中图分类号：R969.3；R975⁺.3　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)14－0119－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.14.027

卡瑞利珠单抗致反应性结肠毛细血管增生症药学监护实践*

谭　迪[1]，孙兆荣[2]，邱妮娜[2]，邹德俊[2]，张广健[2]，苏凤云[2△]

（1. 山东省临沂市蒙阴县人民医院，山东 临沂　276200；2. 山东第一医科大学第二附属医院，山东 泰安　271000）

摘要：目的　为临床安全使用卡瑞利珠单抗(Cam)提供参考。**方法**　回顾医院收治疗的 1 例出现反应性结肠毛细血管增生症胃癌患者的临床诊疗过程，临床药师会诊时，结合患者用药史、药品说明书、文献及诺氏评估量表结果(5 分)分析，认为患者该药品不良反应(ADR)与 Cam 的使用“很可能”有关，建议停用 Cam，并给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠和泼尼松片抗炎、注射用泮托拉唑钠抑酸护胃、复方谷氨酰胺肠溶胶囊修复肠黏膜、氨酚双氢可待因片止痛、碳酸钙 D_3 片预防骨质疏松等对症治疗。**结果**　医师采纳建议，患者的腹痛症状明显减轻，随访未复发。**结论**　反应性结肠毛细血管增生症为 Cam 新的 ADR，需引起临床医务人员的重视和警惕。

关键词：卡瑞利珠单抗；反应性结肠毛细血管增生症；临床药师；药品不良反应；药学监护

Pharmaceutical Care Practice for Reactive Colonic Capillary Hyperplasia Induced by Carilizumab

TAN Di[1], SUN Zhaorong[2], QIU Nina[2], ZOU Dejun[2], ZHANG Guangjian[2], SU Fengyun[2]

(1. Mengyin County People's Hospital, Linyi, Shandong, China　276200; 2. The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Taian, Shandong, China　271000)

Abstract: Objective　To provide a reference for the safe use of Carolizumab (Cam) in clinical practice. **Method**　The clinical diagnosis and treatment process of a gastric cancer patient with reactive colonic capillary hyperplasia admitted to our hospital was reviewed. Based on the patient's medication history, drug instructions, literature, and the results of the Naranjo's Assessment Scale (5 points), the clinical pharmacist considered that the adverse drug reaction (ADR) of the patient was "likely" related to the use of Cam when consultating, and then recommended to discontinue Cam, and administer symptomatic treatments such as Methylprednisolone

*基金项目：山东省泰安市科技创新发展项目[2021NS394]。

第一作者：谭迪，女，大学本科，主管药师，研究方向为临床药学，(电子信箱)854453632@qq.com。

△通信作者：苏凤云，女，硕士研究生，副主任药师，研究方向为临床药学，(电子信箱)sufengyun1122@163.com。

心衰患者肾功能影响的系统评价[J]. 中国体外循环杂志，2016，14(3)：136－140.

[14] 汪雁博，傅向华，谷新顺. 静脉应用重组人脑利钠肽对急性失代偿性心力衰竭患者肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志，2017，37(6)：1368－1371.

[15] 刘　连，潘欣宇，范忠才，等. 重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心力衰竭病人护理相关指标的 Meta 分析[J]. 循证护理，2018，4(4)：289－296.

[16] 刘振江，邵铭心. 双水平气道正压通气联合重组人脑利钠肽治疗重症急性心力衰竭临床疗效的 Meta 分析[J]. 当代医学，2024，30(10)：21－26.

[17] 张建忠. 国产重组人脑利钠肽一家独美[N]. 医药经济报，2024－07－18(006).

[18] 国家卫生健康委卫生发展中心. 国家药物和卫生技术综合评估中心关于发布心血管病、抗肿瘤、儿童药品临床综合评价技术指南的通知[A/OL]. (2022－06－29)[2024－10－28]. http://nhei.cn/nhei/znfb/202206/c01d87a290664b01bf42a9dad769d69f.shtml.

[19] 林　珍，欧阳山丹，杜江涛，等. 沙库巴曲缬沙坦联合丹参颗粒治疗急性心力衰竭临床评价[J]. 中国药业，2024，33(22)：122－125.

[20] LIANG L, TANG R, XIE Q, et al. The clinical effect of recombinant human brain natriuretic peptide on asymptomatic peri－procedural myocardial injury after percutaneous transluminal coronary angioplasty[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15902.

[21] 关注硝酸酯类药物的耐药性及避免措施[J]. 中国社区医师，2020，36(14)：163.

[22] 李　鑫，张敬一，孙　雪. 硝酸酯类药物致不良反应/事件的帕累托分析[J]. 实用药物与临床，2023，26(10)：913－917.

[23] KEMPERMAN H, VAN DEN BERG M, KIRKELS H, et al. B－type natriuretic peptide (BNP) and N－terminal proBNP in patients with end－stage heart failure suported by a left ventricular assist device [J]. Clin Chem, 2004, 50(9): 1670－1672.

[24] XU H, WANG B, MENG Q, et al. Effectiveness and safety of recombinant human brain natriuretic peptide in the treatment of acute myocardial infarction in elderly in combination with cardiac failure [J]. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2017, 33(3): 540－544.

[25] 沈青青，王计亮，彭　辉，等. 重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心力衰竭临床评价[J]. 中国药业，2020，29(22)：57－59.

[26] 宋文廉，崔　颖，肖家军，等. 重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的疗效观察[J]. 中华保健医学杂志，2024，26(1)：57－59.

（收稿日期：2025－01－05；修回日期：2025－05－26）

Succinate Sodium and Prednisone Tablets for anti - inflammatory, Compound Glutamine Enteric Coated Capsules for repairing intestinal mucosa, Paracetamol Dihydrocodeine Tablets for pain relief, and Calcium Carbonate D_3 for preventing osteoporosis. **Results** The physician adopted the suggestions and the patient's abdominal pain symptoms were significantly reduced, with no recurrence observed during follow - up. **Conclusion** Reactive colonic capillary hyperplasia is a new ADR of Cam, which requires the attention and vigilance of clinical medical personnel.

Key words: camrelizumab; reactive colonic capillary hyperplasia; clinical pharmacist; adverse drug reaction; pharmaceutical care

卡瑞利珠单抗(Cam)为我国自主研发的人源化程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂,目前广泛用于肺癌、胃癌等实体瘤的治疗,可通过阻断PD-1/程度性死亡配体1(PD-L1)通路,恢复机体的抗肿瘤免疫力,从而形成肿瘤免疫治疗的基础[1-2]。由于上市时间不长,Cam临床疗效和药品不良反应(ADR)等方面的数据仍在不断积累[3]。其常见的ADR包括反应性皮肤毛细血管增生症、甲状腺功能减退等。本研究中回顾了山东第一医科大学第二附属医院临床药师参与1例胃癌患者应用Cam后出现反应性结肠毛细血管增生症的药学监护经过,旨在提高医务人员对该类ADR的重视及促进临床安全使用Cam。现报道如下。

1 病例资料

患者,男,50岁,身高167 cm,体质量50 kg。因"阵发性下腹痛3 d"于2022年11月7日入院。3 d前患者无明显诱因出现腹痛,以右下腹疼痛为主,呈阵发性绞痛,自行服用解痉药(具体不详)治疗效果不佳,为进一步治疗来我院就诊。患者近期便秘,食欲、精神状态一般。2021年5月15日在我院行常规体格检查时,胃镜检查示胃窦恶性肿瘤,11 d后在全身麻醉下行胃大部切除术,术后病理分期为pT4aN1M0,ⅢA期。患者术后恢复顺利,无明显消化道不适,于2021年6月23日起行2个周期SOX方案[奥沙利铂200 mg,第1天(d1)+替吉奥胶囊60 mg,每日2次(bid),d1-14]辅助化学治疗(简称化疗),疗效可,胃肠镜检查示,胃癌切除术后表现,吻合口和肠镜均未见明显异常。2021年8月4日行上腹部增强核磁共振(MRI)检查提示肝转移,PD-L1检测结果为阴性。排除禁忌后,2021年8月6日至2022年2月15日行7个周期免疫治疗联合化疗[Cam 200 mg,d1+白蛋白紫杉醇200 mg,d1、d8(21 d为1个周期,下文同)],疗效可,未见明显ADR。因疾病再次进展,2022年3月28日至11月2日更换方案为"呋喹替尼3 mg,每日1次(qd)+Cam 200 mg,d1"联合治疗9个周期。患者便秘,食欲、精神状态一般。否认高血压、糖尿病等病史,否认其他外伤及手术史,否认食物药物过敏史。

入院体格检查示,体温36.5 ℃,脉搏88次/分,呼吸频率20次/分,血压125/85 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。面容略显痛苦,疼痛程度数字评估(NRS)法评分5分;心前区无隆起,心脏无异常搏动,无心包摩擦音,双肺呼吸音清,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。上腹部正中见约10 cm长手术疤痕;腹部无膨隆、胀气,脐周压痛明显;肠鸣音约3次/min;余体格检查无特殊。肠镜检查示,升结肠、横结肠见多发片状血管扩张,直径0.2~0.3 cm,降结肠见片状红斑糜烂,长径约2.5 cm,余结肠黏膜光整,血管纹理清晰,未见溃疡及新生物。结肠多发毛细血管增生症,血管痣。实验室检查血常规、超敏C反应蛋白、降钙素原水平和粪便分析均未见明显异常。

入院诊断:1. 胃窦恶性肿瘤($pT4_aN_1M_1$,Ⅳ期);2. 肝继发恶性肿瘤;3. 结肠多发毛细血管增生症。

2 治疗经过

患者入院后,临床医师结合其既往用药史及检查结果,加之腹痛症状明显,经验性给予泮托拉唑抑酸护胃、氨酚双氢可待因止痛。后根据肠镜检查结果(结肠多发毛细血管增生症,血管痣,直肠溃疡),无法排除腹痛为新型抗肿瘤药物的ADR,遂请临床药师会诊。临床药师会诊时结合既往用药史及检查结果分析,患者腹痛,肠镜显示结肠多发毛细血管增生症的原因不能排除为新型抗肿瘤药物的ADR,临床药师建议暂停下一周期Cam,呋喹替尼的续用,并给予糖皮质激素抗炎、复方谷氨酰胺修复肠黏膜、碳酸钙D_3片预防骨质疏松等对症治疗,医师采纳相关建议,11月11日患者腹痛症状好转出院,暂停原定11 d后开始的第10周期Cam治疗。1个月后患者因"腹痛加重1 d"(NRS评分6分)再次入院,消化系统彩超示,右中下腹回结肠肠壁增厚,临近脂肪间隙及网膜肿胀明显。医师分析与糖皮质激素用药疗程过短有关,继续给予上述药物抗炎、止痛等对症治疗,腹痛减轻(NRS评分2分)出院,院外继续给予口服泼尼松片抗感染治疗2周,随访未复发。患者住院(2次)期间主要用药情况详见表1(iv为静脉注射,po为口服;qd为每日1次,bid为每日2次,tid为每日3次)。

3 讨论

3.1 发生原因

1)疾病因素,该ADR可能是炎症感染、肠血管畸形等引起的。但该患者使用Cam前,肠镜检查、血常规和粪便分析均无明显异常,故疾病因素导致该ADR可能性较低;2)药物因素,患者出现该ADR前,长期使用的药物有Cam(累计用药16个周期,总剂量3 200 mg)和呋喹替尼(累计用药9个周期,总剂量567 mg)。患者该

表1 患者住院(2次)期间主要用药情况

Tab. 1 Main medication used by the patient during hospitalization (twice)

用药目的	药物名称	用法用量	药物治疗起止时间
抗炎	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	40 mg,iv,qd	2022-11-09—11-11;2022-12-11—12-17
	泼尼松片	10 mg,po,qd	2022-11-12—11-17;2022-12-25—12-31
		10 mg,po,bid	2022-12-18—12-24
抑酸护胃	注射用泮托拉唑钠	40 mg,iv,qd	2022-11-07—11-11;2022-12-11—12-18
修复肠黏膜	复方谷氨酰胺肠溶胶囊	3粒,po,tid	2022-11-08—11-11;2022-12-12—2023-01-02
止痛	氨酚双氢可待因片	2片,po,tid	2022-11-07—11-11;2022-12-12—12-20
预防骨质疏松	碳酸钙D_3片	1片,po,bid	2022-11-08—2023-01-02

ADR发生于持续用药期间。

结合诺氏(Naranjo's)评估量表[4-5],Cam与该ADR的相关性评估结果为"很可能有关"(5分),呋喹替尼为"可能有关"(2分),详见表2。但因呋喹替尼胶囊未停药,且作用机制为抑制肿瘤血管的生成,Cam停药并对症治疗后腹痛症状明显好转,综合分析,认为该例患者出现结肠毛细血管增生症的原因很可能为Cam的ADR。3)饮食生活因素,该患者饮食营养均衡,无不良饮食习惯和生活癖好,基本可排除饮食生活等因素的可能。

综上所述,该患者出现的结肠毛细血管增生症很可能为Cam的ADR。

表2 诺氏评估量表评估结果

Tab. 2 Results of the Naranjo's Assessment Scale

相关问题	问题分值			得分及理由	
	是	否	未知	Cam	呋喹替尼
1. 该ADR先前是否有结论性报告	1	0	0	0:药品说明书未明确指出	0:药品说明书未指出
2. 该ADR是否在使用可疑药物后发生	2	-1	0	2:给药后出现	2:给药后出现
3. 该ADR是否在停药或应用拮抗剂后有缓解	1	0	0	0:未停药,无法评估	0:未停药,无法评估
4. 该ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现	2	-1	0	0:未停药,无法评估	0:未停药,无法评估
5. 是否存在其他因素能单独引起该ADR	-1	2	0	2:不存在其他因素	-1:存在其他因素
6. 该ADR是否在使用安慰剂后重复出现	-1	0	0	0:未使用	0:未使用
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度	1	0	0	0:未检测	0:未检测
8. 该ADR是否随剂量增加而加重或随剂量减少而缓解	1	0	0	0:未调整剂量	0:未调整剂量
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并发现过类似反应	1	0	0	0:未曾暴露	0:未曾暴露
10. 是否存在任何客观证据证实该反应	1	0	0	1:肠镜结果证实	1:肠镜结果证实

3.2 ADR类型

Cam的药品说明书中无引起结肠毛细血管增生症的相关记录。国内外文献也没有该类型ADR的报道。姚响文等[6]及CHEN等[7]在汇总分析Cam致ADR发生的临床特点及规律中指出,Cam的ADR累及多个系统/器官,其中皮肤损伤比例较高,表现为反应性毛细血管增生,且多发生在面部及躯干部,未见内脏器官发生。参照国家药品不良反应监测中心《药品不良反应术语使用指南》相关评价标准,该不良反应类型为Cam新的ADR。

3.3 发病机制

Cam导致该ADR的机制尚不明确,目前国内外尚无这方面的研究报道。反应性皮肤毛细血管增生症疑为Cam特有的不良反应[7],其发生机制尚不明确。有研究认为,可能因为Cam重新激活CD_4^+/CD_8^+ T淋巴细胞,攻击皮肤抗原,发生反应,从而引起皮肤组织炎性改变[8]。也有学者推测可能是由于免疫应答的再激活破坏了促血管生长因子/抑制血管生长因子之间的平衡,从而引起毛细血管内皮细胞的异常增生,属免疫应激性反应[9-11]。

3.4 药学监护

糖皮质激素使用过程监护:糖皮质激素可致消化道溃疡出血、诱发或加重感染。结肠毛细血管增生症患者本身毛细血管易破溃出血,使用糖皮质激素过程中更易发生。患者住院期间,临床药师密切关注其胃分泌物和排泄物,未曾发生消化道出血的不良事件。老年患者存在因使用糖皮质激素导致钙磷代谢紊乱的风险[12-13],为预防骨质疏松、股骨头坏死等情况的发生,在结肠毛细血管增生症治疗期间为患者加用碳酸钙D_3片。

结肠毛细血管增生症监护:因该患者多发片状血管扩张,临床药师建议加用复方谷氨酰胺肠溶胶囊促进肠黏膜的修复及功能重建。嘱患者忌生冷辛辣的刺激性食物,减轻胃肠道的负担,并需定期复查胃肠镜及血常规,以防结肠毛细血管破溃出血。若院外出现腹痛加剧、黑便和便血等情况应立即到医院就诊。

3.5 小结

本例患者诊断为胃窦腺癌伴肝转移,行多周期Cam联合化疗、靶向治疗后,出现腹痛症状。临床药师查阅相关文献,结合诺氏评估量表分析认为很可能是Cam