维得利珠单抗相关肺毒性1例并文献分析Δ

梁　瑜[1*]，丁雪丽[2]，武　军[2]，全香花[1]，赵　俊[1]，张传洲[1]，姜　曼[1#]（1.青岛大学附属医院药学部，山东 青岛 266003；2.青岛大学附属医院消化内科，山东 青岛　266003）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）20-2552-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.20.19

摘　要　目的　介绍1例维得利珠单抗（VDZ）致间质性肺炎的病例，汇总分析该药相关肺毒性的发生特点，为临床安全用药提供参考。**方法**　从临床药师角度出发，回顾性分析1例VDZ致间质性肺炎患者的诊治过程，并进行不良反应相关性分析；检索中国知网、维普网、PubMed、Web of Science等中英文数据库，对VDZ相关肺毒性的病例报道进行汇总分析。**结果**　该患者在使用VDZ期间发生间质性肺炎，予抗菌药物经验性抗感染治疗无改善；停用VDZ并予甲泼尼龙治疗后，患者的症状及影像学检查均有改善但仍提示间质性肺炎。经Naranjo's不良反应评估量表评估并根据我国《药品不良反应报告和监测工作手册》判断，VDZ与间质性肺炎的关联性均为“很可能”。文献分析结果显示，纳入的29例患者（含本文报道的患者）中，男性19例、女性10例，平均年龄（49.24±17.06）岁；肺毒性主要包括VDZ相关性肺炎、嗜酸性粒细胞肺炎、肺肉芽肿或坏死性结节、间质性肺损伤等，多发生在用药后24周以内（58.62%），主要临床表现为咳嗽、呼吸困难、发热等；绝大多数患者经停药和/或给予糖皮质激素等治疗后好转或康复，1例患者因呼吸衰竭死亡。**结论**　肺毒性为VDZ较罕见的不良反应，起病隐匿且症状无特异性。一旦患者出现咳嗽、呼吸困难等症状，临床应早期判断、及时停药，并给予糖皮质激素等对症治疗，以保障患者用药安全。

关键词　维得利珠单抗；肺毒性；间质性肺炎；药物不良反应；文献分析

Vedolizumab-associated lung toxicity：a case report and literature analysis

LIANG Yu[1], DING Xueli[2], WU Jun[2], QUAN Xianghua[1], ZHAO Jun[1], ZHANG Chuanzhou[1], JIANG Man[1]（1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China; 2. Dept. of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To introduce a case of interstitial pneumonia induced by vedolizumab (VDZ), summarize and analyze the characteristics of the occurrence of VDZ-associated lung toxicity, and provide a reference for the clinically safe use of drugs. **METHODS** From the perspective of clinical pharmacists, the diagnosis and treatment of a case of VDZ-induced interstitial pneumonia were retrospectively analyzed, and the association of adverse drug reactions (ADR) was analyzed. Retrieving from Chinese and English databases such as CNKI, VIP, PubMed and Web of Science, case reports of VDZ-associated lung toxicity were summarized and analyzed. **RESULTS** The patient developed interstitial pneumonia during the use of VDZ and empirical anti-infective therapy with antibiotics was ineffective. After withdrawal of VDZ and treatment with methylprednisolone, symptoms and imaging examinations improved, but interstitial pneumonia still existed. According to Naranjo's ADR evaluation scale and based on *China Adverse Drug Reaction Reporting and Monitoring Manual*, the association between VDZ and interstitial pneumonia was "very likely". Results of the literature analysis showed that among 29 involved patients (including the patient reported in this article), there were 19 males and 10 females, with an average age of (49.24±17.06) years. Lung toxicity mainly included VDZ-associated pneumonia, eosinophilic pneumonia, pulmonary granulomas or necrobiotic nodules, interstitial lung injury, etc., which mostly occurred ≤24 weeks after medication (58.62%). The main clinical manifestations included cough, dyspnea and fever. The vast majority of patients improved or recovered after drug withdrawal and/or glucocorticoid treatment, but one patient died of respiratory failure. **CONCLUSIONS** Lung toxicity is a rare ADR of VDZ with insidious onset and nonspecific symptoms. Once patients experience symptoms such as cough and dyspnea, early diagnosis, timely drug withdrawal, and symptomatic treatment measures such as glucocorticoid should be taken to ensure medication safety.

KEYWORDS　vedolizumab; lung toxicity; interstitial pneumonia; adverse drug reaction; literature analysis

维得利珠单抗（vedolizumab，VDZ）是一种治疗炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）的新型单克隆抗体，可用于对传统药物或肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）抑制剂应答不充分、失应答或不

Δ **基金项目**　山东省自然科学基金项目（No.ZR2023MH097）；山东省医药卫生科技发展计划项目（No.202102040497）

＊ **第一作者**　副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0532-82912182。E-mail：liangyu2791@163.com

\# **通信作者**　副主任药师，博士。研究方向：临床药学。电话：0532-82912182。E-mail：jiangman@qdu.edu.cn

耐受的中/重度活动性溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）或克罗恩病（Crohn's disease，CD）成年患者的临床治疗。VDZ是重组人源化免疫球蛋白G1单抗，可特异性拮抗α4β7整合素，阻断其与肠道血管内皮细胞表达的黏膜地址素细胞黏附分子1（mucosal addressin cell adhesion molecule 1，MAdCAM-1）的结合，从而抑制T淋巴细胞从血管向肠黏膜迁移，减轻肠道局部炎症反应[1]。VDZ分别于2014、2020年在美国、中国获批上市，目前已在全球60多个国家得以广泛应用[2]。由于VDZ独特的肠道高选择性，其被认为是治疗IBD安全性最高的药物[3]。然而，随着临床应用及相关研究的不断深入，VDZ相关不良反应（adverse drug reaction，ADR）日益受到学者关注[4-5]。2016年，Audi等[6]首次描述了VDZ相关肺毒性这一罕见ADR，此后陆续有相关案例被报道。为进一步了解该类ADR的临床特点及发生规律，本研究从临床药师角度出发，报道1例VDZ致间质性肺炎的病例，并对国内外VDZ相关肺毒性的病例报道进行汇总分析，旨在为该药的临床安全应用提供参考。

1 个案分析

1.1 病例资料

患者，男性，39岁，身高168 cm，体重63 kg，于2022年7月29日因“咳嗽、呼吸困难3周”入青岛大学附属医院（后称“我院”）呼吸内科治疗。患者于3周前无明显诱因出现咳嗽（阵发性剧烈干咳），伴胸闷、憋气，上3层楼后呼吸困难症状加重，休息后可缓解；自行口服阿奇霉素片无效，后症状逐渐加重；4 d前曾就诊于当地医院，胸部CT示双肺斑片状影，未予处理。患者为求进一步诊治来我院，门诊以“肺炎”予盐酸莫西沙星注射液治疗3 d无改善，遂收入我院住院治疗。患者既往UC病史2年余，先后使用美沙拉秦缓释颗粒、醋酸泼尼松片治疗后停药；再应用注射用VDZ 300 mg，静脉滴注，第0、2、6周及随后每8周给药1次，经医师评估为VDZ应答欠佳后，将给药频次调整为每6周1次（首次接受该方案治疗的时间为2021年4月26日；最近一次注射时间为2022年7月4日，计划下一剂注射时间为8月15日，但在此期间出现了呼吸症状）。患者否认高血压、心脏病、糖尿病、呼吸系统疾病等病史，有柳氮磺吡啶肠溶片过敏史，无吸烟、饮酒嗜好。

入院查体示体温36.8 ℃，心率78次/min，呼吸19次/min，血压136/70 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）；咳嗽，偶有咳痰，双肺叩诊呈清音，呼吸音低，未闻及干湿啰音；心律齐，各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音；腹软，无压痛及反跳痛，未触及异常包块，肠鸣音正常，肝脾肋下未触及。实验室检查示白细胞计数6.79×10^9 L^{-1}，中性粒细胞百分比77.10%；痰抗酸杆菌检测和粪便潜血试验均为阴性；胸部CT动态增强扫描示双肺多发大片状密实影，明显强化，内见充气支气管影，周围见多发模糊片状影，提示双肺炎症性病变可能（特殊感染？机化性肺炎？）

入院诊断如下：（1）肺部阴影性质待诊，肺炎可能性大；（2）UC。

1.2 主要治疗过程

2022年7月29日，患者静脉滴注注射用头孢他啶2 g，q12 h经验性抗感染治疗，并进行痰培养、卡氏肺孢菌涂片染色试验和呼吸道细菌基因快速检测、结核感染T细胞检测等呼吸系统相关实验室检查。

2022年8月1日，患者仍有咳嗽，偶有咳痰，轻微活动后感胸闷、憋气。呼吸系统相关实验室检查回报均为阴性。患者支气管镜检查未见异常，送支气管肺泡灌洗（bronchoalveolar lavage，BAL）样品检测，并行支气管超声导向鞘引导下的经支气管肺活检术。

2022年8月3日，患者BAL样品细菌培养、特殊细菌染色等试验结果均为阴性，肺组织病理学示右肺上叶尖、前段少许支气管肺组织呈慢性炎症性病变，间质纤维组织增生伴淋巴细胞、浆细胞浸润，肺泡腔内见组织细胞聚集，可见成纤维细胞团形成、肺泡上皮增生。临床药师根据患者临床特征、查阅相关文献，并依据Naranjo's不良反应评估量表[7]，判断该患者的肺部症状与VDZ的关联性为“很可能”，遂建议停用VDZ。医师采纳该建议，停用VDZ，予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg，qd，静脉滴注，同时予注射用泮托拉唑钠40 mg，qd，静脉滴注抑酸护胃，碳酸钙D_3片（Ⅰ）1片（相当于钙600 mg、维生素D_3 125国际单位），qd，口服+骨化三醇胶丸0.25 μg，qd，口服预防钙流失。

2022年8月8日，患者咳嗽较前略有好转，胸部高分辨CT平扫（high-resolution CT，HRCT）示双肺支气管血管束增粗、模糊，周围肺内多发斑片状磨玻璃影及片状实变影，边界模糊，小叶间隔增厚，局部肺组织呈马赛克样改变，伴支气管轻度牵拉增管（以双肺中内带为主）、双侧胸膜增厚，病变较入院时稍有减轻。考虑为双肺弥散性炎症性改变，以间质性炎症为主，较前稍有减轻。实验室检查示白细胞计数8.29×10^9 L^{-1}，中性粒细胞百分比75.60%。医师继续予注射用头孢他啶、注射用甲泼尼龙琥珀酸钠治疗。

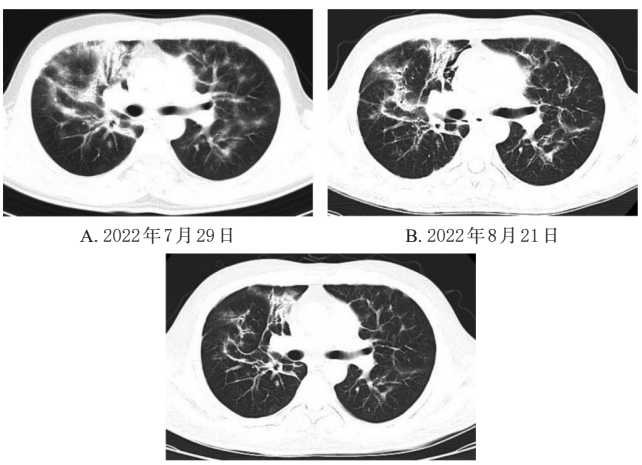
2022年8月15日，患者仍有咳嗽，复查HRCT示肺部炎症与8月8日相仿，医师考虑病灶较前好转不明显，故将注射用甲泼尼龙琥珀酸钠的剂量调整为40 mg，q12 h，静脉滴注；同时，实验室检查示白细胞计数6.84×10^9 L^{-1}、中性粒细胞百分比70.80%，无明显异常，遂停用注射用头孢他啶。

2022年8月21日，患者偶有咳嗽、咳痰，胸闷、憋气较前好转，复查HRCT示肺部炎症较8月15日好转，医师再次将注射用甲泼尼龙琥珀酸钠的剂量调整为60 mg，qd，静脉滴注，并加用乙酰半胱氨酸片600 mg，qd，

口服祛痰。

2022年8月26日，患者出院，院外继续口服激素并循序减量。出院后，患者于我院呼吸内科和消化内科门诊规律复诊，多次复查HRCT仍提示间质性肺炎，较前变化不大。随访至2023年11月，患者仍规律口服醋酸泼尼松片10 mg，qd治疗间质性肺炎，美沙拉秦缓释颗粒1 g，qid，口服+美沙拉秦栓1 g，qn，纳肛治疗UC。

患者的肺部影像学变化情况见图1。



A. 2022年7月29日　　B. 2022年8月21日

C. 2022年9月26日

图1　患者的肺部影像学变化情况

1.3　VDZ致间质性肺炎的关联性评价

根据Naranjo's不良反应评估量表进行关联性分析[7]：(1)VDZ药品说明书记载肺炎为该药罕见的ADR（记1分）。(2)该患者首次应用VDZ及应用VDZ治疗14周时，2次胸部CT检查均未发现明显异常；而最后一次应用VDZ后患者出现咳嗽、进行性呼吸困难等症状（记2分）。(3)经HRCT及病理学检测均证实为间质性肺炎（记1分）。(4)给予激素治疗、停用VDZ后，患者的呼吸症状及影像学变化有所好转（记1分）。(5)患者发生相关肺毒性ADR前未同时应用其他药物，并已排除感染、原发疾病等其他原因引起的肺部病变（记2分）。Naranjo's评分为7分，提示VDZ与间质性肺炎的关联性为"很可能"。根据我国《药品不良反应报告和监测工作手册》进行关联性评价[8]：(1)药物与ADR之间有合理的时间相关性，即发生相关肺毒性ADR前患者应用了VDZ；(2)符合可疑药物已知的ADR类型；(3)停药后反应减轻；(4)未再次使用可疑药物；(5)基本能够排除该ADR由其他原因所致。据此判断，VDZ与间质性肺炎的关联性也为"很可能"。

2　文献分析

2.1　文献检索方法与资料提取

临床药师以"维得利珠单抗""肺损伤""肺炎""间质性肺病""肺纤维化""哮喘""肺水肿""肺栓塞""不良反应""个案报道""vedolizumab""lung injury""pneumonia""interstitial lung disease""pulmonary fibrosis""asthma""pneumon edema""pulmonary embolism""adverse reaction""case report"为中英文关键词，检索中国知网、维普网、万方数据、PubMed、Web of Science、Springer Link，检索时限均为建库至2023年12月。收集病例报告类文献，提取第一作者及发表年份、国家、患者性别、年龄、原患疾病、ADR发生时间、临床表现、实验室检查、治疗与转归等信息。

2.2　文献检索结果

共纳入19篇文献[6,9—26]，均为英文文献，含本文患者在内共计29例，其中意大利12例，美国8例，中国3例，德国、比利时、以色列、加拿大、希腊、巴西各1例。患者的主要临床资料见表1。

表1　VDE相关肺毒性患者的主要临床资料

序号	第一作者及发表年份	国家	性别	年龄/岁	原患疾病	相关肺毒性ADR名称	发生时间	临床表现	影像学检查	BAL检查	病理学检查	治疗与转归
1	Audi 2016[6]	美国	男	60	UC	VDZ相关性肺炎	8周	呼吸困难	双肺磨玻璃影	阴性	－	使用广谱抗菌药物无改善；给予泼尼松50 mg/d，24 h内呼吸症状明显改善；停用VDZ，2个月后CT检查示双侧间质性肺浸润消退
2	Lissner 2018[9]	德国	男	28	UC	肺肉芽肿	6周	呼吸困难、干咳	双肺浸润伴肺门淋巴结肿大	－	慢性纤维化炎症，肺和胸膜非干酪化上皮样细胞肉芽肿	停用VDZ，行肺楔形切除术，给予泼尼松，呼吸症状很快改善，X射线检查示肺部浸润消失
3	Nambiar 2018[10]	美国	男	58	UC	急性呼吸窘迫综合征	6周	严重呼吸窘迫、缺氧	双肺弥散性浸润	阴性	－	给予广谱抗菌药物、甲泼尼龙，行气管插管、机械通气，停用VDZ；随后2周内停用机械通气、抗菌药物和类固醇，口服硫唑嘌呤，出院
4	Cattaneo 2019[11]	意大利	男	71	UC	VDZ相关性肺炎	－	咳嗽、发热、呼吸困难，后出现呼吸衰竭	肺多发密度影，后出现密度影融合	阴性	－	给予广谱抗菌药物和高流量氧气，呼吸症状无改善。给予甲泼尼龙1 mg/kg后病情逐渐好转，口服泼尼松25 mg，出院
5	Lawrence 2019[12]	美国	男	49	UC	慢性嗜酸性粒细胞肺炎	－	进行性呼吸困难、咳嗽	多灶性肺炎，右肺散在磨玻璃影	阴性	病理检查结果符合慢性嗜酸性粒细胞肺炎特征	给予抗菌药物无改善；给予泼尼松40 mg/d症状明显改善，但激素无法减停；应用VDZ同时加用美泊利珠单抗，7 d内临床症状明显改善；6个月后激素减停，CT检查示双肺阴影明显改善
6	Myc 2019[13]	美国	男	38	CD	坏死性肺结节	14周	呼吸困难、发热、胸膜炎性胸痛	双肺散在磨玻璃影，双侧肺结节、胸腔积液	阴性	非干酪化肉芽肿伴明显的中性粒细胞微脓肿	给予抗菌药物经验性治疗，行右肺楔形切除术，停用VDZ，给予大剂量泼尼松治疗，数月后CT检查示肺实质病变和胸腔积液消失

－：未提及。

续表 1

序号	第一作者及发表年份	国家	性别	年龄/岁	原患疾病	相关肺毒性ADR名称	发生时间	临床表现	影像学检查	BAL检查	病理学检查	治疗与转归
7	Davidson 2019[14]	美国	男	47	UC	机化性肺炎	—	—	右下肺叶结节，3个月后结节从2 cm长到2.5 cm，双侧肺尖新发实性结节	—	病理检查结果符合机化性肺炎特征	停用VDZ，行右上、中、下肺叶楔形切除术
8	Ajmal 2020[15]	美国	女	49	CD	坏死性肺结节	2周	—	双肺弥散性结节影，直径达10 mm	阴性	多部位肉芽肿性结节，少数包含点状变性灶，但未见大面积干酪样坏死，可见分散的嗜酸性粒细胞	停用VDZ，2个月后影像学检查示肺结节完全消退
9	De Backer 2020[16]	比利时	女	52	UC	间质性肺病	2年	呼吸困难、咳嗽	双肺弥散性磨玻璃结节	阴性	小细支气管受损，单核细胞、巨噬细胞和组织细胞浸润	停用VDZ，最后一次输注12周后，呼吸症状、肺功能缺陷和影像学异常完全消失
10	Abu Shtaya 2021[17]	以色列	男	31	CD	肺肉芽肿	—	发热	双肺浸润、左侧胸腔积液	阴性	融合性肉芽肿，大多有脓性中心，周围存在机化性肺炎	给予抗菌药物无改善；对肺内2处最大浸润行活检和楔形切除，停用VDZ并换用英夫利西单抗，4周后X射线检查示肺部浸润完全消失
11	Sedano 2021[18]	加拿大	男	73	CD	VDZ相关性肺炎	2年5个月	呼吸困难	双肺磨玻璃影伴小叶间隔增厚，疑似伴发狼疮	阴性	—	给予广谱抗菌药物无改善，抗核抗体检测为阳性，考虑并发狼疮。停用VDZ，5周后临床症状和影像学病灶完全消失
12	Rizos 2021[19]	希腊	男	39	UC	急性间质性肺损伤	9周	呼吸困难、发热	双肺弥散性磨玻璃影	阴性	—	给予广谱抗菌药物无改善；停用VDZ，静脉给予泼尼松龙25 mg/d，症状明显改善，2个月后临床症状和影像学检查示病灶完全消退
13	Patel 2022[20]	美国	女	72	CD	嗜酸性粒细胞肺炎	—	发热、头痛、干咳、端坐呼吸	双肺多发浸润	嗜酸性粒细胞增多	肺泡充满纤维性渗出物和嗜酸性粒细胞，与嗜酸性粒细胞性肺炎一致	给予抗菌药物、吸氧治疗无改善；停用VDZ，给予泼尼松，症状显著改善
14	Zhu 2022[21]	中国	女	38	UC	嗜酸性粒细胞肺炎	10周	咳嗽、发热	右肺胸膜下浸润性病变	—	间质纤维组织增生，可见大量淋巴细胞、浆细胞和嗜酸性粒细胞浸润	给予抗菌药物治疗2周，CT检查示浸润灶吸收不明显；停用VDZ，给予激素，临床症状明显改善，3个月后症状消失且CT检查示肺部浸润消退
15	Pugliese 2022[22]	意大利	女	35	UC	VDZ相关性肺炎	12周	咳嗽、发热	右肺基底段实变	—	—	给予抗菌药物无改善；停用VDZ，给予激素治疗后好转
16	Pugliese 2022[22]	意大利	女	46	UC	VDZ相关性肺炎	40周	咳嗽、呼吸困难、发热	双肺基底段胸膜下实变	阴性	—	给予抗菌药物无改善；停用VDZ，给予激素治疗后好转
17	Pugliese 2022[22]	意大利	男	71	UC	VDZ相关性肺炎	2周	咳嗽、发热	双肺基底中段支气管血管束增粗	—	—	给予抗菌药物无改善；停用VDZ，给予激素治疗后好转；重启VDZ治疗2周后症状复发，再次停用VDZ，重启激素治疗后好转
18	Pugliese 2022[22]	意大利	女	50	UC	VDZ相关性肺炎	16周	咳嗽、发热	右肺基底中段实变	—	—	给予抗菌药物无改善；停用VDZ，给予激素治疗后好转
19	Pugliese 2022[22]	意大利	男	74	CD	VDZ相关性肺炎	4周	咳嗽、发热、呼吸困难	双肺基底区间质性改变	—	—	给予抗菌药物无改善；停用VDZ，给予激素治疗后好转
20	Pugliese 2022[22]	意大利	男	74	CD	VDZ相关性肺炎	1周	咳嗽、发热	双肺多发实变	—	—	给予抗菌药物无改善；停用VDZ，给予激素治疗后好转
21	Pugliese 2022[22]	意大利	男	38	UC	VDZ相关性肺炎	—	咳嗽	双肺基底中段支气管血管束增粗	—	—	给予抗菌药物无改善；停用VDZ，给予激素治疗后好转
22	Pugliese 2022[22]	意大利	男	73	UC	VDZ相关性肺炎	12周	咳嗽、呼吸困难	双肺间质性改变	阴性	—	给予抗菌药物、气管插管和吸氧治疗无改善；停用VDZ、给予激素治疗后好转
23	Pugliese 2022[22]	意大利	女	52	CD	VDZ相关性肺炎	24周	咳嗽、发热	右侧大叶性肺炎	—	—	给予抗菌药物无改善；停用VDZ，给予激素治疗后好转
24	Pugliese 2022[22]	意大利	女	32	CD	VDZ相关性肺炎	32周	咳嗽	左侧基底段肺炎	—	—	给予抗菌药物无改善；停用VDZ，给予激素治疗后好转；再次启用VDZ，肺炎未复发
25	Dulaney 2022[23]	美国	女	22	UC	嗜酸性粒细胞性支气管哮喘	1个月	进行性呼吸急促、喘息、胸闷	阴性	—	—	使用VDZ 7剂后停药，给予沙丁胺醇和吸入激素治疗后症状部分改善；停用VDZ 1年后，肺部症状改善但未完全缓解；继续吸入糠酸氟替卡松/维兰特罗，肺功能和外周嗜酸性粒细胞增多部分改善
26	Zhang 2022[24]	中国	男	61	UC	间质性肺病	2周	呼吸困难、咳嗽	双肺严重弥散性浸润、小叶间增厚和纤维化	阴性	增生纤维组织中腺体结构不规则，间质内淋巴细胞浸润，可见核内空泡、核碎裂、双核细胞	停用VDZ，给予甲泼尼龙80 mg/d，3 d后因难治性缺氧，给予插管和机械通气，同时给予广谱抗菌药物治疗无效，9 d后因呼吸衰竭死亡
27	Cucinotta 2022[25]	意大利	男	13	UC	持续咳嗽	6周	持续咳嗽，偶有喘息和呼吸短促	阴性	—	—	停用VDZ，给予抗菌药物、吸入激素和短效β_2受体激动剂治疗后症状无明显改善，静脉给予甲泼尼龙1 mg/(kg·d)，咳嗽逐渐消失，随访6个月总体情况良好
28	Faria 2023[26]	巴西	男	43	UC	嗜酸性粒细胞肺炎	7个月	咳嗽、呼吸困难、脓性痰	广泛的肺泡混浊伴中、下肺支气管充气征	阴性	—	停用VDZ，给予氢化可的松300 mg/d后症状改善；给予泼尼松60 mg，出院
29	本文患者	中国	男	39	UC	间质性肺炎	1年3个月	咳嗽、呼吸困难	双肺多发斑片状磨玻璃影及实变，小叶间隔增厚，局部肺组织呈马赛克样改变	阴性	弥散性炎症性改变，间质纤维组织增生伴淋巴细胞、浆细胞浸润，肺泡腔内见组织细胞聚集，可见成纤维细胞团形成	给予抗菌药物无改善；停用VDZ，静脉给予甲泼尼龙40 mg，q12 h后症状及影像学改善；出院后口服激素，影像学仍提示间质性肺炎

2.3 VDZ相关肺毒性的临床特点

2.3.1 患者性别与年龄分布

29例患者中，男性19例（65.52%），女性10例（34.48%）；年龄最小13岁，最大74岁，平均年龄（49.24±17.06）岁，以35岁及以上为主（24例，82.76%）。

2.3.2 原患疾病与临床用药情况

29例患者中，UC 20例、CD 9例。既往有新型冠状病毒感染病史1例[20]，其余患者均未提及合并肺部相关基础疾病。VDZ药品说明书推荐的用法用量为每次300 mg，于第0、2、6周以及随后每8周给药1次。29例患者中，1例未成年患者的VDZ给药剂量为每次250 mg[25]；本文患者在治疗24周时因UC病情反复，医师将给药频次改为每6周1次；其余患者均未提及VDZ剂量。

2.3.3 发生时间

29例患者中，6例患者肺毒性的发生时间不详，23例患者的发生时间为用药后1周～2年5个月，中位时间为10周。除本文患者外，还有2例患者的肺毒性发生在用药后1～3年内[16,18]，其余患者均发生在1年内，以用药后≤24周居多（17例，58.62%）。

2.3.4 肺毒性类型

29例患者中，VDZ相关性肺炎（未明确具体分类）共13例，嗜酸性粒细胞肺炎或慢性嗜酸性粒细胞肺炎共4例，肺肉芽肿或坏死性肺结节共4例，急性间质性肺损伤、间质性肺病或间质性肺炎共4例，急性呼吸窘迫综合征、机化性肺炎、嗜酸性粒细胞支气管哮喘及持续咳嗽各1例，同时疑似伴发VDZ相关性狼疮的有1例[18]。

2.3.5 临床表现及实验室检查

29例患者中，26例描述了呼吸系统临床症状，主要表现为咳嗽、呼吸困难，部分患者伴有发热。29例患者均进行了影像学检查，显示为肺多发浸润、磨玻璃影、结节性实变、间质性改变等。16例患者进行了BAL检查，15例为阴性，1例检出嗜酸性粒细胞增多[20]。11例患者进行了肺组织病理学检查，其中4例肺肉芽肿或坏死性结节患者的肺组织可见非干酪化肉芽肿[9,13]、肉芽肿性结节[15]、融合性肉芽肿[17]，3例间质性肺损伤患者（包括本文患者）可见小细支气管受损[16]、纤维组织增生[24]或弥散性炎症性改变，2例嗜酸性粒细胞肺炎患者可见嗜酸性粒细胞浸润[20－21]，1例病理检查结果符合慢性嗜酸性粒细胞肺炎特征[12]，1例病理检查结果符合机化性肺炎特征[14]。

2.3.6 治疗与转归

肺毒性ADR发生后，纳入病例报道涉及的治疗措施主要包括经验性使用广谱抗菌药物、停药、使用糖皮质激素和行气管插管、吸氧、手术治疗等。29例患者中，23例（包括本文患者）起始给予抗菌药物治疗但临床症状无改善或病情加重[6,10－13,17－22,24－25]；22例（包括本文患者）给予全身糖皮质激素治疗后病情明显改善[6,9－13,19－22,25－26]；1例吸入激素/β_2受体激动剂治疗症状改善[25]；3例停药后好转[15－16,18]。27例患者经积极治疗后好转或康复，1例患者因呼吸衰竭死亡[24]，本文患者经激素治疗后症状好转但影像学仍提示间质性肺炎。在相关肺毒性ADR治疗过程中，大部分患者停用了VDZ；1例慢性嗜酸性粒细胞肺炎患者使用激素但无法减停，继续应用VDZ的同时加用美泊利珠单抗后好转[12]。仅有2例重启VDZ治疗，1例（病例17）[22]再次使用VDZ后又发生了肺毒性，经激素治疗后好转；1例（病例24）[22]再次使用VDZ后未再发生肺毒性。

3 讨论

α4β7整合素是主要表达于T淋巴细胞表面的跨膜受体蛋白，在介导细胞间及细胞与细胞外基质间相互识别及黏附的过程中具有重要作用。当胃肠道发生炎症反应时，多种促炎因子诱导肠道血管内皮细胞过表达MAdCAM-1，同时淋巴细胞表达的α4β7整合素被激活，二者相互作用，促使淋巴细胞黏附于肠道炎症部位，进而加重炎症反应[27]。VDZ可特异性结合α4β7整合素，抑制其与MAdCAM-1的相互作用，阻断淋巴细胞向肠道炎症部位迁移，从而选择性地抑制肠道炎症反应[1]。基于此，VDZ成为首个针对肠道炎症及相关信号通路的生物制剂。然而，正是由于VDZ可靶向阻断α4β7整合素，从而可能导致活化的淋巴细胞向非胃肠道器官（例如肺）迁移，最终诱发肺毒性；同时，VDZ可诱导淋巴细胞上β1整合素的表达上调，其中α4β1整合素可参与淋巴细胞向肺部移动的过程，其过表达可导致淋巴细胞定位模式发生改变[21,24]。Lissner等[9]分析了VDZ相关间质性肺病患者全血样本中整合素的表达情况，结果显示，初始和记忆T淋巴细胞分泌的α4β7整合素被中和，而β1整合素的表达则明显增加，这可能导致或促进IBD患者的肺部病变。此外，VDZ诱导的肺嗜酸性粒细胞增多可能是一种非免疫球蛋白E介导的超敏反应，与药物诱导有关[21]。Brandt等[28]研究显示，α4β7整合素可能并不是嗜酸性粒细胞在肺组织中聚集的主要因素，但α4β1整合素可能是诱导肺嗜酸性粒细胞增加的原因。

VDZ具有较高的安全性，但肺炎是其罕见的ADR。本研究纳入的病例中，多数患者以咳嗽、呼吸困难、发热等症状为主要临床表现，经验性抗感染治疗通常无效。由此可见，VDZ相关肺毒性发生隐匿且无特异性，易与

其他类型肺部疾病混淆，需通过影像学、支气管镜以及组织病理学等辅助检查来确诊[29]。本研究纳入的病例中，涉及肺毒性类型主要为VDZ相关性肺炎、嗜酸性粒细胞肺炎、肺肉芽肿或坏死性结节、间质性肺损伤等，多发生在用药后24周以内。虽然肺部受累是IBD罕见的肠外表现，难以与药物相关肺毒性区分，但后者通常有明显的时间关联性，且不伴有疾病活动表现[29]。因此，一旦患者出现呼吸道症状，临床药师应及时运用相关量表评估ADR与药物的关联性，协助临床尽早确定可疑药物。同时，作为临床治疗团队的一员，临床药师可将其与医师的药学知识差异作为主要切入点，以降低患者用药风险、防止药源性疾病发生作为工作重点，运用药学专业知识和技能，与医师协作开展临床药物治疗及药学监护，促进临床安全、合理用药[30]。

本研究纳入的病例中，大多数患者接受了停药处理，并需要接受糖皮质激素治疗，个别患者还进行了机械通气、吸氧、手术等治疗。经积极治疗后，绝大多数患者预后良好，但也有部分患者预后不良。以病例26为例，该患者为61岁的男性UC患者，在应用VDZ仅2周后就发生了严重的间质性肺病，即使应用大剂量激素也未见好转，最终因呼吸衰竭死亡[24]。该病例提示，临床应警惕VDZ罕见而致命的肺毒性ADR。本文报道的患者，尽管应用大剂量激素治疗后肺部病变有所好转，但长期随访影像学检查仍提示间质性肺炎，表明VDZ可能存在导致永久性肺损伤的风险。本研究纳入的病例中，仅有2例患者再次使用了VDZ，其中病例17用药后再次出现肺毒性，经激素治疗后好转，提示临床需谨慎重启VDZ治疗。

综上所述，肺毒性为VDZ较罕见的ADR，起病隐匿且症状无特异性。一旦患者出现咳嗽、呼吸困难等症状，在排除肺部感染等常见病因后，临床应考虑VDZ相关肺毒性的可能。早期判断、及时停药，给予糖皮质激素治疗后，多数患者预后良好，但严重者可能死亡。本研究虽只报道了相关个案，并对VDZ相关肺毒性的发生特点进行了文献总结，但鉴于样本量有限，其具体发生特点及潜在机制还有待国内外相关研究进一步验证。

参考文献

[1] WYANT T, FEDYK E, ABHYANKAR B. An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab[J]. J Crohns Colitis, 2016, 10(12): 1437-1444.

[2] Takeda. Entyvio®(vedolizumab)approved in Japan for the treatment of patients with moderately to severely active Crohn's disease[EB/OL]. (2019-05-22) [2024-03-16]. https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2019/entyvio-vedolizumab-approved-in-japan-for-the-treatment-of-patients-with-moderately-to-severely-active-crohns-disease/.

[3] 周青杨，钱家鸣. 新型肠道选择性生物制剂治疗炎症性肠病的研究进展[J]. 中华消化杂志，2020，40(2)：141-144.
ZHOU Q Y, QIAN J M. Research progress of new intestinal selective biological agents in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Chin J Dig, 2020, 40(2): 141-144.

[4] 梁瑜，孙加琳，孟真，等. 维得利珠单抗致34例不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志，2022，42(12)：1243-1248.
LIANG Y, SUN J L, MENG Z, et al. Literature analysis of 34 cases of adverse drug reactions induced by vedolizumab[J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(12): 1243-1248.

[5] 普燕芳，陈力，曹玮. 基于FAERS数据库的维得利珠单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. 中南药学，2023，21(11)：3062-3067.
PU Y F, CHEN L, CAO W. Data mining and analysis of adverse event signals of vedolizumab based on FAERS database[J]. Cent South Pharm, 2023, 21(11): 3062-3067.

[6] AUDI A, KHOUDARI G, DEVGUN S. Vedolizumab associated pneumonitis in a 60 year old male with refractory ulcerative colitis[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111: S820.

[7] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.

[8] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司，国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[M]. 北京：国家药品不良反应监测中心，2012：49-51.
Department of Drug Supervision, China Food and Drug Administration, National Adverse Drug Reaction Monitoring Center. Manual on reporting and monitoring of adverse drug reaction[M]. Beijing: National Adverse Drug Reaction Monitoring Center, 2012: 49-51.

[9] LISSNER D, GLAUBEN R, ALLERS K, et al. Pulmonary manifestation of Crohn's disease developed under treatment with vedolizumab[J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(1): 146-148.

[10] NAMBIAR S, KARIPPOT A, OLIVER T. Vedolizumab-associated acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Ther, 2018, 25(5): e592-e593.

[11] CATTANEO R, COLOMBO S, BIAGIOTTI S, et al. A rare case of pneumonia in patients with ulcerative colitis treated with vedolizumab[J]. Italian J Med, 2019, 13

(Suppl. 2):69.

[12] LAWRENCE R, KLINGS E S. Management of chronic eosinophilic pneumonia with mepolizumab[J]. Am J Respir Crit Care Med,2019,199:A1522.

[13] MYC L A, GIRTON M R, STOLER M H, et al. Necrobiotic pulmonary nodules of Crohn's disease in a patient receiving vedolizumab[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019,199(1):e1-e2.

[14] DAVIDSON R, HERSHBERGER D. The rise of respiratory manifestations of inflammatory bowel disease: can treatment be too selective? [J]. Chest, 2019, 156(4): A1819.

[15] AJMAL Z, CHUNG J, ZAHRA F T, et al. Necrobiotic pulmonary nodules in a patient with Crohn's disease receiving vedolizumab[J]. Chest,2020,158(4):A2003-A2004.

[16] DE BACKER E, BODE H, BAERT F. New-onset diffuse parenchymal lung disease in a 52-year-old woman with ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2020, 158(3): 478-479.

[17] ABU SHTAYA A, COHEN S, KOGAN Y, et al. Crohn's disease with atypical extra-intestinal manifestations developing under treatment with vedolizumab[J]. Eur J Case Rep Intern Med,2021,8(3):002265.

[18] SEDANO R, DHALIWAL I, RAMSEWAK D, et al. Drug-induced lupus associated with vedolizumab in a patient with Crohn's disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2021, 27(4):e47-e48.

[19] RIZOS E D, ANTONOGIANNAKI E M, CHATZIDAKIS A, et al. Vedolizumab-induced acute interstitial lung injury in a 39-year-old male with ulcerative colitis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(1S Suppl. 1): e1057-e1059.

[20] PATEL P, OCHIENG P, SHETTY A. Another sequalae of COVID? Not so fast[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022,205:A4565.

[21] ZHU W W, ZHAO T H, WEI J, et al. Case report: eosinophilic pneumonia associated with vedolizumab therapy in a patient with ulcerative colitis[J]. Front Med, 2022, 9: 942237.

[22] PUGLIESE D, PRIVITERA G, SCHEPIS T, et al. Drug-related pneumonitis in patients receiving vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2022,20(6):e1483-e1487.

[23] DULANEY D, DAVE P, WALSH S, et al. Noninfectious pulmonary complications associated with anti-integrin therapy: a case report and systematic review of the literature[J]. Inflamm Bowel Dis,2022,28(3):479-483.

[24] ZHANG J, LIU M H, GAO X, et al. Vedolizumab-associated diffuse interstitial lung disease in patients with ulcerative colitis: a case report[J]. World J Clin Cases, 2022,10(5):1716-1722.

[25] CUCINOTTA U, DIPASQUALE V, COSTA S, et al. Vedolizumab-associated pulmonary manifestations in children with ulcerative colitis[J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(2):254-256.

[26] FARIA L M, OLIVEIRA M M, FARIA A A, et al. Late onset vedolizumab-induced eosinophilic pneumonia in a patient with ulcerative colitis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2023,35(4):513-514.

[27] LAMB C A, O'BYRNE S, KEIR M E, et al. Gut-selective integrin-targeted therapies for inflammatory bowel disease[J]. J Crohns Colitis, 2018, 12(Suppl. 2): S653-S668.

[28] BRANDT E B, ZIMMERMANN N, MUNTEL E E, et al. The α4bβ7-integrin is dynamically expressed on murine eosinophils and involved in eosinophil trafficking to the intestine[J]. Clin Exp Allergy,2006,36(4):543-553.

[29] MASSART A, HUNT D P. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease[J]. Am J Med,2020,133(1): 39-43.

[30] 王晨玉,黄元楷,席晓宇. 我国临床药师与医师协作概念的探讨[J]. 中国药房,2023,34(4):487-492.
WANG C Y, HUANG Y K, XI X Y. Discussion on the concept of collaboration between clinical pharmacists and physicians in China[J]. China Pharm, 2023, 34(4): 487-492.

(收稿日期:2024-03-21 修回日期:2024-08-27)
(编辑:张元媛)