

137例新型抗肿瘤药物致药品不良反应报告分析[△]

吴小燕*, 杜文林, 胡敏, 王强[#] (陆军军医大学第二附属医院药剂科, 重庆 400037)

中图分类号 R979.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)10-1267-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.10.023



摘要 目的:探讨某院新型抗肿瘤药物致药品不良反应(ADR)发生的规律和特点,为临床合理用药提供参考。方法:收集2018年1月至2024年4月上报至某院的137例新型抗肿瘤药物的ADR报告,对ADR的基本情况、患者性别及年龄、原患疾病、超说明书用药、怀疑药品种类、累及器官和(或)系统及主要临床表现、严重的ADR报告等进行回顾性统计分析。结果:137例新型抗肿瘤药物的ADR报告中,男性患者82例,女性患者55例,男女比例为1.49:1;以中老年(>50岁)患者为主,共95例,占69.34%;27例存在超说明书用药问题;涉及新型抗肿瘤药物34种,其中利妥昔单抗、贝伐珠单抗引起的ADR报告数较多,分别为14、13例。新型抗肿瘤药物的ADR累及器官和(或)系统较多,共156例次,主要为皮肤及其附件损害(44例次,占28.21%),其次是消化系统损害(25例次,占16.03%)和全身性损害(24例次,占15.38%)。28例严重的ADR所涉及药品以免疫靶向药物为主(14例,占50.00%)。结论:临床医师和药师应加强对新型抗肿瘤药物的监管,重视其ADR,保障患者安全用药。

关键词 新型抗肿瘤药物;药品不良反应;安全用药

Analysis on 137 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Novel anti-tumor Drugs[△]

WU Xiaoyan, DU Wenlin, HU Min, WANG Qiang (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the rules and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by novel anti-tumor drugs in a hospital, so as to provide reference for rational drug use in clinic. **METHODS:** A total of 137 cases of ADR induced by novel anti-tumor drugs were collected from Jan. 2018 to Apr. 2024 in a hospital. Retrospective analysis was performed on parameters regarding to ADR: the basic situation of ADR, gender and age of patients, primary disease, off-label drug use, types of drugs, organs and (or) systems involved, main clinical manifestations and severe ADR reports. **RESULTS:** Among the 137 ADR cases, there were 82 males and 55 females, with the ratio of male to female of 1.49:1, most of them were middle-aged and elderly (>50 years old) patients, accounting for 69.34% (95 cases). And 27 ADR cases had off-label drug use problems. There were 34 kinds of novel anti-tumor drugs involved, among which ADR reports of rituximab and bevacizumab took the lead, 14 and 13 cases, respectively. ADR of novel anti-tumor drugs involved more organs and(or) systems, with a total of 156 cases, mainly skin and its accessory damage (44 cases, 28.21%), followed by digestive system damage (25 cases, 16.03%) and systemic damage (24 cases, 15.38%). The major drugs involved in 28 severe ADR were immunotargeted drugs (14 cases, 50.00%). **CONCLUSIONS:** Clinicians and pharmacists should strengthen the supervision of novel anti-tumor drugs and pay attention to the occurrence of ADR to insure the medication safety for patients.

KEYWORDS Novel anti-tumor drugs; Adverse drug reaction; Safe medication

2023年度国家药品不良反应监测中心统计结果显示,严重药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)中,上报数量最

多的是抗肿瘤药物,占15.6%;其中,抗肿瘤药物的严重ADR报告占该类药物ADR报告的比例最高,为32.8%。近年来,抗肿瘤药物的ADR报告占比持续升高,且其严重ADR报告比例居首位,提示应加强对该类药物临床合理使用的指导和监管。国家卫生健康委员会制订了《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023年版)》,旨在指导和规范新型抗肿瘤药物的临床合理应用。该原则指出抗肿瘤药物相关性ADR发生率较高,易出现罕见的ADR,医疗机构应该加强临床应用中该

[△] 基金项目:重庆市临床药学重点专科建设项目(No. 渝卫办发[2023]2号)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: wuxiaoyan6@tmmu.edu.cn

[#] 通信作者:副主任药师。研究方向:医院药事管理。E-mail: wang60921717@tmmu.edu.cn

类 ADR 的监测,并建立相关的 ADR 报告制度和医疗质量考核体系。因此,本研究收集了近年来我院新型抗肿瘤药物的 ADR 报告数据,并对其进行统计分析,旨在为我院新型抗肿瘤药物的临床应用提供参考,确保用药安全,规避、降低 ADR 风险。

1 资料与方法

资料来源于 2018 年 1 月至 2024 年 4 月我院上报至军队药品不良反应监测管理系统的 137 例新型抗肿瘤药物的 ADR 报告。将新型抗肿瘤药物的 ADR 报告中患者的基本情况、原患疾病、超说明书用药、怀疑药品种类、累及器官和(或)系统及主要临床表现、严重 ADR 等内容进行回顾性统计分析。新型抗肿瘤药物纳入标准以《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》为准;以《抗肿瘤靶向药物的分类》为参考依据,对新型抗肿瘤药物进行分类^[1]。采用 Microsoft Excel 软件对数据进行统计分析处理。

2 结果

2.1 ADR 报告基本情况

137 例 ADR 报告中,一般的 ADR 109 例(占 79.56%),严重的 ADR 28 例(占 20.44%),新的一般的 ADR 6 例(占 4.38%);医师上报 55 例(占 40.15%),护士上报 5 例(占 3.65%),药师上报 77 例(占 56.20%)。

2.2 患者性别与年龄分布

137 例 ADR 报告中,男性患者 82 例(占 59.85%),女性患者 55 例(占 40.15%);年龄为 12~81 岁,平均年龄为(55.55±14.41)岁。不同年龄段患者的性别分布见表 1。

表 1 不同年龄段患者的性别分布

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
≤20	3	2	5	3.65
>20~30	2	2	4	2.92
>30~40	4	4	8	5.84
>40~50	14	11	25	18.25
>50~60	28	16	44	32.12
>60~70	22	9	31	22.63
>70	9	11	20	14.60
合计	82	55	137	100.00

2.3 原患疾病及超说明书用药情况

137 例 ADR 报告中,患者原患疾病主要为呼吸系统肿瘤,共 58 例(占 42.34%);此外,消化系统肿瘤 28 例(占 20.44%),泌尿系统肿瘤 13 例(占 9.49%),血液系统肿瘤 13 例(占 9.49%),头颈部肿瘤 8 例(占 5.84%),乳腺肿瘤 7 例(占 5.11%),生殖系统肿瘤 4 例(占 2.92%),皮肤软组织肿瘤 3 例(占 2.19%),神经系统疾病 3 例(占 2.19%)。超说明书用药 27 例(占 19.71%),共涉及 11 种药物,分别为重组人血管内皮抑制素(6 例)、西妥昔单抗(5 例)、阿帕替尼(4 例)、安罗替尼(3 例)、卡瑞利珠单抗(2 例)、奥妥珠单抗(2 例)、曲妥珠单抗(1 例)、替雷利珠单抗(1 例)、贝伐珠单抗(1 例)、尼妥珠单抗(1 例)、硼替佐米(1 例)。其中超适应症用药 15 例,发生严重的 ADR 3 例。

2.4 新型抗肿瘤药物致 ADR 涉及药物种类分布

137 例 ADR 报告共涉及 34 种新型抗肿瘤药物,主要为小分子靶向药物(53 例)、大分子单克隆抗体(84 例)、免疫检查点抑制剂(ICI,37 例);其中,利妥昔单抗和贝伐珠单抗引起的 ADR 病例数最多,分别为 14 和 13 例,见表 2。

表 2 新型抗肿瘤药物致 ADR 涉及药物种类分布

药物类别	品种数/种	ADR/例(%)	涉及药品(例)
分子靶向药物	11	36 (26.28)	BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂:伊马替尼(3)、达沙替尼(2);间变性淋巴瘤激酶/肝细胞生长因子受体(ALK/c-met)抑制剂:克唑替尼(2);表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂:西妥昔单抗(10)、吉非替尼(3)、厄洛替尼(3)、阿法替尼(3)、尼妥珠单抗(2)、奥希替尼(2)、埃克替尼(1);人表皮生长因子受体 2(HER2)抑制剂:曲妥珠单抗(5)
免疫靶向药物	11	55 (40.15)	抗 CD20 抗体:利妥昔单抗(14)、奥妥珠单抗(2);免疫调节剂:来那度胺(1);抗 CD38 抗体:达雷妥尤单抗(1);ICI:卡瑞利珠单抗(9)、替雷利珠单抗(9)、信迪利单抗(9)、帕博利珠单抗(5)、特瑞普利单抗(3)、纳武利尤单抗(1)、斯鲁利单抗(1)
血管靶向药物	9	42 (30.66)	多靶点激酶抑制剂:安罗替尼(9)、索拉非尼(3)、瑞戈非尼(3)、仑伐替尼(1)、舒尼替尼(1)、索凡替尼(1);血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂:贝伐珠单抗(13)、阿帕替尼(5);内皮抑制素:重组人血管内皮抑制素(6)
细胞靶向药物	3	4 (2.92)	蛋白酶体抑制剂:硼替佐米(2)、伊沙佐米(1);B 淋巴细胞瘤-2 基因抑制剂:维奈克拉(1)

2.5 ADR 累及器官和(或)系统及主要临床表现

137 例 ADR 报告累及器官和(或)系统较多,共 156 例次,以皮肤及其附件损害为主(44 例次,占 28.21%),其次为消化系统损害(25 例次,占 16.03%)、全身性损害(24 例次,占 15.38%),见表 3。

2.6 ADR 分级及临床转归

28 例严重的 ADR 中,免疫靶向药物引起的严重 ADR 共 14 例,占 50.00%;血管靶向药物引起的严重 ADR 共 8 例,占 28.57%;分子靶向药物引起的严重 ADR 共 6 例,占 21.43%,见表 4。137 例 ADR 经停药及对症治疗后,好转 78 例(占 56.93%),痊愈 22 例(占 16.06%),未好转 20 例(占 14.60%),不详 17 例(占 12.41%),无死亡病例。

3 讨论

3.1 ADR 总体情况

2018 年 1 月至 2024 年 4 月我院上报的新型抗肿瘤药物的 ADR 相对较少,其中新的一般的 ADR 6 例,严重的 ADR 28 例(占 20.44%),高于全院总的严重 ADR 占比(占 13.11%),说明新型抗肿瘤药物虽为靶向药物,具有特异性强的特点,但其严重的 ADR 发生率高于其他药物。因此,医疗机构应加强对这类药物的管控,重点做好 ADR 的监测和上报,对出现严重 ADR 的患者给予密切关注,避免造成不可逆的损害。另外,医师和护士是 ADR 上报的主体。而我院 ADR 上报人员中,药师为主体,占 56.20%;医师上报占 40.15%;护士上报仅 5 例,占 3.65%。可能的原因是我院临床药师的工作重点为

表3 ADR累及器官和(或)系统及主要临床表现

累及器官和(或)系统	临床表现(例次)	例次数	构成比/%
皮肤及其附件	皮疹(15)、瘙痒(3)、瘙痒性皮炎(3)、红斑性皮炎(3)、手足综合征(2)、红皮病型药疹(1)、全身皮疹(1)、瘰疬样皮疹(1)、脱屑(1)、丘疹(1)、面色苍白(1)、皮屑(1)、脱皮(1)、皮肤斑疹(1)、皮肤瘀斑(1)、反应性毛细血管增生(1)、免疫性皮炎(1)、大疱性表皮松解症(1)、重症药疹(1)、重症多形性红斑/史-约综合征(1)、甲沟炎(1)、皮肤肿胀(1)、皮肤剥脱(1)	44	28.21
消化系统	恶心(5)、腹泻(5)、呕吐(3)、肝功能异常(3)、便秘(1)、口腔溃疡(1)、吞咽痛(1)、结肠炎(1)、肝酶升高(1)、免疫性肠炎(1)、痔疮加重(1)、药物性肝损害(1)、口腔黏膜炎(1)	25	16.03
全身性	过敏反应(8)、寒战(6)、发热(5)、发冷(1)、过敏性休克(1)、大汗(1)、输液反应(1)、全身乏力(1)	24	15.38
呼吸系统	免疫相关性肺炎(3)、声音嘶哑(3)、间质性肺炎(2)、呼吸困难(2)、胸闷(1)、鼻出血(1)、鼻衄(1)、喉头水肿(1)、咽喉刺激(1)、胸腔积液(1)、咳嗽(1)	17	10.90
心血管系统	高血压(4)、血压升高(3)、免疫性心肌炎(3)、心悸(2)、潮红(1)、面部潮红(1)、窦性心动过缓(1)	15	9.62
内分泌系统	甲状腺功能减退(5)、甲状腺功能亢进(3)、甲状腺疾病(1)	9	5.77
血液系统	骨髓抑制(3)、血小板减少(2)、白细胞减少(1)、继发性白细胞减少(1)	7	4.49
神经系统	麻木(2)、味觉改变(1)、头昏(1)、瞌睡(1)、自身免疫相关性脑病(1)	6	3.85
泌尿系统	血尿(1)、肾功能损害加重(1)、遗尿(1)	3	1.92
肌肉骨骼系统	免疫相关性肌炎(1)	1	0.64
生殖系统	男性乳腺发育症(1)	1	0.64
其他	牙龈出血(2)、出血加重(1)、流鼻血(1)	4	2.56
合计		156	100.00

表4 新型抗肿瘤药物致严重的ADR涉及药物种类分布及临床表现

药物类别	严重的ADR/例(%)	药品(例)	临床表现(例次)		
免疫靶向药物	14(50.00)	替雷利珠单抗(3)	过敏反应(1)、结肠炎(1)、甲状腺功能降低(1)		
		信迪利单抗(4)	免疫性心肌炎(3)、自身免疫相关性脑病(1)		
		利妥昔单抗(2)	寒战(2)		
		达雷妥尤单抗(1)	吞咽痛(1)、咳嗽(1)		
		卡瑞利珠单抗(1)	过敏反应(1)		
		纳武利尤单抗(1)	免疫性肺炎(1)		
		帕博利珠单抗(1)	免疫相关性肺炎(1)		
		特瑞普利单抗(1)	过敏反应(1)		
		血管靶向药物	8(28.57)	贝伐珠单抗(3)	喉头水肿(1)、骨髓抑制(1)、血压升高(1)
				索拉非尼(3)	大疱性表皮松解症(1)、重症药疹(1)、重症多形性红斑/史-约综合征(1)、皮肤肿胀(1)
舒尼替尼(1)	骨髓抑制(1)				
安罗替尼(1)	窦性心动过缓(1)				
分子靶向药物	6(21.43)	曲妥珠单抗(2)	过敏反应(2)		
		达沙替尼(1)	呼吸困难(1)		
		克唑替尼(1)	间质性肺炎(1)		
		西妥昔单抗(1)	过敏性休克(1)		
		伊马替尼(1)	红皮病型药疹(1)		

指导临床药物使用,在药学查房中更易观察到ADR,同时更熟悉ADR上报流程,可以更便捷地完成上报。而护士在日常工作中作为与患者接触最为紧密的人员,反而ADR上报率最低,可能的原因是其对ADR监测工作不够了解,专业知识储备不足,导致工作中不能及时发现ADR并处理。下一步将继续加强对医护人员ADR上报工作的宣教和培训,建立相应的ADR报告制度和医疗质量考核体系。

3.2 患者的性别与年龄

本研究的137例ADR报告中,男女比例为1.49:1。2020年全球恶性肿瘤统计数据显示,我国男性恶性肿瘤的发生率和死亡率均高于女性^[2]。一方面,可能是男性吸烟、饮酒等增加肿瘤发生风险因素的水平较女性高;另一方面,可能与男性更易从事致癌风险高的工作相关^[3]。患者年龄方面,以>50岁的中老年患者为主(95例,占69.34%),与文献报道一致^[4-5]。原因可能与中老年人机体及各器官功能逐渐衰退等因素有关。另外,老年人通常合并多种基础疾病,需同时合用多种药物,药物相互作用复杂,易引起ADR的发生。临床医师应加强对老年

患者安全用药的管理,综合考虑患者的性别、年龄和疾病史,制定个体化给药方案,减少联合用药,加强用药监护。

3.3 原患疾病及超说明书情况

137例ADR报告中,原患疾病主要为呼吸系统肿瘤,其次为消化系统肿瘤、泌尿系统肿瘤和血液系统肿瘤;其中以肺癌、结直肠癌、肾病综合征为主。恶性肿瘤是全球死亡的主要原因之一,其中肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌和结肠癌居前5位。2020年,我国新诊断恶性肿瘤病例占全球的24%,恶性肿瘤相关的死亡病例占全球的30%^[6]。面对如此严峻的形势,应积极采取行动,包括健康教育、恶性肿瘤基础知识的宣传、健康的生活方式、恶性肿瘤的筛查、疫苗接种和烟草的控制等。因肿瘤治疗的特殊性,抗肿瘤药物在临床上超适应证使用比较常见。137例ADR报告中,超说明书用药有27例,占19.71%,其中严重的ADR有3例。超说明书用药致ADR病例数最多的为重组人血管内皮抑制素,该药批准的用法与用量为7.5 mg/m²,1日1次,连续给药14 d。本研究中,6例ADR均为患者超说明书用法与用量使用。有数据显示,正确用法与用量下的

ADR发生率为59.4%，超说明书用药的ADR发生率高达75%，说明超说明书用药可能会增加ADR的发生风险^[7]。我国为规范药品的临床使用，先后制定了一系列关于药品管理与使用的法律法规，但至今尚无法律制度支持超说明书用药，而法律法规明确超说明书用药需承担相应纠纷责任。因此，为保证用药安全，规避医务人员的职业风险，临床医师在用药时应严格按照药品说明书或指南规范用药。对于超说明书用药，须经医院相关部门批准并备案以及患者签署同意书后方可使用。

3.4 新型抗肿瘤药物致ADR涉及药物种类分布

137例ADR报告共涉及34种新型抗肿瘤药物，以免疫靶向药物为主。其中贝伐珠单抗所致ADR病例数较多，可能与其适应证相关，该药主要用于非小细胞肺癌和结直肠癌，而该适应证在本研究中占比最高。贝伐珠单抗为VEGF抑制剂，通过阻止VEGF与其内皮细胞表面VEGF受体结合，抑制内皮细胞增殖和新生血管形成，从而抑制肿瘤细胞生长。该药于2004年经美国食品药品监督管理局批准上市，2010年在我国上市，目前在临床上主要被用于治疗非小细胞肺癌和结直肠癌。本研究中，贝伐珠单抗较常见的ADR为高血压、出血、皮疹、骨髓抑制、胃肠道反应等。研究结果表明，贝伐珠单抗会增加肿瘤患者发生高血压的风险，间接增加患者发生脑卒中、心肌梗死等心血管事件的风险，因此，对使用贝伐珠单抗的肿瘤患者进行血压管理是十分有必要的^[8]。本研究中，患者的高血压多发生于给药后9~48h，尤其是24h内，与文献报道一致^[9]。表明临床医师应加强对患者用药后24h内的血压监测，随后规律监测患者血压，特别是开始治疗的前2周应每日进行血压监测。目前，对于贝伐珠单抗导致高血压的治疗国内尚无相关指南或共识，国外专家建议首选氨氯地平，对于血压未达标的患者可添加血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体阻断剂，仍未达标者可添加呋达帕胺等进行治疗^[10]。一旦患者出现高血压危象及高血压脑病，应永久停用贝伐珠单抗。另外，贝伐珠单抗导致的出血主要为黏膜和皮肤出血，如鼻出血，该类出血较常见，多可自愈；其次是与肿瘤相关的出血，如非小细胞肺癌患者的肺出血/咯血和结直肠癌患者的直肠出血、黑便等，该类出血较少见但较严重。本研究中，患者的出血事件主要表现为鼻出血、牙龈出血及胃肠道出血，虽未发生严重出血事件，但在治疗过程中仍应做好凝血指标和出血情况的全周期监测。有肺出血或咳血史的患者，不应选用贝伐珠单抗治疗；用药过程中发生3级或4级出血的患者，应立即停用且后续不再使用贝伐珠单抗。

此外，本研究还发现2例骨髓抑制的患者，主要表现为白细胞、中性粒细胞和血小板减少。研究发现，与单纯化疗的患者相比，贝伐珠单抗联合化疗的患者血小板和中性粒细胞减少的发生率升高^[11]。曾艳斌^[9]等研究发现，贝伐珠单抗联合铂类药物时血小板减少的发生率最高。本研究中，2例发生骨髓抑制的患者均为联合化疗，其中1例患者联合应用奈达铂和培美曲塞。提示临床医师在使用联合方案特别是联合铂类药物治疗时，应重点监测患者血液指标，必要时可给予升粒细胞治疗。

3.5 ADR累及器官和(或)系统及主要临床表现

137例ADR报告中，累及器官和(或)系统主要为皮肤及其附件，主要表现为皮疹、瘙痒、皮屑、重症药疹等，其中单克隆抗体类抗肿瘤药物占比较高。新型抗肿瘤药物致皮肤相关不良反应较常见，可能的原因是正常皮肤组织中存在VEGF受体和EGFR等作用靶点，易引起皮肤相关不良反应发生。本研究中发现4例严重皮肤不良反应，分别为大疱性表皮松懈症、重症多形性红斑/史-约综合征、皮肤肿胀和红皮病型药疹。其中3例严重皮肤不良反应为患者服用索拉非尼所致。索拉非尼为多靶点、多种激酶抑制剂，具有可抑制肿瘤细胞增殖和阻断肿瘤新生血管生成的双重抗肿瘤作用。与单靶点激酶相比，索拉非尼更易发生ADR，并且该药也易在表皮蓄积，作用于皮肤相关受体，引起EGFR过表达导致皮肤毒性，引起药疹^[12]。另外1例严重皮肤不良反应为患者服用伊马替尼所致。目前，伊马替尼致ADR的发病机制尚不清楚，多数研究表明可能与其剂量呈正相关，引起严重ADR的剂量常>400mg/d^[13]。本研究中，该患者伊马替尼的使用剂量为400mg/d。因此，对于服用上述药物的患者，临床医师应预先告知患者可能出现的皮肤相关不良反应，提早预防。如出现全身或躯干四肢皮疹，应及时就医，避免严重ADR的发生。其次为消化系统损害，主要表现为恶心、呕吐、腹泻、肝功能异常等。恶心、呕吐是抗肿瘤药物常见的ADR，在肿瘤患者治疗中发生率高达70%及以上。预防用药是控制恶心、呕吐的关键，建议止吐药应在每次抗肿瘤治疗前开始使用，且覆盖整个风险期，并根据抗肿瘤药物致吐风险分级、化疗药的剂量、滴注速度和联合方案、患者自身因素选择止吐方案^[14]。

3.6 ADR分级及临床转归

28例严重的ADR中，免疫靶向药物引起的严重ADR最多，共14例(占50.00%)，其中ICI有11例(占39.29%)，涉及卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗、帕博利珠单抗和特瑞普利单抗等，8例联合化疗，2例联合免疫靶向药物，1例联合放疗，提示ICI联合化疗或免疫靶向药物可能会增加ADR发生，并加重其严重程度。近年来，ICI在抗肿瘤方面取得了突破性进展。与传统化疗药直接杀伤肿瘤细胞不同，ICI通过特异性结合细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4(CTLA-4)、程序性死亡受体1(PD-1)及程序性死亡受体配体1(PD-L1)阻断免疫检查点通路，恢复T淋巴细胞抗肿瘤免疫活性，从而抑制肿瘤细胞生长。同时，ICI还可能异常增强正常免疫反应，导致免疫耐受性失衡，使正常组织出现自身免疫性炎症反应，称为免疫相关不良反应(irAE)。irAE可能累及任何组织或器官，最常见的包括皮肤、消化道、肝脏、甲状腺、垂体、肺部，罕见的涉及神经系统、心脏和其他器官。本研究中，ICI致严重的ADR有免疫性心肌炎、免疫性肺炎、过敏反应、甲状腺功能降低等。其中3例免疫性心肌炎是由信迪利单抗所致。关于ICI引起免疫相关性心肌炎的机制尚不清楚，一种可能的机制是心肌细胞与肿瘤共享靶抗原，从而激活T淋巴细胞靶点，导致淋巴细胞浸润心肌；另一种可能的机制是阻断PD-1/PD-L1，破坏了外周免疫耐受性，导致心脏特异性自身免疫相关性心肌炎^[15]。

ICI 相关性心肌炎的发病率为 0.09%~1.14%,与其他 irAE 相比,ICI 相关性心肌炎的死亡率明显升高,其死亡率高达 50%,其中抗 PD-1 单药治疗的死亡率为 36%,抗 PD-1 联合 CTLA-4 治疗的死亡率高达 67%^[16-18]。研究表明,ICI 相关性心肌炎发生于 ICI 治疗的前 3 个月,中位发病时间为 27 d,范围为 5~155 d,其中 76%的患者发生于前 6 周^[18]。Wang 等^[19]对我国 12 家三级医院肿瘤治疗中心发生的 ICI 相关性心肌炎病例进行回顾性分析,发现 ICI 相关性心肌炎的中位发生时间为治疗后 38 d,范围为 2~420 d,其中 81.2%的患者发生于 ICI 用药 1~2 次后。本研究中,3 例患者的 ICI 相关性心肌炎发生时间为用药后 30 d 内,且均为 ICI 用药 1 次后发生,与上述文献报道一致。另外,本研究中,3 例患者被诊断为食管癌和肺癌,且年龄均≥70 岁。Li 等^[20]研究发现,与没有患肺癌的患者相比,患有肺癌患者的免疫相关心脏毒性的风险会增加,原因可能是先前的肺癌胸部放射治疗会导致心脏损伤。联合治疗及年龄(>70 岁)是 irAE 发生的潜在危险因素,既往研究表明 irAE 在老年患者中更为常见,可能的原因是免疫系统老化、与年龄相关的并发症以及功能储备减少^[21]。Brumberger 等^[22]研究发现,女性患者、非裔美国人和吸烟是免疫相关心脏毒性的危险因素。因此,为降低 irAE 带来的危害,临床医师应预先评估患者的危险因素,包括疾病史(如心脏病、自身免疫性疾病和糖尿病等)、吸烟史、性别、年龄等,避免不必要的联合用药,减少 ADR 的发生。另外,心肌炎多发生于 ICI 治疗的早期阶段,故必须在治疗后 2 个月内连续监测心脏生物标志物及心电图,有助于早期诊断。目前,国内指南关于免疫相关性心肌炎的治疗方案首选糖皮质激素,早期、足量的糖皮质激素有助于改善心肌炎预后。如果患者症状持续存在,检查结果未得到相应改善,则应考虑其他治疗方法,如生物制剂英夫利西单抗、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换等^[23]。

综上所述,新型抗肿瘤药物所致 ADR 多发生于中老年患者,可累及多个器官和(或)系统,对患者危害大。ICI 的出现推动了整个肿瘤免疫治疗的发展,已经成为继手术治疗、放疗以及靶向治疗之后的全新治疗模式,ICI 导致的 irAE 虽发生率低,但严重程度高,尤其是免疫相关性心肌炎,其发生率低,但死亡率高,如果不及时治疗可能危及患者生命。及时识别该类患者、停用 ICI 和启动适当的皮质类固醇治疗可以降低发病率和死亡率,改善预后。另外,临床使用贝伐珠单抗时应密切监测患者的血压及出血情况等,对于用药过程中发生 3 级或 4 级出血的患者,应立即停用且后续不再使用贝伐珠单抗。同时,使用联合用药方案特别是联合铂类药物治疗时,应重点监测患者的血液指标,必要时可给予升粒细胞治疗,避免严重 ADR 的发生。

参考文献

- [1] 张百红,岳红云. 抗肿瘤靶向药物的分类[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(2): 299-303.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

- [3] 姜帆,付振涛,鹿子龙,等. 2018 年山东省老年人群恶性肿瘤发病与死亡情况及 2013-2018 年趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2023, 32(1): 8-14.
- [4] 程军,韩一萱,汪龙,等. 54 例新型抗肿瘤药物不良反应报告分析[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(3): 280-284.
- [5] 杨岩,周德喜,吴欣俐,等. 84 例新型抗肿瘤药品不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(3): 334-338.
- [6] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- [7] JONVILLE-BÉRA A P, BÉRA F, AUTRET-LECA E. Are incorrectly used drugs more frequently involved in adverse drug reactions? A prospective study[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2005, 61(3): 231-236.
- [8] 唐欣颖,匡泽民.《接受贝伐珠单抗治疗的卵巢癌和宫颈癌患者血压管理专家共识》:2019 英国专家建议解读[J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(1): 11-15.
- [9] 曾艳斌,张海霞,周海辉,等. 临床药师参与下的贝伐珠单抗不良反应主动监测与分析[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(16): 1840-1845.
- [10] PLUMMER C, MICHAEL A, SHAIKH G, et al. Expert recommendations on the management of hypertension in patients with ovarian and cervical cancer receiving bevacizumab in the UK[J]. Br J Cancer, 2019, 121(2): 109-116.
- [11] KAMIYA-MATSUOKA C, HAMZA M A, DE GROOT J F. Impact of adverse events of bevacizumab on survival outcomes of patients with recurrent glioblastoma[J]. J Clin Neurosci, 2020, 74: 36-40.
- [12] 张丽娜,高娜,杨宪鲁,等. 甲苯磺酸索拉非尼片致重症多形红斑型药疹 1 例[J]. 中国药师, 2022, 25(6): 1052-1054.
- [13] VALEYRIE L, BASTUJI-GARIN S, REVUZ J, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients[J]. J Am Acad Dermatol, 2003, 48(2): 201-206.
- [14] 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. 中国肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治专家共识(2022 年版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(39): 3080-3094.
- [15] WANG C, ZHONG B D, HE J, et al. Immune checkpoint inhibitor sintilimab-induced lethal myocarditis overlapping with myasthenia gravis in thymoma patient: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(15): e33550.
- [16] AL-KINDI S G, OLIVEIRA G H. Reporting of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. Lancet, 2018, 392(10145): 382-383.
- [17] SALEM J E, MANOUCHEHRI A, MOEY M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(12): 1579-1589.
- [18] MOSLEHI J J, SALEM J E, SOSMAN J A, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. Lancet, 2018, 391(10124): 933.

(下转第 1276 页)