

中图分类号: R95; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006 - 4931(2025)11 - 0119 - 04

doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2025.11.025



1例替雷利珠单抗致免疫性结膜炎药学监护*

黄玉, 陈辉玲, 李家伟, 张燕, 肖溢[△]

(四川省自贡市第四人民医院, 四川 自贡 643000)

摘要:目的 为替雷利珠单抗的临床安全用药提供参考。方法 回顾性分析医院收治的1例替雷利珠单抗致免疫性结膜炎患者的临床资料、治疗经过与临床药师的药学监护, 总结其诊治经验。结果 患者诊断为结直肠腺癌伴肝、肺、腹膜转移, 予替雷利珠单抗200 mg静脉滴注、每3周1次, 间隔1周, 作为1个治疗周期; 治疗3个周期后, 患者出现眼睑不适, 结膜充血, 视物不清及分泌物附着。考虑为免疫性结膜炎, 收入院后予全身糖皮质激素治疗, 并加强营养支持。在治疗过程中, 临床药师加强药学监护, 协助医师制订治疗方案, 医师采纳临床药师建议, 并及时调整治疗方案和用药剂量, 患者的结膜炎症状逐渐缓解。经评估免疫检查点抑制剂风险获益, 患者的抗肿瘤治疗药物由替雷利珠单抗换为单用呋喹替尼靶向治疗, 未再出现结膜炎。结论 临床应用替雷利珠单抗时, 应密切监测患者的免疫相关不良反应(irAEs), 临床药师应常规开展药学监护, 协助医师及时识别、评估irAEs, 并结合患者的病情制订治疗方案, 保障患者用药的安全性与有效性。

关键词: 替雷利珠单抗; 免疫性结膜炎; 药品不良反应; 药学监护

Pharmaceutical Care of One Case of Immune Conjunctivitis Induced by Tislelizumab

HUANG Yu, CHEN Huiling, LI Jiawei, ZHANG Yan, XIAO Yi

(Zigong Fourth People's Hospital, Zigong, Sichuan, China 643000)

Abstract: **Objective** To provide a reference for the clinical safe use of tislelizumab. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data, treatment process, and pharmaceutical care of a patient with immune - mediated conjunctivitis induced by tislelizumab admitted to the hospital. The diagnosis and treatment experience were summarized. **Results** The patient was diagnosed with colorectal adenocarcinoma with liver, lung, and peritoneal metastases and was treated with intravenous infusion of 200 mg of tislelizumab every 3 weeks, with an interval of 1 week, as one treatment cycle. After three cycles of treatment, the patient experienced discomfort in the eyelids, conjunctival congestion, unclear vision, and secretion attachment. The patient was considered to have immune conjunctivitis and received systemic corticosteroid treatment and enhanced nutritional support upon admission to the hospital. During the treatment period, the clinical pharmacist strengthened pharmaceutical care, assisted the physician in formulating the treatment plan, the physician adopted the advice of clinical pharmacists and adjusted the treatment plan and medication dosage in a timely manner, and the patient's conjunctivitis symptoms gradually improved. After evaluating the risks and benefits of immune checkpoint inhibitors, the patient's anti - tumor treatment drug was changed from tislelizumab to targeted therapy with fruquintinib alone, and no conjunctivitis occurred again. **Conclusion** When tislelizumab used in the clinic, the patient's immune - related adverse reactions (irAEs) should be closely monitored, and the clinical pharmacist should regularly carry out pharmaceutical care to assist the physician in identifying and evaluating irAEs in a timely manner, and formulate a treatment plan based on the patient's condition to ensure the medication safety and effectiveness of patients.

Key words: tislelizumab; immune conjunctivitis; adverse drug reaction; pharmaceutical care

以程序性死亡受体1(PD-1)为代表的免疫检查点抑制剂(ICIs)已成为抗肿瘤免疫治疗的重要手段^[1]。替雷利珠单抗是首个对Fc段改造成功的创新型PD-1单抗, 于2019年12月获批上市, 可用于经典型霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌等多种肿瘤的免疫治疗^[2-3]。与其他ICIs相似, 替雷利珠单抗在阻断免疫检查点通路的过程中, 也会产生毒性而引发免疫失衡, 导致免疫相关不良反应(irAEs)^[4]。目前, 免

疫性结膜炎鲜有报道, 但若未妥善处理, 可能会导致患者视力下降甚至失明。本研究中分析了1例替雷利珠单抗致免疫性结膜炎的发病特点、临床表现、治疗过程及药学监护, 为免疫性结膜炎的诊疗提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患者, 男, 64岁, 身高164 cm, 体质量56 kg, 体表面积1.6 m², 既往有“慢性支气管炎”病史, 否认高血压、心

*基金项目: 北京医药卫生经济研究会科研资助项目[BJHE2023 - PRP - 010]。

第一作者: 黄玉, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为肿瘤临床药学, (电子信箱)762650583@qq.com。

[△]通信作者: 肖溢, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为药事管理学与临床药理学, (电子信箱)4705700@qq.com。

脏病、糖尿病等慢性病史,否认家族遗传病史,2020年5月于外院诊断为直肠癌。2020年6月行“直肠癌切除术”,术后根据腹部+盆腔CT、肠镜检查、病理活检结果诊断为“直肠、乙状结肠交界处腺癌伴肝、肺、腹膜转移”,并于2020年6月10日至2023年6月13日在我院行多疗程化学治疗(简称化疗)和/或靶向维持治疗。2023年7月复查CT提示病情进展,于2023年7月18日首次接受替雷利珠单抗联合呋喹替尼胶囊免疫治疗,具体方案:予替雷利珠单抗(百泽安,广州百济神州生物制药有限公司,批号不详)200 mg,每3周1次(q3 w),静脉滴注(ivgtt),间隔1周,作为1个治疗周期;同时予呋喹替尼胶囊(爱优特,和记黄埔医药<上海>有限公司,批号不详)3 mg,每天1次(qd),口服(po);8月22日和9月20日分别接受第2周期和第3周期治疗。

10月10日,患者诉眼睑不适,视物不清,伴恶心、食欲欠佳。入院查体示:体温36.5℃,脉搏86次/分,呼吸频率17次/分,血压141/76 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。患者神志清楚,对答切题,浅表淋巴结未扪及肿大。眼科检查示:左眼下睑外翻明显,右眼结膜充血(+),左眼结膜充血(++),可见分泌物附着,左眼闭合时上方角膜暴露,上方角膜带状浑浊,双眼瞳孔直径3 mm,晶体不全浑浊,眼底模糊。腹丰满,可见术后瘢痕,左侧造瘘口明显凸出,肠管红润,造口周围及余全腹未及明显压痛及反跳痛,全腹软,腹肌无紧张,肠鸣音弱。双下肢不肿。辅助检查示:血液分析、凝血功能、D-二聚体、血糖、电解质、肝功、血脂等指标均正常。眼科专家会诊:结膜炎。予阿米卡星滴眼液及更昔洛韦眼膏局部治疗。

10月14日,患者诉眼部不适未好转。临床药师结合患者的替雷利珠单抗用药史,协助医师诊疗,考虑为免疫性结膜炎,按美国国家癌症研究所(NCI)制订的不良事件通用术语评估标准4.03版(NCI-CTCAE v4.03)^[5]判定其严重程度为3级,建议立即予全身激素联合局部治疗。治疗方案:注射用甲泼尼龙琥珀酸钠120 mg,qd,igvtt+妥布霉素地塞米松滴眼液,每日4次(qid),外用,同时予复方氨基酸注射液(18AA-II)营养支持。临床药师提醒医师使用激素期间及时评估疗效,临床症状好转后按原则减量,同时监测血压、白细胞计数、肝肾功能、血电解质、血糖、凝血功能等指标。

10月21日,患者双眼结膜充血症状明显好转,附着分泌物消失,视物较前清晰,调整甲泼尼龙剂量为80 mg序贯治疗。

10月28日,患者血钾浓度为2.93 mmol/L,低于正常值,予氯化钾缓释片[每次1 g,每日3次(tid),po]补钾,同时甲泼尼龙减量至40 mg序贯治疗。

11月2日,患者睡眠差,予艾司唑仑片2 mg,每晚睡

前1次,po,治疗失眠。

11月5日,患者眼部症状明显好转,甲泼尼龙更换为口服醋酸泼尼松片35 mg,qd,继续抗炎,逐渐减量至停药。

11月14日,患者结膜充血已好转,双眼视物较清晰,连续服用10 d后停药。临床医师评估ICIs风险获益,并与患者及其家属沟通后,停用替雷利珠单抗治疗。

11月15日,予单用呋喹替尼靶向抗肿瘤治疗后,未再出现结膜炎。

11月16日,患者病情较稳定,予以出院。

患者在院期间的用药记录见表1。

表1 患者在院期间的用药记录

用药目的	药物名称	用法用量	用药时间
局部抗感染	阿米卡星滴眼液	1 mL,每日4次,点左眼	2023-10-10至2023-10-13
局部抗病毒	更昔洛韦眼膏	0.3 mg,每日4次,涂左眼	2023-10-10至2023-10-13
全身抗炎	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	120 mg,每日1次,静脉滴注	2023-10-14至2023-10-20
		80 mg,每日1次,静脉滴注	2023-10-21至2023-10-27
		40 mg,每日1次,静脉滴注	2023-10-28至2023-11-04
		35 mg,每日1次,口服	2023-11-05至2023-11-08
		30 mg,每日1次,口服	2023-11-09至2023-11-14
	醋酸泼尼松片	30 mg,每日1次,口服	2023-11-14至2023-11-16
		1 mL,每日4次,点左眼	2023-10-14至2023-10-16
		250 mL,每日1次,静脉滴注	2023-10-10至2023-11-13
局部抗炎	妥布霉素地塞米松滴眼液	1 mL,每日4次,点左眼	2023-10-14至2023-10-16
营养支持	复方氨基酸注射液(18AA-II)	250 mL,每日1次,静脉滴注	2023-10-10至2023-11-13
护胃	盐酸雷尼替丁注射液	100 mg,每日1次,静脉滴注	2023-10-14至2023-11-13
补钾	氯化钾缓释片	1 g,每日3次,口服	2023-10-28至2023-11-03
辅助睡眠	艾司唑仑片	2 mg,每晚睡前1次,口服	2023-11-02至2023-11-08

2 讨论

2.1 替雷利珠单抗致免疫性结膜炎的关联性评价

根据药品不良反应因果关联性判定准则(简称卫生部评定法),对该患者发生的免疫性结膜炎与替雷利珠单抗的关联性进行评价^[6]:1)该患者既往无免疫性结膜炎病史,发生该不良反应前的各种化疗方案均未出现类似不良反应,使用替雷利珠单抗免疫治疗3个周期后出现免疫性结膜炎,用药与该不良反应具有时间关联性。2)目前国内外未见关于替雷利珠单抗致免疫性结膜炎的报道,但其药品说明书指出,在接受替雷利珠单抗治疗的患者中,偶见免疫性眼疾发生,故免疫性结膜炎为该药品的已知不良反应类型^[3]。3)该患者联合化疗药物呋喹替尼为口服有效的、高度选择性肿瘤血管生成抑制剂,2018年9月,该药品在我国正式上市,用于治疗至少有2次全身抗肿瘤失败的转移性结直肠癌^[7]。呋喹替尼的主要不良反应有高血压、蛋白尿、手足综合征等,目前尚无免疫性结膜炎相关不良反应报道^[8]。此外,有文献报道,呋喹替尼联合免疫抑制剂可增强结直肠癌免疫治疗效果,同时未见严重不良事件增加的风险^[9-11]。本例患者停用替雷利珠单抗后,单用呋喹替尼

靶向抗肿瘤治疗时未见结膜炎相关不良反应。4)该患者停用替雷利珠单抗后进行全身糖皮质激素治疗,免疫性结膜炎症状明显好转,提示停药后反应减轻。同时,结合诺氏(Naranjo's)药物不良反应评估量表评估关联性^[12],判定结果为“很可能”。综合以上分析结果,临床药师考虑该患者发生的免疫性结膜炎很可能为替雷利珠单抗所致。

2.2 替雷利珠单抗致irAEs的机制与治疗

PD-1和程序性死亡配体1(PD-L1)表达于免疫系统的多种细胞成分和肿瘤细胞表面,PD-1/PD-L1途径的激活可导致T淋巴细胞的凋亡、耗竭和白细胞介素10(IL-10)的过度表达,从而促进肿瘤细胞的免疫逃逸^[13]。替雷利珠单抗是一种人源化免疫球蛋白G₄(IgG₄)抗PD-1的单克隆抗体,能结合PD-1并阻断PD-1和PD-L1的特异性结合,恢复T淋巴细胞活性,逆转免疫逃逸现象,促进肿瘤细胞死亡^[14]。但过度免疫激活可导致机体免疫失衡,引起irAEs。已有报道显示,替雷利珠单抗致irAEs可累及身体各个器官,常见不良反应包括甲状腺功能减退(7.4%)、皮肤不良反应(6.6%)、甲状腺功能亢进(3.4%)、肺炎(2.9%)、肝炎(1.8%)、腹泻和结肠炎(1.1%)、其他甲状腺疾病(0.6%)、1型糖尿病(0.4%)、肾上腺功能不全(0.2%)、心肌炎(0.2%)、肾炎(0.2%)、胰腺炎(0.1%),而免疫性眼部疾病鲜有报道^[3]。

大多数irAEs可通过暂停给药,积极对症、支持治疗后可逆转,但若发生严重不良反应,可能需要永久停药。根据NCI-CTCAE v4.03^[5],本例患者免疫性结膜炎的严重程度为3级。按免疫相关不良事件管理相关指南推荐,3级毒性通常需暂停用药,并开始大剂量皮质类固醇[泼尼松1~2 mg/(kg·d)或甲基强的松龙1~2 mg/(kg·d)],且在至少4~6周的治疗过程中逐渐减量^[15]。本例患者的体质量56 kg,换算为等效甲泼尼龙琥珀酸钠激素治疗剂量为120 mg, qd, ivgtt, 7 d后症状缓解,调整剂量为80 mg, qd, ivgtt序贯治疗,继续治疗7 d后,剂量减至40 mg, qd, ivgtt, 1周后更换为口服醋酸泼尼松片序贯治疗,并逐渐减量至停药。

2.3 药学监护

本例患者体形消瘦,营养状态差,为提供足量的营养支持,提高免疫力,予静脉输注复方氨基酸注射液(18AA-II)。

根据《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2023版)》^[16],糖皮质激素是毒性管理中最常用的免疫抑制剂,医师应遵循足量、足疗程及缓慢减量的原则用药,同时须注意糖皮质激素所致不良反应,如感染、胃溃疡或十二指肠溃疡、失眠、糖尿病、高血压、骨质疏松、体质量增加、水电解质紊乱、皮肤变化等,可预防性

予钙剂补充血钙浓度、H₂受体拮抗剂或质子泵抑制剂抑酸,予抗真菌药物预防卡氏肺孢子菌肺炎等。本例患者患直肠、乙状结肠交界处腺癌伴肝、肺、腹膜转移,为预防糖皮质激素可能导致的消化道溃疡或出血,综合评估患者状况,预防性使用了H₂受体拮抗剂雷尼替丁注射液,同时监测血常规、肝肾功能、电解质、凝血功能等指标;对于激素治疗后出现的血钾浓度降低,已积极予氯化钾缓释片补钾治疗;针对失眠情况,考虑为糖皮质激素所致,嘱患者每日晨服糖皮质激素,并予艾司唑仑片积极对症治疗。另外,患者颜面部出现轻微水肿,为糖皮质激素引起水钠潴留而致常见不良反应,一般停药后可消退,嘱患者尽量减少盐分摄入,不必过度担心。

2.4 小结

替雷利珠单抗广泛用于多种肿瘤的治疗,虽致免疫性结膜炎发病率低,仍需临床早期识别并干预,处理不及时可能导致患者视力下降甚至失明。临床药师需加强用药监护,协助医师及时识别和评估病情,综合患者病情制订最佳治疗方案,同时,用药过程中应严密监测和随访,保障和提高患者用药的安全性和有效性。

参考文献

- [1] HOU W, ZHOU X, YI C, et al. Immune Check Point Inhibitors and Immune-Related Adverse Events in Small Cell Lung Cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 604227.
- [2] ZHANG T, SONG X, XU L, et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRI has a profound impact on its biological functions[J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67(7): 1079-1090.
- [3] LEE A, KEAM SJ. Tislelizumab: First Approval[J]. Drugs, 2020, 80(6): 617-624.
- [4] 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.
- [5] U. S. Department of Health and Human Services (HHS). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.03[EB/OL]. (2010-06-14)[2024-02-26]. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/\(Excel\)](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/(Excel)).
- [6] EDWARDS IR, ARONSON JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management[J]. Lancet, 2000, 356(9237): 1255-1259.
- [7] SHIRLEY M. Fruquintinib: First Global Approval[J]. Drugs, 2018, 78(16): 1757-1761.
- [8] XU RH, LI J, BAI Y, et al. Safety and efficacy of fruquintinib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: a phase Ib study and a randomized double-blind phase II study[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 22.
- [9] SUN L, HUANG S, LI D, et al. Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus PD-1 Inhibitors Versus Regorafenib Plus PD-1 Inhibitors in Refractory Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 754881.
- [10] 贾振亚, 徐璟, 笪洁, 等. 咪喹替尼联合程序死亡受体-1抑制剂治疗微卫星稳定型或错配修复正常型转移性结