中图分类号:R969.4 文献标志码:A 文章编号:1006－4931(2024)12－0124－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.028

纳武利尤单抗药品不良反应文献分析*

赵士清[1],杨双宁[2],郭 青[1]

(1. 北京语言大学医院,北京 100083; 2. 郑州大学第一附属医院,河南 郑州 450000)

摘要:目的 为及时识别与处理纳武利尤单抗所致药品不良反应(ADR)提供参考。**方法** 检索PubMed、中国知网、万方、维普数据库中有关纳武利尤单抗ADR的个案报道,检索时限为各数据库自建库起至2021年12月。汇总分析出现ADR患者的临床信息(包括患者的一般情况、原患疾病,纳武利尤单抗使用剂量,ADR出现时间、累及系统/器官、临床表现、最终结局等)。**结果** 共纳入文献600篇,涉及患者649例(发生ADR 679例次),其中男444例(68.41%),女205例(31.59%);患者年龄(63.41±12.63)岁;涉及原患疾病以非小细胞肺癌最多(219例、33.74%),其次为黑色素瘤(203例、31.28%)。纳武利尤单抗单药治疗505例(77.81%),用量高于或低于药品说明书要求的分别有4例和59例;联合用药144例(22.19%)。ADR主要发生在用药后6个月内,主要累及内分泌系统(105例次)、神经系统(95例次)、皮肤及其附件(84例次)等。临床症状自行缓解8例次(1.18%),对症处理后改善576例次(84.83%),发生致死性ADR 72例次(10.60%,主要累及心血管系统、神经系统、肌肉骨骼系统等)。**结论** 纳武利尤单抗ADR发生以男性、60～79岁患者居多,多发生在用药后6个月内。其ADR累及多个系统,多数程度较轻,经临床治疗后可改善,但应特别注意心肌炎、重症肌无力、肌炎、移植排斥反应、免疫相关性肺炎等ADR,防止发生致死性ADR。

关键词:纳武利尤单抗;药品不良反应;文献分析;程序性死亡受体－1抑制剂

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Nivolumab

ZHAO Shiqing[1], YANG Shuangning[2], GUO Qing[1]

(1. Beijing Language and Culture University Hospital, Beijing, China 100083; 2. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China 450000)

Abstract: Objective To provide a reference for timely identification and response of adverse drug reactions (ADRs) induced by nivolumab. **Methods** The case reports of ADRs induced by nivolumab in the PubMed, CNKI, WanFang and VIP from the inception of these databases to December 2021 were searched. The clinical information on patients with ADRs (including patients' general data, primary disease, dosage of nivolumab, occurrence time of ADRs, involved systems / organs, clinical manifestations, final outcomes) was summarized and analyzed. **Results** A total of 600 studies were included, involving 649 patients (679 case times of ADRs), including 444 males (68.41%) and 205 females (31.59%), with the mean age of (63.41 ± 12.63) years. The primary disease of patients was mainly non－small cell lung cancer (219 cases, 33.74%), followed by melanoma (203 cases, 31.28%). A total of 505 cases (77.81%) were treated with nivolumab monotherapy, with four and 59 cases receiving the higher and lower dosages than requirements of the drug instructions respectively, and 144 cases (22.19%) were treated with nivolumab combined with other drugs. ADRs mainly occurred within six months after medication, mainly involving the endocrine system (105 case times), nervous system (95 case times), skin and its appendages (84 case times). Eight case times of ADRs (1.18%) showed the clinical symptoms that relieved spontaneously, 576 case times (84.83%) showed improved clinical symptoms after symptomatic treatment, 72 case times were fatal (10.60%, mainly involving the cardiovascular system, neural system, musculoskeletal system). **Conclusion** Males and patients aged 60 to 79 years are more likely to suffer from ADRs after using nivolumab, and most of ADRs occur within six months after medication. The ADRs involve many systems and are mostly mild, which can improved after clinical treatment. However, myocarditis, myasthenia gravis, myositis, transplantation rejection and immune－associated pneumonia should be paid more attention to prevent fatal ADRs.

Key words: nivolumab; adverse drug reaction; literature analysis; programmed death－1 inhibitor

癌症为全球四大慢性疾病之一,给社会带来巨大的经济负担[1]。近年来免疫检查点阻断成为肿瘤免疫疗法的重要突破口,目前已获批的免疫检查点抑制剂(ICI)主要有细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA－4)、程序性死亡受体－1(PD－1)和程序性死亡配体－1(PD－L1)。研究表明,与PD－L1和CTLA－4抑制剂相

*基金项目:北京语言大学校级项目[22YJXZ0002]。

第一作者:赵士清,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为医药政策及合理用药,(电子信箱)453718315@qq.com。

△通信作者:郭青,女,大学本科,副主任药师,研究方向为医药政策及合理用药,(电子信箱)guoqing@blcu.edu.cn。

比，PD－1抑制剂的药品不良反应（ADR）发生率虽较低[2－3]，但随着其使用的增多及与联合检查点阻断治疗，其ADR发生率也进一步升高[4]。纳武利尤单抗为我国首个获批上市的PD－1抑制剂代表药物，适用于转移性黑色素瘤、头颈部鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤等多种肿瘤疾病的治疗。目前国内对纳武利尤单抗所致ADR的相关研究较少，需进一步完善认识。为此，本研究中对纳武利尤单抗单药及联合治疗所致ADR的国内外个案报道进行回顾性分析，为相关ADR的及时识别与处理提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“nivolumab”“case report”为英文检索词，以“纳武单抗”“纳武利尤单抗”为中文检索词，检索PubMed、中国知网、万方、维普数据库中有关纳武利尤单抗ADR的个案报道。检索时限为各数据库自建库起至2021年12月。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准：个案报道文献为原始病例，且相关临床资料完整；ADR在使用纳武利尤单抗治疗期间或治疗后出现，且与纳武利尤单抗的使用（含单药或联合治疗）相关。

排除标准：重复发表，临床试验研究、动物实验研究、系统综述等；药物使用剂量、使用时间、ADR出现时间、最终结局等信息记录不完整；无法获取全文。

1.3 文献质量评价

由2名研究者依据国际病例报告指南（CARE指南）[5]信息清单条目标准对纳入文献进行质量评价，分为“报告充分”及“报告不充分”。

1.4 研究方法

纳入“报告充分”的文献，提取文献题目，患者一般情况（性别、年龄、原患疾病），是否合用其他治疗（及治疗名称），纳武利尤单抗使用剂量，ADR出现的时间、典型症状、最终结局，录入Excel 2019软件以建立病例报道数据库，并进行分类统计与分析。

2 结果

2.1 文献纳入基本情况

共检索到文献2 199篇，筛选后最终纳入文献600篇，其中PubMed 566篇，中文数据库34篇。

2.2 患者性别、年龄与原患疾病

600篇文献涉及患者649例。其中男444例（68.41%），女205例（31.59%）；年龄9～98岁，平均（63.41±12.63）岁。性别与年龄分布见表1。原患疾病以非小细胞肺癌最多见，其次为黑色素瘤，详见表2。

表1 患者的性别与年龄分布（n = 649）

Tab. 1 Distribution of patients′ gender and age（n = 649）

年龄	男（例）	女（例）	合计[例（%）]	年龄	男（例）	女（例）	合计[例（%）]
≤49岁	51	35	86（13.25）	70～79岁	128	54	182（28.04）
50～59岁	83	40	123（18.95）	80～89岁	25	17	42（6.47）
60～69岁	155	59	214（32.97）	≥90岁	2	0	2（0.31）

表2 患者原患疾病分布（n = 649）

Tab. 2 Distribution of primary diseases of patients（n = 649）

原患疾病	例数	构成比（%）	原患疾病	例数	构成比（%）	原患疾病	例数	构成比（%）
非小细胞肺癌	219	33.74	霍奇金淋巴瘤	11	1.69	大肠癌	6	0.92
黑色素瘤	203	31.28	尿路上皮癌	11	1.69	胶质母细胞瘤	5	0.77
肾细胞癌	91	14.02	肝细胞癌	10	1.54	恶性间皮瘤	5	0.77
头颈癌	22	3.39	小细胞肺癌	9	1.39	其他	32	4.93
胃癌	19	2.93	膀胱癌	6	0.92			

2.3 患者用药情况

649例患者中，纳武利尤单抗单药治疗505例（77.81%），其使用剂量与药品说明书推荐剂量（3 mg/kg、每2周1次，240 mg、每2周1次，480 mg、每4周1次）比较，符合、偏低、偏高的分别有334例、52例、4例，其余115例因未给出使用间隔时间，或仅给出单次用量而无法评估。剂量最小为0.36 mg/kg（2周1次），最大为10 mg/kg（2周1次）。详见表3。纳武利尤单抗联合用药治疗144例（22.19%），联合伊匹木单抗115例（有11例为两药序贯治疗），联合其他药物29例。

表3 纳武利尤单抗单药所致ADR发生的给药方案（n = 505）

Tab. 3 Medication regimen for ADRs induced by nivolumab monotherapy（n = 505）

给药方案	例数	构成比（%）	给药方案	例数	构成比（%）
3 mg/kg，2周1次	255	50.50	6 mg/kg，4周1次	2	0.40
240 mg，2周1次	65	12.87	10 mg/kg，2周1次	2	0.40
3 mg/kg	41	8.12	1 mg/kg，2周1次	1	0.20
2 mg/kg，3周1次	38	7.52	3.2 mg/kg，3周1次	1	0.20
480 mg，4周1次	14	2.77	0.36 mg/kg，2周1次	1	0.20
3 mg/kg，3周1次	5	0.99	0.5 mg/kg	1	0.20
2 mg/kg	5	0.99	2.4 mg/kg	1	0.20
2 mg/kg，2周1次	4	0.79	仅给出单次使用总量	67	13.27
240 mg，3周1次	2	0.40			

2.4 ADR发生时间

649例患者共发生ADR 679例次，涉及679个ADR发生时间，其中12个仅记录治疗周期，详见表4。ADR最早发生于输液后10 min，为输液反应；免疫相关ADR[6]最早发生于治疗后8 h，最晚为用药50周期（即200周，约46个月）后。延迟性ADR最晚发生于停药后8个月。34例患者于修改治疗方案后出现ADR，其中27例为初始纳武利尤单抗单药治疗换为联合给药或纳武利尤单抗与其他药物序贯给药后出现，7例为初始联

表4 ADR发生时间分布（n = 679）

Tab. 4 Distribution of occurrence time of ADRs（n = 679）

发生时间	例次	构成比(%)	发生时间	例次	构成比(%)	发生时间	例次	构成比(%)
用药后 <1个月	231	34.02	>6~12个月	62	9.13	调整为联合或序贯治疗后	27	3.98
1~3个月	156	22.97	>12个月	40	5.89	调整为单药治疗后	7	1.03
>3~6个月	110	16.20	停药后	34	5.01	仅记录治疗周期	12	1.77

合给药换为纳武利尤单抗单药治疗后出现。

2.5 ADR累及系统/器官与主要临床表现

根据《世界卫生组织不良反应》术语集（WHO-ART）与《ICH国际医学用语词典》（MedDRA）术语集对ADR进行分类。679例次ADR主要累及内分泌系统、神经系统、皮肤及其附件。其中内分泌系统中以甲状腺疾病（35例次）最多，其次为肾上腺疾病（28例次），再次为脑垂体ADR（24例次）。详见表5。

2.6 ADR转归及致死性ADR发生特点

679例次ADR中，临床症状自行缓解8例次（1.18%）；通过停药，使用皮质类固醇、英夫利昔单抗、吗替麦考酚酯或其他对症治疗后临床症状改善576例次（84.83%），15例次（2.21%）经规范治疗后无改善，8例次（1.18%）病情持续恶化，72例次（10.60%）发生致死性ADR。

致死性ADR较常累及心血管系统及神经系统，详见表6。其中，12例患者的ADR同时累及多个系统，其中7例并发心肌炎、重症肌无力、肌炎或横纹肌溶解。

3 讨论

3.1 ADR与患者性别、年龄

一项来自意大利药物警戒数据库2002年1月至2019年2月的数据分析结果显示，与纳武利尤单抗相关

表5 ADR累及系统/器官与临床表现

Tab. 5 Systems / organs involved in ADRs and clinical manifestations

累及系统/器官	例次	临床表现及例次
内分泌系统	105	肾上腺功能不全(27)，孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症(24)，垂体炎(18)，甲状腺功能减退(13)，甲状腺炎(11)，甲状腺功能亢进(5)，Graves病(4)，甲状旁腺功能减退(2)，库欣综合征(1)
神经系统	95	重症肌无力(27)，自身免疫性脑炎(15)，吉兰-巴雷综合征(8)，周围神经病变(5)，脑膜炎(4)，边缘性脑炎(4)，视神经炎(3)，多发性单神经病变(3)，慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(3)，中枢神经系统脱髓鞘疾病(3)，共济失调(2)，放射性坏死(2)，颅神经病变(2)，贝尔氏麻痹(2)，神经病-肌炎-肌无力样综合征(2)，带状疱疹膝状神经节综合征(1)，脊髓神经根病(1)，神经结节病(1)，假性脑膜炎(1)，进行性多灶性白质脑病(1)，可逆性后部脑病综合征(1)，桥本脑病(1)，手术部位免疫反应(1)，肌阵挛-共济失调综合征(1)，急性运动轴索神经疾病(1)
皮肤及其附件	84	银屑病(17)，类天疱疮(16)，白癜风(8)，中毒性表皮坏死松解症(6)，Stevens-Johnson综合征(6)，扁平苔藓(6)，多形红斑(4)，免疫相关性皮疹(3)，苔藓样皮炎(3)，放射性皮炎(2)，手足综合征(1)，接触性皮炎(1)，化脓性汗腺炎(1)，皮肤结节病(1)，离心性环状红斑(1)，斑秃(1)，毛孔角化症(1)，肉芽肿性皮炎(1)，湿疹(1)，过敏性皮炎(1)，角化棘皮瘤(1)，苔藓样糠疹(1)，指甲蓝灰色变(1)
呼吸系统	71	免疫相关性肺炎(60)，嗜酸性粒细胞肺炎(3)，鼻窦炎(3)，弥漫性肺泡出血(1)，胸膜肉芽肿(1)，哮喘(1)，气管食管瘘(1)，肺结节(1)
胃肠系统	65	免疫性肠炎(38)，胰腺炎(6)，胃炎(3)，肠穿孔(3)，口腔溃疡(2)，口腔黏膜炎(2)，唾液腺炎(1)，弥漫性肠麻痹(1)，口腔苔藓样病变(1)，阑尾炎(1)，食管狭窄(1)，黏膜扁平苔藓(1)，假性肠梗阻(1)，乳糜泻(1)，小肠溃疡(1)，胃穿孔(1)，克罗恩病(1)
心血管系统	58	心肌炎(36)，心包积液(5)，心包填塞(4)，急性冠脉综合征(3)，心包炎(3)，房室传导阻滞(3)，心力衰竭(2)，心肌坏死(1)，心功能损伤(1)
代谢和营养	57	糖尿病(46)，高钙血症(4)，脂膜炎(2)，乳酸酸中毒(1)，冷球蛋白血症(1)，胸腺增生(1)，低钙血症(1)，低钠血症(1)
血液系统	49	自身免疫性血小板减少(11)，血小板减少性紫癜(6)，粒细胞减少(6)，噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(5)，溶血性贫血(5)，再生障碍性贫血(4)，血细胞减少(3)，纯红细胞再生障碍性贫血(3)，血友病(2)，嗜酸性粒细胞增多症(2)，冷凝集素综合征(1)，白细胞增多症(1)
肌肉骨骼	43	肌炎(17)，横纹肌溶解(6)，嗜关节炎(6)，RS3PE综合征(4)，坏死性肌病(3)，酸性筋膜炎(2)，滑膜炎(2)，风湿性多肌痛(1)，肌筋膜炎(1)，下颌骨坏死(1)
泌尿系统	42	间质性肾炎(23)，急性肾损伤(6)，IgA肾病(4)，免疫相关性肾炎(2)，系膜增生性肾小球肾炎(1)，远端肾小管酸中毒(1)，膀胱炎(1)，抗肾小球基底膜肾小球肾炎(1)，原发性膜性肾病复发(1)，局灶性和节段性肾小球硬化(1)，肾病综合征(1)
免疫系统	26	移植排斥反应(9)，皮肌炎(7)，类风湿关节炎(3)，多发性肌炎(2)，局限性硬皮病(2)，嗜酸性肉芽肿多血管炎(1)，抗磷脂抗体综合征(1)，硬皮病样综合征(1)
肝胆系统	24	免疫相关性肝炎(13)，胆管炎(4)，急性肝损伤(3)，胆管梗阻(1)，大胆管病变(1)，病毒性肝炎加重(1)，脂肪性肝炎(1)
眼器官系统	21	葡萄膜炎(7)，浆液性视网膜色素上皮脱离(5)，VKH综合征(5)，角膜溃疡(1)，角膜穿孔(1)，干眼症(1)，渗出性视网膜脱离(1)
血管与淋巴管	6	肢端发绀(1)，肢端血管综合征(1)，血栓栓塞(1)，自发性血肿(1)，补体介导的血栓性微血管病(1)，小血管炎(1)
生殖系统	5	硬化性苔藓(3)，孤立性阴茎溃疡(1)，免疫相关性外阴炎(1)
耳及迷路类疾病	2	感音神经性耳鸣(2)
肿瘤及其并发症	10	疾病恶性进展(8)，肿瘤溶解综合征(1)，CD_8^+外周T细胞淋巴瘤(1)
其他	22	输液反应(5)，肉芽肿损害(4)，细胞因子释放综合征(4)，多器官功能衰竭(2)，发热(2)，肺出血肾炎综合征(1)，静坐不能(1)，DRESS综合征(1)，系统性结节病(1)，药物性血管水肿(1)

表 6 致死性 ADR 累及系统 / 器官与临床表现（n = 72）

Tab. 6 Systems / organs involved in fatal ADRs and clinical manifestations（n = 72）

累及系统 / 器官	例次	构成比(%)	临床表现及例次
心血管系统	14	19.44	心肌炎(11)，心肌坏死(1)，心力衰竭(1)，心功能损伤(1)
神经系统	12	16.67	重症肌无力(5)，自身免疫性脑炎(3)，急性运动轴索神经病变(1)，吉兰 - 巴雷综合征(1)，神经病 - 肌炎 - 肌无力样综合征(1)，边缘性脑炎(1)
肌肉骨骼	7	9.72	肌炎(5)，横纹肌溶解(2)
呼吸系统	5	6.94	免疫相关性肺炎(4)，气管食管瘘(1)
血液系统	5	6.94	自身免疫性血小板减少(1)，再生障碍性贫血(1)，自身免疫性溶血性贫血(1)，血细胞减少(1)，噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(1)
免疫系统	5	6.94	移植排斥反应(3)，抗磷脂抗体综合征(1)，皮肌炎(1)
肿瘤及其并发症	5	6.94	疾病恶性进展(3)，肿瘤溶解综合征(1)，CD_8^+外周T细胞淋巴瘤(1)
胃肠系统	4	5.56	胰腺炎(1)，肠穿孔(1)，弥漫性肠麻痹(1)，结肠炎(1)
内分泌系统	4	5.56	垂体炎(3)，肾上腺功能不全(1)
肝胆系统	4	5.56	免疫相关性肝炎(2)，急性肝损伤(1)，胆管炎(1)
皮肤及其附件	2	2.78	中毒性表皮坏死松解症(2)
泌尿系统	2	2.78	局灶性和节段性肾小球硬化(1)，急性肾损伤(1)
其他	3	4.17	多器官功能衰竭(2)，肺出血肾炎综合征(1)

的 ADR 患者中男性多于女性（约为 2.2∶1），年龄主要分布在 ≥ 66 岁（平均年龄 64 岁）人群[7]，本研究结果与之相似。有学者指出，ADR 患者的性别差异一定程度上与药物推荐的适应证（存在性别差异）有关，如男性患者肺癌、黑色素瘤的发病率明显高于女性[8-9]，故相关统计中男性 ADR 发生率更高。此外，性别、ADR 发生、免疫治疗效果三者间也存在一定关联。研究指出，女性通常较男性具有更强的先天免疫反应和适应性免疫反应，由于这种较强的免疫系统，可能导致女性发生肿瘤后癌细胞具有更强的免疫逃逸及对 ICI 治疗更强的抗药性，相反，尽管男性会发生更多的 ADR，但其对 ICI 治疗的反应更好[10]。且已有研究证实，非小细胞肺癌患者免疫相关 ADR 的发生与更好的临床效果相关[11]。但目前，性别导致的免疫功能差异与 ADR 发生的关联性及潜在作用机制仍有待进一步探索。

3.2 ADR 与用药剂量

研究发现，PD - 1 分子的高利用率与使用剂量无关，0.3 ~ 10 mg / kg 剂量范围均不能使 PD - 1 分子的利用率达到 100%[12]，且与 CTLA - 4 抑制剂具有剂量依赖性不同，纳武利尤单抗的暴露量及首次给药后的药物浓度均不能预测患者对药物的使用反应、严重（≥ 3 级）ADR / 药品不良事件的发生情况及停药风险[13]，而与清除率相关的因素，如性别、体质量、血清白蛋白等对药物的有效性和安全性有一定影响[14]。本研究结果也显示，纳武利尤单抗用量超药品说明书要求的患者并未出现致死性 ADR。提示该药临床应用过程中需提高对清除率相关临床指标的关注，以早期评估发生 ADR 的可能性。

3.3 ADR 发生时间

纳武利尤单抗 ADR 包括输液反应及免疫相关不良反应，综合分析，ADR 主要发生在用药后 6 个月内，其中又以用药后 1 个月内较多见。输液反应发生于输液后 10 min 至数天，可于用药数分钟内出现面部潮红、呼吸急促、胸闷、咽痒、咳嗽、腹部、四肢肌肉抽搐等临床症状，亦可在用药数天内出现发热、面部水肿、皮肤潮红、红斑疹伴瘙痒或小水疱；免疫相关 ADR 出现于用药后 8 h 至 46 个月，可见呼吸急促症状，间质性肺病影像表现，或有疲劳、意识混乱、肢体感觉异常等非特异性临床表现。需要注意，纳武利尤单抗即使停药后仍可出现延迟性 ADR。因此初始使用纳武利尤单抗，应严密监测患者生命体征与临床反应，积极应对早期可能出现的输液反应；同时停药后应做好定期随访，提高对 ADR 延迟发生的认识，及时处理；在更换治疗方案后更要随时关注患者的状态，以及早识别并干预可能出现的 ADR。

3.4 ADR 累及系统 / 器官与临床表现

内分泌系统：本研究中 ADR 累及内分泌系统更多见，这与 XU 等[15]的系统评价和网络荟萃分析研究结果一致。内分泌系统 ADR 为 ICI 诱发的常见毒性反应，可影响近 40% 的治疗人群，较常影响的器官为甲状腺、垂体、肾上腺[16]。根据既往研究及本次文献分析，尽管内分泌系统 ADR 发生率较高，但其程度较轻，死亡风险相对较低。PD - 1 / CTLA - 4 抑制剂联合治疗会大幅增加内分泌系统毒性[17]。ADR 发生时间多在治疗开始后的 10 周内[18]，但也发现用药后约 46 个月出现免疫相关性垂体炎的病例。本次文献分析提示，乏力、疲惫、厌食或恶心呕吐、反复低血糖是孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症、肾上腺功能不全较早出现的临床症状，或伴有低钠血症，也有促肾上腺皮质激素缺乏症患者以呼吸困难起病。药物所致甲状腺 ADR 多数起病隐匿，无特异性的临床表现，通常在常规检查中被发现，故治疗期间有针对性地进行随访检查很有必要。

神经系统：本研究中，纳武利尤单抗用药后神经系统损伤发生率较高，这可能与纳入文献的局限性有关。尽管神经系统不良事件被认为是 ICI 治疗相对罕见的并发症，但其与 ICI 治疗具有高度相关性，有一定的致死率和致残率[19]，特别是重症肌无力、脑炎、吉兰 - 巴雷综合征患者常需呼吸支持，严重者会导致呼吸衰竭而死亡。本次文献分析发现，重症肌无力常与肌炎同

时出现，导致ADR更明显，死亡率升高。近年来报道的神经系统ADR仍在增多，其中高龄是重症肌无力、致命神经系统损伤的危险因素，性别为女性则是脑膜炎、脑炎/脊髓炎、脱髓鞘疾病的危险因素，PD－1抑制剂与CTLA4抑制剂联用同样会增加脑膜炎、脑炎/脊髓炎的发生风险[20－21]，需警惕。

皮肤及其附件：纳武利尤单抗所致皮肤及其附件损伤主要包括类天疱疮、银屑病、白癜风，有银屑病史者使用该药易引起复发。皮肤系统毒性是免疫治疗常见的损伤[22]，一般出现时间较早，在接受PD－1抑制剂治疗的患者中发生率为30%～40%，大多数皮肤ADR属低等级，如本研究统计的8例无需临床药物治疗的ADR病例中，有3例累及皮肤系统，均为白癜风。白癜风与免疫治疗的相关性证据水平最高，且目前有明确证据表明，接受PD－1抑制剂治疗期间患者白癜风进展预示良好的治疗反应和生存预后[23]。尽管如此，在致死性ADR病例统计中，有2例患者最终因中毒性表皮坏死松解症（TEN）死亡，死亡直接原因均为多器官功能衰竭。因此在治疗中发现Stevens－Johnson综合征（SJS）/TEN时应提高警惕。

呼吸系统：免疫相关性肺炎为本研究中使用纳武利尤单抗后呼吸系统损伤的最主要临床表现。研究显示，纳武利尤单抗呼吸系统不良事件发生率在2016年至2019年逐步上升[24]。吸烟、合并肺部基础疾病的患者更易出现对激素反应不佳的免疫相关性肺炎[25]，既往有间质性肺病史的非小细胞肺癌患者更易在纳武利尤单抗使用期间复发[26]。PD－1/PD－L1抑制剂免疫相关性肺炎发生率约为3%[27]，而使用纳武利尤单抗的非小细胞肺癌患者免疫相关性肺炎发生率为4.6%～6.4%[28]，通常在PD－1抑制剂治疗后数月发生。本次文献分析中发现，免疫相关性肺炎最早发生于用药后8 h，表明免疫相关性肺病也可早期发生[29]。有研究表明，治疗期间血清白蛋白的减少可能与纳武利尤单抗所致免疫相关性肺炎有一定相关性[26]，白蛋白指标变化可为早期应对免疫相关性肺炎提供参考。

致死性ADR：尽管绝大多数ADR临床程度轻微，且属低等级，但纳武利尤单抗使用后诱发的疾病恶性进展通常较致命。本研究中发生的致死性ADR涉及多个系统，心肌炎、重症肌无力、肌炎、横纹肌溶解等表现常同时发生，增加临床死亡的风险[30－31]，器官移植前后使用纳武利尤单抗更要高度警惕致死性移植排斥反应，必要时应用免疫抑制剂。联合抗肿瘤治疗会增加ADR发生的可能性，其他药物如质子泵抑制剂（包括兰索拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑）的使用史会增加急性肾炎的发生，这与KATO等[32]的调查结果一致。因此临床医师在使用纳武利尤单抗前应结合患者的基础病、用药情况权衡潜在风险与收益，必要时停用可能协同增加ADR发生的药物。针对可能进展为致死性ADR的情况，如心肌炎、重症肌无力、肌炎、移植排斥反应、免疫相关性肺炎等，要有预防意识，及早干预，防止进展为致死性ADR。

3.5 小结

PD－1作为免疫检查点蛋白，在肿瘤微环境中显著表达，并能抑制T淋巴细胞信号，参与肿瘤免疫逃逸。纳武利尤单抗主要靶向PD－1，阻断PD－1与PD－L1结合，重建肿瘤微环境中T淋巴细胞对肿瘤细胞的破坏作用。尽管相比于其他免疫治疗，纳武利尤单抗耐受性好，严重ADR发生率较低[6]，对其ADR仍应引起足够重视，对于致死性ADR更应及早识别和预防。但本研究中仅以公开发表的纳武利尤单抗ADR的个案报道为研究对象，文献报道的ADR相对较严重且典型，但大量一般ADR可能未被报道，因此所得结论有一定局限性。待今后搜集更全面的该药ADR监测资料进行分析，使其能更安全地应用于临床。

参考文献

[1] 郭晓斐，喻　达. 健康中国战略背景下对癌症防控策略的思考与探究[J]. 中国癌症防治杂志，2021，13(4)：339－343.
[2] DUAN J, CUI L, ZHAO X, et al. Use of Immunotherapy With Programmed Cell Death 1 vs Programmed Cell Death Ligand 1 Inhibitors in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta－analysis[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(3): 375－384.
[3] WEINMANN SC, PISETSKY DS. Mechanisms of immune－related adverse events during the treatment of cancer with immune checkpoint inhibitors [J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(Suppl 7): vii59－vii67.
[4] CAPPELLI LC, BRAHMER JR, FORDE PM, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor－induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen [J]. Semin Arthritis Rheum, 2018, 48(3): 553－557.
[5] RILEY DS, BARBER MS, KIENLE GS, et al. CARE guidelines for casereports: explanation and elaboration document [J]. J Clin Epidemiol, 2017, 89: 218－235.
[6] DARNELL EP, MOORADIAN MJ, BARUCH EN, et al. Immune－Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls [J]. Curr Oncol Rep, 2020, 22(4): 39.
[7] RUGGIERO R, FRAENZA F, SCAVONE C, et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune－Related Adverse Drug Reactions: Data From Italian Pharmacovigilance Database [J].

Front Pharmacol, 2020, 11: 830.
[8] 金美华, 唐 娟, 秦家丽, 等. 2002 - 2020 年间的肺癌流行病学分析[J]. 华夏医学, 2021, 34(6): 34 - 38.
[9] SMALLEY KS. Why do women with melanoma do better than men?[J]. Elife, 2018, 7: e33511.
[10] VAVALÀ T, CATINO A, PIZZUTILO P, et al. Gender Differences and Immunotherapy Outcome in Advanced Lung Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11942.
[11] HARATANI K, HAYASHI H, CHIBA Y, et al. Association of Immune - Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non - Small - Cell Lung Cancer[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(3): 374 - 378.
[12] DESNOYER A, BROUTIN S, DELAHOUSSE J, et al. Pharmacokinetic / pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 2, immune checkpoint inhibitor antibodies[J]. Eur J Cancer, 2020, 128: 119 - 128.
[13] BAJAJ G, GUPTA M, FENG Y, et al. Exposure - Response Analysis of Nivolumab in Patients With Previously Treated or Untreated Advanced Melanoma[J]. J Clin Pharmacol, 2017, 57(12): 1527 - 1533.
[14] WANG X, FENG Y, BAJAJ G, et al. Quantitative Characterization of the Exposure - Response Relationship for Cancer Immunotherapy: A Case Study of Nivolumab in Patients With Advanced Melanoma[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2017, 6(1): 40 - 48.
[15] XU C, CHEN YP, DU XJ, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta - analysis[J]. BMJ, 2018, 363: k4226.
[16] MARTINS F, SOFIYA L, SYKIOTIS GP, et al. Adverse effects of immune - checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16(9): 563 - 580.
[17] WRIGHT JJ, POWERS AC, JOHNSON DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(7): 389 - 399.
[18] WEBER JS, KÄHLER KC, HAUSCHILD A. Management of immune - related adverse events and kinetics of response with ipilimumab[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(21): 2691 - 2697.
[19] MÖHN N, BEUTEL G, GUTZMER R, et al. Neurological Immune Related Adverse Events Associated with Nivolumab, Ipilimumab, and Pembrolizumab Therapy - Review of the Literature and Future Outlook[J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1777.
[20] PUZANOV I, DIAB A, ABDALLAH K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 95.
[21] MIKAMI T, LIAW B, ASADA M, et al. Neuroimmunological adverse events associated with immune checkpoint inhibitor: a retrospective, pharmacovigilance study using FAERS database[J]. J Neurooncol, 2021, 152(1): 135 - 144.
[22] APALLA Z, RAPOPORT B, SIBAUD V. Dermatologic immune - related adverse events: The toxicity spectrum and recommendations for management[J]. Int J Womens Dermatol, 2021, 7(5 Part A): 625 - 635.
[23] MATSUYA T, NAKAMURA Y, MATSUSHITA S, et al. Vitiligo expansion and extent correlate with durable response in anti - programmed death 1 antibody treatment for advanced melanoma: A multi - institutional retrospective study[J]. J Dermatol, 2020, 47(6): 629 - 635.
[24] 胡方圆, 翟映红, 许金芳, 等. 免疫抑制剂纳武单抗的呼吸系统药物毒性: 基于 2016 - 2019 年 FARES 数据库的回顾性研究[J]. 上海预防医学, 2021, 33(4): 319 - 326.
[25] NAIDOO J, WANG X, WOO KM, 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.
[26] HATA H, MIO T, YAMASHITA D, et al. Factors Associated With Efficacy and Nivolumab - Related Interstitial Pneumonia in Non - Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Survey[J]. Cancer Control, 2020, 27(4): 1073274820977200.
[27] WANG PF, CHEN Y, SONG SY, et al. Immune - Related Adverse Events Associated with Anti - PD - 1 / PD - L1 Treatment for Malignancies: A Meta - Analysis[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 730.
[28] YAMAMOTO N, NAKANISHI Y, GEMMA A, et al. Real - world safety of nivolumab in patients with non - small - cell lung cancer in Japan: Postmarketing surveillance[J]. Cancer Sci, 2021, 112(11): 4692 - 4701.
[29] NAKAHAMA K, TAMIYA A, TANIGUCHI Y, et al. Severe acute interstitial lung disease after nivolumab in three non - small cell lung cancer patients with imaging findings of airway obstruction adjacent to lung tumors[J]. J Infect Chemother, 2017, 23(12): 826 - 829.
[30] KIMURA T, FUKUSHIMA S, MIYASHITA A. Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose of nivolumab[J]. Canc Sci, 2016, 107(7): 1055 - 1058.
[31] JOHNSON DB, MANOUCHEHRI A, HAUGH AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 134.
[32] KATO K, MIZUNO T, KOSEKI T, et al. Concomitant Proton Pump Inhibitors and Immune Checkpoint Inhibitors Increase Nephritis Frequency[J]. In Vivo, 2021, 35(5): 2831 - 2840.

（收稿日期：2023 - 08 - 24；修回日期：2023 - 11 - 16）