

中图分类号: R969.3; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2026)02-0028-07

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.02.006



# 替雷利珠单抗真实世界主动监测模型应用评价\*

张青<sup>1,2</sup>, 刘小典<sup>1,2</sup>, 江芮<sup>1</sup>, 杨琪<sup>1△</sup>

(1. 湖北省黄石市中心医院·湖北理工学院附属医院, 湖北 黄石 435000; 2. 武汉科技大学, 湖北 武汉 430000)

**摘要:**目的 进一步减少临床替雷利珠单抗药品不良反应(ADR)的漏报。方法 检索替雷利珠单抗相关文献并结合药品说明书整理该药涉及 ADR, 利用中国医院药物警戒系统(CHPS)构建替雷利珠单抗主动监测模型, 并将黄石市中心医院 2021 年至 2024 年采用主动监测模型监测 ADR 的结果与院内同期替雷利珠单抗 ADR 自发上报识别率进行比较, 评估主动监测模型在提高 ADR 上报率中的优势。结果 主动监测模型 ADR 识别率为 7.71%, 显著高于传统自发上报方式的 1.77% ( $P < 0.05$ )。主动监测模型 ADR 阳性报警率为 37.87%, 按累及系统/器官分类, ADR 主要为胃肠道损害(135 例次, 34.01%)和全身性损害(123 例次, 30.98%)。结论 该模型简单高效, 不仅显著提高了替雷利珠单抗 ADR 的识别率和上报率, 还为三级医院免疫治疗药物警戒提供了可推广的范式, 有助于优化药物警戒体系, 提升药物安全监测的精准性和时效性。

**关键词:** 替雷利珠单抗; 真实世界研究; 药品不良反应; 主动监测模型

## Application Evaluation of Active Monitoring Model for Tislelizumab in Real - World

ZHANG Qing<sup>1,2</sup>, LIU Xiaodian<sup>1,2</sup>, JIANG Rui<sup>1</sup>, YANG Qi<sup>1△</sup>

(1. Huangshi Central Hospital·Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi, Hubei 435000, China; 2. Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430000, China)

**Abstract: Objective** To further reduce the underreporting of adverse drug reactions (ADR) of tislelizumab in clinic. **Methods** Relevant literatures on tislelizumab were retrieved and ADRs of the drug based on the drug instructions were collated. China Hospital Pharmacovigilance System (CHPS) was utilized to construct an active monitoring model for tislelizumab. Then, the ADR monitoring results using the active monitoring model in Huangshi Central Hospital from 2021 to 2024 were compared with the spontaneous reporting recognition rate of tislelizumab - related ADRs during the same period in the hospital, and the advantages of active monitoring model in improving the ADR reporting rate were evaluated. **Results** The identification rate of the active monitoring model for ADR was 7.71%, which was significantly higher than 1.77% of the traditional spontaneous reporting method ( $P < 0.05$ ). The positive alarm rate of the active monitoring model for ADR was 37.87%. Classified by involved systems / organs, the main types of ADRs were gastrointestinal damage (135 cases, 34.01%) and systemic damage (123 cases, 30.98%). **Conclusion** This model is simple and effective, which not only significantly improves the recognition and reporting rates of tislelizumab ADRs, but also provides a scalable paradigm for pharmacovigilance of immunotherapy in tertiary hospitals. It is helpful to optimize the pharmacovigilance system and enhance the precision and timeliness of drug safety monitoring.

**Key words:** tislelizumab; real - world study; adverse drug reaction; active monitoring model

替雷利珠单抗为程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂,已被广泛应用于多种恶性肿瘤的治疗,如经典型霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、非小细胞肺癌等<sup>[1]</sup>。然而,作为免疫检查点抑制剂(ICIs),替雷利珠单抗也可能导致一系列免疫相关不良反应(irAEs),如肺炎、肝炎、皮疹、内分泌异常等,严重影响患者的生活质量和治疗依从性<sup>[2]</sup>。传统的药品不良反应(ADR)监测简单易行但通常依赖报告者的主观判断和报告意愿,存在漏报率高、信息不完整、缺乏系统性等问题,限制了对替雷利珠单抗不良反应发生情况的准确评估和及时干预。为此,主动

监测模式被提出并应用于药品的安全性监控。其通过系统化的数据收集和分析,相较传统的被动监测模式,能更全面、及时识别和处理 ADR,从而提高药物警戒的效率和效果。中国医院药物警戒系统(CHPS)作为国家药品不良反应监测中心组织开发的信息化系统,为开展替雷利珠单抗的真实世界主动监测提供了重要的技术支持和数据基础<sup>[3]</sup>。然而,其在免疫治疗领域的适用性仍需真实世界证据加以验证。鉴于此,本研究中评估了替雷利珠单抗真实世界主动监测模式的有效性,通过比较不同监测策略的实施效果,为优化我国药物警

\*基金项目:湖北省卫生健康委员会联合基金项目[WJ2019H181];湖北省黄石市中心医院科研立项项目[ZX2023Q10]。

第一作者:张青,女,硕士,副主任药师,研究方向为药学监护、药物安全性监测,(电子信箱)490491423@qq.com。

△通信作者:杨琪,女,硕士,主管技师,研究方向为质量控制与病案信息管理,(电子信箱)272357518@qq.com。

戒体系提供科学依据。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

通过CHPS纳入2020年1月1日至2024年6月30日在本院使用替雷利珠单抗注射液(商品名百泽安,广州百济神州生物制药有限公司,国药准字S20190045,规格为每瓶100 mg:10 mL)的738例住院患者的临床资料,且排除基本信息、诊断、病程、医嘱记录、检验检查、治疗等主要医疗信息缺失率 $\geq 20\%$ 的病例。

### 1.2 CHPS主动监测建模工具介绍

#### 1.2.1 界面与功能

检索页面布局:CHPS检索页面(见图1)包含多个下拉菜单和输入框,便于用户灵活选择和设置检索条件。页面顶部设有“检索类别”“检索类目”“检索范围”“检索内容”等选项卡,用户可借此切换不同的检索维度和条件,实现精准检索。

检索维度:CHPS提供11大检索维度,涵盖病人、检验、医嘱、病历、诊断、体征、检查、转科、手术、ADR报告模块。每个维度下包含多种具体的检索条件。例如,在“病人”维度下,用户可选择姓名、入院科室、出院科室、住院号、性别、年龄、入院时间、出院时间、病人ID等条件,以满足多样化的检索需求。

检索条件设置:用户通过点击下拉菜单选择具体的检索类目,并在输入框中输入检索内容。系统支持布尔逻辑运算,用户可利用“与(AND)”“或(OR)”“非(NOT)”等逻辑操作符组合多个检索条件,提高检索的精确度。此外,系统还支持X-Y时间关联搜索,进一步增强了监测的相关性。

#### 1.2.2 检索结果展示

结果页面布局:检索结果页面可清晰展示患者的基本信息、入院科室、入院时间、出院时间等关键字段。用户可进一步对结果进行筛选和排序,以快速定位目标数据。

结果排序与筛选:检索结果默认按入院日期从新到旧排序,用户可点击表头对其他字段进行排序,也可在搜索框输入关键词进一步筛选,以便快速找到所需信息。

详细信息查看:用户可查看患者的详细信息(包括病程记录、检验报告、医嘱等),全面了解患者的病情和治疗情况,该功能有助于更准确地识别和评估潜在的ADR,为临床决策提供有力支持。

### 1.3 主动监测方案构建

文献与药品说明书ADR信息整合:以“替雷利珠单抗”“药品不良反应”“免疫相关不良事件”及“Tislelizumab”“ADR”“irAEs”为检索词,系统检索中国知网、万方等中文数据库,筛选替雷利珠单抗相关ADR的病例报道及临床研究,检索时限为各数据库建库至2024年6月,采用严格标准筛选文献,排除非病例报道、重复发表及信息不完整的研究,结合药品说明书(2024年6月25日修订)中的安全性数据,最终整合涵盖全身性损害、胃肠毒性、皮肤反应等类别的ADR特征数据。文献与药品说明书的协同验证,为主动监测模型的靶向信号挖掘提供了循证依据。

模型构建:本研究中的主动监测模型基于精细化检索逻辑构建,旨在提高ADR筛查的精确度和全面性,具体步骤如下。1)症状名称检索,基于文献和药品说明书中的ADR信息,选取皮疹、瘙痒、皮炎等关键词作为潜在ADR表现的检索项,确保覆盖常见的不良反应症状。2)病程记录纳入,考虑到原患疾病的症状多记录在患者病程记录中,为避免干扰,特别在病程类型中检索条件新增“病程记录”。3)时间序列设置,模型通过设置X-Y函数(X代表查房时间,Y代表用药时间), $X - Y > 0$ (天)时才触发报警,即只有先用药后出现症状才会被视为潜在的ADR报警病例。这种基于时间顺序的优化,有效避免了将用药前已存在的症状误判为由药物引起的情况,从而显著提高了模型的准确性和阳性报警率。CHPS替雷利珠单抗主动监测方案结果示例见图2(方案中结果为0的部分未展示)。

### 1.4 病历审查

本研究中依据既定判定标准<sup>[4]</sup>对系统报警提示的ADR病例进行初步筛查,判断是否符合ADR的相关条件。筛查内容包括病例的临床症状、ADR的严重程度、发生时间顺序及与药物使用的关联性等。随后进行ADR关联性评价,评估ADR与研究药物之间的联系,据

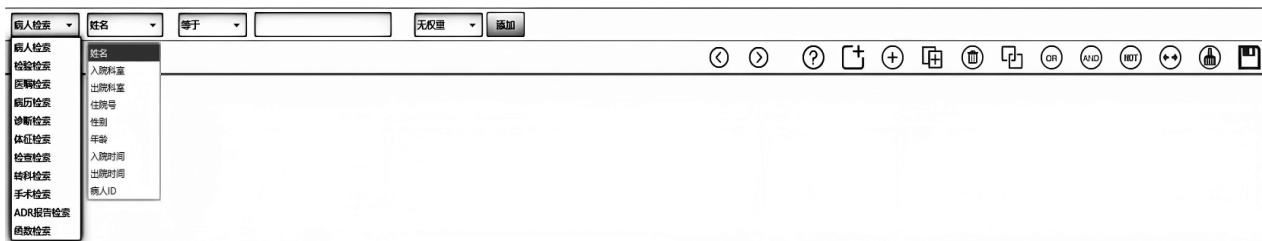


图1 检索工具界面

Fig.1 Interface of the search tool

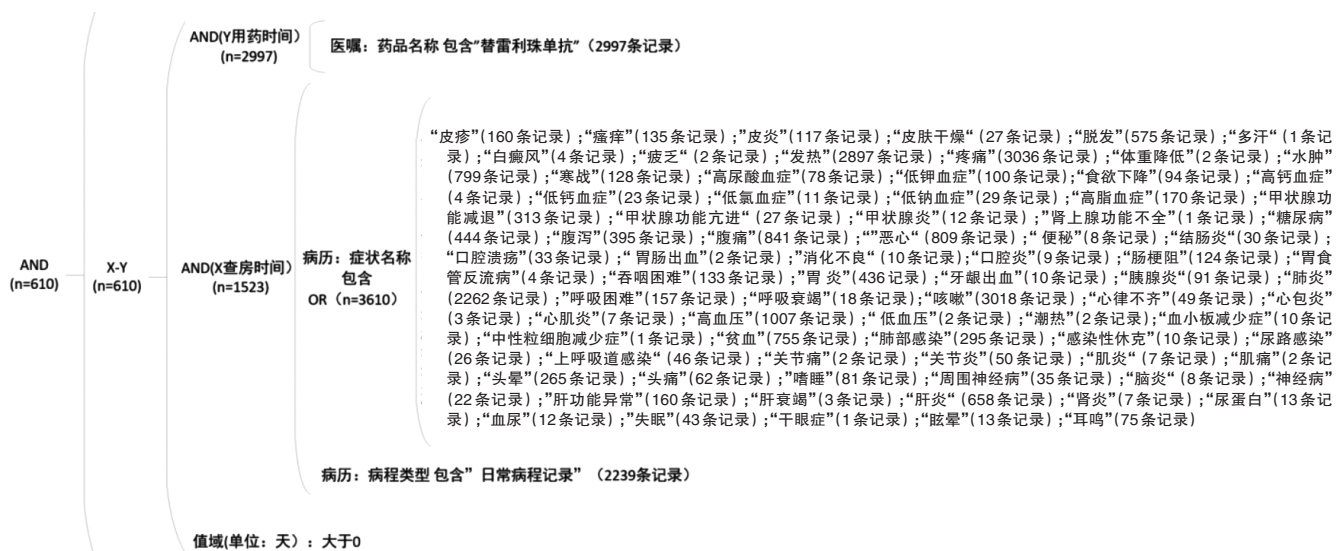


图2 替雷利珠单抗主动监测方案结果示例

Fig. 2 Example of results of active monitoring program for tislelizumab

此确认阳性病例,确保 ADR 数据的准确性。

### 1.5 统计学处理

采用 Microsoft Office Excel 2016 软件整理数据,采用 SPSS 26.0 统计学软件分析。计数资料以频数或百分比表示,行  $\chi^2$  检验;计量数据以  $\bar{X} \pm s$  表示,行 *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 用药人群概述

纳入的 738 例患者中,男 555 例(75.20%),女 183 例(24.80%);年龄 21~88 岁,平均(63.68 ± 10.10)岁。患者共就诊 2 997 例次,临床诊断 ADR 1 312 例次,数量排名前 3 依次为化学治疗(简称化疗)后骨髓抑制(214 例次,16.31%)、低蛋白血症(157 例次,11.97%)和肺部感染(134 例次,10.21%)。大多数患者接受了标准的静脉输注治疗方案(每次 200 mg,每 3 周 1 次),中位治疗持续时间为 46.5 d(近 7 周),其中有 8.94% 的患者接受替雷利珠单抗治疗超过 12 个月。

### 2.2 监测结果与对比

研究期间,主动监测模型共被触发 610 次,经专业人员逐一审核后最终确定阳性病例 231 例,阳性报警率为 37.87%。累及 17 个系统/器官,共 397 例次。详见表 1。同期传统自发上报系统共收集到 ADR 报告 53 份。主动监测模型 ADR 识别率显著高于自发上报系统(7.71% 比 1.77%, $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

### 3.1 主动监测工具对 ADR 漏报率的改善作用

#### 3.1.1 ADR 监测的现状与挑战

传统自发上报系统作为药物警戒的核心手段,长期面临数据收集效率与质量的系统性挑战。当前监测

体系主要存在以下问题:1)临床认知局限,医务人员对非特异性症状(如乏力、食欲下降)的归因偏倚,导致潜在的 ADR 被漏诊;2)工作负荷压力,在临床实践中优先处理急危重症的客观需求,造成轻中度 ADR 记录不完整;3)系统效能不足,研究显示,某院二肽基肽酶(DPP)-4 抑制剂的 ADR 自主上报率显著低于通过主动监测的检出率(1.01% 比 6.46%, $P < 0.05$ )<sup>[5]</sup>。提示传统上报模式存在显著的效能缺口。

这些缺陷导致药物安全性信号的识别延迟,甚至可能错失关键的干预时机(如免疫性肺炎进展为呼吸衰竭)。杭州市萧山区基层医疗机构的调查显示,仅部分医护人员熟悉 ADR 上报标准,且上报积极性受到工作负荷和奖惩制度的影响<sup>[6]</sup>,进一步凸显了体系运行的障碍。在数据质量层面,传统体系存在两大固有局限性,一是报告类型存在偏倚,原因为自发报告多集中于严重或典型 ADR,而轻症、迟发性及合并症相关 ADR 易被忽略;二是存在监测盲区,药品说明书未载明的 ADR 往往需要通过主动监测识别<sup>[7]</sup>。

#### 3.1.2 主动监测模型的创新性

时序关联逻辑突破了时间盲区:传统自发上报系统依赖医务人员对“用药-症状”时序关系的主观判断,而肿瘤患者复杂的多线治疗史[如化疗、放射治疗(简称放疗)序贯治疗]常导致因果关系误判。例如,化疗后骨髓抑制可能掩盖药物相关的血液毒性。本研究中构建的主动监测模型通过时序关联函数( $X - Y > \Delta t$ , 其中  $\Delta t$  为药物起效潜伏期)强制建立因果关系,提升延迟性 ADR(如用药 3 周后出现的肺炎)的识别率。同时,该模型有效弥补了医务人员因工作繁忙或上报意识不足而导致的漏报问题。这些优势使得主动监测模型能

表1 替雷利珠单抗ADR累及系统/器官及临床表现(n=397)

Tab. 1 ADRs of tislelizumab involved systems / organs and clinical manifestations(n = 397)

累及系统/器官	临床表现(例次)	合计(例次)	占比(%)
胃肠损害	恶心(85)、呕吐(15)、腹痛(5)、腹泻(5)、腹胀(5)、口干(3)、便秘(2)、腹部不适(2)、腹部疼痛(2)、下腹疼痛(2)、口腔溃疡(1)、口腔干燥(1)、呃逆(1)、口腔疼痛(1)、干呕(1)、反酸(1)、吞咽困难(1)、反胃(1)、大便带血(1)	135	34.01
全身性损害	乏力(42)、胸闷(23)、疼痛(17)、发热(16)、胸痛(9)、下肢水肿(5)、下肢痛(4)、畏寒(2)、疼痛加重(1)、身体不适(1)、胸痛加重(1)、胸部不适(1)、面部水肿(1)	123	30.98
呼吸系统损害	咳嗽(10)、鼻干燥(3)、肺部感染(3)、肺炎(2)、气促(2)、咽痛(1)、呼吸困难(1)、阻塞性肺炎(1)、气喘(1)、痰中带血(1)、声音嘶哑(1)	26	6.55
神经系统损害	头昏(9)、头晕(9)、头痛(3)、局部麻木(2)、周围神经损伤(1)	24	6.05
皮肤及附件损害	瘙痒(13)、皮疹(6)、甲沟炎(1)、出汗(1)	21	5.29
代谢和营养障碍	食欲不振(15)、食欲下降(5)、低蛋白血症(1)	21	5.29
血液系统损害	骨髓抑制(12)、贫血(4)、白细胞减少(3)、中性粒细胞减少(1)	20	5.04
肌肉骨骼损害	背部疼痛(3)、腰背疼痛(2)、关节疼痛(1)、骨骼肌肉疼痛(1)、背部不适(1)、颈部疼痛(1)、骶部疼痛(1)	10	2.52
血管损害和出血障碍	血小板减少(3)、血小板偏低(1)	4	1.01
肝胆损害	肝损伤(2)、肝炎(1)	3	0.76
心血管系统损害	高血压(1)、心慌(1)	2	0.50
内分泌紊乱	甲状腺功能减退(1)、甲状腺功能减退症(1)	2	0.50
听觉、前庭和特殊感觉功能损害	听力降低(2)	2	0.50
免疫功能紊乱和感染	带状疱疹(1)	1	0.25
泌尿系统损害	肾功能不全(1)	1	0.25
生殖系统损害	会阴部疼痛(1)	1	0.25
其他用药相关事件	术后疼痛(1)	1	0.25

更全面、及时地发现潜在的ADR,显著提高ADR的识别率和上报率,为优化药物警戒体系提供了新的思路和方法。在验证试验中,该机制成功识别1例潜伏期超过3个月的毒性反应(甲状腺功能减退)。值得注意的是,ICIs临床试验中对延迟性irAEs的报告存在显著不足,此类事件可能在停药后数月甚至数年出现,且易被误诊为疾病复发或共病<sup>[8]</sup>。

可实现实时动态监测:借助CHPS系统的自动化数据抓取功能,本模型有效减少了人工筛查的时间滞后性。系统效能已通过利伐沙班出血事件监测方案验证(成功识别47例真阳性病例,其中2例死亡病例的早期

预警为临床干预赢得关键时间窗<sup>[9]</sup>)。

结构化流程减少了人为疏漏:该主动监测模型通过双重机制优化监测流程,一是以自动化报警提示系统实时捕捉病历关键词(如“皮疹”“腹泻”);二是通过药师端强制审核机制确保可疑事件接受标准化评估,例如,1例替雷利珠单抗相关皮疹患者在传统自发上报流程中的护理记录仅标记为“观察”,而本模型通过关键词匹配触发药师审核,经评估确认为“可能相关”,最终纳入ADR数据库。

### 3.1.3 与同类研究的对比与启示

本研究中构建的主动监测模型在改善漏报方面展现出显著优势。这一结果证实了结构化数据检索在时序关联分析中的优越性。在跨学科数据整合方面,本模型突破了传统监测的“信息孤岛”瓶颈。例如,1例接受替雷利珠单抗治疗的肺癌患者因甲状腺功能减退至内分泌科就诊,传统自发上报方式未能将抗肿瘤用药与该不良反应关联,而本模型通过自动抓取异常数据及用药时序,触发系统报警并经多学科会诊确认因果关系。《肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识(2023版)》<sup>[10]</sup>明确指出,多学科团队(MDT)需全程参与免疫治疗监测,涵盖用药方案制订至不良反应管理等环节,专家共识支持率达99.03%。本研究中通过实践验证MDT协作模式的有效性,为构建基于循证医学的多维度监测网络提供了直接证据。

该模型在监测效率方面较同类方案有显著优势。贾王平等<sup>[11]</sup>开发的莫西沙星肝损害主动监测系统将监测效率提升至传统上报方式的6倍,本模型通过CHPS系统实时数据交互,进一步提高了信号识别的时效性。值得注意的是,本监测模型能精准定位到患者个体,当患者同时发生多个ADR时,只要有1个ADR被触发,就能追踪到具体的患者,发现其他潜在的ADR。这一特性在不良反应发生率较高的药品监测中表现尤为突出,能更全面捕捉患者的多种不良反应,显著提升监测的深度和广度。

## 3.2 模型的局限性及改进方向

### 3.2.1 模型的靶向性与假阳性优化需求

尽管本研究中主动监测模型显著提升了ADR识别率,但其阳性报警率尚不足40%,提示假阳性问题亟待解决。数据分析表明,假阳性病例主要源于以下两类混淆。一是症状重叠干扰,即原发疾病与药物毒性症状的重叠,如化疗导致的乏力与替雷利珠单抗相关疲劳均被标记为“乏力”;二是疾病进展干扰,即肿瘤进展相关症状被误判为药物毒性(如癌性疼痛误归因为药物毒性)。

现有模型虽通过“病程记录类型筛选”(如限定“病程记录”)排除了入院初诊时的基线症状(如化疗前乏力)以

及时序关联逻辑( $X - Y > 0$ )排除部分干扰,但这两类情况的识别仍存在盲区。未来改进方向包括:一是建立动态基线评估模块,根据治疗阶段(新辅助/维持治疗)差异化设置排除规则;二是整合检验检查结果趋势分析。

### 3.2.2 病历书写差异对模型普适性的影响

本模型的检索效能受病历书写习惯差异的制约,具体表现为症状描述异质性,即同一临床表现存在多种表述方式,如皮肤毒性可表述为“皮疹”“红斑”“皮炎”。为提升模型的适应性,建议采用双重优化策略:一是构建智能术语标准化体系,参照《中国临床医学术语标准化指南(2022版)》<sup>[12]</sup>,建立可扩展的术语映射库,并引入自然语言处理(NLP)技术实现医疗文本数据治理和标准化。基于NLP的词法-句法分析技术可实现“皮疹”“红斑”等近义词的自动归集(如上海市闵行区中心医院通过NLP建立病历内涵质量控制规则库,标准化治理率达91.2%<sup>[13]</sup>);二是集成NLP技术,通过语义相似度计算识别近义词(如“瘙痒”与“皮肤瘙痒感”),该技术已在美国食品和药物管理局(FDA)哨点计划(2023年)的药物安全监测中得到验证。

### 3.2.3 数据提取的结构化限制与信息缺失

模型基于住院病历构建,但迟发性ADR(如甲状腺功能异常)常发生于出院后随访阶段,这表明门诊数据缺口是模型的一个局限性。验证数据显示,潜在ADR信号依赖人工审核,主要归因于文本表述模糊性,如病程记录中“疑似药物相关性肺炎”需结合CT影像确认。改进方向包括:推行电子病历结构化录入(如强制标记“药物相关症状-发生时间-严重程度”);打通门诊HIS系统数据接口,实现全周期监测。

### 3.2.4 报警逻辑优化

本模型以避免漏报为优先目标,但伴随较高的假阳性率,需消耗额外审核资源。故需在制订策略时平衡敏感性与特异性。改进方向为建立风险分层报警机制:对于高风险ADR监测,判定条件为“症状+影像/检验异常”(如CT肺炎+C反应蛋白 $\uparrow$ );对于低风险ADR监测,判定条件为单一症状(如1级皮疹),保留宽泛检索策略,但集成自动化Naranjo量表预评分系统<sup>[14]</sup>(阈值 $\geq 3$ 分触发人工审核)。此分层策略符合FDA药物警戒工具优化原则,通过差异化的条件设置,在保证高危ADR捕获率(敏感性 $> 95\%$ )的同时,降低低危事件的审核负荷。

## 3.3 对药物警戒体系实践的启示

### 3.3.1 验证主动监测工具的真实世界可行性

通过整合文献/药品说明书数据、时序关联逻辑( $X - Y > 0$ )及病程记录筛选功能,本模型大幅提升了ADR识别率。这一结果有力支持了《药物警戒质量管理

规范》<sup>[15]</sup>关于“推动信息化工具在药物警戒中的应用”的指导原则。基于此,建议在三级医院优先推广本模型,针对ICIs等高危药物建立标准化监测流程。

### 3.3.2 构建院内数据整合的标准化路径

通过跨科室数据检索(如肿瘤科用药记录与内分泌科病程文本关联),本模型有效解决了传统自发上报系统的数据碎片化问题。改进建议包括:1)统一数据规范,电子病历采用标准结构化录入药物暴露时间,并与检验数据时序对齐(误差 $\leq 24$ h);2)建立高风险ADR快速响应机制,系统识别到高风险ADR(如肺炎、肝炎)时,自动推送预警至主治医师工作站。

### 3.3.3 实施风险分级临床管理策略

该主动监测模型能有效识别潜在的ADR,为提高ADR监测效率和准确性提供了有力支持。识别出的替雷利珠单抗ADR累及系统/器官及临床表现,涵盖胃肠损害、全身性损害等多个方面,反映了该药在真实世界中的不良反应谱。在此,基于模型识别的前述ADR特征,提出以下分级管理方案。1)高风险事件,启动MDT会诊流程,要求临床团队在电子病历中记录停药决策;2)中低风险事件,纳入常规药学监护。

### 3.3.4 推动技术标准与区域协同监测

建议细化CHPS系统操作指南,明确检索规则(如替雷利珠单抗筛选条件)及Naranjo量表应用规范;同时,在省级医疗大数据平台部署统一模型,实现医院间ADR信号实时比对。例如,利用模型筛查区域内替雷利珠单抗相关肺炎聚集信号(如3个月内 $\geq 5$ 例),可触发区域性安全性预警与流行病学调查。

## 3.4 替雷利珠单抗不良反应的特征分析

本研究中通过主动监测模型识别出的不良反应谱与国内外真实世界研究呈现高度一致性。其中,胃肠损害(34.01%)和全身性损害(30.98%)为主要表现,与替雷利珠单抗药品说明书及WANG等<sup>[16]</sup>的研究中报告的胃肠道毒性、乏力等特征相符。提示在临床应用替雷利珠单抗时,应特别关注患者的胃肠功能及全身状态变化,加强对相关症状的监测与管理,以便及时发现并处理不良反应,减轻患者的痛苦,提高治疗的安全性与耐受性。

在联合用药方面,PD-1/PD-1配体(PD-L1)抑制剂联合化疗可能增加血液系统毒性风险。有研究显示,免疫治疗单药的3-4级血液毒性发生率较低(3.8%),但联合化疗时,中性粒细胞减少、贫血等不良反应发生率显著升高<sup>[17]</sup>。本研究中血液系统损害的发生情况也印证了以上结论,提示临床药师需特别关注联合用药方案的叠加效应,密切监测患者的血液学指标变化,及时发现潜在的血液毒性,为临床调整治疗方案

案提供依据,保障患者的用药安全。

在呼吸系统毒性方面,本研究识别出26例(6.55%)相关损害,其中免疫性肺炎的发生率为0.67%。这一数据与PD-1抑制剂在实体瘤治疗中的安全性数据较接近。例如,在针对肝癌患者的RATIONALE-208研究中,REN等<sup>[18]</sup>报告的免疫性肺炎发生率为0.9%。然而,需要注意的是,不同癌种之间的毒性特征存在差异,这可能会影响不同研究结果之间的直接可比性。WANG等<sup>[19]</sup>开展的一项全国性调查揭示了我国在免疫治疗相关肺炎诊断标准方面存在的异质性。调查发现,部分病例仅依据影像学特征进行诊断,而未进行支气管肺泡灌洗等进一步检查。这种诊断标准的不一致性可能会对ADR的判定准确性产生影响。《免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治和管理专家共识(2025)》<sup>[20]</sup>的发布为ICIs相关肺炎的管理提供了标准化流程,有助于提高ADR判定的准确性。因此,未来的研究应依据这一标准化流程统一诊断标准。在临床实践中,建议严格按照标准化流程对呼吸系统毒性进行诊断与管理。同时,应加强对患者的呼吸系统症状监测,以便及时发现并处理免疫性肺炎等不良反应,避免病情恶化。

本研究中还观察到一些在替雷利珠单抗说明书未被提及的药品不良反应,如术后疼痛(0.25%)和会阴部疼痛(0.25%)。KHOJA等<sup>[21]</sup>在一项系统综述中指出,亚洲人群使用PD-1抑制剂发生神经肌肉并发症的风险相对较高,提示在临床应用中需对患者进行动态监测,以及时发现并处理这些潜在的不良反应。此外,HAANEN等<sup>[22]</sup>的研究证实,ICIs相关的内分泌毒性中位发生时间通常在治疗开始后的2~4个月,提示需延长监测周期以捕获迟发性不良事件。

以上观察结果进一步印证了主动监测模型在真实世界药物警戒中的独特价值。该模型不仅能验证已知的安全性信号,还可通过大数据挖掘技术发现潜在的风险。因此,建议临床药师在不良反应管理中参考欧洲药品管理局(EMA)的药物警戒风险评估方法,对新型或未预期的ADR进行因果关联强度分级,并建立跨机构数据共享机制以提升罕见事件识别效能。

### 3.5 小结

本研究中构建的CHPS主动监测模型,在改善传统ADR上报体系漏报率方面取得了显著成果,通过时序关联逻辑有效提升了ADR的识别率和监测效率。在针对替雷利珠单抗的监测中,不仅验证了已知的ADR特征,还发现了一些新的ADR信号,为临床合理用药提供了重要参考。尽管该模型存在一定的局限性,如假阳性问题、病历书写差异影响和数据提取的结构化限制等,但通过提出针对性的改进方向,有望进一步优化模型

性能。同时,本研究为我国药物警戒体系的优化提供了实践路径,建议在三级医院优先推广主动监测工具,构建院内数据整合的标准化路径,实施风险分级临床管理策略,并推动技术标准化与区域协同监测,以全面提升药物警戒水平,保障患者用药安全。此外,本研究为阶段性成果,当前设计权衡了监测效率与临床可行性,旨在为临床药师提供一个简单高效的初始监测工具。后续研究中将通过多中心研究进一步验证多维触发器(包括实验室指标、解救剂、干预措施等)的整合效果,以构建更加全面和精准的监测模型,从而为临床合理用药提供更有力的支持。

### 参考文献

- [1] 罗洋冲,王周清,李琼艳,等. PD-1抑制剂替雷利珠单抗治疗晚期恶性肿瘤的药理作用与临床评价[J]. 协和医学杂志, 2022,13(4):679-686.
- [2] 张健,张伶俐,李歆. 424例替雷利珠单抗致免疫相关不良事件分析[J]. 中国药物警戒, 2024,21(4):435-439.
- [3] 侯永芳,宋海波,刘红亮,等. 基于中国医院药物警戒系统开展主动监测的实践与探讨[J]. 中国药物警戒, 2019,16(4):212-214.
- [4] 国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[A/OL]. (2011-05-04)[2025-03-24]. [https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art\\_eb5331517f7b4ed6b31b1bc5e816b88a.html](https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_eb5331517f7b4ed6b31b1bc5e816b88a.html).
- [5] 陈永,黎锦健,梁莹莹,等. 基于全面触发工具构建DPP-4抑制剂药品不良反应主动监测模型[J]. 今日药学, 2023,33(8):636-640.
- [6] 孔毅,王丛瑶,沈利君. 杭州市萧山区基层医务人员对ADR的认知度及影响ADR上报的因素研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018,5(13):175-176.
- [7] 汪滢,黄珊,沈钦勇,等. 79例替雷利珠单抗相关不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2024,21(10):1148-1153.
- [8] GOHEL S, KALARIKKAL Z, LAVINGIA V, et al. The Immune System's Echo: The Phenomenon of Delayed Neurological Immune-Related Adverse Events (NirAEs) in Adjuvant Immunotherapy[J]. Cureus, 2023,15(9):e44529.
- [9] 左丽,吴文字,陈文戈,等. 基于CHPS的利伐沙班致出血主动监测工具研究[J]. 中国药业, 2023,32(22):45-49.
- [10] 国际肝胆胰协会中国分会,中华医学会外科学分会肝脏外科学组,中国临床肿瘤学会(CSCO)肝癌专家委员会. 肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识(2023版)[J]. 中华消化外科杂志, 2023,22(3):293-315.
- [11] 贾王平,郭代红,寇炜,等. 12930例莫西沙星用药人群中肝损害及血细胞减少的多中心自动监测研究[J]. 药物流行病学杂志, 2019,28(1):26-29.
- [12] 全国科学技术名词审定委员会. 中国临床医学术语标准化指南(2022版)[M]. 北京:科学出版社, 2022.
- [13] 中国数字医学. 助力医院临床管理工作迈向科学化、定量