

基于 OpenFDA 数据库的多塔利单抗相关药品不良事件信号挖掘与分析^Δ

孙晓利^{1*}, 白万军², 刘红¹, 王紫月¹, 梁平¹, 杜文力¹, 冯锐¹, 霍丽曼^{1#} (1. 河北医科大学第四医院药学部, 石家庄 050011; 2. 河北省人民医院药学部, 石家庄 050051)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)01-0120-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.01.024



摘要 目的: 了解多塔利单抗的药品不良事件(ADE)信息, 深入评估其安全性, 为药物使用提供参考。方法: 通过 OpenVigil 2.1 网站提取和查询美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库中 2021 年 1 月至 2024 年 6 月的原始数据, 筛选出涉及多塔利单抗的 ADE 报告, 并采用报告比值比(ROR)和比例报告比值作为信号检测指标, 设定相应的阈值条件, 对 ADE 进行统计分析和系统分类。结果: 提取首要怀疑药物为多塔利单抗的 ADE 报告 355 份。在 71 份已知性别的 ADE 报告中, 女性患者报告有 62 份。识别出 50 个有效信号, 映射到 16 个系统器官分类(SOC)中, ADE 报告数排序居前 3 位的 SOC 依次为良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状), 血液及淋巴系统疾病, 胃肠系统疾病。信号强度(ROR 值)排序居前 3 位的首选术语包括复发性子宫内膜癌、免疫介导的肝炎、免疫介导性肺病。挖掘出药品说明书中未提及的 ADE, 心脏器官疾病——应激性心肌病(ROR=36.33), 其信号强度居首位。结论: 在使用多塔利单抗时, 需要关注 ADE 高发的女性患者, 及时采取预防措施。此外, 该研究发现了一些新的 ADE, 临床用药过程中应提高警惕。

关键词 多塔利单抗; 药品不良事件; FAERS 数据库; 数据挖掘

Data Mining and Analysis on Adverse Drug Reaction Related to Dostarlimab Based on OpenFDA Database^Δ

SUN Xiaoli¹, BAI Wanjun², LIU Hong¹, WANG Ziyue¹, LIANG Ping¹, DU Wenli¹, FENG Rui¹, HUO Liman¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the adverse drug event (ADE) information of dostarlimab, and evaluate the medication safety, so as to provide reference for the clinical application. **METHODS:** OpenVigil 2.1 website was used to extract and inquire the original data in the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database from Jan. 2021 to Jun. 2024, ADE reports with dostarlimab were screened out, the report odds ratio (ROR) and proportion report ratio were used as signal detection indicators, corresponding threshold conditions were set to perform statistical analysis and systematic classification on ADE. **RESULTS:** A total of 355 ADE reports with dostarlimab as the primary suspected drug were extracted. Among the 71 reports with known gender, 62 were female patients. Totally 50 valid signals were identified, mapped to 16 system organ classifications (SOC), the top three SOC ranked by the number of ADE reports were benign tumors, malignant tumors and tumors of uncertain nature (including cryptomere and polypoidal), diseases of blood and lymphatic system, and diseases of gastrointestinal tract. The top three preferred terms ranked by signal intensity (ROR value) included recurrent endometrial cancer, immune-mediated hepatitis and immune-mediated pulmonary disease. New ADE not mentioned in the drug instructions were identified, such as cardiac organ disease, stress cardiomyopathy (ROR=36.33), with its ROR took the lead. **CONCLUSIONS:** When using dostarlimab, attention should be paid to female patients with a high incidence of ADE, and preventive measures should be taken promptly. Additionally, this study has identified some new ADE, and clinical medication should be carried out with heightened vigilance.

KEYWORDS Dostarlimab; Adverse drug events; FAERS database; Data mining

^Δ 基金项目: 2022 年度河北省医学科学研究课题计划项目 (No. 20221338)

* 副主任药师。研究方向: 静脉药物配置中心药物配置、医院药学。E-mail: xiaolisun2008@163.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: huoliman2@126.com

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是发达国家最常见的妇科恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率在过去30年中持续升高^[1]。随着精准治疗的进展,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)在错配修复缺陷(dMMR)/微卫星高度不稳定(MSI-H)的EC患者中展现出显著疗效。多塔利单抗作为一种程序性死亡受体1(PD-1)单克隆抗体,已获得美国食品药品监督管理局(FDA)及欧洲药品管理局批准用于治疗特定条件下的dMMR复发或晚期EC患者。2021年4月,美国FDA加速批准多塔利单抗用于治疗接受含铂化疗后病情进展的携带dMMR的复发或晚期EC患者;同年8月,其适应证进一步扩展至其他dMMR实体瘤。尽管疗效确切,但多塔利单抗的安全性仍需进一步系统评估。美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库能够提供包括药品的使用情况、剂量、适应证等信息,为药品安全性的持续监测和政策制定提供了数据支撑。本研究采用信号挖掘技术,通过FAERS数据库对多塔利单抗的药品不良事件(ADE)数据进行全面收集与深入分析,为临床合理用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究以“dostarlimab”为药品名称,通过开放药物警戒平台OpenVigil 2.1(<https://open.fda.gov/data/downloads/>)提取多塔利单抗在FAERS数据库中的ADE报告,检索时限为2021年1月至2024年6月,并分别设定过滤条件(性别、年龄、报告国家/地区、报告年份、报告结局)获取相应数据,从不同方面分析ADE报告。根据《监管活动医学词典》(MedDRA, 26.0版)中的首选术语(PT)和系统器官分类(SOC)对ADE报告进行分类和描述。

1.2 ADE 信号检测

本研究采用比例失衡法对ADE进行信号挖掘。报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法是最常用的2种方法,其计算方法简单,结果一致性良好。据OpenVigil 2.1网站提供的信息,本研究将信号生成的判定条件设定为ADE报告例数(a)≥3例,ROR的95%CI下限>1;PRR≥2,a≥3,χ²≥4。如果药物与ADE满足以上条件,则提示二者具有统计学关联。ROR和PRR值的大小反映了药物与ADE之间相关性的强弱,值越大则相关性越强^[2]。ROR相关计算公式:

$$ROR = \frac{(a/c)}{b/d} = \frac{ad}{bc}, 95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

$$PRR \text{ 相关计算公式: } PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}, \chi^2 =$$

$$\frac{\left(|ad-bc|-\frac{n}{2}\right)^2 n}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}。$$

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

2021年1月至2024年6月,共下载ADE背景信号2347个,其中首要怀疑药物为多塔利单抗的ADE报告355份。女性患者占多数,在71份已知性别的ADE报告中,女性患者报告有62份;仅26份ADE报告中有患者年龄,其中46~60岁患者的报告有10份,>60~70岁有12份,>70岁有

4份;上报国家以美国(130份,占36.62%)为主;上报年份以2024年(1—6月,128份,占36.06%)和2023年(123份,占34.65%)为主;报告结局以导致住院或住院时间延长(126份,占35.49%)为主,见表1。

表1 多塔利单抗相关 ADE 报告的基本信息

项目	特征	ADE 报告/份	占 ADE 总报告数的比例/%
性别	女性	62	17.46
	男性	9	2.54
	不详	284	80.00
年龄/岁	46~60	10	2.82
	>60~70	12	3.38
	>70	4	1.13
	不详	329	92.68
上报国家(前6位)	美国	130	36.62
	法国	38	10.70
	加拿大	26	7.32
	英国	26	7.32
	意大利	26	7.32
	西班牙	24	6.76
	其他	85	23.94
上报年份	2024 年(1—6 月)	128	36.06
	2023 年	123	34.65
	2022 年	98	27.61
	2021 年	6	1.69
报告结局	导致住院或住院时间延长	126	35.49
	死亡	54	15.21
	危及生命	9	2.54
	其他	166	46.76

2.2 多塔利单抗相关 ADE 信号累及的 SOC 及 PT 分布

通过对355份多塔利单抗相关ADE报告的分析,识别出50个有效信号,这些信号被映射到16个SOC中,ADE报告数排序居前4位的SOC依次为良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)(53份),血液及淋巴系统疾病(52份),胃肠系统疾病(52份),皮肤及皮下组织类疾病(44份),见图1、表2。

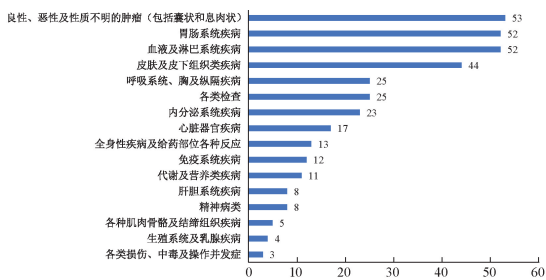


图1 多塔利单抗相关 ADE 报告的 SOC 分布

2.3 ADE 信号分析

为进一步筛选常见及强度高的信号,本研究依据ADE报告数和ROR指标将挖掘到的多塔利单抗有效信号进行排序,ADE报告数排序居前10位的PT包括恶性肿瘤进展、腹痛、皮疹、血小板减少症、肺部炎症、贫血、中性粒细胞减少症、甲状腺功能亢进症、自身免疫性溶血性贫血、心肌炎,其ADE报告数合计177份(占49.86%),见表3。信号强度(ROR值)排序居前5位的PT分别为复发性EC、免疫介导的肝炎、免疫介导性肺病、自身免疫性溶血性贫血、甲状腺功能亢进症,见表4。

表 2 多塔利单抗相关 ADE 的 SOC、PT 分布

SOC	PT	ADE 报告/份	PRR(χ^2)	ROR(95%CI 下限)
血液及淋巴系统疾病	血小板减少症	17	8.14 (93.56)	8.41 (5.10)
	贫血	13	2.79 (8.68)	2.83 (1.46)
	中性粒细胞减少症	12	4.25 (24.30)	4.33 (2.38)
	自身免疫性溶血性贫血	10	103.02 (707.00)	104.89 (52.06)
	心肌炎	10	32.53 (183.42)	33.03 (15.65)
心脏器官疾病	应激性心脏病 ^a	4	36.01 (103.29)	36.33 (13.57)
	室上性心动过速 ^a	3	17.08 (30.75)	17.19 (5.52)
	腹痛 ^a	25	5.42 (75.70)	5.65 (3.68)
胃肠系统疾病	结肠炎	6	9.41 (37.13)	9.53 (4.26)
	吞咽困难 ^a	6	3.14 (6.75)	3.17 (1.41)
	肠穿孔 ^a	5	19.08 (51.64)	19.25 (7.19)
	肠梗阻 ^a	4	4.90 (5.84)	4.93 (1.58)
	胃炎	3	6.65 (9.31)	6.69 (2.15)
	小肠梗阻 ^a	3	15.40 (27.28)	15.50 (4.98)
	阴道出血 ^a	4	4.58 (7.92)	4.61 (1.72)
	黏膜炎症 ^a	6	9.10 (21.32)	9.17 (3.43)
	感觉热	4	3.57 (5.06)	3.59 (1.34)
	肿块 ^a	3	11.68 (19.60)	11.76 (3.78)
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹	20	2.36 (14.62)	2.42 (1.55)
	药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状	8	11.57 (57.48)	11.74 (5.56)
	皮肤反应	5	19.13 (68.73)	19.34 (8.01)
	瘙痒性皮疹	4	4.29 (7.09)	4.32 (1.61)
	史蒂文斯-约翰逊综合征	4	6.09 (8.19)	6.12 (1.97)
	皮炎	3	9.35 (14.80)	9.41 (3.02)
	甲状腺功能亢进症	12	44.86 (471.17)	46.07 (25.95)
	肾上腺功能不全	6	24.87 (91.88)	25.14 (10.41)
内分泌系统疾病	甲状腺疾病	5	13.57 (34.85)	13.68 (5.11)
	速发严重过敏反应	9	8.82 (54.93)	8.98 (4.64)
	过敏性休克	3	6.63 (9.28)	6.67 (2.14)
免疫系统疾病	恶性肿瘤进展 ^a	44	21.70 (811.73)	23.85 (17.36)
	复发性 EC	3	1 440.56 (2 851.18)	1 450.31 (452.95)
	肺转移 ^a	3	14.27 (24.95)	14.37 (4.62)
	复发癌	3	34.42 (66.74)	34.65 (11.13)
	定向力障碍 ^a	5	6.66 (18.77)	6.73 (2.79)
精神病类	谵妄 ^a	3	4.67 (5.38)	4.70 (1.51)
	肺部炎症	14	21.66 (176.98)	22.13 (11.82)
	间质性肺疾病	5	5.84 (15.54)	5.90 (2.44)
	免疫介导性肺病	3	109.39 (222.07)	110.12 (35.30)
	肺纤维化 ^a	3	9.58 (15.27)	9.63 (3.09)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌炎	5	31.20 (117.41)	31.54 (13.06)
	产品制备问题 ^a	3	30.45 (58.49)	30.65 (9.84)
	血小板计数降低	9	3.60 (10.70)	3.64 (1.72)
各类损伤、中毒及操作并发症	天门冬氨酸氨基转移酶升高	5	4.30 (7.11)	4.33 (1.62)
	血肌酐升高	4	3.36 (4.48)	3.38 (1.26)
	肝酶升高	4	3.30 (4.32)	3.32 (1.24)
	氨基转移酶升高	3	7.23 (10.49)	7.28 (2.34)
	免疫介导的肝炎	5	190.40 (757.09)	192.55 (79.51)
	肝炎	3	6.22 (8.45)	6.26 (2.01)
	糖尿病	6	3.00 (4.83)	3.02 (1.25)
	糖尿病酮症酸中毒	5	9.27 (29.12)	9.37 (3.88)

注：“a”表示未在多塔利单抗的药品说明书中出现的 PT。

3 讨论

3.1 ADE 报告的基本特征

多塔利单抗是一种人源化单克隆抗体,属于针对 PD-1 受体的 ICI,通过高亲和性地结合 PD-1 受体,从而抑制 PD-1 与其配体 1(PD-L1)结合,恢复 T 细胞的抗肿瘤活性,增强免疫系统对肿瘤细胞的杀伤能力^[3]。多塔利单抗获批的适应证为联合化疗一线治疗 dMMR/MSI-H 的原发性晚期或复发性 EC 成年患者,推荐给药方法为前 4 次 1 次 500 mg,每 3 周给药 1 次;第 5 次及以后 1 次 1 000 mg,每 6 周给药 1 次,均静脉输注> 30 min,直至疾病进展或发生不可耐受的 ADE^[4]。FAERS 数

据库中多塔利单抗自上市至 2024 年 6 月的 ADE 报告显示,上报国家以美国为主,在已知年龄的患者中,中老年群体占比大,且多为女性患者,表明多塔利单抗相关 ADE 存在年龄和性别差异。

3.2 ADE 信号分析

本研究在所筛选的 355 份多塔利单抗相关 ADE 报告中,识别出的 50 个有效信号,映射到 16 个 SOC 中,ADE 报告数排序居前 5 位的 SOC 分别为良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状),血液及淋巴系统疾病,胃肠系统疾病,皮肤及皮下组织类疾病,呼吸系统、胸及纵隔疾病;信号强度(ROR

表 3 多塔利单抗相关 ADE 中报告数排序居前 18 位的 PT

PT	ADE 报告/份	PRR(χ^2)	ROR(95%CI 下限)
恶性肿瘤进展	44	21.70 (811.73)	23.85 (17.36)
腹痛	25	5.42 (75.70)	5.65 (3.68)
皮疹	20	2.36 (14.62)	2.424 (1.55)
血小板减少症	17	8.14 (93.56)	8.41 (5.10)
肺部炎症	14	21.66 (176.98)	22.13 (11.82)
贫血	13	2.79 (8.68)	2.83 (1.46)
中性粒细胞减少症	12	4.25 (24.30)	4.33 (2.38)
甲状腺功能亢进症	12	44.86 (471.17)	46.07 (25.95)
自身免疫性溶血性贫血	10	103.02 (707.00)	104.89 (52.06)
心肌炎	10	32.53 (183.42)	33.03 (15.65)
速发严重过敏反应	9	8.82 (54.93)	8.98 (4.64)
血小板计数降低	9	3.60 (10.70)	3.64 (1.72)
药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状	8	11.57 (57.48)	11.74 (5.56)
结肠炎	6	9.41 (37.13)	9.53 (4.26)
吞咽困难	6	3.14 (6.75)	3.16 (1.41)
黏膜炎症	6	9.1 (21.32)	9.17 (3.43)
肾上腺功能不全	6	24.87 (91.88)	25.14 (10.41)
糖尿病	6	3.00 (4.83)	3.02 (1.25)

表 4 多塔利单抗相关 ADE 中信号强度 (ROR 值) 排序居前 20 位的 PT

PT	ADE 报告/份	PRR(χ^2)	ROR(95%CI 下限)
复发性 EC	3	1 440.56 (2 851.18)	1 450.31 (452.95)
免疫介导的肝炎	5	190.40 (757.09)	192.55 (79.51)
免疫介导性肺病	3	109.39 (222.07)	110.12 (35.30)
自身免疫性溶血性贫血	10	103.02 (707.00)	104.89 (52.06)
甲状腺功能亢进症	12	44.86 (471.17)	46.07 (25.95)
应激性心脏病	4	36.01 (103.29)	36.33 (13.57)
复发癌	3	34.42 (66.74)	34.65 (11.13)
心肌炎	10	32.53 (183.42)	33.03 (15.65)
肺炎	5	31.20 (117.411)	31.54 (13.06)
产品制备问题	3	30.45 (58.49)	30.65 (9.84)
肾上腺功能不全	6	24.87 (91.88)	25.14 (10.41)
恶性肿瘤进展	44	21.70 (811.73)	23.85 (17.36)
肺部炎症	14	21.66 (176.98)	22.13 (11.82)
皮肤反应	5	19.13 (68.73)	19.34 (8.01)
肠穿孔	5	19.08 (51.64)	19.25 (7.19)
室上性心动过速	3	17.08 (30.75)	17.19 (5.52)
小肠梗阻	3	15.40 (27.28)	15.50 (4.98)
肺转移	3	14.28 (24.95)	14.37 (4.62)
甲状腺疾病	5	13.57 (34.85)	13.68 (5.11)
肿块	3	11.68 (19.60)	11.76 (3.78)

值) 排序靠前的 PT 包括复发性 EC (ROR = 1 450.31)、免疫介导的肝炎 (ROR = 192.55)、免疫介导性肺病 (ROR = 110.12)、自身免疫性溶血性贫血 (ROR = 104.89) 和甲状腺功能亢进症 (ROR = 46.07)。

有研究报告,PD-1/PD-L1 抑制剂可诱发多种器官免疫相关不良事件(irAE),其中以皮肤毒性、内分泌毒性、肝毒性和肺毒性、胃肠道 irAE 等较为常见,而神经系统、血液系统、心脏、肾及眼部症状相对罕见^[5-8]。一项系统评价和 Meta 分析结果显示,PD-1/PD-L1 抑制剂的致死性不良反应主要有肝损伤、肺炎、神经毒性和心肌炎^[9]。本研究中,多塔利单抗诱发的免疫介导的肝炎表现出显著的 ADE 信号强度高。PD-1/PD-L1 抑制剂引发的肝损伤患者通常仅表现为无症状的肝功能指标异常,肿瘤免疫治疗期间需定期检测肝功能指标,若发现肝功能指标异常等,则警示肝胆相关 irAE 的发生^[10]。肺炎也是使用 PD-1/PD-L1 抑制剂时常发生的 ADE,本研究中,多塔利单抗

发生肺部炎症报告例数较多,免疫介导性肺病的信号强度也较高,需密切关注高风险患者,如肺癌患者、既往患有间质性肺病及有吸烟史的患者^[11]。PD-1/PD-L1 抑制剂的内分泌毒性包括甲状腺功能障碍、原发性肾上腺功能减退、1 型糖尿病和垂体炎等,其中甲状腺功能障碍发生率较高,单用 PD-1 抑制剂治疗时其发生率可达 5%~10%^[12];甲状腺相关疾病与 PD-1 抑制剂的关联性较高,女性患者的甲状腺疾病发生率高于男性,主要是由于女性易发生内分泌系统紊乱疾病和自身免疫性疾病^[10]。本研究纳入的多塔利单抗相关 ADE 报告中,内分泌 irAE 主要有甲状腺功能亢进症、肾上腺功能不全和甲状腺疾病,其中甲状腺功能亢进症的报告数和信号强度最高。GARNET 研究的总体人群中 有 34% 发生严重不良反应,发生率≥2% 的严重不良反应包括急性肾损伤 (2.2%)、败血症 (2.6%) 和腹痛 (3.7%);9% 的患者因不良反应而永久停用多塔利单抗,导致停药的最常见不良反应是丙氨酸转氨酶升高 (1.1%);需要永久停药的不良事件包括肺炎 (0.7%) 和肾上腺功能不全 (0.2%)^[13-14]。

3.3 新的 ADE 信号分析

在多塔利单抗相关 ADE 报告中检测到多个药品说明书未收录的 ADE 信号,这些新发现的信号需通过流行病学研究进一步验证其因果关系,建议在临床用药过程中加强监测。本研究利用数据挖掘方法,发现了 16 个美国 FDA 批准的多塔利单抗药品说明书中未记载的 ADE 信号。

3.3.1 心脏器官疾病:PD-1/PD-L1 抑制剂相关心血管毒性约占所有 irAE 的 6.3%,中位发生时间通常在治疗开始后的前 3 个月,但也存在延迟发病案例,主要表现为心律失常、心肌炎、心包炎和急性冠脉综合征等^[12]。其致病机制可能与肿瘤和心肌细胞中存在共同抗原靶点,以及 ICI 治疗后高增殖 T 淋巴细胞和巨噬细胞异常浸润心肌、诱导免疫细胞攻击正常心肌组织有关^[15]。本研究挖掘到多塔利单抗的心脏器官疾病主要有心肌炎、室上性心动过速和应激性心脏病,后 2 种症状在药品说明书中未记载。既往文献显示,使用 PD-1/PD-L1 抑制剂的患者曾出现心动过速的不良反 应^[16]。应激性心脏病是 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后出现的一种急性左心室功能障碍,目前仅有个案报道^[17]。该病通常由显著的心理或生理应激诱发,患者群体中约 90% 为 67~79 岁的女性,这一特征可能与绝经期女性的雌激素水平降低有关^[18]。ICI 相关应激性心脏病缺乏活动性心脏炎症的证据,其心室功能障碍可能源于高水平儿茶酚胺导致的压力应激反应,ICI 可能直接作用于心肌或冠状动脉引起急性冠状动脉痉挛,或者通过肾上腺或心脏节后交感神经短时间释放大 量儿茶酚胺,间接导致心肌损伤^[19]。肿瘤免疫治疗的患者应在基线和治疗期进行心脏功能相关检查,最大程度预防并及时治疗相关心脏毒性。

3.3.2 胃肠系统疾病:多塔利单抗的药品说明书中尚未明确记载吞咽困难、腹痛、肠穿孔、小肠梗阻、肠梗阻等不良反应。胃肠道不良反应通常因出现腹泻、恶心和呕吐等反应而导致治疗中断^[20]。GARNET 研究纳入安全性分析的患者中,多塔利单抗可导致≥3 级 irAE 胃肠道反应,如腹泻 (2.9%)、结肠炎 (1.9%)^[14]。PD-1/PD-L1 单克隆抗体治疗过程中,对肠道菌群进行监控能有效降低 PD-1/PD-L1 单克隆抗体所引起的胃

肠道不良反应发生风险^[21]。PD-1/PD-L1 抑制剂引发的部分胃肠道反应缺乏典型特征,需要与胃肠道感染及肿瘤原发症状相区分,其确诊需综合评估症状出现与用药时间的关系,并结合实验室检测结果、内镜检查及病理学特征进行判断^[22]。

3.3.3 精神病类:多塔利单抗的药品说明书中未明确记载定向力障碍和谵妄等不良反应。神经系统 irAE 为罕见 ADE,PD-1 抑制剂引发的神经毒性发生率为 6.1%,发病时间为用药后 6~13 周^[10]。轻度神经系统 irAE 以头痛、头晕和感觉障碍等非特异性症状为主^[23]。严重神经系统 irAE 中,发病率<1%的症状包括脑膜炎、脑炎、面神经麻痹、吉兰-巴雷综合征、中枢神经系统脱髓鞘和重症肌无力等^[24-25]。鉴于神经系统不良反应的诊断存在复杂性,建议临床医师通过中枢神经系统影像学检查和脑脊液分析进行评估。

3.3.4 呼吸系统、胸及纵隔疾病:多塔利单抗的药品说明书中并未记录肺纤维化这一不良反应。然而已有研究证实,在 PD-L1 抑制剂的不良反应信号分析中曾检测到肺纤维化现象^[26]。肺纤维化是一种以成纤维细胞增殖、细胞外基质大量聚集并伴炎症损伤以及组织结构破坏为特征的一大类肺疾病的终末期改变,由慢性肺部疾病引起,是正常的肺泡组织被损坏后经过异常修复导致的结构异常(疤痕形成)^[27]。有研究表明,PD-1 分子在肺纤维化疾病患者体内表达水平异常,特别是在慢性肺结节病患者的 CD4⁺ T 细胞中 PD-1 水平显著升高,这种升高与促纤维化因子的表达增加存在关联,进而影响肺结节病的病理进程^[28-29]。

综上所述,本研究基于 FAERS 数据库,使用 OpenVigil 2.1 数据平台对多塔利单抗相关 ADE 报告进行了挖掘,发现很多未被药品说明书记载的新的 ADE,对临床安全使用多塔利单抗具有积极的指导意义。但是,由于多塔利单抗上市不久,ADE 报告的数量及质量有限,其相关安全性及有效性数据尚不充分,需要更进一步的前瞻性临床研究进行更深入的观察。

参考文献

[1] GU B X, SHANG X G, YAN M Q, et al. Variations in incidence and mortality rates of endometrial cancer at the global, regional, and national levels, 1990-2019[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 161(2): 573-580.

[2] 雷静,刘耀,熊瑞,等. 基于 FAERS 数据库挖掘奥美沙坦的药物不良事件风险信号[J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(1): 224-230.

[3] 柴芳,邢孔浪,李志强. 治疗子宫内膜癌新药:PD-1 抑制剂多塔利单抗[J]. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(11): 656-659.

[4] SINGH V, SHEIKH A, ABOUREHAB M A S, et al. Dostarlimab as a miracle drug: rising hope against cancer treatment [J]. *Biosensors (Basel)*, 2022, 12(8): 617.

[5] 朱小丽,焦甲勋,高玲娜,等. 真实世界中免疫检查点抑制剂导致免疫相关不良反应病例分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(20): 3772-3777.

[6] BARROSO-SOUSA R, BARRY W T, GARRIDO-CASTRO A C, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2): 173-182.

[7] 陆舜,刘天舒. 免疫检查点抑制剂相关不良事件的研究进展

[J]. *中国临床医学*, 2020, 27(6): 903-908.

[8] MESERVE J, FACCIORUSSO A, HOLMER A K, et al. Systematic review with meta-analysis: safety and tolerability of immune checkpoint inhibitors in patients with pre-existing inflammatory bowel diseases[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 53(3): 374-382.

[9] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728.

[10] 柳鹏程,徐晓丽,敬赟鑫,等. 基于 FAERS 数据库的 PD-1/PD-L1 抑制剂免疫相关不良事件信号分析[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(3): 339-349.

[11] SPAGNOLO P, CHAUDHURI N, BERNARDINELLO N, et al. Pulmonary adverse events following immune checkpoint inhibitors [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2022, 28(5): 391-398.

[12] 于泉,周琰,李琴,等. 4 款国产 PD-1 抑制剂不良反应文献回顾性分析[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2024, 29(8): 887-898.

[13] ANDRÉ T, BERTON D, CURIGLIANO G, et al. Antitumor activity and safety of dostarlimab monotherapy in patients with mismatch repair deficient solid tumors: A nonrandomized controlled trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(11): e2341165.

[14] OAKNIN A, GILBERT L, TINKER A V, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003777.

[15] 孙晓利,白万军,刘红,等. 注射用卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎的文献病例分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2024, 24(9): 1149-1152.

[16] 李凤,梁燕,边原,等. 127 例非小细胞肺癌免疫治疗不良反应分析[J]. *中国新药杂志*, 2024, 33(15): 1615-1620.

[17] ESCUDIER M, CAUTELA J, MALISSEN N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity[J]. *Circulation*, 2017, 136(21): 2085-2087.

[18] WAQAR A, JAIN A, JOSEPH C, et al. Cardioprotective role of estrogen in takotsubo cardiomyopathy[J]. *Cureus*, 2022, 14(3): e22845.

[19] 张晶,秦晓涵,都乐,等. 免疫检查点抑制剂相关非心肌炎心脏毒性的诊疗进展[J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(2): 79-82.

[20] COUSIN S, SENESCHAL J, ITALIANO A. Toxicity profiles of immunotherapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 181: 91-100.

[21] LIU T, XIONG Q, LI L L, et al. Intestinal microbiota predicts lung cancer patients at risk of immune-related diarrhea [J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(5): 385-396.

[22] 张旭晖,王晰程. 免疫检查点抑制剂相关结肠炎的诊疗进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(2): 99-103.

[23] 王鹏焱,林子又,朱凯,等. PD-1/PD-L1 单抗药物抗肿瘤免疫治疗相关不良反应及超进展疾病研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2024, 38(1): 56-69.

(下转第 128 页)