

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.10.028

## 672例抗肿瘤药物严重药品不良反应分析

江彦,黄爱文<sup>△</sup>

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院临床药学科,福建 福州 350025)

**摘要:**目的 促进临床合理使用抗肿瘤药物。方法 通过医院药品不良反应(ADR)监测管理系统提取某三甲医院2017年1月1日至2021年7月1日上报的抗肿瘤药物的严重药品不良反应(SADR)报告672份,参照国家药品不良反应监测中心分类评价方法,结合2020年版《中国国家处方集》和《WHO药品不良反应术语集》进行药品分类和主要临床表现定义,并分析其特点与转归。结果 672例SADR中,女性明显多于男性(63.84%比36.16%),且多发生于中老年患者(41~70岁,80.36%);给药途径以静脉滴注为主(598例,88.89%);累及系统/器官以血液系统为主(500例,74.40%);涉及7大类抗肿瘤药物、51种药品,其中,最多见的药物类别是作用于DNA分子结构的药物(247例,36.76%),最多见的单药是多西他赛(143例,21.28%),最常见的临床表现为骨髓抑制。621例(92.41%)经对症治疗后缓解,其中痊愈39例(5.80%),好转582例(86.61%)。结论 临床应加强对抗肿瘤药物ADR的主动监测以减少其发生,从而减轻患者的痛苦和经济负担,保障用药安全,并提高医院的医疗质量。

**关键词:**抗肿瘤药物;严重药品不良反应;药品不良反应监测;药学监护

中图分类号:R969.3;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)10-0116-04

### Severe Adverse Drug Reactions Induced by Anti-Tumor Drugs: A Report of 672 Cases

JIANG Yan, HUANG Aiwen

(Department of Clinical Pharmacy, No. 900 Hospital of Joint Logistics Support Force of the PLA, Fuzhou, Fujian, China 350025)

**Abstract: Objective** To promote the rational use of anti-tumor drugs in the clinic. **Methods** A total of 672 cases of severe adverse drug reactions (SADR) induced by anti-tumor drugs reported by a Grade III Class A hospital from January 1, 2017 to July 1, 2021 were extracted through the hospital adverse drug reaction (ADR) monitoring and management system. According to the classification and evaluation method of the National Center for ADR Monitoring, China's National Prescription Collection (2020 Edition) and WHO Adverse Drug Reactions Terminology, the drugs were classified and the main clinical manifestations were defined, and their characteristics and outcomes were analyzed. **Results** Among the 672 cases of SADR, the incidence of SADR in females was significantly higher than that in males (63.84% vs. 36.16%), and mostly occurred in middle-aged and elderly patients (41-70 years old, 80.36%). The main administration route inducing SADR was intravenous drip (598 cases, 88.89%), and the main system/organ involved in SADR was blood system (500 cases, 74.40%). Seven categories of anti-tumor drugs and 51 kinds of drugs were involved. Among them, the most common category was drugs that acted on DNA molecular structure (247 cases,

第一作者:江彦,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)jyxd88@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:黄爱文,女,博士,副主任药师,研究方向为药剂学、临床药学,(电子信箱)hawn83@sina.com。

- Diabetes and its impact on the immune system[J]. Curr Diabetes Rev, 2020, 16(5):442-449.
- [5] 杨芳博,刘玮,盛志峰,等.内分泌科2型糖尿病合并感染患者情况调查[J]. 药学服务与研究, 2017, 17(4):291-293.
- [6] ARIAS FERNÁNDEZ L, PARDO SECO J, CEBEY-LÓPEZ M, et al. Differences between diabetic and non-diabetic patients with community-acquired pneumonia in primary care in Spain[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):973-979.
- [7] POURKAZEMI A, GHANBARI A, KHOJAMLI M, et al. Diabetic foot care: knowledge and practice[J]. BMC Endocr Disord, 2020, 20(1):40-47.
- [8] 刘蕊,陈小艺,徐琰,等.基于指南对1例糖尿病足患者的药学监护[J]. 中国药业, 2021, 30(1):96-99.
- [9] ZUBAIR M, MALIK A, AHMAD J. Clinico-microbiological study and antimicrobial drug resistance profile of diabetic foot infections in North India[J]. Foot (Edinb), 2011, 21(1):6-14.
- [10] 刘亚军,侯健红,袁明远.糖尿病足感染病原菌分布特点研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(4):833-834.
- [11] 陈雄威,郑柳娟,李唯佳,等.糖尿病足感染病原菌特点分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(1):76-77.
- [12] 徐德铎,陈险峰,张莉,等.2012-2016年我院碳青霉烯类抗菌药物应用及与细菌耐药的相关性分析[J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(6):361-364.
- [13] 常伟,唐扣明.我院糖尿病并发感染患者抗菌药物应用分析[J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(1):39-42.
- [14] KUSUMAWARDANI LA, ANDRAJATI R, NUSAIBAH A. Drug-related problems in hypertensive patients: A cross-sectional study from Indonesia[J]. J Res Pharm Pract, 2020, 9(3):140-145.
- [15] 中华医学会糖尿病学分会.中国糖尿病防治指南(2019版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(4):238-245.

(收稿日期:2021-08-06;修回日期:2021-11-20)

36.76%), the most common single drug was docetaxel (143 cases, 21.28%), and the most common clinical manifestation was bone marrow suppression. A total of 621 cases (92.41%) of patients were relieved after symptomatic treatment, of which 39 cases (5.80%) were cured and 582 cases (86.61%) were improved. **Conclusion** The active monitoring of ADR induced by anti-tumor drugs should be strengthened in the clinic to reduce its occurrence, so as to reduce the pain and economic burden of patients, ensure the safety of the medication, and improve the medical quality of the hospital.

**Key words:** anti-tumor drugs; severe adverse drug reactions; adverse drug reaction monitoring; pharmaceutical care

严重药品不良反应(SADR)报告比例是衡量上报药品不良反应(ADR)总体质量和可利用性的重要指标。在临床用药中, SADR发生率较低, 但严重危害患者的健康和生命安全, 应引起医务工作者的重视。正常剂量下, 抗肿瘤药物在抑制或杀伤肿瘤细胞的同时, 也会不可避免地对正常细胞和组织产生损害。因而抗肿瘤药物比一般药物更易引起ADR, 且发生率高, 程度更严重, 不仅对患者身心造成损害, 也影响化学药物治疗(简称化疗)的效果和预后。因此, 如何更安全、合理地应用抗肿瘤药物以达到最佳疗效, 是临床关注的重点。本研究中对某三甲医院上报的672例抗肿瘤药物的SADR进行回顾性分析, 并对程序性死亡蛋白1(PD-1)抑制剂和程序性死亡蛋白配体1(PD-L1)抑制剂的SADR进行分析, 旨在探讨相应ADR的发生情况及其特点, 为降低临床SADR发生率, 预防或减少ADR的发生、促进合理用药和风险防范提供参考。

1 资料与方法

通过ADR监测管理系统提取某三甲医院2017年1月1日至2021年7月1日上报的SADR报告1 217份, 选取其中672份抗肿瘤药物引起的SADR, 参照国家药品不良反应监测中心分类评价方法, 利用Excel软件统计患者的年龄、给药途径、转归、累及系统/器官和临床表现、药品分类、发生例数排名前10位的药品及PD-1和PD-L1抑制剂引起的SADR等数据并分析。药品分类方法主要参照2020年版《中国国家处方集》, ADR累及系统/器官及主要临床表现采用《WHO药品不良反应术语集》定义。

2 结果

2.1 性别与年龄

672例SADR中, 男243例(36.16%), 女429例(63.84%), 比例为1:1.77; 年龄11~93岁, 多发于41~70岁(80.36%)患者。患者性别与年龄分布见表1。

表1 SADR患者的性别与年龄分布(n=672)

| 年龄(岁) | 男(例) | 女(例) | 小计(例) | 构成比(%) | 年龄(岁) | 男(例) | 女(例) | 小计(例) | 构成比(%) |
|-------|------|------|-------|--------|-------|------|------|-------|--------|
| <18   | 1    | 6    | 7     | 1.04   | 51~60 | 57   | 137  | 194   | 28.87  |
| 18~30 | 12   | 4    | 16    | 2.38   | 61~70 | 97   | 99   | 196   | 29.17  |
| 31~40 | 10   | 35   | 45    | 6.70   | >70   | 30   | 34   | 64    | 9.52   |
| 41~50 | 36   | 114  | 150   | 22.32  |       |      |      |       |        |

2.2 转归

绝大部分(92.41%)患者予以停药、吸氧、抗过敏和减慢滴速等对症处理后, SADR逐渐缓解, 严重程度降为最轻(包括痊愈或好转)。详见表2。

表2 SADR患者的转归情况(n=672)

Tab. 2 Outcomes of patients with SADR (n=672)

| 转归       | 例数  | 构成比(%) | 转归 | 例数 | 构成比(%) |
|----------|-----|--------|----|----|--------|
| 痊愈       | 39  | 5.80   | 死亡 | 1  | 0.15   |
| 好转       | 582 | 86.61  | 不详 | 17 | 2.53   |
| 4~7 d未好转 | 33  | 4.91   |    |    |        |

2.3 给药途径

672例SADR中, 给药途径多为静脉滴注(88.99%), 其次为口服(9.82%)。详见表3。

表3 SADR患者的给药途径(n=672)

Tab. 3 Administration route in patients with SADR (n=672)

| 给药途径   | 例数  | 构成比(%) | 给药途径  | 例数 | 构成比(%) |
|--------|-----|--------|-------|----|--------|
| 静脉滴注   | 598 | 88.99  | 肝动脉灌注 | 2  | 0.30   |
| 口服     | 66  | 9.82   | 皮下注射  | 1  | 0.15   |
| 肌肉注射   | 2   | 0.30   | 鞘内给药  | 1  | 0.15   |
| 腹腔腔内给药 | 2   | 0.30   |       |    |        |

2.4 累及系统/器官及主要临床表现

672例SADR中, 累及血液系统的例数(500例, 74.40%)远多于其他系统/器官。详见表4。

表4 SADR累及系统/器官及主要临床表现(n=672)

Tab. 4 Systems/organs involved in SADR and their main clinical manifestations (n=672)

| 累及系统/器官 | 例数/构成比(%) | 主要临床表现                      |
|---------|-----------|-----------------------------|
| 血液系统    | 500/74.40 | 白细胞减少、红细胞减少、粒细胞减少、血小板减少、贫血等 |
| 肝胆系统    | 57/8.48   | 高胆红素血症、肝功能异常等               |
| 消化系统    | 34/5.06   | 腹泻、腹痛、恶心、呕吐等                |
| 全身反应    | 23/3.42   | 发热、过敏性休克、全身水肿、过敏反应等         |
| 心血管系统   | 18/2.68   | 高血压、心律失常、心电图异常等             |
| 皮肤及其附件  | 16/2.38   | 皮疹、瘙痒、手足综合征                 |
| 口腔      | 9/1.34    | 口腔溃疡                        |
| 泌尿系统    | 7/1.04    | 蛋白尿、肾功能异常                   |
| 呼吸系统    | 3/0.45    | 免疫相关性肺炎、肺栓塞等                |
| 耳鼻喉     | 3/0.45    | 耳鸣                          |
| 神经系统    | 1/0.15    | 周围神经损伤                      |
| 内分泌系统   | 1/0.15    | 甲状腺功能减退                     |

2.5 抗肿瘤药物类别

共涉及7大类抗肿瘤药物,51种药品。引起SADR例数最多的药物类别是作用于脱氧核糖核酸(DNA)分子结构的药物(36.76%),其次是影响蛋白质合成和干扰有丝分裂的药物(29.46%),再次为影响核酸合成的药物(18.01%);单药以多西他赛(21.28%)较多见。详见表5。

表5 引起SADR的药物及类别(n=672)

| Tab. 5 Drugs inducing SADR and their categories (n=672) |           |                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 类别                                                      | 例数/构成比(%) | 药物                                                                                                                                                                                                          |
| 作用于DNA分子结构的药物                                           | 247/36.76 | 表柔比星(56)、奥沙利铂(42)、顺铂(41)、卡铂(25)、奈达铂(26)、洛铂(18)、环磷酰胺(18)、多柔比星(10)、替莫唑胺(5)、柔红霉素(4)、吡柔比星(1)、异环磷酰胺(1)                                                                                                           |
| 影响蛋白质合成和干扰有丝分裂的药物                                       | 198/29.46 | 多西他赛(143)、紫杉醇(52)、长春瑞滨(3)                                                                                                                                                                                   |
| 影响核酸合成的药物                                               | 121/18.01 | 吉西他滨(56)、培美曲塞(21)、替吉奥(14)、卡培他滨(12)、雷替曲塞(7)、氟尿嘧啶(5)、甲氧氟尿嘧啶(3)、阿糖胞苷(3)                                                                                                                                        |
| 靶向药物                                                    | 59/8.78   | 曲妥珠单抗(7)、阿帕替尼(7)、贝伐珠单抗(8)、吉非替尼(4)、阿法替尼(4)、克唑替尼(4)、埃克替尼(2)、利妥昔单抗(3)、尼妥珠单抗(2)、特瑞普利单抗(2)、帕博利珠单抗(2)、西妥昔单抗(2)、仑伐替尼(1)、拉帕替尼(1)、瑞戈非尼(1)、索拉非尼(1)、厄洛替尼(1)、安罗替尼(1)、信迪利单抗(1)、培唑帕尼(1)、吡咯替尼(1)、卡瑞利珠单抗(1)、达可替尼(1)、奥拉帕尼(1) |
| 拓扑异构酶抑制剂                                                | 43/6.40   | 伊立替康(23)、依托泊苷(20)                                                                                                                                                                                           |
| 激素类药物                                                   | 2/0.30    | 亮丙瑞林(1)、氟维司群(1)                                                                                                                                                                                             |
| 其他                                                      | 2/0.30    | 注射用重组改构人肿瘤坏死因子(2)                                                                                                                                                                                           |

2.6 PD-1和PD-L1抑制剂

使用PD-1和PD-L1抑制剂后,共发生ADR 13例,其中SADR 6例(46.15%),详见表6。其中帕博利珠单抗、信迪利单抗和特瑞普利单抗均为2018年上市,而卡瑞利珠单抗为2019年上市。PD-1和PD-L1抑制剂在国内的上市时间较短,现用药品说明书相较于国内外发布的治疗指南及信息有一定滞后,故这两类药物的用药监护和ADR上报存在一定不足。

2.7 较常发生SADR的抗肿瘤药品及其临床表现

发生SADR例数排名前10的抗肿瘤药品分布情况

表6 PD-1和PD-L1抑制剂SADR发生例数及其临床表现  
Tab. 6 Cases of SADR induced by PD-1/PD-L1 inhibitors and their clinical manifestations

| 药品名称   | 例数 | SADR临床表现              |
|--------|----|-----------------------|
| 帕博利珠单抗 | 2  | 免疫相关性肝炎(1)、甲状腺功能减退(1) |
| 信迪利单抗  | 1  | 免疫相关性肺炎(1)            |
| 特瑞普利单抗 | 2  | 肝功能异常(1)、骨髓抑制(1)      |
| 卡瑞利珠单抗 | 1  | 肝功能异常(1)              |

表7 SADR发生例数排名前10的药品分布

| Tab. 7 Distribution of drugs with the top 10 cases of SADR |     |                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 药品名称                                                       | 例数  | SADR临床表现                                                                                            |
| 多西他赛                                                       | 143 | 骨髓抑制(127)、肌肉酸痛(1)、耳鸣(1)、体液潴留(1)、视物模糊(1)、晕厥(1)、血红蛋白浓度偏低(1)、恶心呕吐(2)、皮疹(1)、房室传导阻滞(1)、肝功能异常(3)、心电图异常(3) |
| 表柔比星                                                       | 56  | 骨髓抑制(48)、肝功能异常(3)、心脏彩超异常(1)、恶心呕吐(1)、口腔溃疡(1)、心电图异常(2)                                                |
| 吉西他滨                                                       | 56  | 骨髓抑制(48)、肝功能异常(6)、发热(1)、水肿(1)                                                                       |
| 紫杉醇                                                        | 52  | 骨髓抑制(41)、肝功能异常(4)、过敏反应(2)、血压下降(1)、腹泻(1)、水肿(1)、肾功能异常(1)、周围神经损伤(1)                                    |
| 奥沙利铂                                                       | 42  | 骨髓抑制(33)、喉头水肿(1)、呼吸困难(1)、严重腹泻(1)、肝功能异常(1)、过敏反应(3)、高热(1)、呕吐(1)                                       |
| 顺铂                                                         | 41  | 骨髓抑制(33)、肝功能异常(3)、血尿(1)、呕吐(3)、过敏反应(1)                                                               |
| 奈达铂                                                        | 26  | 骨髓抑制(17)、一过性耳鸣(1)、呕吐(2)、低血压性晕厥(1)、肝功能异常(1)、口腔溃疡(2)、过敏反应(2)                                          |
| 卡铂                                                         | 25  | 骨髓抑制(18)、心电图异常(1)、皮疹(1)、过敏反应(1)、肝功能异常(4)                                                            |
| 伊立替康                                                       | 23  | 骨髓抑制(12)、腹泻(6)、胆碱能综合征(4)、肝功能异常(1)                                                                   |
| 培美曲塞                                                       | 21  | 骨髓抑制(14)、肝功能异常(7)                                                                                   |
| 依托泊苷                                                       | 20  | 骨髓抑制(17)、肝功能异常(3)                                                                                   |

见表7。其中排名前3的药品分别为多西他赛、表柔比星和吉西他滨。SADR的临床表现主要为骨髓抑制,其次是肝功能异常和过敏反应等。

3 讨论

3.1 相关因素

患者性别与年龄:中老年人是发生抗肿瘤药物SADR的高风险人群。本研究结果显示,SADR患者年龄以40岁以上居多,尤其是61~70岁(29.16%);同时,患者多为女性。中老年人随着年龄的增长,身体机能随之下降,肝肾功能、药物代谢及排泄功能减退,大多还伴有其他疾病或并发症,用药品种多且复杂,因此发生SADR的概率和程度相对高于其他年龄段。女性的体质量相对男性较轻,在相同给药剂量的作用下,药效强度可能较男性大,故其SADR发生率相对较高。儿童发生SADR的比例相对较低(年龄最小为11岁),但也不容忽视<sup>[1]</sup>。临床应特别关注中老年及儿童患者等特殊人群的用药情况,结合患者的年龄、原患疾病和体质等综合考虑治疗方案,实行个体化给药治疗,尽量减少SADR的发生。

给药途径:本研究中近90%抗肿瘤药物SADR的给药方式为静脉滴注。静脉滴注为抗肿瘤药物最常用的给药方式,可避免肝脏首过效应,直接进入血液系统,因此受药物的浓度、pH、渗透压、溶液内的微粒等因素影响,较口服给药更易引起ADR的发生<sup>[2]</sup>。此外,药物相互作用、滴注速度和配伍禁忌等也是静脉给药更易发生ADR的因素。因此,临床治疗前应详细询问患者的



药物过敏史,优先选择口服给药,必须静脉给药时应尽量减少联合用药的种类,对患有心脑血管疾病的患者和老年患者应适当降低滴速,加强用药监护,同时还应加强对医务人员及患者的用药安全培训,进一步加强临床合理用药水平<sup>[3]</sup>。

累及系统/器官及主要临床表现:血液系统SADR最常见,其在一定程度上会影响患者的疗效和生活质量。一旦出现SADR,需立即减少给药剂量或停药,并给予对症处理。除骨髓造血干细胞外,皮肤、消化道黏膜等器官或组织的细胞更新亦较快,易受到化疗药物的影响<sup>[4]</sup>。其中消化系统的ADR以恶心、呕吐为主要表现,严重时会导致脱水、体质量减轻和电解质失调等,不仅给患者的治疗带来痛苦,也会降低其依从性,在治疗过程中,医务人员除加强敏感人群治疗过程的用药监测外,还需结合患者的实际情况,对用药方案进行调整。同时,随着肿瘤靶向治疗不断深入研究,将会尽可能地减少对人体正常组织的损伤,选择性作用于肿瘤细胞,最大限度发挥抗肿瘤效应<sup>[5-6]</sup>。

### 3.2 发生SADR的具体药品

不同类别抗肿瘤药物的作用机制表明,影响蛋白质合成和干扰有丝分裂的药物导致骨髓抑制的发生率明显高于作用于DNA分子结构的药物、拓扑异构酶抑制药物等其他类别。产生严重骨髓抑制ADR率占比最高的药物是多西他赛,血液系统毒性是其最主要的剂量限制性毒性<sup>[7-8]</sup>。已有研究表明,多西他赛在各类恶性肿瘤化疗方案中使用广泛,其在杀伤肿瘤细胞的同时还损伤了正常的淋巴及血液细胞,因此引发ADR的比例也相对较高,该类药品受剂量、药物相互作用和机体状态等多种因素影响<sup>[7]</sup>。因此,在临床使用中要注意结合患者个体差异,及时预防此类药品SADR的发生。

### 3.3 发生SADR的PD-1和PD-L1抑制剂

肿瘤免疫疗法不同于传统治疗,它是通过自身的免疫系统来杀伤肿瘤,在大多数情况下,免疫治疗相关ADR较轻。但免疫治疗在过度激活T细胞抗肿瘤的同时,也打破了正常免疫系统的稳定,过度免疫导致免疫耐受紊乱,从而发生免疫相关不良事件(irAE)<sup>[8-9]</sup>。PD-1和PD-L1抑制剂常引起皮肤、肝、胃肠道、肺和血液系统等ADR,以皮肤ADR最常见,而心脏ADR是irAE中罕见并致命的。与靶向药物比较,PD-1和PD-L1抑制剂引起的输注反应较少见,发生症状多表现为发热、寒战等,可根据病情进行对症治疗。irAE通常初发于PD-1和PD-L1抑制剂治疗开始后的几周至几个月内,大部分是耐受及可逆的,通常发生在对免疫检查点抑制剂反应良好的患者中,虽然SADR的发生率较低,但一旦出现,会导致患者的生活质量降低,甚至导致患

者免疫抑制剂治疗中断,生存期缩短,甚至直接致死,故及时有效的irAE治疗非常重要<sup>[10-13]</sup>。

### 3.4 建议

随着抗肿瘤药物不断更新,特别是靶向药物的层出不穷,了解其SADR的机制及因素,对于预防SADR,保障用药安全意义重大。在临床治疗中,当怀疑为ADR时,首先停用可疑药物,一旦明确判断为ADR,应立即采取措施,及时对患者进行对因、对症治疗。ADR监测离不开临床医师、护士和药师的互相协作和配合,通过加强主动监测,可减少ADR的发生,减轻患者的痛苦和经济负担,保障用药安全,从而提高医院的医疗质量。

### 参考文献

- [1] 张丽丽,宋洪涛. 某三甲医院2013-2017年儿科328例药品不良反应回顾性分析[J]. 中国药物应用与监测,2019,16(1):32-35.
- [2] 李友佳,杨鑫,郑娜,等. 412例药物不良反应报告分析[J]. 西北药学杂志,2019,34(3):401-405.
- [3] 张燕芬. 429例抗肿瘤药致骨髓抑制的情况分析和防控建议[J]. 中国医药导刊,2019,21(11):692-694.
- [4] 李丹. 128例抗肿瘤药物不良反应现状分析[J]. 中国医学工程,2019,27(3):102-104.
- [5] 张俊忠. 86例严重药品不良反应分析[J]. 药学服务与研究,2018,18(6):475-478.
- [6] 蔡莉,陈文静,冼宝珍. 静脉药物配置中心抗肿瘤药物使用的合理性分析[J]. 中国当代医药,2019,26(16):205-208.
- [7] 孙莹. 医院多西他赛不良反应发生情况[J]. 中国药物经济学,2020,15(3):90-93.
- [8] 王颖. 多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌药物不良反应的观察及护理对策分析[J]. 中国现代药物应用,2018,12(7):99-100.
- [9] POSTOW MA, SIDLOW R, HELLMANN MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2):158-168.
- [10] COUSIN S, ITALIANO A. Molecular pathways: immune checkpoint antibodies and their toxicities [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(18):4550-4555.
- [11] WANG Y, ZHOU S, YANG F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7):1008-1019.
- [12] KSIENSKI D, WAI ES, CROTEAU N, et al. Efficacy of nivolumab and pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer needing treatment interruption because of adverse events: a retrospective multicenter analysis [J]. Clin Lung Cancer, 2019, 20(1):97-106.
- [13] 黄榕彬,徐萍,刘文辉. PD-L1抗体Atezolizumab致多脏器免疫相关不良反应1例[J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(4):256-258.

(收稿日期:2021-08-13;修回日期:2021-12-08)