

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)19-0132-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.19.026



1 例斯鲁利单抗致重度血小板减少分析*

张 乐^{1,2}, 周利航¹, 唐春兰¹, 枉 前¹, 江 灏^{1△}

(1. 中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院, 重庆 400038; 2. 中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院, 重庆 400037)

摘要:目的 为临床安全使用斯鲁利单抗提供参考。方法 回顾性分析1例斯鲁利单抗致重度血小板减少的中年男性广泛期小细胞肺癌患者的临床资料与治疗过程, 评价斯鲁利单抗致血小板减少症的关联性, 分析治疗措施与药学监护要点。结果 患者使用依托泊苷+卡铂方案化疗联合斯鲁利单抗免疫治疗, 在免疫维持阶段加入胸部放射治疗后, 出现口腔血疱、牙龈出血、痰中带血、鼻衄伴四肢散在出血点等症状, 血小板计数(PLT)降至 $1 \times 10^9 / L$ 。随即暂停抗肿瘤治疗, 但出血持续加重, 并出现了消化道出血。经骨髓穿刺检查, 诊断为免疫检查点抑制剂相关血小板减少症(IV级)。予重组人血小板生成素、人免疫球蛋白、输注血小板等治疗方案, 升血小板效果不佳。加用海曲泊帕, PLT逐渐回升, 26 d后的PLT为 $410 \times 10^9 / L$ 。该患者斯鲁利单抗致血小板减少症的诺氏(Naranjo's)评估量表评分为6分, 关联性评估为“很可能有关”。结论 临床应用斯鲁利单抗时, 需充分考虑其致重度血小板减少的可能性, 应密切监测患者的血常规及临床表现, 并及时干预。

关键词: 斯鲁利单抗; 小细胞肺癌; 免疫检查点抑制剂; 放射治疗; 重度血小板减少

Severe Thrombocytopenia Induced by Serplulimab : A Case Report

ZHANG Le^{1,2}, ZHOU Lihang¹, TANG Chunlan¹, WANG Qian¹, JIANG Hao¹

(1. The First Affiliated Hospital of the Army Medical University, Chongqing, China 400038; 2. The Second Affiliated Hospital of the Army Medical University, Chongqing, China 400037)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe use of serplulimab in clinical practice. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data and treatment process of a middle-aged male patient with extensive-stage small cell lung cancer who suffered from severe thrombocytopenia induced by serplulimab. The association between slulimumab-induced thrombocytopenia was evaluated, and the treatment measures and pharmaceutical care points were analyzed. **Results** The patient received chemotherapy with etoposide + carboplatin regimen combined with serplulimab for immunotherapy. After adding consolidative thoracic radiotherapy during the immune maintenance phase, the symptoms of oral blood blisters, gingival bleeding, bloody sputum, nosebleeds with scattered bleeding points in the limbs occurred, and the platelet count (PLT) decreased to $1 \times 10^9 / L$. Anti-tumor treatment was suspended, but the bleeding continued to worsen and gastrointestinal bleeding occurred. According to the results of bone marrow puncture and biopsy, the patient was diagnosed with immune checkpoint inhibitor-induced thrombocytopenia (grade IV). The patient was treated with recombinant human thrombopoietin, human immunoglobulin, and platelet transfusion, which showed poor effect on platelet elevation. After adding herombopag, the PLT gradually increased and reached $410 \times 10^9 / L$ after 26 d. The patient's Naranjo's Rating Scale score for strolizumab-induced thrombocytopenia was six points, and the association assessment was "likely related". **Conclusion** When applying serplulimab in clinical practice, the possibility of serplulimab-induced severe thrombocytopenia should be fully considered, the patients' blood routine and clinical manifestations should be closely monitored, and the interventions should be carried out in time.

Key words: serplulimab; small cell lung cancer; immune checkpoint inhibitors; radiotherapy; severe thrombocytopenia

小细胞肺癌具有生长速度快、恶性程度高、转移早、预后差等特点, 约有70%的患者在确诊时已进展为广泛期。目前, 免疫检查点抑制剂(ICIs)联合化疗(简称化疗)已成为广泛期小细胞肺癌一线治疗的新策略, 可有效延长患者的生存期^[1]。ICIs在增强T细胞抗肿瘤效应的同时, 也可能导致自身免疫耐受失衡和免

疫过度激活, 表现为免疫相关不良事件(irAEs)。免疫相关的血液毒性总体发生率不高($< 1\%$), 多为2级以下, 少部分有毒性(如溶血性贫血、再生障碍性贫血、免疫性血小板减少等), 可能危及生命^[2]。目前, 国内用于小细胞肺癌一线治疗的ICIs有斯鲁利单抗、度伐利尤单抗、阿替利珠单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、阿得

*基金项目: 重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发[2021]52号]。

第一作者: 张乐, 女, 博士, 副主任药师, 研究方向为临床药学及药物安全监测, (电子信箱)zhanglexq@tmmu.edu.cn。

△通信作者: 江灏, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)jiangh@tmmu.edu.cn。

贝利单抗。本研究中报道了1例斯鲁利单抗治疗小细胞肺癌致重度血小板减少合并多部位严重出血的病例,并从关联性评价、发病机制、处理措施等方面深入分析,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例介绍

患者,男,55岁,身高158 cm,体质量49 kg。因“确诊左下小细胞肺癌7月余,出现口腔出血、鼻衄、咯血3天”于2023年12月25日收入中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院呼吸与危重症医学科。2023年5月,患者在外院诊断为左下小细胞肺癌,自5月30日起接受“依托泊苷120 mg+卡铂400 mg”方案化疗,共6个周期(每4周为1个周期);自7月26日起予“斯鲁利单抗注射液200 mg”进行免疫治疗,共4个周期(每3周为1个周期);自11月16日起行胸部放射治疗(简称放疗)30次,剂量共60 Gy。

2023年12月22日,患者在我院肿瘤放疗科行胸部放疗后出现右侧口腔颊面血疱,自行戳破后出现出血症状,伴牙龈出血、鼻衄,出血呈鲜红色,同时伴咳嗽、咳较多白色黏痰,且伴咯血(咯血量约20 mL/d)。患者无发热、畏寒、胸痛、便血、呕血、气促等不适,遂至我院急诊科就诊。急诊检查结果示,血小板计数(PLT)为 $1 \times 10^9/L$ [参考值:($100 \sim 300$) $\times 10^9/L$];复查胸部CT示,左肺下叶肺癌并左肺下叶阻塞性肺炎较前稍减轻,但新增双肺炎症;头部CT未见出血迹象。予重组人血小板生成素注射液、酚磺乙胺、盐酸莫西沙星治疗,并行骨髓穿刺+活检术探寻血小板减少的原因。患者出血症状仍持续加重,12月25日出现便血,当日入住呼吸科。患者否认有消化道溃疡史,无粉尘、毒物接触史,家族史无特殊,偶尔吸烟,无饮酒史,无药物、食物过敏史。

入院体格检查示,体温37℃,脉搏97次/分,呼吸20次/分,血压90/50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。患者神志清醒,表情略显不安,呈慢性病容,双手背及双下肢可见瘀点,皮肤温度、相对湿度正常,无水肿,浅表淋巴结未扪及肿大。唇色正常,口腔右侧颌面可见血疱,牙龈有出血现象。双肺未闻及明显干湿罗音,心律齐,各瓣膜未闻及病理性杂音,腹软,无触及异常压痛和包块。

实验室检查示,红细胞计数(RBC) $3.02 \times 10^{12}/L$,血红蛋白(Hb)88 g/L,PLT $4 \times 10^9/L$,淋巴细胞 $0.51 \times 10^9/L$,单核细胞 $0.73 \times 10^9/L$,凝血酶原时间23.40 s,白细胞介素6(IL-6)20.47 ng/L,血清白蛋白32.70 g/L。骨髓穿刺结果示:1)巨核系成熟障碍,血小板少见;2)粒系增生伴左移;3)细胞内铁低。

入院诊断:ICIs相关血小板减少症(Ⅳ级);左下小细胞肺癌(cT4N2M1b IVA期);左肺阻塞性肺炎;ICIs相

关肺炎;消化道出血;营养不良;低蛋白血症;中度贫血;凝血功能障碍。

1.2 治疗经过

入院当天,立即暂停抗肿瘤治疗,输注血小板1 IU、冷冻血浆200 mL和冷沉淀凝血因子10 IU,同时予人免疫球蛋白20 g静脉滴注+重组人血小板生成素注射液1.5万U皮下注射,每日1次(qd)。针对消化道出血的情况,采取禁食禁饮措施,并予艾司奥美拉唑80 mg静脉滴注,每12 h 1次(q12 h),每次40 mg,每小时4 mL持续泵入;予卡络磺钠100 mL,静脉滴注,每日2次(bid);将去甲肾上腺素8 mg溶于100 mL冰0.9%氯化钠注射液中稀释后,口服。同时予莫西沙星0.4 g,静脉滴注,每天1次,抗感染。

入院第4天,患者口腔出血停止,牙龈仅少量出血,咯血症状较前减少,PLT升至 $6 \times 10^9/L$ 。

入院第7天,患者双下肢出血点仍未完全消退,PLT为 $4 \times 10^9/L$ 。考虑患者对人免疫球蛋白反应不佳,加用海曲泊帕5 mg,口服,每日1次。

入院第9天,患者皮肤瘀斑和全身出血均较前明显好转,大便颜色转为黄色,PLT升至 $41 \times 10^9/L$,活动性出血得到有效控制。

入院第12天,患者四肢未见散在皮下出血点,PLT升至 $59 \times 10^9/L$ 。

入院第14天,患者一般情况好转,PLT升至 $98 \times 10^9/L$,符合出院标准,予以出院。出院后,继续予海曲泊帕升血小板治疗。出院12 d后复查,PLT为 $410 \times 10^9/L$,后续未出现血小板减少情况。

治疗期间,患者PLT变化见图1。

2 讨论

2.1 斯鲁利单抗与血小板减少症的关联性评价

本例患者在发生血小板减少前进行过化疗、免疫治疗和放疗,依据《药品不良反应报告与监测管理办法》中的ADR关联性评价标准^[3],从以下4个方面进行分析。

用药与血小板减少出现的时间关联:ICIs相关血小板减少发生时间多在用药后12周内,中位发生时间约为41 d,但也可能在任何时间段出现,甚至在停止治疗后^[4]也有发病可能。本例患者在使用斯鲁利单抗后2个月余出现小腿瘀斑、牙龈出血、鼻衄、便血等血小板减少的临床表现,表明使用斯鲁利单抗与血小板减少的发生有时间关联。

血小板减少是否符合斯鲁利单抗已知不良反应类型:查阅斯鲁利单抗药品说明书,明确描述该药可导致血小板减少,说明属已知不良反应类型。

去激发和再激发:经过一系列治疗措施,患者PLT

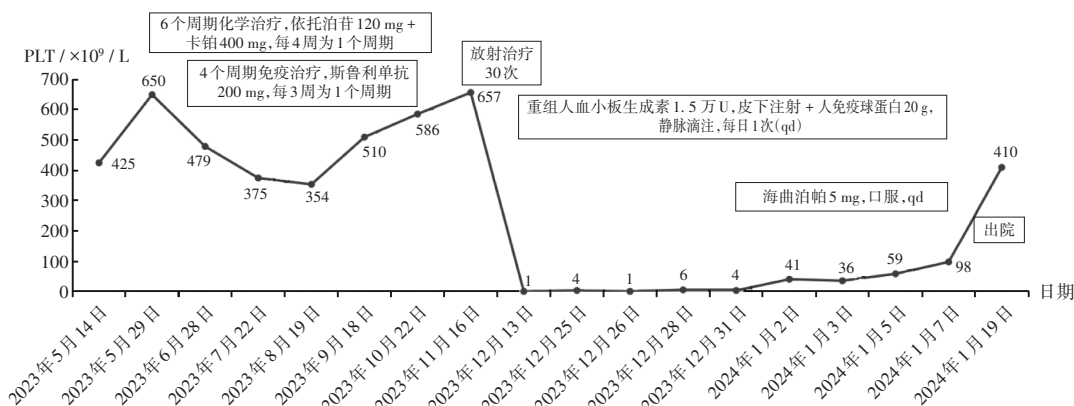


图1 PLT变化趋势

Fig. 1 PLT variation trend

逐步回升。患者自出现血小板减少症状后,未再使用斯鲁利单抗。

血小板减少能否用病情进展、合并用药、其他治疗影响解释:1)患者既往无血液系统疾病史,血小板计数在抗肿瘤治疗前无异常,可排除基础疾病导致血小板减少的因素;本次经全面评估,患者肿瘤疗效为疾病稳定(SD),结合骨髓穿刺结果及血液科会诊意见,排除了其他可导致血小板减少的血液系统疾病及肿瘤骨髓浸润的可能。2)化疗药物引起的血小板减少通常出现在化疗后7~10 d^[5],本例患者化疗期间全血细胞虽有下降,但始终在正常范围,也未发生其他不良反应,化疗结束2个多月后才出现血小板减少,故可排除化疗药物的影响。此外,患者未使用其他可导致血小板减少的非抗肿瘤药物(如肝素、利奈唑胺、磺胺类药物等)。总之,排除了患者病情的进展、合并用药对血小板减少的影响,其他治疗的影响仍待评价。3)治疗过程中,无论是接受单纯化疗,还是化疗联合免疫治疗,患者均未出现血小板减少及其他不良反应。在完成6个周期化疗和4个周期免疫治疗后,进入免疫维持阶段,联合放疗后,却出现了严重血小板减少症状。患者的放疗剂量为30次共60 Gy,此剂量为小细胞肺癌经典的根治性方案常规剂量,引起Ⅳ度骨髓抑制和PLT低至 $1 \times 10^9 / L$ 的发生率均较低。单纯放疗多表现为全血细胞减少,一般不会仅出现血小板减少。但在放疗期间,本例患者白细胞、粒细胞计数全程均在正常范围。由此推测,单纯放疗引起血小板减少的可能性较小,考虑放疗与ICIs的联合治疗可能对抗肿瘤免疫反应产生协同作用,进而导致irAEs的发生率上升,甚至出现严重irAEs。

采用诺氏(Naranjo's)评估量表^[6]评价ADR的因果关系,斯鲁利单抗得分为6分,判定二者关联性为“很可能有关”。

2.2 斯鲁利单抗导致的不良反应

通过上述关联性评价,明确了斯鲁利单抗与本例患者血小板减少症间存在紧密联系。进一步了解斯鲁利单抗的不良反应特点,对临床安全用药尤为重要。

斯鲁利单抗是由我国自主研发的新型人源化单克隆抗程序性死亡受体1(PD-1)抗体,于2022年3月24日在中国获批上市,目前已获批联合卡铂和依托泊苷用于广泛期小细胞肺癌的一线治疗。ASTRUM-005临床试验^[7]数据显示,最常见的3级或以上治疗相关不良事件包括中性粒细胞计数下降(斯鲁利单抗组为14.1%,安慰剂组为13.8%),白细胞计数下降(分别为8.5%,8.7%),PLT下降(分别为6.2%,8.2%)及贫血(分别为5.4%,5.6%)。389例接受斯鲁利单抗治疗的小细胞肺癌患者中,3例(0.8%)患者因斯鲁利单抗引起的不良事件而死亡,涉及急性冠状动脉综合征、发热和PLT下降。发生率 $\geq 5\%$ 的irAEs为甲状腺功能减退(斯鲁利单抗组为11.6%,安慰剂组为1.5%)和甲状腺功能亢进(分别为9.0%,3.1%)。3级或以上治疗相关肺炎不良事件发生率为1.0%,免疫机制介导的肺炎发生率分别为0.8%(斯鲁利单抗组)和0.5%(安慰剂组)。

由于斯鲁利单抗在临床实践中的应用时间较短,目前报道的严重血小板减少仅有2例。张丹^[8]报道了1例61岁肺神经内分泌肿瘤患者,在斯鲁利单抗免疫治疗联合依托泊苷+卡铂方案化疗的基础上,接受全脑容积旋转调强放疗(VMAT)10次共25 Gy,治疗期间出现严重骨髓抑制,PLT最低为 $22 \times 10^9 / L$,单纯注射重组人血小板生成素后PLT上升不明显,联用海曲泊帕后PLT显著上升,后续仅口服海曲泊帕,PLT稳步上升至正常水平。张晓慧等^[9]报道了1例60岁小细胞肺癌患者在使用斯鲁利单抗联用依托泊苷和顺铂进行4个周期抗肿瘤治疗后出现Ⅳ级血小板减少症,经输注血小板、重组人促血小板生成素和海曲泊帕治疗后,PLT仍持续

下降,加用糖皮质激素、静注人免疫球蛋白治疗后,PLT才逐渐恢复正常。

本例患者在免疫维持阶段加入胸部放疗后,出现极严重的血小板减少(PLT为 $1 \times 10^9/L$),并在此基础上并发了系列广泛性出血症状,包括口腔、鼻腔、皮肤、呼吸道、内脏等多个部位。而此前报道的斯鲁利单抗相关血小板减少病例中,尚未出现严重的消化道出血情况。本例患者为临床医师全面认识该药物的潜在风险,及时、准确诊断和处理相关并发症提供了重要参考。

2.3 斯鲁利单抗致血小板减少的机制

探讨血小板减少的内在机制,有助于更深入地认识其不良反应,为后续的防治提供理论基础。

ICIs诱导血小板减少的潜在机制较复杂,主要包括以下几个方面^[10]。1)CD₈⁺细胞毒性T细胞再次激活,导致造血干细胞受损,进而使血小板生成减少;2)诱导或促使血小板特异性免疫球蛋白G(IgG)自身抗体产生,加速巨核细胞对血小板的破坏;3)活化的T细胞可分泌多种细胞因子,导致血小板死亡数量增加;4)血小板表面表达程序性死亡受体配体1(PD-L1)受体,使其成为ICIs的直接作用靶细胞。

当ICIs与其他治疗方式联用时,血小板减少的发生率显著升高^[11]。放疗可增强ICIs的抗肿瘤反应,但也会加剧irAEs的发生速度和严重程度。放疗后,CD₄⁺和CD₈⁺T细胞中PD-1和Ki-67的表达上调^[12]。KIM等^[13]的研究发现,在非小细胞肺癌患者接受ICIs治疗后,PD-1阳性表达、CD₈⁺T细胞中Ki-67阳性表达的比例升高,这与严重irAEs的发生密切相关。WANG等^[14]的研究表明,放疗诱导肿瘤细胞凋亡,可激活巨噬细胞,进而介导血小板被破坏。PD-1抗体可与PD-1特异性结合,阻断PD-L1/PD-1和PD-L2/PD-1信号通路,而后两者与免疫耐受密切相关。一旦免疫耐受被打破,单核吞噬细胞系统被激活,就会导致血小板被破坏。

结合本例患者的实际情况,可能由以下机制引发血小板减少。1)放疗损伤造血干细胞。患者接受了胸部放疗,多次小剂量放疗可能损伤造血干细胞,从而影响巨核细胞的正常功能,导致其产生血小板的能力下降,最终导致血小板减少。2)血小板成为药物治疗的靶细胞。在予PD-1治疗后,血小板表面可能表达PD-L1受体,使血小板成为斯鲁利单抗的直接作用靶点,受到药物影响而数量减少。3)免疫激活破坏血小板。免疫检查点如同免疫反应的“刹车”,而ICIs能解除免疫抑制状态。这一过程会激活机体的T细胞功能,促使自身抗体增多,增强机体的免疫反应。放疗通过诱导肿瘤细胞死亡、改变肿瘤微环境、激活免疫细胞等方式将免疫应答转变

为有效且持久的状态。但过度活跃的免疫反应可能会将血小板判断为异物,对其进行破坏,引发血小板减少。不过,本例患者血小板严重减少的具体原因尚未完全明确,还需借助进一步的检查及更深入的研究加以确认。

2.4 斯鲁利单抗致血小板减少的治疗措施与药学监护

临床实践中及时制订合理、有效的治疗措施直接关系到康复效果。治疗过程中进行有效的药学监护,以确保治疗的安全性和有效性,也是必不可少的环节。

患者入院时病情危重,符合ICIs相关血小板减少症IV级的分级标准^[15]。参考成人原发免疫性血小板减少指南予以相应处理,一线治疗方案为予糖皮质激素和静脉注射免疫球蛋白,若PLT $< 30 \times 10^9/L$ 且有出血,则可予利妥昔单抗、脾切除术、血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)或二线免疫抑制药物(如环孢素、硫唑嘌呤等)。鉴于本例患者有消化道活动性出血,属糖皮质激素使用的禁忌证,故予免疫球蛋白20g进行冲击治疗,同时输注血小板,并皮下注射重组人血小板生成素1.5万U,以升血小板,且输注血浆以补充凝血因子。但免疫球蛋白冲击治疗5d后效果欠佳,PLT仍处较低水平,故加用海曲泊帕5mg,qd,口服。此时,PLT呈回升趋势。经过14d的治疗,PLT明显改善($98 \times 10^9/L$),出院后继续口服海曲泊帕。

海曲泊帕常见不良反应有深静脉血栓、肝功能异常、头痛、关节痛、头晕、疲劳、恶心、腹泻、上呼吸道感染、贫血等^[16]。出院教育时,嘱空腹服用,因食物会降低该药的吸收效果,服药2h后方可进食。用药期间定期监测血常规和肝功能,密切留意消化道反应,若出现持续腹泻并伴并发症(如便血),应立即就诊。用药后可能出现头晕、嗜睡、困倦、乏力等不良反应,若出现以上情况,应尽量避免驾驶或操作机器。本例患者治疗26d后复查,PLT为 $410 \times 10^9/L$,预期治疗效果较好。

2.5 小结

本研究中通过多学科团队规范化实施有效措施,成功救治了本例患者。2012年至2022年,美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)报告了345例ICIs导致的免疫性血小板减少症,分析发现,占比最大的为抗PD-1(66.67%,230/345),其次为联合治疗(15.94%,55/345)和抗PD-L1(11.88%,41/345),而抗CTLA-4的比例最小(5.51%,19/345)^[17]。除斯鲁利单抗外,国内也有许多使用其他ICIs致血小板减少的报道,如郑斯明等^[18]报道了1例替雷利珠单抗致免疫性血小板减少性紫癜,吕晓勤等^[19]报道了1例特瑞普利单抗致重度免疫相关性血小板减少,曾燕君等^[20]报道了1例度伐利尤单抗致Ⅲ级血小板减少。所有病例经

停药和对症处理后均好转。本例患者的治疗过程提示,对于接受PD-1联合放疗的患者,应在整个治疗过程中严密监测免疫治疗可能出现的血液毒性。使用ICIs前,需对患者做好基线评估和疾病评估,详细询问其家族史、个人过敏史、症状体征等信息,以及是否有造血系统疾病史,是否联用其他有骨髓抑制的药物。若存在上述结果异常,应及时请血液科医师会诊,以协助评估。用药期间,每个周期用药前均需检测血常规、细胞因子等指标,一旦出现可疑血液毒性,应尽快明确诊断,并尽早治疗,以改善预后。

从本例患者的治疗过程来看,未来针对斯鲁利单抗致血小板减少的机制研究可聚焦于放疗联合斯鲁利单抗时免疫微环境的动态变化。深入探讨放疗如何精准调控免疫细胞的功能,尤其是对CD₄⁺和CD₈⁺T细胞亚群的影响,明确其与血小板减少间的内在联系。同时,研究血小板表面PD-L1受体在斯鲁利单抗作用下的信号通路,以及该通路与其他免疫相关通路的交互作用机制,有助于深入理解血小板减少的发病机制。此外,还需研究不同个体的基因多态性,分析其与斯鲁利单抗致血小板减少易感性的关联,或能为精准预测和预防该不良反应提供理论依据,推动临床个性化治疗的发展。

参考文献

- [1] 赵文,王璐,谢赵亮,等. 广泛期小细胞肺癌一线免疫联合化疗后胸部巩固放疗研究进展[J]. 中华肿瘤杂志, 2024,46(6):526-535.
- [2] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2023版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2023:115.
- [3] NARANJO CA, BUSTO U, SELLERS EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981,30(2):239-245.
- [4] DELANOY N, MICHOT JM, COMONT T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study[J]. Lancet Haematol, 2019,6(1):e48-e57.
- [5] 中国临床肿瘤学会肿瘤化疗所致血小板减少症共识专家委员会. 肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018,40(9):714-720.
- [6] 陈静静,钱佩佩,曹凯,等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. 中国药事, 2020,34(8):988-992.
- [7] CHENG Y, HAN L, WU L, et al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2022, 328(12):1223-1232.
- [8] 张丹. 化疗联合免疫联合放疗治疗肺神经内分泌肿瘤的药物性血小板减少1例[J]. 中国临床案例成果数据库, 2024,6(1):e2406.
- [9] 张晓慧,吴洪斌. 1例斯鲁利单抗致IV级血小板减少症的药理学实践[J]. 中国临床药学杂志, 2024,33(11):866-869.
- [10] KROLL MH, ROJAS-HERNANDEZ C, YEE C. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. Blood, 2022,139(25):3594-3604.
- [11] ZHOU X, YAO Z, BAI H, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2021,22(9):1265-1274.
- [12] TAMANOI D, SARUWATARI K, IMAMURA K, et al. Pembrolizumab-related Immune Thrombocytopenia in a Patient with Lung Adenocarcinoma Treated by Radiotherapy: Potential Immune-related Adverse Event Elicited by Radiation Therapy[J]. Intern Med, 2022,61(11):1731-1734.
- [13] KIM KH, HUR JY, CHO J, et al. Immune-related adverse events are clustered into distinct subtypes by T-cell profiling before and early after anti-PD-1 treatment[J]. Oncoimmunology, 2020,9(1):1722023.
- [14] WANG H, LI Y, QIU M, et al. Thrombocytopenia and hyperprogression after radiotherapy and camrelizumab treatment in an esophageal cancer patient with increased JAK2 gene copies: a case report[J]. Front Oncol, 2024,14:1283428.
- [15] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会,中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤药物相关血小板减少诊疗专家共识(2023版)[J]. 中华医学杂志, 2023,103(33):2579-2590.
- [16] 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗肿瘤药物治疗安全管理专家委员会. 海曲泊帕临床应用指导原则[J]. 白血病·淋巴瘤, 2022,31(10):577-582.
- [17] LIU GL, ZHANG SX, MO Z, et al. Association of thrombocytopenia with immune checkpoint inhibitors: a large-scale pharmacovigilance analysis based on the data from FDA adverse event reporting system database[J]. Front Pharmacol, 2024, 17(15):1407894.
- [18] 郑斯明,周嘉雄,张海瑜,等. 程序性死亡受体1单抗治疗食管癌诱发免疫性血小板减少性紫癜1例并文献复习[J]. 癌症进展, 2023,21(2):228-230.
- [19] 吕晓勤,蔡和策,邱刚,等. 特瑞普利单抗致重度免疫相关性血小板减少及出血1例[J]. 浙江实用医学, 2022, 27(4):355-356.
- [20] 曾燕君,马为. 1例伴血小板减少的小细胞肺癌化疗[DB/OL]. 中国临床案例成果数据库, 2023-04-14. http://journal.yiigle.com/LinkIn.do?linkin_type=cma&DOI=10.3760/cma.j.cmc.2023.e01121.

(收稿日期:2025-02-20;修回日期:2025-07-07)