

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.20.029

42例PD-1抑制剂药品不良反应分析及文献回顾*

周楠¹,屈杰²,徐翠香¹,刘屹¹,王建华^{1△}

(1. 陕西省人民医院,陕西 西安 710068; 2. 延安大学医学院,陕西 延安 716099)

摘要:目的 为临床合理使用程序性细胞死亡受体1(PD-1)抑制剂提供参考。方法 收集某院2016年至2020年上报的5种PD-1抑制剂(卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗、特瑞普利单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗)共42例药品不良反应(ADR)报告,对患者的性别、年龄、超适应证用药、转归和ADR发生情况进行汇总分析。分别检索PubMed、ScienceDirect、Web of Science数据库,收集此5种PD-1抑制剂的国内外文献报道ADR案例,总结发生规律及特点、常见症状、治疗策略并提出使用建议。结果 42例ADR中,27例存在超药品说明书使用情况;男性发生率明显高于女性,40岁及以上人群的发生率较高;在临床转归中痊愈和好转占比较高(66.67%)。5种PD-1抑制剂的125篇ADR文献案例报道与收集到的ADR报告中,皮肤和皮下组织疾病、内分泌疾病发生率均较高,收集到的ADR表现以发热/胃肠道反应多见,但案例报道中,免疫相关性肺炎/心肌炎/神经炎/肝炎较多。结论 在使用PD-1抑制剂时,皮肤/发热/消化道反应/内分泌系统的ADR发生率较高,但是随着PD-1抑制剂的广泛使用,其他免疫相关不良事件(irAE)的发生也并不罕见,应注意用药监护及时应对。临床使用免疫检查点抑制剂时,应根据患者情况合理选择药物,做好使用前的基线检查,并全程监测患者的各项指标,以减少或避免irAE的发生。

关键词:免疫检查点抑制剂;程序性细胞死亡受体1;抗肿瘤药物;免疫相关不良事件;药品不良反应

中图分类号:R969.3;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)20-0110-06

Adverse Drug Reactions Induced by PD-1 Inhibitors: A Report of 42 Cases and Literature Review

ZHOU Nan¹, QU Jie², XU Cuixiang¹, LIU Yi¹, WANG Jianhua¹

(1. Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, China 710068; 2. Medical School of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi, China 716099)

Abstract: **Objective** To provide a reference for clinical rational drug use of programmed cell death 1 (PD-1) inhibitors. **Methods** A total of 42 adverse drug reaction (ADR) reports induced by five kinds of PD-1 inhibitors (Cariluzumab, Pabrolizumab, Treprizumab, Trelizumab and Cindilimab) reported by a hospital from 2016 to 2020 were collected, and the patients' gender and age, medication with off-label indication, outcome and the incidence of ADR were summarized and analyzed. The PubMed, ScienceDirect, and Web of Science databases were searched to collect the ADR cases induced by five PD-1 inhibitors and reported in the domestic and foreign literature. The occurrence rules and characteristics, common symptoms, and treatment strategies of ADR were summarized. The suggestions for the use of PD-1 inhibitors were put forward. **Results** Among 42 ADR cases, 27 cases were off-label drug use. The incidence of ADR in males was significantly higher than that in females, and that was higher in people aged 40 years and above. In terms of clinical outcome, recovery and improvement accounted for a relatively high percentage (66.67%). The incidence of skin and subcutaneous tissue diseases and endocrine diseases was high not only in 125 ADR literature case reports induced by five PD-1 inhibitors but also in ADR reports collected from the hospital. The manifestation of ADR reports collected from the hospital were mostly fever/gastrointestinal reaction, but there were more cases of immune-related pneumonia/myocarditis/neuritis/hepatitis in 125 ADR literature case reports. **Conclusion** The incidence of ADR induced by PD-1 inhibitors in skin/fever/gastrointestinal reaction/endocrine system is high. However, with the widespread use of

* 基金项目:国家自然科学基金[81801647];陕西省重点研发计划项目[2021ZDLSF01-07];陕西省创新人才推进计划项目[2021KJXX-23]。

第一作者:周楠,女,博士,副主任药师,研究方向为临床合理用药,(电子信箱)zhouan.ni@163.com。

△通信作者:王建华,男,博士,主任医师,研究方向为胃肠道肿瘤,(电子信箱)894982815@qq.com。

[22] 郭章玉,崔元孝,商笑. 艾地苯醌对癫痫患者认知功能和生

活质量的影响观察[J]. 中国药房,2013,24(6):529-532.

[23] BUYSE GM, GOEMANS N, VAN DEN HAUWE M, et al. Idebenone as a novel, therapeutic approach for Duchenne muscular dystrophy: Results from a 12 month, double-blind, randomized placebo-controlled trial[J]. Neuromuscular Disorders, 2011, 21(6):396-405.

[24] 夏东晖,张静,张新杰,等. 艾地苯醌联合依达拉奉治疗急性脑梗死临床研究[J]. 中国药业,2019,28(23):67-69.

[25] MOKHTARI M, NAYEB-AGHAEI H, KOUCHAK M, et al. Effect of Memantine on Serum Levels of Neuron-Specific Enolase and on the Glasgow Coma Scale in Patients With Moderate Traumatic Brain Injury[J]. Journal of Clinical Pharmacology, 2018, 58(1):42-47.

[26] 杨红彦,张颖,陈盼盼,等. 不同抗痴呆药物治疗血管性痴呆的网状meta分析[J]. 现代医药卫生,2020,36(19):3085-3089.

(收稿日期:2022-02-24;修回日期:2022-04-01)

PD-1 inhibitors, the occurrence of other immune-related adverse events (irAE) is not rare, and we should pay attention to medication monitoring and respond in time. When using immune checkpoint inhibitors in the clinic, the drugs should be selected reasonably according to the patients' conditions, the baseline examination before use and the monitoring of patients' various indicators is necessary to reduce or avoid the occurrence of irAEs.

Key words: immune checkpoint inhibitors; programmed cell death 1; anticancer drug; immune-related adverse events; adverse drug reaction

近年来,免疫检查点抑制剂(ICI)在抗肿瘤治疗中取得了突破性进展。与传统化学药物治疗(简称化疗)药物直接杀伤肿瘤细胞不同,ICI通过特异性结合细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、程序性细胞死亡受体1(PD-1)及其配体(PD-L1)阻断免疫检查点通路,重新激活T淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫,打破免疫耐受,逆转免疫逃逸,从而促进肿瘤细胞凋亡^[1]。其中,PD-1抑制剂的代表药物有纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、特瑞普利单抗等,并已被证实对黑色素瘤、非小细胞肺癌、淋巴瘤、尿路上皮癌、头颈部肿瘤、结直肠癌及肝癌等的疗效良好。随着PD-1抑制剂在各类恶性肿瘤治疗中的广泛应用,其药品不良反应(ADR)尤其是免疫相关不良事件(irAE)逐渐引起关注和重视。本研究中就PD-1抑制剂引起的42例ADR报告以及检索出的ADR案例进行回顾性分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集某院2016年至2020年上报至国家药品不良反应监测中心的PD-1抑制剂ADR报告42例。

1.2 方法

参考药品说明书,对42例PD-1抑制剂ADR报告按患者的性别、年龄、超适应证用药及ADR发生情况、给药途径、临床转归进行汇总分析。以“ICI”“ADR”“irAE”“卡瑞利珠单抗”“帕博利珠单抗”“特瑞普利单抗”“替雷利珠单抗”“信迪利单抗”“药品不良反应”等为关键词,分别检索PubMed、ScienceDirect、Web of Science数据库(自建库起至2021年8月1日),收集国内外文献报道的ADR案例,总结其的发生因素、常见症状、治疗策略并提出使用建议。

2 结果

2.1 报告基本情况

患者性别与年龄:42例ADR报告涉及42例患者,其中男27例,女15例,以40岁及以上人群为主。详见表1。

超药品说明书使用情况:42例ADR涉及5种PD-1抑制剂,其中27例存在超药品说明书使用情况。详见表2。

ADR发生情况:42例ADR累及多个器官/系统,其严重程度根据常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0版

表1 患者性别与年龄分布(n=42)

Tab.1 Distribution of the patients' gender and age (n=42)

年龄(岁)	性别(男/女,例)	合计[例(%)]
20~<40	3/0	3(7.14)
40~60	11/7	18(42.86)
>60	13/8	21(50.00)

表2 超适应证用药情况(n=27)

Tab.2 Off-label indication drug use (n=27)

药物	药品说明书适应证	超药品说明书使用情况(例)
信迪利单抗	复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤	肺癌(6)、宫颈癌(2)、卵巢癌(1)、尿路上皮癌(1)、口底恶性肿瘤(1)、黑色素瘤(1)
卡瑞利珠单抗	难治性经典霍奇金淋巴瘤、晚期肝癌、转移性非小细胞癌、转移性食管鳞癌	胃恶性肿瘤(5)、黑色素瘤(1)、牙龈恶性肿瘤(1)
特瑞普利单抗	不可切除或转移性黑色素瘤	肺癌(2)、肾恶性肿瘤(1)
帕博利珠单抗	不可切除或转移性黑色素瘤、转移性非小细胞癌、复发或转移性头颈部鳞状细胞癌、难治性经典霍奇金淋巴瘤等	胰头癌(1)、直肠癌(1)、子宫内肌瘤(1)
替雷利珠单抗	复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤、局部晚期或转移性尿路上皮癌	肺癌(2)

表3 ADR累及器官/系统及分级(n=42)

Tab.3 Organs/systems involved in ADR and their gradation (n=42)

类别	例次(%)	级别(例)				
		1级	2级	3级	4级	5级
皮肤和皮下组织疾病	19(45.24)	15	3	1	0	0
一般病情和用药部位的表现(发热)	5(11.90)	3	2	0	0	0
内分泌疾病	4(9.52)	2	2	0	0	0
胃肠道疾病	4(9.52)	2	2	0	0	0
心脏疾病	3(7.14)	2	1	0	0	0
血液和淋巴系统疾病	3(7.14)	0	1	2	0	0
其他	4(9.52)	2	2	0	0	0

分级^[2]。具体分布见表3。

临床表现:卡瑞利珠单抗引发皮肤毛细血管增生ADR比例较大,其次为皮疹、尿路感染;信迪利单抗ADR一般表现为发热、甲状腺功能减退(简称甲减)、肌痛、胃肠道反应以及骨髓抑制等;帕博利珠单抗引起皮疹及甲减占比稍多,特瑞普利单抗及替雷利珠单抗诱

表 4 ADR 临床表现 (n = 42)

Tab. 4 Clinical manifestation of ADR (n = 42)

类别	卡瑞利珠单抗	信迪利单抗	帕博利珠单抗	特瑞普利单抗	替雷利珠单抗	合计(例)
皮肤和皮下组织疾病	皮肤毛细血管增生(7)、皮疹(3)	大疱性表皮松懈型药疹(1)、皮肤瘙痒(1)	皮疹(3)	皮疹(1)、皮肤瘙痒(1)	皮疹(1)、皮肤瘙痒(1)	19
一般病情和用药部位的表现(发热)		发热(3)	发热(1)	发热(1)		5
内分泌疾病		甲减(2)	甲减(2)			4
胃肠道疾病	腹泻(1)	恶心呕吐(2)		食欲不振(1)		4
心脏或血管疾病	心肌炎(1)、血压升高(1)			静脉血栓(1)		3
血液和淋巴系统疾病	白细胞减少(1)	骨髓抑制(2)				3
骨骼肌和结缔组织疾病		肌痛(1)				1
肝胆疾病		肝功能减退(1)				1
其他	尿路感染(2)					2

表 5 文献报道 ADR 汇总 (n = 126)

Tab. 5 Summary of ADR reports in the literature (n = 126)

类别	卡瑞利珠单抗	信迪利单抗	帕博利珠单抗	特瑞普利单抗	替雷利珠单抗	合计[例次(%)]
皮肤和皮下组织疾病	皮肤毛细血管增生(9)		皮疹(8)、白癜风(1)、大疱性类天疱疮(1)、 系统性红斑狼疮(1)、Stevens Johnson 综 合征(1)	皮疹(1)		22(17.46)
内分泌疾病	糖尿病酮症酸中毒(1)、甲减(1)	糖尿病酮症酸中毒(1)、甲减(1)	糖尿病酮症酸中毒(7)、垂体炎(4)、甲减(2)	垂体炎(1)、甲减(1)		19(15.08)
胃肠道疾病			口腔黏膜炎(4)、结肠炎(1)			5(3.97)
心脏或血管疾病	心肌炎(3)、血管痛(2)、白塞综合征(2)	心肌炎(2)	心肌炎(6)、血管炎(2)、白塞综合征(1)			18(14.29)
血液和淋巴系统疾病			溶血性贫血(5)、血小板减少(2)、弥散性血 管内凝血(1)			8(6.35)
骨骼肌和结缔组织疾病			关节炎(1)			1(0.79)
肝胆疾病	肝炎(1)	肝炎(1)	肝炎(3)、胆管炎(2)			7(5.56)
呼吸道、胸腔和纵隔疾病	肺炎(5)	肺炎(2)	肺炎(9)			16(12.70)
神经系统疾病		重症肌无力(2)	重症肌无力(6)、脑炎(4)、静止型震颤(1)、 精神错乱(1)			14(11.11)
眼部疾病			视力减退(3)、视神经炎(3)、视网膜血管炎(2)			8(6.35)
肾脏和泌尿系统疾病			肾炎(6)		肾炎(1)	7(5.56)
其他			脊髓炎(1)			1(0.79)

发皮肤类 ADR 各 2 例。详见表 4。

给药途径及转归:42 例 ADR 报告均经静脉给药。好转 27 例,痊愈 1 例,未好转 10 例,不详 4 例。

2.2 文献回顾

共检索得相关 ADR 126 例次。针对卡瑞利珠单抗及帕博利珠单抗的 ADR 案例报道较常见,其中卡瑞利珠单抗引发免疫性皮肤毛细血管增生比例较高;帕博利珠单抗报道的案例最多见,包含的 ADR 种类也较繁杂,免疫相关性皮肤和皮下组织疾病、内分泌疾病及肺炎报道较多。而针对特瑞普利单抗、替雷利珠单抗及信迪利单抗的 ADR 案例报道较为少见,可能与其应用较少有关。详见表 5。

3 讨论

3.1 ADR 相关因素

患者年龄与性别:本研究中,男性 ADR 发生率明显

高于女性。有研究指出,女性及在免疫治疗前使用类固醇激素为发生 ADR 的保护因素^[2-3]。年龄方面,40 岁以上中老年人 ADR 发生率高,这与文献报道结论类似,年龄≥40 岁为 PD-1 抑制剂治疗后发生 ADR 的独立危险因素^[4],这与该年龄段人群肿瘤罹患基数大、机体功能下降、自身基础疾病及多重用药有关^[5]。

超药品说明书用药:本研究中,超适应证用药占比达 64.29%。超药品说明书用药在临床上普遍存在,而导致超药品说明书用药现象的根本原因是药品说明书的更新滞后于临床实践的发展。超药品说明书用药具有一定程度上的前瞻性,但风险较高,以及存在法律等方面的风险。在 ICI 的使用上,相关研究并未完善,超药品说明书用药可能会升高 ADR 发生率。

其他:PD-1 抑制剂治疗后 ADR 的发生与患者多种身体参数相关,包括体质指数(BMI)、血细胞计数、

激素变化、抗体水平以及其他生物学指标^[6-9]。另外,自身存在免疫性疾病史、3级及以上(英国肾脏协会)肾功能受损等病史是发生irAE的危险因素^[10]。

3.2 常见或特殊 ADR 及其处理

本研究中,5种PD-1抑制剂抗肿瘤药物的ADR案例中,皮肤和皮下组织疾病、内分泌疾病发生率均较高。皮肤毒性是PD-1 ICI最常见的irAEs,皮肤毒性一般在最初2个治疗周期内发生,发生率为17%~40%,与药品说明书中一致^[11]。常见的卡瑞利珠单抗皮肤ADR是反应性毛细血管增生症,帕博利珠单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗及替雷利珠单抗常引起皮疹及瘙痒等,但仍需注意,文献报道了4例关于帕博利珠单抗诱发白癜风、大疱性类天疱疮、系统性红斑狼疮及Stevens-Johnson综合征等较严重的皮肤反应^[12-15]。PD-1抑制剂内分泌毒性最常见于甲状腺功能障碍,而1型糖尿病则相当罕见^[11]。本研究中收集到的ADR病例均为甲减,但案例报道中除甲减外,糖尿病酮症酸中毒及垂体炎发生亦不罕见。其中帕博利珠单抗诱发糖尿病酮症酸中毒的病例数量较突出,7例患者均无糖尿病史,但在使用帕博利珠单抗后诱发了1型糖尿病^[16-22]。其次,收集到的ADR报告以发热/胃肠道反应多见,这与药品说明书及其他针对PD-1抑制剂ADR的综合荟萃分析的结论一致。但文献案例报道中,免疫相关性肺炎/心肌炎/神经炎/肝炎较多^[23-31]。PD-1抑制剂单药治疗引起的任何级别的肺炎发生率均<5%,而高级别的肺炎发生率约为1%,免疫相关的肝毒性通常较轻,其发生率低于胃肠道毒性及皮肤毒性,而神经毒性、血液毒性、心脏毒性等发生率较低(<1%)^[11]。这考虑案例文献报道多以新的或严重ADR为主,而日常收集的ADR报告仍以发生率较高为主。提示在使用PD-1抑制剂时,皮肤/发热/胃肠道/内分泌系统的ADR发生率较高,但随着PD-1抑制剂的广泛使用,其他irAE并不罕见,如信迪利单抗及帕博利珠单抗诱发重症肌无力的案例报道较多,卡瑞利珠单抗、信迪利单抗及帕博利珠单抗有关免疫相关性肺炎、心肌炎或血管炎的报道较多,应注意用药监护及时应对。此外,药品说明书中标注的常见ADR症状——疲乏,本研究中未涉及,这可能是由于疲劳程度多处于1~2级,无须暂停使用PD-1抑制剂,因其干扰因素多,危害小,无须使用药物干预,故不是案例报道或ADR上报的重点内容。

皮肤和皮下组织疾病:皮肤不良反应是ICI日常使用中最常见的irAE,主要表现为皮疹、瘙痒、白癜风等。本研究中,5种抗肿瘤药物均引发皮疹,皮疹ADR数量占比较大,大多数皮肤ADR程度轻微,可局部使用皮质类固醇或抗组胺药治疗;对于2级以上皮肤ADR,中国

临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南建议可考虑暂停ICI用药,并使用强的松0.5~1 mg/(kg·d)。多数皮肤毒性较短暂,5~6周即可痊愈^[32],基本不影响ICI的继续使用。值得注意的是,卡瑞利珠单抗作为唯一获批肝癌适应证的国产PD-1抑制剂,患者免疫性皮肤毛细血管增生症的发生率高达66.8%,联合抗血管生成药可降低其发生率^[33]。

胃肠道疾病:研究显示,PD-1抑制剂相关腹泻发生率为16.0%^[34],其他常见消化道ADR包括恶心呕吐、腹痛、血便、结肠炎等。本研究中收集到的ADR中,消化道类ADR数量较少,可能与收集的总例数较少有关,信迪利单抗引起恶心呕吐2例,特瑞普利单抗引起食欲不振1例。消化道ADR的处理原则是尽早识别、及时足量治疗、快速升级、改善预后。中重度消化道ADR的主要治疗方式为应用糖皮质激素,必要时使用英夫利西单抗(IFX)或维多株单抗^[35]。对于激素、IFX、维多株单抗均无效的难治性消化道ADR,有病例报道显示肠道菌群移植治疗有效^[36]。

内分泌疾病:本研究中信迪利单抗和帕博利珠单抗均可导致甲减,与其他ADR相比,内分泌系统ADR通常是不可逆的,会造成腺体永久性损害。常见的ADR有甲状腺功能不全、垂体炎、甲状旁腺功能减退以及1型糖尿病等,其发生时间通常在用药后的第5~36周,中位发生时间为第9周^[37]。治疗策略主要是基于缺乏激素的替代治疗,不推荐使用其他形式的免疫调节治疗。

一般病情和用药部位的表现(发热):5种PD-1抑制剂在给药方式中都要求不可采用静脉推注或快速静脉注射给药,一般要求输注时间为30~60 min。42例ADR中,有5例输注时或之后发生发热,考虑为输液反应,在给予物理降温、地塞米松、赖氨匹林对症治疗后均好转。理论上应用ICI发生输注反应概率约为10%^[38],输液反应发生时临床症状是相似的,常表现为皮肤潮红、发热、发痒、心悸、皮疹、呼吸困难,严重者可出现休克甚至死亡。一旦发生输液反应,应立即停止输液,维持静脉通路并评估患者的气道、呼吸、循环以及意识水平,给予氧气吸入,必要时应用糖皮质激素等药物。待病情稳定后,继续监测患者生命体征并做好记录^[39]。

其他irAEs:本研究中,卡瑞利珠单抗引起心肌炎1例,ICI相关性心肌炎发生率为0.09%~2.40%,病死率为27%~60%,是最危险的irAE^[40]。免疫相关性ADR报道较多,其中,82.4%好转,17.6%发生死亡或未好转。因此,一旦确诊心脏损伤后应立即停用ICI,并迅速给予大剂量类固醇激素^[41]。注意心脏ADR恢复后,ICI的使用需谨慎。

接受PD-1抑制剂治疗患者肝脏irAE的发生率为

0.7%~2.1%^[42],其临床症状为发热、乏力、恶心及黄疸等,部分患者也可能并无临床症状。出现免疫相关性肝损伤,推荐使用大剂量类固醇激素,无效者可改用吗替麦考酚酯^[43]。本研究中仅1例信迪利单抗引起的肝功能减退,给予泼尼松后好转。

此外,2.7%~3.5%接受ICI治疗的患者会出现免疫相关性肺炎,主要临床症状为干咳、呼吸困难、缺氧、胸部不适、发热等;影像学表现为磨玻璃样阴影或间质性肺炎^[44]。其治疗策略为立即停药并使用全身类固醇和免疫抑制药物。本研究中未收录免疫相关性肺炎ADR,可能与收集病例数较少有关。

3.3 ICI合理用药建议

在选择ICI时,应严格遵守指南,选择已获批且符合适证的相应药物。在治疗开始之前,建议完善基线检查^[45]。基线的影像学检查结果有助于判断甲状腺、垂体和肺等器官的毒性。有报道显示,影像学检查可及时发现74%的irAE^[46]。另外,在整个免疫治疗期间,都应密切监测,因为irAE可能在任何时候发生,包括在治疗开始时,在治疗期间,甚至在治疗结束后。建议在停止免疫治疗后继续监测1年,做到早发现,早治疗。一旦发现出现irAE,可根据患者具体情况参考美国国立综合癌症网络(NCCN)指南、CSCO指南等及时采取治疗措施。

肿瘤免疫治疗的出现为癌症患者带来了新的希望,同时ICI疗法也暴露出很多不足,包括总体治疗应答率低下、获得性耐药、发生ADR等。目前,联合用药是提高ICI治疗应答率的主要方向,但治疗药物的增加势必引发更多ADR。需关注ICI治疗中常见ADR,如累及皮肤/胃肠道/内分泌系统的ADR,更要警惕新的或严重ADR,特别是irAE,提前做好应对措施,减少药源性损害。同时,一些严重的irAE发生,导致不得不停止用药,甚至对患者造成了更严重的伤害,需医务人员做好早预防、早识别和规范治疗ADR,以提高ICI临床疗效,减少ADR的发生。

参考文献

- [1] HOOS A. Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016,15(4):235-247.
- [2] MILLER TP, FISHER BT, GETZ KD, et al. Unintended consequences of evolution of the common terminology criteria for adverse events [J]. Pediatr Blood Cancer, 2019,66(7):e27747.
- [3] KARTOLO A, SATTAR J, SAHAI V, et al. Predictors of immune therapy-induced immune-related adverse events [J]. Curr Oncol, 2018,25(5):e403-e410.
- [4] 吕文瑶,张珊珊. PD-1免疫治疗非小细胞肺癌发生药物不良反应的影响因素分析[J]. 中国实用医药,2021,16(31):134-136.
- [5] 宁丽娟,苏丹,黄莺,等. 某三甲医院恶性肿瘤患者严重药品不良反应分析[J]. 中国药业,2020,29(2):40-43.
- [6] 中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015,17(2):101-103.
- [7] KHOJA L, ATENAFU EG, TEMPLETON A, et al. The full blood count as a biomarker of outcome and toxicity in ipilimumab-treated cutaneous metastatic melanoma [J]. Cancer Med, 2016,5(10):2792-2799.
- [8] DE SOUSA SMC, SHERIFF N, TRAN CH, et al. Fall in thyroid stimulating hormone (TSH) may be an early marker of ipilimumab-induced hypophysitis [J]. Pituitary, 2018,21(3):274-282.
- [9] GOWEN MF, GILES KM, SIMPSON D, et al. Baseline antibody profiles predict toxicity in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. J Transl Med, 2018,16(1):82.
- [10] 王守正,李峻岭. 免疫检查点抑制剂所致免疫相关不良反应预测指标的研究进展[J]. 癌症进展, 2019,10(17):2242-2254.
- [11] 唐淑慧,李丽,侯黎莉. PD-1抑制剂免疫相关不良反应的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021,41(3):720-725.
- [12] COSIMATI A, ROSSI L, DIDONA D, et al. Bullous pemphigoid in elderly woman affected by non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab: A case report and review of literature [J]. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2021,27(3):727-733.
- [13] BULAT V, LIKIC R, BRADIC L, et al. Pembrolizumab-induced vitiligo in a patient with lung adenocarcinoma: a case report [J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2021,87(6):2614-2618.
- [14] RYU S, JUN I, KIM TI, et al. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson Syndrome with Severe Ocular Complications [J]. Ocular Immunology and Inflammation, 2021. doi: 10.1080/01109273948. 2021. 1896006.
- [15] CECCARELLI F, MANCUSO S, LUCCHETTI R, et al. Systemic lupus erythematosus onset in patient receiving anti-PD1 treatment with pembrolizumab: a case report [J]. Rheumatology (Oxford), 2021,60(2):e39-e40.
- [16] KICHLOO A, ALBOSTA MS, MCMAHON S, et al. Pembrolizumab-induced diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic colonic adenocarcinoma [J]. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports, 2020,8:2324709620951339.
- [17] MAAMARI J, YEUNG SCJ, CHAFTARI PS. Diabetic ketoacidosis induced by a single dose of pembrolizumab [J]. The American Journal of Emergency Medicine, 2019,37(2):376.e1-376.e2.
- [18] TOHI Y, FUJIMOTO K, SUZUKI R, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus induced by pembrolizumab in a patient with urothelial carcinoma: A case report [J]. Urology Case Reports, 2019,24:100849.
- [19] KEDZIOR SK, JACKNIN G, HUDLER A, et al. A Severe Case

- of Diabetic Ketoacidosis and New - Onset Type 1 Diabetes Mellitus Associated with Anti - Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies Following Immunotherapy with Pembrolizumab[J]. The American Journal of Case Reports, 2021, 22: e931702.
- [20] HERNANDEZ A, ZEIDAN B, DESAI P, et al. Diabetic Ketoacidosis Secondary to New Onset Type 1 Diabetes Mellitus Related to Pembrolizumab Therapy [J]. Cureus, 2021, 13 (2) : e13302.
- [21] TANG Y, ZHAO Z, WANG XF, et al. A case of pembrolizumab - induced fulminant Type 1 diabetes mellitus in breast cancer[J]. Immunotherapy, 2021, 13(6):483 - 489.
- [22] WU LL, LI BX. A Case of Severe Diabetic Ketoacidosis Associated with Pembrolizumab Therapy in a Patient with Metastatic Melanoma [J]. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 2021, 14:753 - 757.
- [23] TIAN CY, OU YH, CHANG SL, et al. Pembrolizumab - induced myasthenia gravis - like disorder, ocular myositis, and hepatitis:a case report[J]. J Med Case Rep, 2021, 15 (1):244.
- [24] LAMBERT I, FASOLINO G, AWADA G, et al. Acute exudative polymorphous vitelliform maculopathy during pembrolizumab treatment for metastatic melanoma: a case report [J]. BMC Ophthalmol, 2021, 21 (1):250.
- [25] ASATANI S, KANDA T, HONDA M, et al. Occurrence of hepatitis in an elderly woman during the treatment of pembrolizumab for right advanced renal pelvis, ureteral cancer, and bladder cancer[J]. JGH Open, 2021, 5 (6):722 - 724.
- [26] MA Q, YANG L, GU F. Immunotherapy - related pneumonitis and bacterial pneumonia after the successful treatment of metastatic malignant melanoma with pembrolizumab: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100 (1):e24018.
- [27] CHENG Y, NIE L, MA W, et al. Early Onset Acute Coronary Artery Occlusion After Pembrolizumab in Advanced Non - Small Cell Lung Cancer: A Case Report [J]. Cardiovasc Toxicol, 2021, 21 (8):683 - 686.
- [28] KAWAKADO K, TAMURA T, NAKANISHI M, et al. Retrobulbar Optic Neuritis Induced by Pembrolizumab in a Patient with Lung Adenocarcinoma [J]. Intern Med, 2021, 60 (24) : 3941 - 3945.
- [29] ZHANG C, QIN S, ZUO Z. Immune - related myocarditis in two patients receiving camrelizumab therapy and document analysis[J]. J Oncol Pharm Pract, 2022, 28(6):1350 - 1356.
- [30] SUDA T, KOBAYASHI M, KUOKAWA K, et al. Simultaneous occurrence of autoimmune pancreatitis and sclerosing cholangitis as immune - related adverse events of pembrolizumab [J]. BMJ Case Rep, 2021, 14 (6):e243360.
- [31] BI H, REN D, WANG Q, et al. Immune checkpoint inhibitor - induced myocarditis in lung cancer patients:a case report of sintilimab - induced myocarditis and a review of the literature[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10 (1):793 - 802.
- [32] MARTINS F, SOFIYA L, SYKIOTIS GP, et al. Adverse effects of immune - checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16(9) : 563 - 580.
- [33] WANG F, QIN S, SUN X, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with camrelizumab: data derived from a multicenter phase 2 trial[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1):47.
- [34] DE VELASCO G, JE Y, BOSSE D, et al. Comprehensive meta - analysis of key immune - related adverse events from CTLA - A and PD - 1 / PD - L1 inhibitions in cancer patients[J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(4):312 - 318.
- [35] 李 玥, 王汉萍, 郭潇潇, 等. 免疫检查点抑制剂相关消化系统不良反应的临床诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 10(22):661 - 665.
- [36] WANG Y, WIESNOSKI DH, HELMINK BA, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor - associated colitis[J]. Nat Med, 2018, 24(12):1804 - 1808.
- [37] 李 慧, 杨 宇. 免疫检查点抑制剂常见免疫相关不良反应及其管理[J]. 国际肿瘤学杂志, 2021, 48(2):105 - 108.
- [38] 中华临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2021[M]. 北京:人民卫生出版社, 2021:87 - 88.
- [39] ROSELL S, BLASCO I, GARCIA FL, et al. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO clinical practice guidelines [J]. Ann Oncol, 2017, 28 (Suppl 4) : 100 - 118.
- [40] ESCUDIER M, CAUTELA J, MALISSEN N, et al. Clinical features, management and outcomes of immune checkpoint inhibitor - related cardiotoxicity [J]. Circulation, 2017, 136(21) : 2085 - 2087.
- [41] BALLS S, GHOSH RK, WONGSAENGSAK S, et al. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(13):1714 - 1727.
- [42] RASHDAN S, MINNA JD, GERBER DE. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(6):472 - 478.
- [43] 陈若雪, 杜晓静, 安泉林, 等. 免疫检查点抑制剂的抗肿瘤临床实践与展望[J]. 中国临床医学, 2021, 28(1):3 - 8.
- [44] PEERAPHATDIT TB, WANG J, ODENWALD MA, et al. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: a systematic review and management recommendation [J]. Hepatology, 2020, 72(1):315 - 329.
- [45] 牛志成, 王 雷, 汪治宇. 免疫检查点抑制剂相关不良反应的管理专家共识[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(3): 249 - 255.
- [46] MEKKI A, DERCLE L, LICHTENSTEIN P, et al. Detection of immune - related adverse events by medical imaging in patients treated with anti - programmed cell death 1 [J]. Eur J Cancer, 2018, 96:91 - 104.

(收稿日期:2021-09-07;修回日期:2022-03-21)