

基于江苏省健康大数据的程序性死亡受体1抑制剂相关药品不良反应的特征及差异分析[△]

潘海燕^{1,2*}, 王健^{1,2}, 徐蕾³, 葛媛媛¹, 王皓^{1,2#}(1. 徐州医科大学鼓楼临床学院, 江苏徐州 221004; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 南京 210008; 3. 南京中医药大学药学院, 南京 210029)

中图分类号 R969.3; R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)12-1532-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.12.024



摘要 目的: 基于真实世界数据, 评价非小细胞肺癌(NSCLC)患者接受不同程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂治疗过程中的药品不良反应特征及差异。方法: 利用江苏省人口健康档案大数据平台, 纳入2019—2023年全省218家三级医疗机构接受帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利珠单抗、替雷利珠单抗治疗的NSCLC患者, 收集各药相关的人口学资料、不良反应及实验室检查指标异常等信息, 进行频率统计和组间比较。结果: 共纳入7 677例患者, 不良反应涉及血液、心血管、内分泌等系统, 多为轻中度, 严重反应较少。不同药物的高血压、肺炎、高脂血症的发生率比较, 差异均有统计学意义($P<0.001$)。免疫相关不良反应主要为心肌炎/心肌损伤及甲状腺功能异常, 免疫性心肌炎发生率为1.06/100人年, 甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退的发生率分别为5.02/100人年和11.95/100人年, 其中卡瑞利珠单抗相关甲状腺功能异常的发生率较高。结论: PD-1抑制剂相关不良反应在NSCLC患者中常见且类型多样, 不同药物间存在差异, 临床应强化监测与管理, 优化治疗策略, 提高免疫治疗的安全性与个体化水平。

关键词 程序性死亡受体1抑制剂; 非小细胞肺癌; 药品不良反应; 真实世界研究

Characteristics and Differences of Adverse Drug Reactions Related to Programmed Death-1 Inhibitors Based on Jiangsu Provincial Health Big Data[△]

PAN Haiyan^{1,2}, WANG Jian^{1,2}, XU Lei³, GE Yuanyuan¹, WANG Hao^{1,2}(1. Drum Tower Clinical College, Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221004, China; 2. Dept. of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 3. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the characteristics and differences of adverse drug reactions in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) when receiving different programmed death-1 (PD-1) inhibitors based on real-world data. METHODS: Data were obtained from the Jiangsu Provincial Population Health Record Big Data Platform, patients with NSCLC received pembrolizumab, camrelizumab, sintilimab or tislelizumab in 218 Grade III hospitals around Jiangsu Province from 2019 to 2023 were enrolled, information demographic data, adverse drug reactions and abnormal indicators of laboratory tests were collected for frequency count and inter-group comparison. RESULTS: A total of 7 677 patients were enrolled, the adverse drug reactions including hematological system, cardiovascular system and endocrine system, mostly were mild to moderate reactions, with few severe reactions. In the comparison of incidences of hypertension, pneumonia and hyperlipemia among different drugs, the differences were statistically significant ($P<0.001$). The immune-related adverse drug reactions mainly included myocarditis/myocardial injury and thyroid dysfunction, the incidence of immune-related myocarditis was 1.06 per 100 person-years, the incidences of hyperthyroidism and hypothyroidism were 5.02 per 100 person-years and 11.95 per 100 person-years, respectively. Among them, the incidence of thyroid dysfunction related to carilizumab was relatively high. CONCLUSIONS: The adverse drug reactions related to PD-1 inhibitors are common and diverse in NSCLC patients, there are differences among different drugs, it is necessary to strengthen clinical monitoring and management, optimize treatment strategies, improve the safety and individualized level of immunological therapy.

KEYWORDS Programmed death-1 inhibitors; Non-small cell lung cancer; Adverse drug reaction; Real-world study

△ 基金项目: 2023年度江苏省药品临床综合评价项目(No. 苏卫办药政[2022]15号); 江苏省药学会-天晴医院药学基金科研项目(No. Q202212)

* 主管药师。研究方向: 医院药学。E-mail: panhy2005@126.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 药品临床综合评价、药物经济学。E-mail: halsey_glyy@163.com

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。近年来, 程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂显著改善了 NSCLC 患者的生存情况^[1]。但其多系统(心血管、血液、内分泌、消化系统等)不良反应日益受到关注, 不同药物间特征亦有差异。已有的研究多基于临床试验数据, 难以全面反映真实世界中患者的风险特征和用药安全性^[2]。本研究基于江苏省人口健康档案大数据平台, 系统评价多种 PD-1 抑制剂在 NSCLC 患者中的不良反应类型、发生率及严重程度, 旨在为临床安全用药与个体化管理提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究为基于江苏省真实世界数据的回顾性队列研究, 数据来源于江苏省人口健康档案大数据平台, 该平台整合了全省所有地级市的 218 家三级医疗机构的门诊、住院、疾病诊断、药品使用、实验室检查等患者就诊信息。

1.2 患者队列构建标准

本研究以身份证号为唯一识别号, 基于国际疾病分类 (ICD-10) 编码筛选 2019—2023 年接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者, 构建研究队列并分析不良反应。(1) NSCLC 患者队列构建标准:①住院或门诊记录的诊断名称中出现“肺”和“肿瘤/癌/恶性”相关关键词, 取首次时间为入组时间;②合并门诊与住院记录, 选最早诊断时间为首次诊断时间。(2) PD-1 抑制剂队列构建标准:①住院或门诊记录的诊断中出现帕博利珠单抗、特瑞普利单抗、替雷利珠单抗、迪利单抗等(含商品名), 排除程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 单抗;②排除用药时间早于首次诊断时间、年龄<18岁及缺乏关键信息者。(3) 基于上述基本队列, 设立安全性评价患者队列构建标准:用药后在住院、门诊或实验室诊断中首次出现相关不良反应关键词或实验室指标异常, 即判定为不良反应发生时间。

1.3 数据提取及处理

提取 NSCLC 患者详细的数据资料:(1) 人口学特征, 包括性别、年龄、所在地区等;(2) 临床信息, 包括肿瘤分期、分型、伴随疾病(高血压、糖尿病、自身免疫病史等);(3) 药物信息, 包括 PD-1 抑制剂种类、治疗时间、联合用药等;(4) 实验室指标, 包括肝肾功能指标、甲状腺功能指标、免疫指标等。按帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗进行药物分类, 统计患者基线资料及不良反应发生情况。

1.4 不良反应判定与分级

本研究中, 治疗相关不良反应判断依据主要分为 2 类。(1) 基于诊断编码识别的不良反应(合并症):通过分析电子病历中出现的 ICD-10 诊断编码, 识别患者在接受 PD-1 抑制剂治疗期间是否出现与治疗相关的常见临床并发症(如高血压、感染等);(2) 基于实验室检测指标判定的不良反应(实验室异常):依据患者治疗期间的实验室检查结果, 按照事先设定的判定标准(如白细胞减少、血红蛋白水平降低等)识别异常值, 将所得结果作为研究的补充。特异性不良反应分析包括心脏毒性(心肌炎、心包炎)和甲状腺功能异常, 分别根据心肌酶谱四项(肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白 I、肌钙蛋白 T)及促甲状腺激素(TSH)变化进行判定, 按任意异常或全部异常

2 种标准评估。由于实验室检查多在出现症状时进行, 检查人数有限, 因此, 发生率计算以有检查记录者为分母。不良反应合并症则直接提取疾病记录进行分析。

1.5 统计学方法

对患者基线信息进行描述性分析, 连续型变量数据以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 非正态数据采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 分类变量以频数(%)表示, 分类变量采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。针对免疫相关不良反应, 计算人年发病率(事件数/总观察人年 $\times 100$), 用于表达时间相关的事件风险分布。

2 结果

2.1 患者队列确认

分别提取门诊与住院疾病队列并合并, 取首次诊断时间(门诊或住院中较早者)计算诊断年龄、随访时间等;从西药明细表与住院医嘱表提取用药队列并合并, 取首次用药时间(两表中较早者)作为患者首次用药时间。排除缺少出生年份、性别、NSCLC 诊断或 PD-1 抑制剂使用记录者, 最终纳入 7 677 例成年患者。疾病和用药队列的纳入与排除流程见图 1。

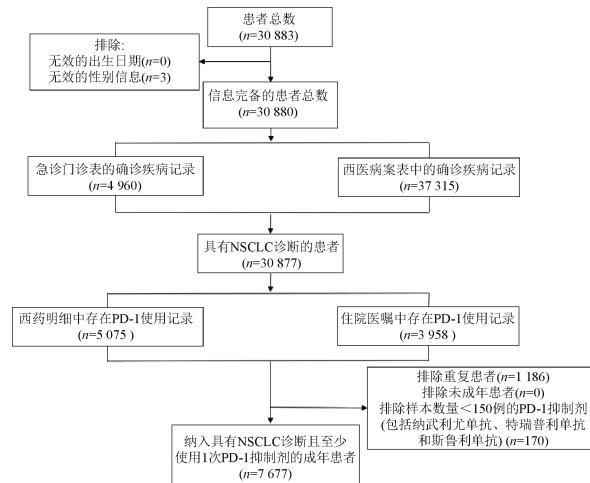


图 1 患者队列纳入与排除流程

2.2 患者基线资料

本研究纳入的 7 677 例患者中, 接受帕博利珠单抗治疗的患者有 152 例(占 1.98%), 卡瑞利珠单抗 2 072 例(占 26.99%), 信迪利单抗 2 389 例(占 31.12%), 替雷利珠单抗 3 064 例(占 39.91%)。患者平均年龄为 (66.60 ± 9.52) 岁, 其中, 使用帕博利珠单抗患者的平均年龄为 (64.88 ± 10.55) 岁, 使用卡瑞利珠单抗患者的平均年龄为 (65.66 ± 9.62) 岁, 使用信迪利单抗患者的平均年龄为 (66.69 ± 9.62) 岁, 使用替雷利珠单抗患者的平均年龄为 (67.36 ± 9.10) 岁; 主要集中在 $>65 \sim 80$ 岁年龄段(占 57.03%), 其次为 $>50 \sim 65$ 岁(占 31.74%), 这一趋势在各药物组中亦较一致, 其中替雷利珠单抗组 $>65 \sim 80$ 岁患者占比最高(59.40%)。全部患者中, 男性患者占比(79.41%)高于女性患者(20.59%), 各药物组中男性患者比例亦较高。目标患者的人口学特征见表 1。

2.3 常见不良反应

本研究比较了 4 种 PD-1 抑制剂在 NSCLC 患者中的不良反应发生情况, 结果显示, 血液系统不良反应(白细胞减少、中

表1 目标患者的人口学特征[例(%)]

项目	总人群(n=7 677)	帕博利珠单抗(n=152)	卡瑞利珠单抗(n=2 072)	信迪利单抗(n=2 389)	替雷利珠单抗(n=3 064)
年龄/岁					
18~35	29 (0.38)	1 (0.66)	11 (0.53)	6 (0.25)	11 (0.36)
>35~50	298 (3.88)	11 (7.24)	98 (4.73)	96 (4.02)	93 (3.04)
>50~65	2 437 (31.74)	59 (38.82)	698 (33.69)	764 (31.98)	916 (29.90)
>65~80	4 378 (57.03)	68 (44.74)	1 154 (55.69)	1 336 (55.92)	1 820 (59.40)
>80~95	535 (6.97)	13 (8.55)	111 (5.36)	187 (7.83)	224 (7.31)
性别					
男性	6 096 (79.41)	127 (83.55)	1 581 (76.30)	1 854 (77.61)	2 534 (82.70)
女性	1 581 (20.59)	25 (16.45)	491 (23.70)	535 (22.39)	530 (17.30)

性粒细胞减少、血小板减少)中,各药风险相近;消化系统不良反应中,帕博利珠单抗的恶心呕吐发生率最高(1.32%);心血管系统不良反应中,高血压最常见,其中帕博利珠单抗的高血压发生率最高(28.29%),替雷利珠单抗的高血压发生率最低(14.39%),差异有统计学意义($P<0.05$);呼吸系统不良反应

中,各药的肺炎发生率为2.63%~7.08%;代谢/内分泌系统不良反应中,帕博利珠单抗的高脂血症发生率最高(5.92%),替雷利珠单抗的高脂血症发生率最低(1.53%),差异有统计学意义($P<0.05$);其他如感染、皮疹、发热等不良反应发生率方面,各药的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 4种PD-1抑制剂在NSCLC患者中的相关不良反应(合并症)发生情况[例(%)]

不良反应累及系统	临床表现	总人群 (n=7 677)	帕博利珠单抗 (n=152)	卡瑞利珠单抗 (n=2 072)	信迪利单抗 (n=2 389)	替雷利珠单抗 (n=3 064)	P
血液系统	白细胞减少	237 (3.09)	4 (2.63)	66 (3.19)	70 (2.93)	97 (3.17)	0.887
	中性粒细胞减少	14 (0.18)	0 (0)	7 (0.34)	4 (0.17)	3 (0.10)	0.189
	血小板减少	173 (2.25)	3 (1.97)	51 (2.46)	51 (2.13)	68 (2.22)	0.750
消化系统	恶心呕吐	16 (0.21)	2 (1.32)	2 (0.10)	6 (0.25)	6 (0.20)	0.013
	腹泻	11 (0.14)	0 (0)	3 (0.14)	7 (0.29)	1 (0.03)	0.082
	便秘	15 (0.20)	0 (0)	3 (0.14)	8 (0.33)	4 (0.13)	0.306
心血管系统	氨基转移酶升高	12 (0.16)	1 (0.66)	1 (0.05)	3 (0.13)	7 (0.23)	0.169
	心动过速	51 (0.66)	2 (1.32)	11 (0.53)	17 (0.71)	21 (0.69)	0.675
	传导阻滞	30 (0.39)	1 (0.66)	9 (0.43)	0 (0)	20 (0.65)	0.002
呼吸系统	心力衰竭	22 (0.29)	1 (0.66)	12 (0.58)	4 (0.17)	5 (0.16)	0.013
	心肌梗死	11 (0.14)	0 (0)	1 (0.05)	4 (0.17)	6 (0.20)	0.574
	高血压	1 282 (16.70)	43 (28.29)	417 (20.13)	381 (15.95)	441 (14.39)	<0.001
代谢与内分泌系统	胸腔积液	383 (4.99)	6 (3.95)	112 (5.41)	122 (5.11)	143 (4.67)	0.328
	肺不张	30 (0.39)	1 (0.66)	9 (0.43)	7 (0.29)	13 (0.42)	0.766
	肺炎	434 (5.65)	4 (2.63)	81 (3.91)	132 (5.53)	217 (7.08)	<0.001
其他(涉及全身或多系统)	高钙血症	11 (0.14)	1 (0.66)	1 (0.05)	4 (0.17)	5 (0.16)	0.229
	低钙血症	40 (0.52)	0 (0)	8 (0.39)	16 (0.67)	16 (0.52)	0.508
	低钾血症	363 (4.73)	7 (4.61)	107 (5.16)	110 (4.60)	139 (4.54)	0.437
其他(涉及全身或多系统)	高钾血症	17 (0.22)	2 (1.32)	2 (0.10)	5 (0.21)	8 (0.26)	0.017
	低钠血症	135 (1.76)	1 (0.66)	31 (1.50)	47 (1.97)	56 (1.83)	0.567
	高血糖症	11 (0.14)	1 (0.66)	2 (0.10)	3 (0.13)	5 (0.16)	0.343
其他(涉及全身或多系统)	低蛋白血症	463 (6.03)	8 (5.26)	123 (5.94)	145 (6.07)	187 (6.10)	0.971
	高脂血症	153 (1.99)	9 (5.92)	44 (2.12)	53 (2.22)	47 (1.53)	<0.001
	皮疹	15 (0.20)	1 (0.66)	6 (0.29)	3 (0.13)	5 (0.16)	0.289
其他(涉及全身或多系统)	发热	22 (0.29)	0 (0)	2 (0.10)	8 (0.33)	12 (0.39)	0.263
	感染	949 (12.36)	17 (11.18)	265 (12.79)	301 (12.60)	366 (11.95)	0.309
	疼痛	159 (2.07)	5 (3.29)	38 (1.83)	58 (2.43)	58 (1.89)	0.279
周围性神经病	周围性神经病	26 (0.34)	0 (0)	8 (0.39)	3 (0.13)	15 (0.49)	0.126

基于实验室指标评估,使用PD-1抑制剂的NSCLC患者中,1~2级不良反应发生率较高,3~4级严重不良反应发生率较低,总体安全性良好,见表3。在血液系统不良反应方面,1~2级血液系统不良反应总体发生率由高至低依次为血红蛋白水平降低(35.42%)、白细胞减少(28.39%)、中性粒细胞减少(15.53%)和血小板减少(10.35%);在3~4级血液系统不良反应中,帕博利珠单抗的血红蛋白水平降低、中性粒细胞减少和血小板减少的发生率均高于其他3种PD-1抑制剂。在肝肾功能异常方面,1~2级胆固醇水平升高的总体发生率最高(34.93%),其中帕博利珠单抗的1~2级胆固醇水平升高发生率最高,达50.00%;3~4级氨基转移酶水平升高的总体发生率最高(1.72%),且全部发生于卡瑞利珠单抗,其余3种PD-1抑制剂均未发生。在代谢/电解质异常方面,发生率最高的3种不良反应依次为低蛋白血症(50.00%)、高三酰甘油血症

(31.51%)、低钠血症(29.11%)。

2.4 免疫相关不良反应

免疫相关不良反应分析主要关注心肌炎/心包炎、心肌损伤标志物异常以及内分泌相关不良反应(如甲状腺功能异常)的发生率,结果见表4。由表4可见,心肌炎总体发生率为0.11/100人年,其中帕博利珠单抗最高(1.30/100人年),心包炎未见病程记录。心肌损伤标志物(心肌酶谱四项)均异常的患者81例,其中帕博利珠单抗的发生率最高(5.26/100人年);任一指标异常的患者245例,其中卡瑞利珠单抗的发生率最高(15.13/100人年)。甲状腺功能异常方面,甲状腺功能亢进患者128例(其中卡瑞利珠单抗的发生率最高,为7.68/100人年),甲状腺功能减退患者307例(其中信迪利单抗的发生率最高,为13.15/100人年);TSH检测确诊的甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退的发生率分别为0.93、2.18/100人年,

表3 4种PD-1抑制剂在NSCLC患者中的相关不良反应发生率(%,来自实验室检查)

不良反应	总人群(n=7 677)		帕博利珠单抗(n=152)		卡瑞利珠单抗(n=2 072)		信迪利单抗(n=2 389)		替雷利珠单抗(n=3 064)	
	1—2级	3—4级	1—2级	3—4级	1—2级	3—4级	1—2级	3—4级	1—2级	3—4级
白细胞减少	28.39	3.27	18.18	9.09	33.13	2.45	26.37	4.40	25.00	3.13
中性粒细胞减少	15.53	4.09	0	18.18	14.72	4.29	24.18	3.30	11.46	3.13
血红蛋白水平降低	35.42	7.90	18.18	18.18	38.65	6.75	31.87	12.09	37.50	5.21
血小板减少	10.35	5.72	0	18.18	13.50	7.36	8.79	4.40	8.33	3.13
蛋白尿	27.10	0.00	0	0	30.82	0	23.60	0	28.72	0
胆红素水平升高	28.08	1.14	43.48	0	26.98	1.40	30.50	0.50	27.32	1.39
氨基转移酶水平升高	12.50	1.72	0	0	15.91	3.03	9.52	0	7.84	0
胆固醇水平升高	34.93	0.00	50.00	0	35.71	0	40.00	0	27.03	0
低钙血症	25.66	2.92	36.36	0	27.56	3.85	23.26	1.16	24.71	3.53
低蛋白血症	50.00	1.39	36.36	0	55.90	3.11	46.07	0	47.87	0
高三酰甘油血症	31.51	1.37	50.00	0	30.00	1.43	31.43	0	32.43	2.70
高钠血症	2.88	0	0	0	4.61	0	1.15	0	2.15	0
低钠血症	29.11	3.46	50.00	0	30.26	5.26	25.29	3.45	30.11	1.08
高钾血症	3.46	0.29	10.00	0	2.63	0.66	4.60	0	3.23	0
低钾血症	21.90	0.87	10.00	0	25.00	1.97	16.09	0	24.73	0
低血糖症	7.38	0	0	0	9.63	0	6.41	0	5.48	0

表4 4种PD-1抑制剂在NSCLC患者中的常见免疫不良反应

免疫不良反应	总人群 (n=7 677)	帕博利珠单抗 (n=152)	卡瑞利珠单抗 (n=2 072)	信迪利单抗 (n=2 389)	替雷利珠单抗 (n=3 064)
心肌炎					
病例数	2	1	1	0	0
随访时间/d	1 893.8	77.2	799.2	965.9	51.5
每100人年发生率(/100人年)	0.11	1.30	0.13	0	0
95%CI	0~3.33	0~3.82	0~0.37	—	—
心包炎					
病例数	0	0	0	0	0
随访时间/d	2 635.8	77.5	793.2	799.2	965.9
每100人年发生率(/100人年)	0	0	0	0	0
95%CI	—	—	—	—	—
心肌酶谱四项检查所有指标异常(肌酸激酶+肌酸激酶同工酶+肌钙蛋白I+肌钙蛋白T)					
病例数	81	4	17	33	27
随访时间/d	2 601.7	76.1	784.8	786.4	954.4
每100人年发生率(/100人年)	3.11	5.26	2.17	4.20	2.83
95%CI	2.24~4.27	0.24~10.27	1.15~3.18	2.79~5.60	1.78~3.38
心肌酶谱四项检查任一指标异常					
病例数	245	7	112	64	62
随访时间/d	2 535.0	75.5	740.4	775.9	943.2
每100人年发生率(/100人年)	9.66	9.27	15.13	8.25	6.57
95%CI	7.45~11.84	2.73~15.81	12.55~17.71	6.31~10.18	4.99~8.15
甲状腺功能亢进					
病例数	128	1	57	40	30
随访时间/d	2 549.2	76.8	742.6	765.5	964.3
每100人年发生率(/100人年)	5.02	1.30	7.68	5.23	3.11
95%CI	4.26~6.34	0.21~2.58	5.94~8.85	4.25~6.39	2.14~4.67
TSH水平降低(<0.27 mIU/L)					
病例数	23	0	15	2	6
随访时间/d	2 462.3	75.9	784.3	754.5	847.6
每100人年发生率(/100人年)	0.93	0	1.91	0.27	0.71
95%CI	0~1.52	—	0.88~3.06	0.11~0.42	0.48~0.93
甲状腺功能减退					
病例数	307	8	102	102	95
随访时间/d	2 543.0	79.5	784.6	775.4	903.5
每100人年发生率(/100人年)	12.07	10.06	13.00	13.15	10.51
95%CI	9.46~13.01	8.53~12.19	10.36~14.88	11.65~15.47	8.33~12.58
TSH水平升高(>4.2 mIU/L)					
病例数	56	1	28	19	8
随访时间	2 563.8	77.1	763.2	779.9	943.6
每100人年发生率	2.18	1.30	3.67	2.44	0.85
95%CI	1.49~3.36	0.52~2.38	2.41~4.84	1.46~3.54	0.42~1.13

注:“—”表示不存在95%CI,因为发生率为0。

卡瑞利珠单抗的发生率均最高。总体而言,卡瑞利珠单抗在心肌损伤标志物异常和甲状腺功能异常方面的发生率较高,信迪利珠单抗和替雷利珠单抗的心脏毒性较低但甲状腺功能减退发生率较高,临床应针对不同药物特点进行监测。

3 讨论

本研究基于江苏省全民健康数据库的大规模临床诊疗数

据,对7 677例接受PD-1抑制剂治疗的NSCLC患者进行不良反应特征分析,涵盖临床常见不良反应及免疫相关不良反应。传统队列研究的样本量有限、随访时间短,对于发生率较低的不良反应,尤其是免疫相关不良反应,往往难以观察到阳性结果。大数据的更大规模样本和长期动态分析弥补了传统研究在人群代表性、区域差异分析、动态趋势、安全性等层面的局限。

性,可为临床评价提供更全面的数据支撑。

本研究结果显示,4种PD-1抑制剂在NSCLC患者中的不良反应累及心血管、内分泌等多系统,其中高血压、感染、低蛋白血症及甲状腺功能异常最为突出,与既往研究结果一致^[3-4]。部分不良反应的发生率在不同药物间差异显著,如帕博利珠单抗的高血压发生率最高,可能与其联合化疗比例较高或患者基础疾病负担有关^[5]。对于免疫治疗单药引起的轻度高血压,有研究推测PD-1抑制剂激活免疫系统后可引发全身炎症反应,T细胞介导的慢性动脉炎症可能导致动脉硬化和弹性下降,从而诱发高血压^[6]。提示用药过程中需监测血压变化。

内分泌毒性方面,甲状腺功能异常最为常见,且不同药物间发生率存在差异。本研究中,卡瑞利珠单抗的甲状腺功能异常发生率最高,有文献报道,其单药治疗的甲状腺功能减退发生率约为17.8%^[7],联合化疗可达25%;信迪利珠单抗、帕博利珠单抗等同样存在一定的内分泌毒性,约10%的患者出现不同程度的甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进^[8]。PD-1抑制剂相关甲状腺功能异常多属免疫介导性甲状腺炎,阻断PD-1后T淋巴细胞对甲状腺组织的免疫抑制减弱,易导致滤泡细胞破坏和功能紊乱^[9]。

免疫介导的心肌炎虽罕见但病死率高,研究显示,PD-1抑制剂单药治疗的心肌炎临床发生率略高于1%,使用帕博利珠单抗的心肌炎发生率约为1.3%,使用纳武利尤单抗的心肌炎发生率约为0.6%,心肌炎患者中约46%发生严重的心血管后遗症^[10]。本研究中,仅2例心肌炎报告,但心肌酶指标异常较常见,综合心肌酶谱四项检查,任一指标异常在卡瑞利珠单抗和信迪利珠单抗组中更为多见。发生机制方面,PD-1通路在心肌免疫耐受中发挥保护作用,心肌细胞可通过表达PD-L1与浸润T细胞相互作用防止免疫攻击;阻断PD-1后,该保护机制减弱,活化T细胞可浸润心肌并引发炎症性损伤^[6,11]。

实验室数据与诊断数据相互补充,但结果差异明显,如血液毒性在实验室检查中发生率为20%~30%,而合并症记录仅约2%。其主要原因:(1)部分实验室指标具有特定检测窗口期,错过易致假阴性;(2)临床诊断按症状首发时间记录,而实验室异常存在生物学延迟,导致时间错位;(3)电子病历自由文本填写不规范,缺乏检测时点及相关结构化信息,增加了数据溯源难度^[12]。

总体而言,PD-1抑制剂的不良反应发生率较低,多为轻度,严重不良反应较少。实验室检测所得数据与相关药物Ⅲ期临床试验结果一致^[13-16],血液毒性相关反应总体发生率>30%。皮疹、发热等常见不良反应因合并症记录不足被低估,提示需完善不良反应记录与上报体系。本研究结果与一项真实世界研究结果高度一致^[17],验证了结论的外推价值。不同PD-1抑制剂在不良反应类型和发生率方面存在一定的差异,尤其是低发生率的特异性不良反应。卡瑞利珠单抗的心肌损伤标志物异常和甲状腺功能异常的发生率较高,信迪利珠单抗和替雷利珠单抗的甲状腺功能减退发生率较高。临床应结合患者具体情况选药,并密切监测血液学、肝肾功能和代谢相关指标。

参考文献

[1] 吴思璇,胡春宏,吴芳,等. PD-1/PD-L1抑制剂在非小细胞肺

- 癌中的临床研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(7): 440-448.
- [2] 徐一清, 刘勇. PD-1/PD-L1抑制剂免疫相关不良反应的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(6): 491-494.
- [3] 郭晓玉, 温倜, 曲秀娟. PD-1/PD-L1抑制剂联合治疗相关不良反应的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(7): 513-518.
- [4] 张添添, 胡佳丽, 高文仓. PD-1/PD-L1抑制剂相关甲状腺不良反应研究进展[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(7): 664-667.
- [5] 任雁飞, 杨学英, 王斌. 免疫检查点抑制剂与高血压不良事件的关联性分析[J]. 中国药物经济学, 2024, 19(12): 47-52.
- [6] ZARIFA A, KIM J W, LOPEZ-MATTEI J, et al. Cardiac toxicities associated with immune checkpoints inhibitors: mechanisms, manifestations and management[J]. Korean Circ J, 2021, 51(7): 579-597.
- [7] CAI C H, ZHOU S S, QU J J, et al. Immune-related thyroid dysfunction in patients with non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Dis, 2024, 16(1): 253-263.
- [8] MAO L, LI M Z, WU L N, et al. Safety and efficacy of sintilimab versus pembrolizumab in the treatment of advanced or recurrent pediatric malignancies: a real-world study in China [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1608844.
- [9] LUO J, MARTUCCI V L, QUANDT Z, et al. Immunotherapy-mediated thyroid dysfunction: genetic risk and impact on outcomes with PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(18): 5131-5140.
- [10] MAHMOOD S S, FRADLEY M G, COHEN J V, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(16): 1755-1764.
- [11] MOSLEHI J, LICHTMAN A H, SHARPE A H, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: manifestations and mechanisms[J]. J Clin Invest, 2021, 131(5): 145186.
- [12] 张彦芯. 档案视角下电子病历管理的问题与对策[J]. 中国卫生标准管理, 2024, 15(18): 9-12.
- [13] ZHOU C C, CHEN G Y, HUANG Y C, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CamL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(3): 305-314.
- [14] WANG J, LU S, YU X M, et al. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(5): 709-717.
- [15] NOVELLO S, KOWALSKI DM, LUFT A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(11): 1999-2006.
- [16] YANG Y P, WANG Z H, FANG J, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC: a randomized, double-blind, phase 3 study (oncology pRogram by InnovENT anti-PD-1-11)[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(10): 1636-1646.
- [17] 任雪茹, 汪含琪, 白如冰, 等. 不同PD-1抑制剂联合化疗在晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性研究: 一项单中心非干预性真实世界临床研究[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(5): 704-710.

(收稿日期:2025-07-02 修回日期:2025-08-11)