVB 期)；7. 放射治疗史(肺转移灶)。

治疗予患者止痒抗过敏，改善血管通透性对症治疗，辅以“耳穴疗法，中药涂擦”利脾祛湿。患者白蛋白较低，要求输注人血白蛋白注射液(蜀阳远大)，因考虑患者皮肤破损导致感染可能，予注射用头孢曲松钠行抗感染治疗，注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(南光)，抗炎目前从 30 mg 减量至 20 mg。予度普利尤单抗

注射液(达必妥), 300 mg]; /IH 控制皮损。患者皮损症状减轻, 无新发皮损后出院。

3. 讨论

3.1. 流行病学与发病机制

大疱性类天疱疮是一种皮肤疾病, 这种疾病对老年人群具有明显的倾向性, 在 70 岁以上年龄段的发病率不断上升[1]。大疱性类天疱疮发病机制始于针对基底膜带(BMZ)中的半桥粒的自身抗体的结合。其自身抗体包括 2 种主要的抗原蛋白, 230-kD 抗原(BPAG1)和 180-kD 抗原(BPAG2)。这种结合激活多种途径, 包括补体介导和非介导的途径, 导致细胞因子和蛋白酶的释放以及中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的趋化性。BMZ 处的蛋白水解切割导致真皮-表皮分离和疱形成, 随后半桥粒相关蛋白片段的分散。这些片段可能与自身反应性淋巴细胞相互作用, 加剧炎症反应[3]。利用单克隆抗体针对程序性细胞死亡蛋白-1 和程序性死亡配体-1 的免疫疗法已在多种实体和血液恶性肿瘤的治疗中显示出有效性。通过释放免疫系统的负向抑制控制, 诱导抗肿瘤反应, 从而逆转 T 细胞的抑制。但免疫调节性抗体会非特异性地激活免疫系统, 可能导致一系列免疫相关不良事件[4]。有文献报道, 在 BP 中, 皮损在抗 PD-1 治疗开始后中位 23 周出现, 通常在出现前有前驱症状, 前驱症状持续中位 9.5 周。四肢和躯干是最常受累的部位。大多数病例(76%)经过规范治疗后可达到缓解[5]。有文章报告了 PD-1 和 PD-L1 抑制剂相关的大疱性类天疱疮[6], 免疫检查点蛋白的作用是阻止免疫系统识别和清除癌细胞, 现在针对 PD-1 以及其配体 PD-L1 等的免疫检查点抑制剂的免疫疗法已成为一种疗效可观的治疗方法。因此, 使用免疫检查点抑制剂(ICI)破坏了肿瘤逃逸机制, 导致免疫系统对肿瘤的激活增加。然而, 这种免疫激活是非特异性的, 可能影响多个器官, 导致所谓的免疫相关不良事件(irAEs)。皮肤毒性是最常见的 irAE 之一, 影响着约 30%接受 PD-1/PD-L1 治疗的患者。PD-1/PD-L1 + CTLA-4 联合治疗显示出最高的 irAE 发生率, 高达 70%。免疫大疱性皮疹在文献中报告越来越多, 天疱疮是最常见的表型[7]。与 PD-1/PD-L1 药物相关的大疱性类天疱疮发病机制可能为, 当药物进入体内, 免疫系统在产生针对药物的免疫反应时, 产生的抗体或致敏的 T 细胞错误地交叉攻击了结构相似的自体蛋白, 药物本身或其代谢产物可能造成轻微的皮肤损伤或炎症这种损伤会导致基底膜带中原本“隐藏”或“隔离”的自身抗原(如 BP180)暴露[8], 免疫系统识别这些新暴露的抗原, 启动针对它的免疫反应, 并且反应范围可能逐渐扩大(表位扩展), 攻击更多的自身抗原表位[9]。

3.2. 药物相关性大疱性类天疱疮的临床与病理

药物相关性大疱性类天疱疮区别于特发性大疱性类天疱疮的表现为: 患者通常服用多种药物, 且通常有近期开始的新药治疗史。通常影响较年轻的个体。皮损往往出现在正常皮肤上, 可能存在粘膜受累以及掌跖受累, 尼氏征可能呈阳性。病理可能显示出显著的嗜酸性粒细胞浸润, 角质形成细胞坏死、表皮内水疱形成和血栓形成。血清中明显的嗜酸性粒细胞增多。通常对皮质类固醇治疗反应良好, 停药后可能改善[10]。值得注意的是, 本例使用的依沃西单抗兼具抗 VEGF 作用。有研究表明血清 VEGF 水平和 TNF- α 水平显著相互关联, 两者与 BP 的疾病活动程度密切相关[11]。VEGF 可以增加血管通透性和促进血管增生。研究证实, VEGF 能直接作用于血管内皮细胞与 T 细胞, 通过下调黏附分子(如 VCAM-1、ICAM-1)的表达, 阻碍 T 细胞向组织内的有效浸润与黏附, 同时, VEGF 可通过激活 PI3K-Akt 等信号通路, 诱导 T 细胞表达 PD-1 等抑制性受体, 并促进其功能耗竭, 从而直接抑制效应 T 细胞的抗肿瘤功能[12]。在本病例中, 依沃西单抗同步阻断了 PD-1 与 VEGF 通路, 且患者使用依沃西单抗到出现皮损的时间为 10 天, 比已报道抗 PD-1 药物引起的前驱症状 9.5 周, 时间明显缩短。考虑可能是以下因素: 一方面, PD-1 阻断系统性地激活了针对自身抗原(如 BP180)的 T 细胞; 另一方面, VEGF 阻断则可能解除了上述由 VEGF 介导的对效应 T 细胞浸润与功能的局部抑制。这种双重作用可能导致被激活的自身反应性

T 细胞更易迁移并聚集于皮肤，并可能以更强大的效应功能攻击基底膜带，从而协同触发且加速了大疱性类天疱疮的病理过程。这为理解此类双特异性抗体独特的免疫相关不良反应提供了更深入的机制视角。

4. 结论

本病例详细描述了一例由依沃西单抗注射液诱发的大疱性类天疱疮，展示了其典型临床表现、组织病理学与免疫荧光特征。随着免疫检查点抑制剂及双特异性抗体在肿瘤治疗中的广泛应用，药物相关性大疱性类天疱疮已成为值得关注的免疫相关不良事件。临床医生在使用依沃西单抗及其他类似机制药物时，应高度警惕皮肤不良反应的出现，早期识别并采取适当的治疗(如皮质类固醇)，多数患者预后良好。本报告为依沃西单抗的安全性评价提供了重要的临床依据，并强调在肿瘤免疫治疗中需平衡疗效与潜在自身免疫风险。本文作者均声明不存在利益冲突。我们已获得患者为其病例资料及附图用于本研究发表的书面知情同意书，同意将其匿名化处理的病例信息用于本研究发表。

参考文献

- [1] Miyamoto, D., Santi, C.G., Aoki, V. and Maruta, C.W. (2019) Bullous Pemphigoid. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, **94**, 133-146. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20199007>
- [2] Dhillon, S. (2024) Ivonescimab: First Approval. *Drugs*, **84**, 1135-1142. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02073-w>
- [3] Montagnon, C.M., Tolkachjov, S.N., Murrell, D.F., Camilleri, M.J. and Lehman, J.S. (2021) Subepithelial Autoimmune Blistering Dermatoses: Clinical Features and Diagnosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **85**, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.11.076>
- [4] Naidoo, J., Page, D.B., Li, B.T., Connell, L.C., Schindler, K., Lacouture, M.E., *et al.* (2015) Toxicities of the Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 Immune Checkpoint Antibodies. *Annals of Oncology*, **26**, 2375-2391. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv383>
- [5] Zhao, C.Y., Hwang, S.J.E., Consuegra, G., Chou, S. and Fernandez-Peñas, P. (2018) Anti-Programmed Cell Death-1 Therapy-Associated Bullous Disorders: A Systematic Review of the Literature. *Melanoma Research*, **28**, 491-501. <https://doi.org/10.1097/cmr.0000000000000500>
- [6] Lopez, A.T., Khanna, T., Antonov, N., Audrey-Bayan, C. and Geskin, L. (2018) A Review of Bullous Pemphigoid Associated with PD-1 and PD-L1 Inhibitors. *International Journal of Dermatology*, **57**, 664-669. <https://doi.org/10.1111/ijd.13984>
- [7] de Nicolas-Ruanes, B., Ballester-Martinez, A., Garcia-Mouronte, E., Berna-Rico, E., Azcarraga-Llobet, C. and Fernandez-Guarino, M. (2023) From Molecular Insights to Clinical Perspectives in Drug-Associated Bullous Pemphigoid. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 16786. <https://doi.org/10.3390/ijms242316786>
- [8] Buchbinder, E.I. and Desai, A. (2016) CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *American Journal of Clinical Oncology*, **39**, 98-106.
- [9] Ruocco, V. and Sacerdoti, G. (1991) Pemphigus and Bullous Pemphigoid Due to Drugs. *International Journal of Dermatology*, **30**, 307-312. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1991.tb03867.x>
- [10] Verheyden, M.J., Bilgic, A. and Murrell, D.F. (2020) A Systematic Review of Drug-Induced Pemphigoid. *Acta Dermato Venereologica*, **100**, adv00224. <https://doi.org/10.2340/00015555-3457>
- [11] Ameglio, F., D'Auria, L., Cordiali-Fei, P., *et al.* (1997) Bullous Pemphigoid and Pemphigus Vulgaris: Correlated Behaviour of Serum VEGF, sE-Selectin and TNF-Alpha Levels. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, **11**, 148-153.
- [12] Shaw, P., Dwivedi, S.K.D., Bhattacharya, R., Mukherjee, P. and Rao, G. (2024) VEGF Signaling: Role in Angiogenesis and beyond. *Biochimica et Biophysica Acta—Reviews on Cancer*, **1879**, Article 189079. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189079>