

# 海蜇蜇伤重症患者的治疗和危险因素探讨

李若静 宋蕾 王培戈

(青岛大学附属医院急诊外科, 山东 青岛 266003)

**[摘要]** 海蜇蜇伤是全球沿海地区的常见问题,海蜇毒素毒力强、危害大,且被蜇伤后患者发病时间不可控。海滨城市每年夏季因海蜇蜇伤出现过敏性休克等重症患者的数量呈上升趋势,但相应的治疗方案目前尚未形成共识。本文就海蜇蜇伤重症患者的治疗方案进行综述,并探讨海蜇蜇伤后易进展为重症的危险因素,旨在为其临床救治提供参考。

**[关键词]** 海蜇;咬伤和蜇伤;腔肠动物毒液类;危重病;治疗学;危险因素;综述

**[中图分类号]** R646 **[文献标志码]** A

**TREATMENT OF CRITICALLY ILL PATIENTS WITH JELLYFISH STING AND RELATED RISK FACTORS** LI Ruojing, SONG Lei, WANG Peige (Department of Emergency Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[ABSTRACT]** Jellyfish sting is a common problem in coastal areas around the world. Jellyfish toxin has strong toxicity and great harm, with uncontrollable onset time in patients after sting. The number of critically ill patients suffering from anaphylactic shock due to jellyfish sting tends to increase each year in coastal cities, but no consensus has been reached on corresponding treatment regimens. This article reviews the treatment regimens for critically ill patients with jellyfish sting and discusses the risk factors for progression to severe conditions after jellyfish sting, so as to provide a reference for clinical treatment.

**[KEY WORDS]** Rhopilema esculenta kishinouye; Bites and stings; Cnidarian venoms; Critical illness; Therapeutics; Risk factors; Review

海蜇蜇伤是由于海蜇刺丝囊小管刺入人体,囊内毒素释放引起机体内组织或器官损害的一种动物致伤。海蜇的肩板、吸口周围的触手和丝状体内的刺丝囊里富含毒液,包括类蛋白毒素、5-羟色胺、组胺、多肽和酶类等<sup>[1-2]</sup>。海蜇刺丝囊在与人体皮肤接触后迅速释放刺胞毒素进入人体血液,局部皮肤逐渐出现条带样或片状皮疹,部分甚至呈鞭痕样改变,瘙痒明显<sup>[3]</sup>,严重者可出现过敏性休克、多器官功能障碍甚至死亡<sup>[4]</sup>。报告显示,1983—2010 年我国沿海地区共发生 2 200 多起海蜇蜇伤事件,其中重症 89 例,死亡 13 例,死因均为过敏性休克<sup>[5]</sup>。患者被蜇伤后发病时间和病情进展程度往往不可控,当病情已进展为重症时患者死亡风险迅速增高,但医务人员缺乏对海蜇蜇伤后重症发生危险因素的认识。因此,本文针对海蜇蜇伤后出现的各种重症所对应的治疗措施和引起重症的危险因素进行总结,为临床上海蜇蜇伤的快速识别和准确治疗提供参考。

## 1 海蜇蜇伤后患者的治疗

海蜇蜇伤后患者临床表现无特异性,病情发生发展迅速,对重症患者的准确评估和及时救治非常重要。中国海蜇蜇伤救治专家共识指出:除皮肤局部反应外,患者若发生呼吸、循环、神经、凝血系统与肾脏任一功能损害者即可诊断为重症患者<sup>[1]</sup>。

### 1.1 过敏性休克的治疗

刺丝囊释放的刺胞毒素,可使小静脉和毛细血管扩张及

通透性增加,致使人体有效循环血容量减少。同时,致敏物与相关抗体结合发生速发型超敏反应,致使机体内血浆大量外渗,引起过敏性休克。海蜇蜇伤后过敏性休克的治疗必须当机立断,做好机械通气准备是基础,迅速抗过敏治疗是关键。汪文月<sup>[6]</sup>报道了 1 例成年男性海蜇蜇伤致过敏性休克患者的诊治过程,就医时立即以 10% 碳酸氢钠溶液冲洗和冷敷被蜇部位,同时肌肉注射苯海拉明(20 mg)和静脉推注地塞米松(10 mg),1 h 后患者病情加重,出现过敏性休克,并伴随剧烈腹痛、咳泡沫样痰等症状,考虑为重度海蜇蜇伤。医护人员随即对该患者进行气管插管、快速补液等抢救措施,5 d 后患者转危为安,出院后随访 3 个月,状态良好。

对于海蜇蜇伤重症患者临床多采用激素冲击疗法。康新等<sup>[7]</sup>报道了 1 例儿童重症患者,该患儿蜇伤后出现过敏、中毒性休克及多器官功能障碍综合征(MODS)等情况,在给予大剂量糖皮质激素(常用量的 30~50 倍以上)冲击治疗后症状明显缓解。但需要强调的是,大剂量使用糖皮质激素易导致消化道应激性溃疡的发生,在使用前可通过给予患者组胺 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂或质子泵抑制剂进行预防。

### 1.2 急性呼吸系统功能障碍的治疗

海蜇毒素中含有的多肽类物质,可通过扩张机体血管和增强毛细血管通透性致使肺内毛细血管扩张,支气管平滑肌痉挛,导致腺体分泌增多、大量嗜酸性粒细胞和血浆外渗,从而造成严重呼吸功能障碍。对于支气管痉挛者,除尽早吸氧外,建议使用 β<sub>2</sub> 受体激动剂等支气管扩张剂,若症状无好转,可静脉滴注糖皮质激素;对于呼吸困难严重者,应尽快行气管插管以缓解症状。

海蜇蜇伤后产生的疼痛刺激可使人体的交感神经兴奋

性增高,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,从而释放大量的儿茶酚胺。随着血液中儿茶酚胺浓度的升高,肺血管收缩引起肺血流动力学改变,容易造成毛细血管渗漏,发生急性肺水肿<sup>[1]</sup>。当患者发生急性过敏性肺水肿时,最关键的处理措施是积极缓解和消除肺水肿,保持病人镇静,同时预防和控制感染。在肾上腺素和糖皮质激素等药物治疗的基础上,可考虑联合使用抗胆碱能药物,减少肺部渗出;当患者肺部被大量泡沫充满,致通气障碍并发生窒息时,应快速给予气管插管和呼吸末正压通气,以解除肺内泡沫对通气的影响。

此外,医务人员还需警惕蜇伤患者发生急性喉头水肿的风险。当此类象发生时,医师的抢救工作重点主要有两方面,一是尽可能减少海蜇毒素对机体的危害,二是要及时使用大剂量糖皮质激素。对于气道梗阻严重者,可考虑行环甲膜穿刺术或气管插管,以迅速解除气道梗阻。李静等<sup>[8]</sup>收治了 1 例海蜇蜇伤后出现急性喉头水肿的患者,该患者主要采用肌肉注射地塞米松和氯化可的松,并雾化吸入肾上腺素来对抗变态反应,减轻咽喉部黏膜水肿,20 min 后该患者呼吸困难得到有效缓解。

### 1.3 多器官功能障碍的治疗

海蜇蜇伤患者病情进一步发展可引起心、肾、肺、脑等全身多脏器功能损害。当患者发生多器官功能障碍时,医务人员需迅速进行脏器功能支持治疗,必要时采取血液净化疗法,以清除体内毒素和炎性递质。此外,若海蜇蜇伤后患者出现多器官功能衰竭,应高度警惕迟发性海蜇蜇伤综合征的发生。迟发性海蜇蜇伤综合征指患者在被海蜇蜇伤 2~48 h 后出现的多脏器功能障碍,患者除心血管系统发生毒性反应外,主要表现为肝肾功能的损伤。有研究表明,给予实验大鼠 180 μg/kg 的海蜇毒素即可使其出现脏器功能损害,致大鼠严重多脏器功能损害的中毒剂量为 360 μg/kg,多可引起迟发性海蜇蜇伤综合征<sup>[9]</sup>。

### 1.4 雷诺现象的治疗

雷诺现象指由于肢体周围动脉和小动脉的短暂血管痉挛,而出现的延迟性肢体末端深层皮肤坏死<sup>[10]</sup>。雷诺现象好发于儿童,通常认为与患者自身免疫性疾病相关,但海蜇蜇伤引起的继发性雷诺现象往往易被忽视。患者蜇伤后若出现雷诺现象,常表现为肢体末端剧烈刺痛感,继而发生动脉痉挛,甚至引起肢体末端坏疽。BINNETOGLU 等<sup>[11]</sup>报道了 1 例 4 岁土耳其男童在被海蜇蜇伤 3 d 后开始出现发热、手足口部皮疹等症状,初步诊断为手足口病,经过治疗后皮疹消失,但被蜇 10 d 后双手开始出现剧痛,手指呈蓝黑色,示指髓部可见小面积坏死,超声检查提示手指血管痉挛,抗血栓药物治疗无效,伊洛前列素治疗效果显著,最终诊断为雷诺现象。

因此,海蜇蜇伤应被认为是引起继发性雷诺现象的诱因之一<sup>[12]</sup>。当患者出现雷诺现象时,医务人员应警惕其是否有海蜇蜇伤史。在治疗方面,轻度雷诺现象通常无需药物治疗,只需避免患者情绪紧张或寒冷。但当发展为重症时,必须进行扩张血管和抗血栓治疗,目前伊洛前列素、内皮素-1

受体拮抗剂和磷酸二酯酶抑制剂是治疗重症患者的首选药物<sup>[13]</sup>。值得注意的是,海蜇蜇伤后患者若出现红斑样皮疹,易被误诊为手足口病,从而忽视因蜇伤引起的雷诺现象,这种情况可使用免疫抑制剂进行鉴别,若治疗后症状很快消退,则提示可能为海蜇蜇伤引起的继发性雷诺现象。

### 1.5 针对特定海蜇蜇伤患者的治疗

目前,抗蛇毒血清已开始用于治疗有毒动物致伤,并且被世界卫生组织强烈推荐作为动物致伤急救方法之一。英联邦血清实验室已经研发出一种针对箱形水母蜇伤的抗蛇毒血清,可用于治疗全世界范围内的箱形水母蜇伤<sup>[14]</sup>。我国近期也有在兔体内成功制备 *Cyanea nozakii* 水母抗蛇毒血清的报道<sup>[15]</sup>,为海蜇抗蛇毒血清的制备提供了数据参考。接受抗蛇毒血清治疗的海蜇蜇伤患者应预先静脉注射苯海拉明 50~100 mg(儿童为 1 mg/kg),抗蛇毒血清的初始给药速度每瓶不应超过 5 min。如果患者出现过敏反应,应交替静脉滴注 0.1~0.2 mL 抗蛇毒血清和 0.03~0.1 mg 肾上腺素,并保持心率每分钟低于 150 次<sup>[16]</sup>。

## 2 引起蜇伤患者重症的危险因素

据统计,全球每年约发生 1.5 亿起海蜇蜇伤后的中毒事件<sup>[17]</sup>。据报道,意大利 2007—2011 年与海蜇蜇伤有关的医疗费用高达 40 万欧元<sup>[18]</sup>。因此,海蜇蜇伤已成为一个不可忽视的公共卫生问题,增加了医疗行业的负担。引起海蜇蜇伤重症的危险因素包括海蜇种类、蜇伤面积和部位、接触时间、毒素进入人体的剂量、患者是否为过敏体质以及就诊时间等<sup>[19]</sup>。由于患者与海蜇的接触时间、毒素进入人体的剂量以及患者就诊时间无法控制,因此,明确引起海蜇蜇伤重症发生的危险因素,可帮助医护人员提前做好抢救准备。

### 2.1 过敏体质者

过敏体质是引起海蜇蜇伤患者重症的主要危险因素之一,急诊医师接诊时必须询问患者是否有过敏史,并对该类患者保持高度关注,警惕过敏性休克的发生。LI 等<sup>[20]</sup>曾报道过 1 例过敏体质年轻男性患者,在被海蜇蜇伤半年后进食腌制的熟海蜇,随后出现过敏性休克。与患者同时被蜇伤的另外 3 人,半年后也一起进食了腌制的熟海蜇,但他们没有出现任何过敏反应或不适,这提示对海蜇毒素的不同反应可能与患者是否为过敏体质有关,但需要进一步的研究来阐明两者之间的内在联系。

### 2.2 海蜇种类

不同种类海蜇所释放的毒素对人体的危害程度存在很大差异。例如,被伊鲁坎吉(*Irukandji*)水母蜇伤后患者易出现身体多部位剧痛、骨骼肌持续颤动、恶心呕吐、焦虑、全身出汗等症状,甚至出现呼吸困难、血压升高、血液肌钙蛋白水平升高和心电图 t 波倒置、心动过速和心衰等危重表现,即 Irukandji 综合征<sup>[21-22]</sup>。海月海蜇(俗称“火海蜇”)蜇伤后易诱发患者过敏性休克和急性心衰。此外,沙海蜇蜇伤也可导致患者中毒死亡,近年青岛海域发生的几起海蜇蜇伤致死事件均由沙海蜇蜇伤引起。对此,医务人员应了解本地区海

蜇的常见种类及其毒素类型,以及该毒素引起的常见反应,从而有针对性地预防重症的出现。

### 2.3 蜇伤面积和部位

通常来讲,患者蜇伤的面积越大,越近于患者的躯干,其病情发展越严重。王兵等<sup>[23]</sup>对 108 例海蜇蜇伤患者的回顾性分析结果显示,当患者皮损面积 $\leq 10\%$ 时,症状以蜇伤部位局部鞭痕样皮炎表现为主;当患者皮损面积 $11\% \sim 30\%$ 时,除局部皮炎表现外,还伴随畏寒、低热、白细胞计数增高等全身症状;当患者皮损面积 $\geq 31\%$ 时,病情多进展为重症。因此,蜇伤的面积和部位可帮助医务人员判断海蜇蜇伤患者的病情严重程度,并尽早识别重症患者。

## 3 预防

海蜇蜇伤应以预防为主,有效的预防措施可显著降低海蜇蜇伤的发生率。对于有关部门和医务人员来说,预防海蜇蜇伤最关键的措施是对公众(特别是外地游客以及潜水爱好者<sup>[24]</sup>)进行相关知识的宣传和普及,提高公众自我防护的意识和能力<sup>[25]</sup>;海水浴场应设置明显的多国语言安全警示牌以及防鲨网等装置,并对浴场管理人员进行急救培训,在公共海水浴场设立医疗救护站,备足急救相关药物和用品,如明矾、地塞米松、镊子等。对于游客来说,下海游泳或作业时提倡穿戴专业的水母防护服;在经济条件允许的情况下,下水前涂抹一些皮肤防护剂,例如含有水母刺痛抑制剂的防晒霜霜等<sup>[26]</sup>。海蜇由于淡水的影响,在雨后易向岸边移动,因此游客应避免雨后去海里游泳,在海里游泳时要远离不明软体动物<sup>[27]</sup>。需要强调的是,即使是已经死亡的海蜇,只要其刺丝囊还处于湿润状态,仍能释放毒素,因此无论出于何种原因游客绝不能徒手触碰沙滩上的海蜇类似物。

最后,医务人员需加强对因海蜇蜇伤后前来就诊的外地游客的关注。统计资料显示,因海蜇蜇伤而出现局部或全身症状的多为外地游客。崔振华等<sup>[28]</sup>对 2001—2005 年收治的 116 例海蜇蜇伤患者进行了分析,其中外地患者 103 例,占比高达 88.8%;2012 年 1 月—2014 年 12 月因海蜇蜇伤前往兰卡威医院急诊科就诊的 759 例患者中,68.1%为外国人或国际游客<sup>[29]</sup>;2006 年 12 月—2007 年 12 月于委内瑞拉加尔科州门诊就诊的海蜇蜇伤患者当中,外来游客的占比高达 92%<sup>[30]</sup>。由于外地游客生活中很少接触海蜇,对海蜇蜇伤的认识明显不足,来到海滨城市旅游时即使被海蜇叮咬,因缺乏相关知识往往延误救治。因此,医务人员对待此类患者应尽可能详细地询问病史,警惕重症发生的可能。

## 4 结语

作为最常见的海洋生物伤,近年来海蜇蜇伤后出现重症患者的数量呈上升趋势。医务人员若能熟练掌握针对重症患者发生过敏性休克、呼吸系统障碍、器官衰竭和雷诺现象的治疗方案,尽早发现易致重症的危险因素并开展对应治疗,可显著避免海蜇蜇伤致死悲剧的发生。同时,有效预防措施的实施可减少海蜇蜇伤发病率。目前关于海蜇蜇伤后

机体的发病机制只能根据临床症状来推断,因此对于海蜇毒素理化性质和结构功能的研究还有待深入。

**作者声明:**王培戈、李若静参与了研究设计;李若静、宋蕾参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

### [参考文献]

- [1] 张重阳,孟庆义,邱泽武. 2014 年中国海蜇蜇伤救治专家共识[J]. 临床误诊误治, 2014,27(10):1-5.
- [2] 刘玉明,何颖,沈先荣. 海蜇伤发病情况及防治措施研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2019,44(4):347-352.
- [3] DONG Z J, LIU D Y, KEESING J K. Jellyfish blooms in China: Dominant species, causes and consequences[J]. Mar Pollut Bull, 2010,60(7):954-963.
- [4] MEBS D. Jellyfish sting injuries[J]. Hautarzt, 2014,65(10):873-878.
- [5] WARRELL D A. Venomous bites, stings, and poisoning: An update[J]. Infect Dis Clin North Am, 2019,33(1):17-38.
- [6] 汪文月. 海蜇蜇伤致过敏性休克 1 例[J]. 临床急诊杂志, 2015,16(5):402-403.
- [7] 康新,路小光,范治伟. 海蜇蜇伤致过敏、中毒性休克及多脏器功能衰竭 1 例[J]. 大连大学学报, 2008,29(6):97-99,101.
- [8] 李静,王坤,张福刚. 海蜇蜇伤后喉水肿 1 例[J]. 中国临床研究, 2013,26(12):1425.
- [9] WANG B L, ZHANG L, ZHENG J M, et al. Multiple organ dysfunction: A delayed envenomation syndrome caused by tentacle extract from the jellyfish *Cyanea capillata*[J]. Toxicon, 2013,61:54-61.
- [10] DESAX-WILLER D, KREBS T, CHRISTEN S. Delayed deep dermal necrosis after jellyfish sting in a 4-year-old female infant[J]. Case Reports Plast Surg Hand Surg, 2018,5(1):75-79.
- [11] BINNETOGLU F K, KIZILDAG B, TOPALOGLU N, et al. Severe digital necrosis in a 4-year-old boy: Primary Raynaud's or jellyfish sting[J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013:bcr2013-201478.
- [12] LAM S C, HUNG Y W, CHOW E C, et al. Digital ischaemia: A rare but severe complication of jellyfish sting[J]. Xianggang Yi Xue Za Zhi, 2014,20(5):460-463.
- [13] LO A H, CHAN Y C, LAW Y, et al. Successful treatment of jellyfish sting-induced severe digital ischemia with intravenous iloprost infusion[J]. J Vasc Surg Cases, 2016, 2(1):31-33.
- [14] WINKEL K D, MIRTSCHIN P, PEARN J. Twentieth century toxinology and antivenom development in Australia[J]. Toxicon, 2006,48(7):738-754.
- [15] LI R F, YU H H, LI A Y, et al. Preparation and neutralization efficacy of novel jellyfish antivenoms against *Cyanea nozakii* toxins[J]. Toxins (Basel), 2021,13(2):165.
- [16] HORNBEAK K B, AUERBACH P S. Marine envenomation[J]. Emerg Med Clin North Am, 2017,35(2):321-337.
- [17] BOULWARE D R. A randomized, controlled field trial for the

prevention of jellyfish stings with a topical sting inhibitor[J]. *J Travel Med*, 2006,13(3):166-171.

[18] DONNO A D, IDOLO A, BAGORDO F, et al. Impact of stinging jellyfish proliferations along South Italian coasts: Human health hazards, treatment and social costs[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2014,11(3):2488-2503.

[19] 张黎明,万德源,樊军文,等. 水母蜇伤的急救治疗与预防[J]. *中国急救医学*, 2005,25(5):355-357.

[20] LI Z X, TAN X G, YU B T, et al. Allergic shock caused by ingestion of cooked jellyfish: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017,96(38):e7962.

[21] LIPPMANN J M, FENNER P J, WINKEL K, et al. Fatal and severe box jellyfish stings, including Irukandji stings, in Malaysia, 2000-2010[J]. *J Travel Med*, 2011,18(4):275-281.

[22] CARRETTE T J, UNDERWOOD A H, SEYMOUR J E. Irukandji syndrome: A widely misunderstood and poorly researched tropical marine envenoming[J]. *Diving Hyperb Med*, 2012,42(4):214-223.

[23] 王兵,徐建生,姜志高. 海蜇蜇伤 108 例[J]. *实用医药杂志*, 2008,25(12):1457-1458.

[24] SURIYAN S, HARUETHAIKAN K, PIYACHAT R E. A

survey of jellyfish sting knowledge among Thai divers in Thailand[J]. *Int Marit Health*, 2019,70(1):11-16.

[25] PREMMANEESAKUL H, SITHISARANKUL P. Toxic jellyfish in Thailand[J]. *Int Marit Health*, 2019,70(1):22-26.

[26] TØNSETH K A, ANDERSEN T S, PRIPP A H, et al. Prophylactic treatment of jellyfish stings: A randomised trial[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2012,132(12-13):1446-1449.

[27] KAN T, GUI L, SHI W W, et al. A survey of jellyfish sting knowledge among naval personnel in northeast China[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016,13(7):725.

[28] 崔振华,徐辉. 海蜇蜇伤 116 例防治体会[J]. *实用医学杂志*, 2008,24(23):4154.

[29] MOHD SUAN M A, TAN W L, SOELAR S A, et al. Jellyfish stings on langkawi island, Malaysia[J]. *Med J Malaysia*, 2016,71(4):161-165.

[30] CAZORLA-PERFETTI D J, LOYO J, LUGO L, et al. Epidemiology of the Cnidarian *Physalia physalis* stings attended at a health care center in beaches of Adicora, Venezuela[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2012,10(5-6):263-266.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 183 页)

[27] FERRIS R L, HADDAD R, EVEN C, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: EAGLE, a randomized, open-label phase III study[J]. *Ann Oncol*, 2020,31(7):942-950.

[28] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2019,381(16):1535-1546.

[29] SIU L L, EVEN C, MESÍA R, et al. Safety and efficacy of durvalumab with or without tremelimumab in patients with PD-L1-low/negative recurrent or metastatic HNSCC: The phase 2 CONDOR randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019,5(2):195-203.

[30] DEMARIA S, KAWASHIMA N, YANG A M, et al. Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005,11(2 Pt 1):728-734.

[31] TAO Y G, AUPÉRIN A, SUN X S, et al. Avelumab-cetuximab-radiotherapy versus standards of care in locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: The safety phase of a randomised phase III trial GORTEC 2017-01 (REACH)[J]. *Eur J Cancer*, 2020,141:21-29.

[32] SUNDAHL N, SEREMET T, VANDORPE J, et al. Phase 2 trial of nivolumab combined with stereotactic body radiation therapy in patients with metastatic or locally advanced inoperable melanoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019,104(4):

828-835.

[33] BRACCI L, SCHIAVONI G, SISTIGU A, et al. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: Implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(1):15-25.

[34] RISCHIN D, HARRINGTON K, GREIL R, et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2019,37(15\_suppl):6000.

[35] FUKUMURA D, KLOEPPER J, AMOOZGAR Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: Opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018,15(5):325-340.

[36] KHAN K A, KERBEL R S. Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018,15(5):310-324.

[37] BOUATTOUR M, MEHTA N, HE A R, et al. Systemic treatment for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Cancer*, 2019,8(5):341-358.

[38] XIANG J J, UY N F, MINJA F J, et al. Hyperprogression after one dose of nivolumab in sinonasal cancer: A case report [J]. *Laryngoscope*, 2020,130(4):907-910.

[39] SAÁDA-BOUZID E, DEFAUCHEUX C, KARABAJAKIAN A, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2017,28(7):1605-1611.

(本文编辑 耿波 厉建强)