

基于美国 FAERS 数据库的 PD-1/PD-L1 抑制剂 相关间质性肺疾病的药品不良事件信号挖掘[△]

吴海梅^{1*}, 张 卓², 符大天³, 王广飞^{4#} (1. 海南省肿瘤医院临床药学部, 海口 570100; 2. 海南省肿瘤医院放疗科, 海口 570100; 3. 海南省妇女儿童医学中心药学部, 海口 570100; 4. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院临床药学部, 上海 201102)

中图分类号 R979.1; R969.3

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)10-1247-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.10.021



摘要 目的:对引起间质性肺疾病(ILD)的程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡受体配体1(PD-L1)抑制剂进行系统分析,为临床安全使用PD-1/PD-L1抑制剂提供循证依据。方法:收集美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库中2014年第1季度至2024年第4季度,经确认为帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、阿维鲁单抗、西米普利单抗、曲美木单抗及多塔利单抗等8种PD-1/PD-L1抑制剂所引发的ILD相关药品不良事件(ADE)报告,采用报告比值比(ROR)法及信息成分(IC)法评价上述8种药物与ILD之间的相关性。比较不同品种PD-1/PD-L1抑制剂致ILD的风险信号强度,并对ILD患者的主要特点(性别、年龄、ADE结局和发生时间等)进行描述性分析。结果:分别收集到帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、阿维鲁单抗、西米普利单抗、曲美木单抗、多塔利单抗相关ILD的ADE报告1562、1302、670、364、75、42、9、8份(共4032份),ROR(95%CI)值分别为10.38(9.87~10.92)、7.11(6.72~7.51)、11.46(10.62~12.38)、13.46(12.13~14.93)、15.68(12.48~19.70)、7.05(5.20~9.55)、18.71(9.67~35.21)、4.92(2.45~9.85),风险信号强度排序为曲美木单抗>阿维鲁单抗>度伐利尤单抗>阿替利珠单抗>帕博利珠单抗>纳武利尤单抗>西米普利单抗>多塔利单抗。有可用数据的报告中,男性患者多于女性患者(2724例 vs. 920例);≥65岁者占63.14%(2546/4032)。帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、阿维鲁单抗、西米普利单抗、曲美木单抗、多塔利单抗致ILD的中位发生时间分别为用药后31、42、42、30、46、87、88、93 d。ILD导致37.25%(1502例)的患者死亡。结论:不同品种PD-1/PD-L1抑制剂致ILD的风险存在显著异质性,在初始治疗阶段高发,老年(≥65岁)男性患者具有更高的易感性。ILD是PD-1/PD-L1抑制剂的严重ADE,应引起临床重点关注。

关键词 FAERS数据库;程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1抑制剂;间质性肺疾病

Signal Mining for Adverse Drug Events of PD-1/PD-L1 Inhibitors-Related Interstitial Lung Disease Based on the U. S. FAERS Database[△]

WU Haimei¹, ZHANG Zhuo², FU Datian³, WANG Guangfei⁴ (1. Dept. of Clinical Pharmacy, Hainan Cancer Hospital, Haikou 570100, China; 2. Dept. of Radiotherapy, Hainan Cancer Hospital, Haikou 570100, China; 3. Dept. of Pharmacy, Hainan Women and Children's Medical Center, Haikou 570100, China; 4. Dept. of Clinical Pharmacy, National Children's Medical Center/Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically analyze the interstitial lung disease (ILD) induced by programmed death-1 (PD-1)/programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitors, and to provide evidence-based basis for clinical safe application of PD-1/PD-L1 inhibitors. **METHODS:** Adverse drug events (ADE) reports related to ILD that confirmed to be induced by 8 types of PD-1/PD-L1 inhibitors including pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, cemiplimab, tremelimumab and dostarlimab from the first quarter in 2014 to the fourth quarter in 2024 were collected from the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, report odds ratio (ROR) method and information component (IC) method were used to evaluate the correlation among the 8 drugs and ILD. The risk signal intensity of ILD induced by different types of PD-1/PD-L1 inhibitors were compared, and a descriptive analysis was conducted on the main characteristics of patients with ILD (gender, age, ADE outcome, and occurrence time). **RESULTS:** A total of 4 032 ADE reports of ILD related to pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, cemiplimab, tremelimumab and dostarlimab were collected, respectively 1 562, 1 302, 670, 364, 75, 42, 9 and 8 reports, the ROR (95%CI) values were respectively 10.38 (9.87-10.92), 7.11 (6.72-7.51), 11.46 (10.62-12.38), 13.46 (12.13-14.93), 15.68 (12.48-19.70), 7.05 (5.20-9.55), 18.71

△ 基金项目:海南省卫生健康科技创新联合项目(No. WSK2024QN104)

* 主管药师。研究方向:肿瘤药学。E-mail: wu634202863@126.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: wgfei_clin@126.com

(9.67-35.21) and 4.92 (2.45-9.85), the sequence of risk signal intensity was successively tremelimumab > avelumab > durvalumab > atezolizumab > pembrolizumab > nivolumab > cemiplimab > dostarlimab. Among the reports with available data, there were more males than females (2 724 cases *vs.* 920 cases); 63.14% (2 546/4 032) were aged 65 years or above. The median onset time of ILD induced by pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, cemiplimab, tremelimumab and dostarlimab was respectively 31, 42, 42, 30, 46, 87, 88 and 93 d after administration. The ILD resulted in 37.25% (1 502 cases) of deaths. CONCLUSIONS: There is significant heterogeneity in the risk of ILD induced by different PD-1/PD-L1 inhibitors, with a high incidence in the initial treatment stage, and the elderly (≥ 65 years) have a higher susceptibility. ILD is a severe ADE of PD-1/PD-L1 inhibitors, which should be paid attention.

KEYWORDS FAERS database; Programmed death-1/programmed death-ligand 1 inhibitors; Interstitial lung disease

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 是一类通过阻断免疫检查点分子与其配体的相互作用,解除肿瘤微环境中 T 细胞的免疫抑制状态,从而增强抗肿瘤免疫应答的单克隆抗体药物^[1]。ICI 已被批准用于多种实体瘤和血液系统恶性肿瘤^[2]。由于 ICI 对免疫通路的过度激活可能导致免疫稳态失衡,继而诱发免疫相关不良事件 (immune-related adverse event, irAE),其临床表现主要涉及皮肤、消化系统、内分泌系统、肝脏、肺脏及肾脏等器官系统毒性反应,具体包括皮肤毒性、胃肠道毒性、内分泌毒性、肝毒性、肺毒性和肾毒性等^[3-4]。其中,间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD) 是一种严重肺部不良反应,病症表现多样,包括咳嗽、呼吸困难、发热等症状,且可能迅速发展并严重危及生命^[5]。ILD 的发病率随着 ICI 的广泛应用而逐年升高。因此,医师、药师及患者都需要对该类不良反应保持高度警觉。

《抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识》(2022 年)对 ILD 的诊断、治疗进行了详细归纳^[6]。尹岳松^[7]等基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库的程序性死亡受体 1 (PD-1)/程序性死亡受体配体 1 (PD-L1) 抑制剂致心肌炎风险分析;李长龙等^[8]比较了 4 种 PD-1/PD-L1 抑制剂不良反应信号。目前,对于 PD-1/PD-L1 抑制剂所致 ILD 的概率及相关性方面的研究较少。FAERS 数据库是国际范围内重要的自发报告系统之一,其涵盖了美国 FDA 收集的所有药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 和用药错误信息,能够在一定程度上反映真实世界中 ADE 的发生情况。基于此,本研究旨在利用 FAERS 数据库中的相关数据,针对国外已上市的 8 种 PD-1/PD-L1 抑制剂,评估其引发 ILD 的风险,为临床合理应用 PD-1/PD-L1 抑制剂提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究的数据来源于美国 FDA 官网下载的 FAERS 原始数据库,获取 2004 年第 1 季度至 2024 年第 4 季度的原始 ASCII 数据包,并将其导入 SAS 9.4 统计软件中进行数据清洗与分析。以国外上市的 8 种 PD-1/PD-L1 抑制剂的通用名 (Pembrolizumab、Nivolumab、Atezolizumab、Durvalumab、Avelumab、Cemiplimab、Tremelimumab、Dostarlimab) 及其商品名 (Keytruda、Opdivo、Tecentriq、Imfinzi、Bavencio、Libtayo、Imjudo、Jemperli) 为检索关键词,通过预设的检索策略,从 FAERS 数据库中提取以目标药物为首要可疑药物的 ADE 报告。依据《国际医学用语词典》(MedDRA) 26.0 版本中的首选术语 (PT) 和系统器官

分类 (SOC) 对 ADE 进行标准化分类与描述,并完成中英文术语的对应转换^[9]。最终,筛选出与 ICI 相关的 ILD 报告。收集患者信息 (年龄、性别、报告类型、报告地区和事件年份等)、药物信息和 ADE 信息 (严重程度和结局),并进行统计分析。

本研究的数据清洗流程遵循美国 FDA 官方指导文件的建议,针对 FAERS 数据库中可能存在的重复报告或已撤回/删除的报告进行标准化处理。(1) 基于 DEMO 表中的 CASEID、FDA_DT 和 PRIMARYID 字段,按照 CASEID、FDA_DT、PRIMARYID 的顺序进行排序,对于具有相同 CASEID 的报告,保留 FDA_DT 值最大的记录;若 CASEID 和 FDA_DT 均相同,则保留 PRIMARYID 值最大的记录^[10]。(2) 自 2019 年第 1 季度起,每个季度的数据包中均包含撤回报告列表,完成去重后,根据该列表中的 CASEID 对相关报告进行剔除。本研究未对缺失数据进行处理,且数据统计过程中未涉及缺失数据的分析。

1.2 数据挖掘与统计分析

通过比例失衡法中的报告比值比 (ROR) 法和基于贝叶斯统计学原理的信息成分 (IC) 法进行统计分析,公式见表 1。

表 1 ROR 法、IC 法计算公式及其阈值

计算公式	阈值
$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3, 95\%CI \text{ 下限} > 1, IC_{025}$ (IC 的 95%CI 下限) > 0, 则提示生成 1 个信号
$SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$	
$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	
$IC = \log_2 \left(\frac{N_{\text{observed}} + 0.5}{N_{\text{expected}} + 0.5} \right)$	
$IC_{025} = \log_2 \left(\frac{N_{\text{observed}} + 0.5}{N_{\text{expected}} + 0.5} \right) - 3.3 \times (N_{\text{observed}} + 0.5)^{-\frac{1}{2}} - 2 \times (N_{\text{observed}} + 0.5)^{-\frac{3}{2}}$	

注: a 表示目标药物 (或目标药物女性) 的目标事件同时发生的报告数; b 表示目标药物 (或目标药物女性) 发生其他事件的报告数; c 表示其他药物 (或目标药物男性) 发生目标事件的报告数; d 表示其他药物 (或目标药物男性) 的其他事件的报告数; N_{observed} 表示观察到的药物-不良事件组合报告数; N_{expected} 表示期望的药物-不良事件组合报告数。

2 结果

2.1 ILD 的报告情况

在 FAERS 数据库中,共收集到 2014 年第 1 季度至 2024 年第 4 季度 8 种 PD-1/PD-L1 抑制剂相关 ILD 的 ADE 报告 4 032 份。所有 ADE 报告均符合美国国家癌症研究所通用不良事件术语标准中关于严重不良事件 (severe adverse event,

SAE)的定义,且所有患者均有 ADE 结局的报告。在性别分布方面,可获得数据的报告共 3 644 份,其中男性患者 2 724 例;女性患者 920 例;有 3 502 份报告提供了年龄相关信息,其中≥65 岁患者最多(2 546 例),其次为 18~<65 岁(953 例),<18 岁患者最少(仅 3 例);上报数据主要来自日

本、美国、法国、中国以及德国;报告人员主要为医师;ADE 结局主要为导致住院或住院时间延长(2 304 份,占 57.14%),其次为致死(1 502 份,占 37.25%);ICI 相关 ILD 的 ADE 报告数随时间整体呈上升趋势,2024 年达高峰,年报告数为 697 份(占 17.29%),见表 2、图 1。

表 2 8 种 PD-1/PD-L1 相关 ILD 的 ADE 报告基本信息[份(%)]

项目	特征	帕博利珠单抗 (n=1 562)	纳武利尤单抗 (n=1 302)	阿替利珠单抗 (n=670)	度伐利尤单抗 (n=364)	阿维鲁单抗 (n=75)	西米普利单抗 (n=42)	曲美木单抗 (n=9)	多塔利单抗 (n=8)	8 种 PD-1/PD-L1 抑制剂(n=4 032)
性别	女性	380 (24.33)	272 (20.89)	170 (25.37)	67 (18.41)	15 (20.00)	16 (38.10)	—	—	920 (22.82)
	男性	1 137 (72.79)	893 (68.59)	369 (55.07)	248 (68.13)	59 (78.67)	12 (28.57)	6 (66.67)	—	2 724 (67.56)
	未知	45 (2.88)	137 (10.52)	131 (19.55)	49 (13.46)	1 (1.33)	14 (33.33)	3 (33.33)	8 (100.00)	388 (9.62)
年龄/岁	<18	2 (0.13)	1 (0.08)	—	—	—	—	—	—	3 (0.07)
	18~<45	31 (1.98)	35 (2.69)	9 (1.34)	6 (1.65)	—	1 (2.38)	—	—	82 (2.03)
	45~<65	345 (22.09)	328 (25.19)	97 (14.48)	83 (22.80)	8 (10.67)	7 (16.67)	3 (33.33)	—	871 (21.60)
	≥65	1 072 (68.63)	780 (59.91)	404 (60.30)	212 (58.24)	61 (81.33)	12 (28.57)	5 (55.56)	—	2 546 (63.14)
报告者	未知	112 (7.17)	158 (12.14)	160 (23.88)	63 (17.31)	6 (8.00)	22 (52.38)	1 (11.11)	8 (100.00)	530 (13.14)
	医师	753 (48.21)	684 (52.53)	545 (81.34)	253 (69.51)	68 (90.67)	37 (88.10)	9 (100.00)	8 (100.00)	2 357 (58.46)
	药师	254 (16.26)	376 (28.88)	103 (15.37)	33 (9.07)	6 (8.00)	5 (11.90)	—	—	777 (19.27)
	消费者	468 (29.96)	121 (9.29)	14 (2.09)	30 (8.24)	—	—	—	—	633 (15.70)
报告国家	其他	87 (5.57)	121 (9.29)	8 (1.19)	48 (13.19)	1 (1.33)	—	—	—	265 (6.57)
	日本	1 057 (67.67)	765 (58.76)	496 (74.03)	205 (56.32)	60 (80.00)	12 (28.57)	—	—	2 595 (64.36)
	美国	144 (9.22)	202 (15.51)	13 (1.94)	27 (7.42)	—	6 (14.29)	—	—	392 (9.72)
	法国	81 (5.19)	116 (8.91)	29 (4.33)	29 (7.97)	6 (8.00)	10 (23.81)	—	—	271 (6.72)
ADE 结局 ^a	中国	76 (4.87)	31 (2.38)	39 (5.82)	41 (11.26)	—	—	—	—	187 (4.64)
	德国	25 (1.60)	47 (3.61)	6 (0.90)	10 (2.75)	2 (2.67)	2 (4.76)	—	3 (37.50)	95 (2.36)
	其他国家	179 (11.46)	141 (10.83)	87 (12.99)	52 (14.29)	7 (9.33)	12 (28.57)	9 (100.00)	5 (62.50)	492 (12.20)
	危及生命	241 (15.43)	221 (16.97)	36 (5.37)	49 (13.46)	6 (8.00)	4 (9.52)	2 (22.22)	—	559 (13.86)
	住院或住院时间延长	979 (62.68)	794 (60.98)	273 (40.75)	180 (49.45)	39 (52.00)	27 (64.29)	6 (66.67)	6 (75.00)	2 304 (57.14)
	致残	53 (3.39)	35 (2.69)	7 (1.04)	21 (5.77)	—	—	6 (66.67)	6 (75.00)	128 (3.17)
	致死	722 (46.22)	469 (36.02)	147 (21.94)	135 (37.09)	16 (21.33)	6 (14.29)	5 (55.56)	2 (25.00)	1 502 (37.25)
	致畸	—	—	—	1 (0.27)	—	—	—	—	1 (0.02)
	永久缺陷	2 (0.13)	—	1 (0.15)	1 (0.27)	—	—	—	—	4 (0.10)
	其他严重事件	1 456 (93.21)	1 292 (99.23)	398 (59.40)	235 (64.56)	30 (40.00)	26 (61.90)	5 (55.56)	6 (75.00)	3 448 (85.52)

注:“a”表示 1 例 ADE 可能有多个结局;“—”表示无数据。

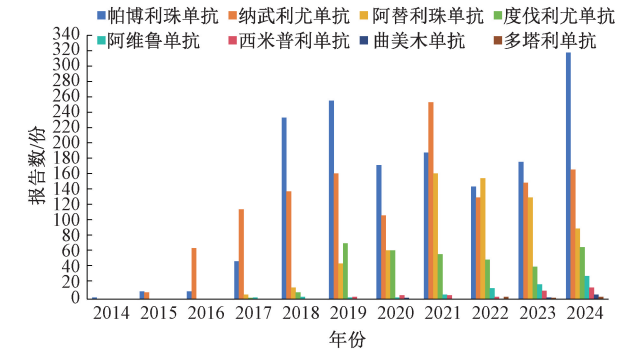


图 1 2014—2024 年 8 种 PD-1/PD-L1 相关 ILD 的 ADE 报告数

2.2 ILD 风险信号强度

帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、阿维鲁单抗、西米普利单抗、曲美木单抗及多塔利单抗相关 ILD 的 ADE 报告数分别为 1 562、1 302、670、364、75、42、9 和 8 份,其 ROR(95%CI)和 IC₀₂₅ 值见表 3。统计学分析表明,上述 8 种 PD-1/PD-L1 抑制剂均与 ILD 的发生具有显著相关性,风险信号强度排序为曲美木单抗>阿维鲁单抗>度伐利尤单抗>阿替利珠单抗>帕博利珠单抗>纳武利尤单抗>西米普利单抗>多塔利单抗。

2.3 发生 ILD 患者的性别差异风险信号强度

基于性别差异分析的统计结果,帕博利珠单抗、纳武利尤

表 3 8 种 PD-1/PD-L1 抑制剂致 ILD 的风险信号强度

药品名称	ILD 报告/份	其他不良事件报告/份	ROR(95%CI)	IC ₀₂₅
帕博利珠单抗	1 562	140 549	10.38(9.87~10.92)	3.26
纳武利尤单抗	1 302	169 992	7.11(6.72~7.51)	2.71
阿替利珠单抗	670	53 729	11.46(10.62~12.38)	3.35
度伐利尤单抗	364	24 653	13.46(12.13~14.93)	3.54
阿维鲁单抗	75	4 334	15.68(12.48~19.70)	3.36
西米普利单抗	42	5 403	7.05(5.20~9.55)	2.18
曲美木单抗	9	427	18.71(9.67~35.21)	1.82
多塔利单抗	8	14	4.92(2.45~9.85)	0.80

单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、阿维鲁单抗、西米普利单抗、曲美木单抗及多塔利单抗在性别方面的风险信号差异提示,前 4 种药品的 ROR<1、95%CI 上限<1,提示男性患者更有可能;曲美木单抗和多塔利单抗由于上市时间短,未能检测到相关信号,见表 4。

2.4 ILD 发生时间分布

应用帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、阿维鲁单抗、西米普利单抗、曲美木单抗及多塔利单抗发生 ILD 的中位时间分别为 31、42、42、30、46、87、88 及 93 d,见表 5。

3 讨论

接受 ICI 治疗的肿瘤患者中,60%~80%会出现免疫介导的不良事件^[9,11]。ICI 相关 ILD 的发生率为 2%~5%,但在不同瘤种、药物类型和联合治疗方案中存在差异,单药治疗(PD-1/PD-L1 抑制剂)的 ILD 发生率为 3%~5%(如非小细胞

表 4 8 种 PD-1/PD-L1 抑制剂致 ILD 患者的性别差异风险信号强度

药品名称	女性		男性		ROR (95%CI)
	ILD 报告/份	其他不良事件报告/份	ILD 报告/份	其他不良事件报告/份	
帕博利珠单抗	380	67 468	1 137	67 748	0.33(0.30~0.38)
纳武利尤单抗	272	56 688	893	100 805	0.54(0.47~0.62)
阿替利珠单抗	170	17 236	369	26 414	0.70(0.59~0.85)
度伐利尤单抗	67	6 992	248	13 151	0.51(0.39~0.67)
阿维鲁单抗	15	1 131	59	2 909	0.65(0.37~1.16)
西米普利单抗	16	1 339	12	1 697	1.69(0.80~3.58)
曲美木单抗	0	79	6	188	0
多塔利单抗	0	0	0	0	0

注:ROR 值>1,95%CI 下限>1,提示女性患者比男性患者更有可能报告某一特定 ADE,ROR 值越大,关联性越强;ROR 值<1,95%CI 上限<1,则男性患者更有可能报告该 ADE,ROR 值越小,关联性越强。

表 5 8 种 PD-1/PD-L1 抑制剂致 ILD 的发生时间分布

药品名称	报告数*/份	开始用药至发生 ILD 的时间/份(%)					中位时间/ [M(Q ₁ ,Q ₃),d]
		≤30 d	>30~90 d	91~180 d	181~360 d	≥361 d	
帕博利珠单抗	786	393 (50.00)	197 (25.06)	112 (14.25)	56 (7.12)	28 (3.56)	31 (8,90)
纳武利尤单抗	713	298 (41.80)	208 (29.17)	109 (15.29)	65 (9.12)	33 (4.63)	42 (14,107)
阿替利珠单抗	332	149 (44.88)	78 (23.49)	63 (18.98)	28 (8.43)	14 (4.22)	42 (12,114)
度伐利尤单抗	195	98 (50.26)	66 (33.85)	22 (11.28)	5 (2.56)	4 (2.05)	30 (14,62)
阿维鲁单抗	40	15 (37.50)	12 (30.00)	5 (12.50)	4 (10.00)	4 (10.00)	46 (12,142)
西米普利单抗	25	8 (32.00)	5 (20.00)	3 (12.00)	6 (24.00)	3 (12.00)	87 (21,231)
曲美木单抗	3	0	2 (66.67)	1 (33.33)	0	0	88 (34,110)
多塔利单抗	5	0	2 (40.00)	3 (60.00)	0	0	93 (71,121)

注:“*”表示记录了 ILD 发生时间的报告。

肺癌、黑色素瘤)^[12],联合治疗(如 PD-1 抑制剂+伊匹木单抗)的 ILD 发生率升高至 6%~10%^[13]。ILD 是 ICI 相关致死性不良事件的主要原因之一,死亡率高达 30%~50%,其预后取决于诊断和干预时机^[14]。本研究结果表明,PD-1/PD-L1 抑制剂相关 ILD 的死亡率为 37.25%,与现有研究结果基本相符。本研究进一步比较了 8 种 PD-1/PD-L1 抑制剂所致 ILD 的死亡率,旨在评估不同抑制剂在引发 ILD 严重程度方面的差异,结果显示,死亡率排序居前三位的分别为曲美木单抗(55.56%)、帕博利珠单抗(46.22%)、度伐利尤单抗(37.09%)。深入认识 ICI 相关 ILD 的临床特征,准确评估其发生风险,以及有效降低其发生率及死亡率,具有重要的临床意义。

本研究结果显示,ILD 风险信号强度排序为曲美木单抗>阿维鲁单抗>度伐利尤单抗>阿替利珠单抗>帕博利珠单抗>纳武利尤单抗>西米普利单抗>多塔利单抗。提示不同 PD-1/PD-L1 抑制剂引发 ILD 的风险可能存在差异。基于 Hochberg 等^[15]利用 FAERS 数据库得出的结论,即 ADE 的风险信号强度与其发生率具有一致性。本研究推测,PD-L1 抑制剂致 ILD 的发生率可能高于 PD-1 抑制剂。此外,有研究发现,联合治疗方案(如 PD-1 抑制剂与伊匹木单抗联合应用)的药物相关 ILD 报告率较单药治疗升高 2.3 倍($P=0.002$),表明协同免疫激活可能进一步加剧肺组织损伤^[12]。然而,由于各类药物的上市时间、获批适应症及研究样本量的限制,本研究结果可能存在一定的偏倚,需进一步验证和探讨。

本研究发现,PD-1 抑制剂(如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗)相关 ILD 的 ADE 报告数占比显著高于 PD-L1 抑制剂(如阿替利珠单抗),可能与 PD-1 通路在肺组织免疫稳态中发挥更广泛作用有关^[16]。性别分布上,男性患者占比高达 67.56%,与 PD-1/PD-L1 抑制剂主要适应症(如非小细胞肺癌、黑色素瘤)的性别倾向性一致^[17]。ICI 相关 ILD 患者中,男性患者多于女性患者,年龄以≥65 岁者多见,与李铃等^[18]的

PD-1/PD-L1 抑制剂导致肺炎的数据分析结果一致。基于流行病学数据,男性恶性肿瘤发病率高于女性^[19];且高龄是恶性肿瘤的重要危险因素,50%的新发恶性肿瘤病例确诊于≥65 岁的患者^[20]。为深入探讨性别与 ICI 相关 ILD 的关联,本研究参考 Fan 等^[21]和孙文悦等^[22]的研究方法,对 8 种 PD-1/PD-L1 抑制剂所致 ILD 的性别相关信号进行了差异性分析,结果显示,男性患者的 ILD 报告比例相对更高,帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗及度伐利尤单抗的 ROR 值均<1 且 95%CI 上限<1,提示男性患者更易发生与上述药品相关的 ILD 信号。需要注意的是,ROR 值仅能反映统计学相关性,而 ROR 法可能产生假阳性信号,因此,需通过设计更加严谨的临床试验进一步验证不同 PD-1/PD-L1 抑制剂所致 ILD 的风险差异。

本研究结果显示,应用 PD-1/PD-L1 抑制剂至 ILD 发生的时间跨度为数日至数年,其中 45.78%的患者在用药后 1 个月内出现 ILD,不同药物致 ILD 的中位发生时间存在差异,具体顺序为度伐利尤单抗≈帕博利珠单抗<纳武利尤单抗≈阿替利珠单抗<阿维鲁单抗<西米普利单抗<曲美木单抗<多塔利单抗,与既往研究中垂体炎等 irAE 的发生特征相似^[23-24]。上述发现提示,临床应突破传统的 3 个月监测窗口,建立长期随访机制,尤其是针对高龄(≥65 岁)患者,因其发生药物相关 ILD 的风险增加,可能与年龄相关的免疫衰老及肺功能储备下降有关^[25]。此外,有研究发现,早期使用糖皮质激素(≤3 d)可显著降低 ILD 相关死亡率,但仍有 25%的患者需接受二线免疫抑制剂治疗(如英夫利西单抗)^[14]。值得注意的是,基线肺功能异常(肺一氧化碳弥散量<70%)的患者发生 ILD 的风险增加,建议该类人群在用药前进行肺功能评估^[26]。因此,临床药师/医师在患者首次接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗时应高度重视肺毒性风险,即使患者此前已多次接受该类药物治疗,也需保持高度警觉并密切监测。

本研究存在以下局限性:(1)FAERS 数据库作为自发报告

系统,存在数据缺失、报告不足、错误报告以及信息偏倚等问题;(2)部分ICI抑制剂上市事件短,在全球范围内使用时间较短,相关的不良反应数据相对缺乏;(3)数据主要来自欧美和日本,我国人群的数据相对较少;(4)FAERS数据中仅有转归结局,未对ADE进行分级,无法获取不同药物相关ILD的严重程度。

综上所述,本研究基于FAERS数据库中的药品上市后真实世界数据,对8种PD-1/PD-L1抑制剂与ILD的相关性进行了系统性挖掘与分析,旨在揭示该类ADE的特征。本研究结果表明,不同PD-1/PD-L1抑制剂引起的ILD存在一定差异,且多见于治疗早期,高发人群为≥65岁的男性患者,死亡率达37.25%。本研究弥补了药品上市前临床研究样本量有限及入组条件严格所带来的局限性,为临床应用提供了重要的参考依据。建议临床在使用PD-1/PD-L1抑制剂时加强对患者病情的动态监测,以降低ADE的发生风险。对于ILD高风险的免疫治疗药物,应在治疗启动前完善基线评估,包括胸部高分辨率CT(HRCT)及血清生物标志物检测(如涎液化糖链抗原6、表面活性蛋白D等),系统筛查肺纤维化病史、吸烟状态及自身免疫性疾病等危险因素;治疗期间,建议每2~3个月进行HRCT影像学随访,以实现ILD的早期识别;一旦确诊ILD,需立即启动糖皮质激素治疗,并根据治疗反应逐步调整剂量或暂停免疫治疗。通过构建“预防-监测-干预”三级管理体系,可显著降低ILD相关死亡率,优化肿瘤患者长期生存获益及生活质量。

参考文献

[1] NAIMI A, MOHAMMED R N, RAJI A, et al. Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 44.

[2] 陈梦情, 蔡晶. 新型免疫检查点抑制剂在恶性肿瘤临床治疗中的研究进展[J/OL]. 医药导报. (2025-05-15)[2025-06-06]. <https://link.cnki.net/urlid/42.1293.R.20250515.1519.002>.

[3] SHIBATA Y, MURAKAMI S, KATO T. Overview of checkpoint inhibitor pneumonitis: incidence and associated risk factors[J]. Expert Opin Drug Saf, 2021, 20(5): 537-547.

[4] 狄潘潘, 胡云飞, 贾淑云, 等. PD-1/PD-L1抑制剂与心力衰竭事件之间的关联性研究[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(12): 1082-1086.

[5] WANG H P, GUO X X, ZHOU J X, et al. Clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(1): 191-197.

[6] 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识专业委员会. 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(7): 693-702.

[7] 尹岳松, 吴玉佩, 李阳, 等. 基于FAERS数据库的PD-1/PD-L1抑制剂致心肌炎风险分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(11): 76-80.

[8] 李长龙, 舒家华, 李国兴, 等. 4个进口PD-1/PD-L1抑制剂不良反应信号的挖掘与评价[J]. 中国药房, 2022, 33(7): 873-878.

[9] 杨琰. 免疫检查点抑制剂所致肺毒性的回顾性分析及信号挖掘[D]. 重庆: 重庆理工大学, 2024.

[10] 戴金琳, 刘岩, 杨天绛, 等. 基于FAERS数据库的利司那肽不良事件信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(12): 1325-1335.

[11] 张昕, 赵盛楠, 冯学兵. 中国系统性红斑狼疮的诊治现状及挑

战[J]. 诊断学理论与实践, 2024, 23(3): 257-262.

[12] NAIDOO J, WANG X, WOO K M, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(7): 709-717.

[13] MI Z, ZHANG Y S, FENG Z C, et al. Treatment-related adverse events of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with CTLA-4 inhibitors in clinical trials: a meta-analysis [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2022, 50(1): 301-309.

[14] ROGADO J, SÁNCHEZ-TORRES J M, ROMERO-LAORDEN N, et al. Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients[J]. Eur J Cancer, 2019, 109: 21-27.

[15] HOCHBERG A M, PEARSON R K, O’HARA D J, et al. Drug-versus-drug adverse event rate comparisons: a pilot study based on data from the US FDA Adverse Event Reporting System[J]. Drug Saf, 2009, 32(2): 137-146.

[16] MORAD G, HELMINK B A, SHARMA P, et al. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade [J]. Cell, 2021, 184(21): 5309-5337.

[17] ZHANG B C, SONG Y X, FU Y, et al. Current status of the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors: a questionnaire survey of oncologists in China[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 86.

[18] 李铃, 娄安琦, 余俊先. 基于美国FAERS的PD-1/PD-L1抑制剂导致肺炎的数据分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(13): 1288-1292.

[19] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1941-1953.

[20] ISLAMI F, MARLOW E C, THOMSON B, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(5): 405-432.

[21] FAN Q Q, HU Y, YANG C Q, et al. Myocarditis following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a real-world analysis of post-marketing surveillance data [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 76: 105866.

[22] 孙文悦, 张雯雯, 蔡沅璇, 等. 基于WHO-VigiAccess的5种PD-1/PD-L1单抗不良反应特点分析[J]. 医药导报, 2023, 42(6): 851-858.

[23] STROUD C R, HEGDE A, CHERRY C, et al. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade[J]. J Oncol Pharm Pract, 2019, 25(3): 551-557.

[24] STROUD C R G, HEGDE A, NAQASH A R, et al. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade: overall survival analysis [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(11): S1554-S1555.

[25] SHANKAR B, ZHANG J J, NAQASH A R, et al. Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(12): 1952-1956.

[26] KIM S, LIM J U. Immune checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease in patients with advanced non-small cell lung cancer: systematic review of characteristics, incidence, risk factors, and management[J]. J Thorac Dis, 2022, 14(5): 1684-1695.

(收稿日期:2025-06-06 修回日期:2025-07-23)