

信迪利单抗致不良反应文献分析

赵菲菲*,李 满,杨 楠,毛利紧,陈敬霞,郭 峰(郑州大学第一附属医院药学部,郑州 450052)

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)16-2012-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.16.17



摘要 目的 探讨信迪利单抗致药品不良反应(ADR)的发生情况及临床特点,为临床安全用药提供参考。方法 计算机检索PubMed、Embase、中国知网、维普网及万方数据,收集信迪利单抗致ADR的个案报道并进行汇总分析。结果 共纳入32篇文献,共计33例患者,其中男性25例(75.76%)、女性8例(24.24%),以40岁以上患者为主(81.82%)。30例患者用药剂量为信迪利单抗药品说明书推荐剂量(200 mg),1例患者用药剂量为100 mg;ADR最早发生在首次用药后1 h,最晚为第14个用药周期后,其中有27例患者(81.82%)发生在用药后4个月内,尚无患者在用药12个月后发现ADR。ADR主要表现为心肌炎、糖尿病、免疫检查点抑制剂肺炎(CIP)、细胞因子释放综合征(CRS)、甲状腺功能减退性肌病(HM)等,其中CRS和HM为药品说明书未记载的ADR。经对症治疗后,有29例患者好转、4例患者死亡。结论 信迪利单抗致ADR常发生在用药后4个月内,男性、40岁以上患者高发。对于使用信迪利单抗患者的用药监护,需注意心肌炎、糖尿病、CIP,以及信迪利单抗说明书中未记载的CRS和HM的发生。

关键词 信迪利单抗;不良反应;安全性

Literature analysis of adverse drug reactions induced by sintilimab

ZHAO Feifei, LI Man, YANG Nan, MAO Lijin, CHEN Jingxia, GUO Feng (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the status and clinical characteristics of adverse drug reactions (ADRs) induced by sintilimab in order to provide references for clinical rational drug use. **METHODS** The cases of ADR induced by sintilimab were retrieved from the databases of PubMed, Embase, CNKI, VIP and Wanfang. **RESULTS** A total of 32 literature were included, involving 33 patients among which there were 25 males (75.76%) and 8 females (24.24%). The incidence of ADRs was higher in patients aged over 40 years (81.82%). The dose of sintilimab was the drug instructions recommended dose (200 mg) for 30 patients and 100 mg for a patient. The earliest ADR occurred 1 h after the first medication, the latest ADR occurred after 14 cycles of sintilimab. The 27 cases suffered from ADR cases (81.82%) within 4 months after medication, and no reports of ADR occurred after 12 months of medication. The major manifestations of ADR were myocarditis, diabetes mellitus, checkpoint inhibitor pneumonitis (CIP), cytokine release syndrome (CRS) and hypothyroid myopathy (HM), etc. CRS and HM belonged to ADRs not recorded in the drug instructions. The 29 cases of recovery and 4 deaths occurred after symptomatic treatment. **CONCLUSIONS** ADR caused by sintilimab often occurs within 4 months after treatment, and it is high in males and patients over 40 years old. In clinical application of sintilimab, attention should be paid to the occurrence of myocarditis, diabetes mellitus, CIP, as well as CRS and HM not recorded in the drug instructions.

KEYWORDS sintilimab; adverse drug reactions; safety

信迪利单抗属于免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs),是一种重组全人源免疫球蛋白G型抗程序性死亡受体1(programmed cell death receptor-1, PD-1)单克隆抗体,可与PD-1结合,阻断PD-1与其配体PD-L1和PD-L2的结合,从而恢复内源性的抗肿瘤T细胞反应,发挥抗肿瘤作用^[1]。2018年12月24日,信迪利单抗获得国家药品监督管理局批准,用于至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤的治疗。《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021年)》中,信迪利单抗新增了联合其他药物用于不可手术切除的晚期或复发性鳞状细胞非小细胞肺癌及不可切除或转移性肝细胞癌一线治疗的适应证。随

着该药的广泛应用,其不良反应(adverse drug reaction, ADR)的报道也逐步增多。信迪利单抗说明书中记载,其常见的ADR为免疫相关性肺炎、结肠炎、肝炎、肾炎及内分泌疾病等。由于信迪利单抗在我国上市时间较短,临床应用经验有限,目前尚未见基于真实世界数据的药品安全性评价,故笔者尝试对信迪利单抗致ADR的个案报道进行汇总分析,以探讨该药致ADR的发生情况和临床特点,旨在为其临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)原始临床研究或病例报告;(2)ADR与信迪利单抗相关;(3)患者基本情况、疾病情况及用药情况等信息完整;(4)中英文发表的文献。

本研究的排除标准为:(1)综述;(2)重复发表或含

* 第一作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0371-66279213。E-mail:624357681@qq.com

重复病例的文献。

1.2 文献检索方法

计算机检索 PubMed、Embase、中国知网、维普网及万方数据,英文检索词为“sintilimab”“induced”“adverse drug reaction”“case”;中文检索词为“信迪利单抗”“达伯舒”“不良反应”“病例”。检索时限均为2018年12月至2022年2月。

1.3 提取资料与分析方法

提取资料包括患者性别、年龄、原患疾病、用法用量、ADR发生时间、ADR临床表现、ADR诊断、治疗措施

及转归情况等。采用Excel 2016软件进行统计分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

共筛选出文献32篇^[2-33],其中中文文献18篇^[3,8,13-14,17-23,25,28-33],英文文献14篇^[2,4-7,9-12,15-16,24,26-27],共计33例患者。

2.2 患者性别与年龄分布

33例患者中,男性25例(75.76%)、女性8例(24.24%);年龄32~87岁,以40岁以上(27/33,81.82%)为主。结果见表1。

表1 33例患者 ADR 的发生情况

序号	性别	年龄/岁	原患疾病	用法用量	ADR 发生时间	ADR 临床表现	ADR 诊断	治疗措施	转归
患者1 ^[2]	男	68	非小细胞肺癌	200 mg,q21 d	第3个周期用药后6 d	咳嗽、进行性吞咽困难	心肌炎	停药后给予甲泼尼龙80 mg/d,逐渐减量为60 mg;3 d后改为40 mg,7 d;然后给予泼尼松16 mg,15 d后改为8 mg,45 d	好转
患者2 ^[3]	女	48	胸腺瘤	200 mg,q21 d	首次用药后14 d	喘气、心慌	心肌炎	停药后给予甲泼尼龙500 mg,3 d,逐渐减量为80 mg;7 d后改为40 mg,7 d;然后改为20 mg,5 d	好转
患者3 ^[4]	男	33	转移性胸腺瘤	200 mg/次	首次用药后1个月	呼吸困难、心悸、肌无力	心肌炎、肌炎	未提及是否停药。给予甲泼尼龙2 mg/(kg·d)+人免疫球蛋白20 g,5 d+溴吡斯的明180 mg	好转
患者4 ^[5]	男	77	脊索瘤	未提及	首次用药后3周	急性胸闷、气短、大量出汗、两侧眼睑下垂	心肌炎、重症肌无力	未提及是否停药。给予甲泼尼龙160 mg,q8 h,5 d,逐渐减量至80 mg,q8 h,3 d;后改为40 mg,q8 h,7 d;然后改为40 mg,q12 h,7 d;最后改为40 mg,qd,9 d。停用甲泼尼龙后给予泼尼松50 mg,qd	好转
患者5 ^[6]	男	77	脊索瘤	未提及	首次用药后3周	胸闷、气短、上眼睑下垂	心肌炎、肌炎、重症肌无力	未提及是否停药。给予甲泼尼龙480 mg,qd,5 d,随后逐渐减量	死亡
患者6 ^[7]	男	66	左肺腺癌	200 mg,q21 d	第2个周期用药后4 d	疲乏、肌肉痛、上下肢肌肉压痛	肌炎-重症肌无力重叠综合征合并肌无力危象和心肌炎	停药后给予人免疫球蛋白400 mg/(kg·d),5 d+甲泼尼龙500 mg,5 d,逐渐减量+溴吡斯的明120 mg,tid	好转
患者7 ^[8]	女	32	卵巢小细胞神经内分泌癌	200 mg,q21 d	第5个周期用药后41 d	头晕、视物模糊、重影、视物旋转、乏力	脑炎	停药后给予地塞米松10 mg,qd,第1~5天+静脉滴注人免疫球蛋白20 g,qd,第1~5天;后给予地塞米松50 mg,qd,第6~16天	好转
患者8 ^[9]	男	69	食管癌	200 mg,q21 d	第3个周期用药后	腹泻、发热、咳嗽	细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)伴多器官损伤	停药后给予甲泼尼龙80 mg,qd+托西珠单抗80 mg,qd+吗替麦考酚酯1 g,bid+左甲状腺素25 μg,qd+人免疫球蛋白20 g,qd	好转
患者9 ^[10]	男	50	结肠癌	200 mg,q21 d	第2个周期用药后	发热、低血压、呼吸急促	CRS、肺纤维化	停药后给予甲泼尼龙40 mg+尼达尼布	好转
患者10 ^[11]	男	56	肝癌	200 mg,q21 d	第8个周期用药后	多饮多尿、血糖升高	糖尿病酮症酸中毒、糖尿病	未停药。给予甘精胰岛素+门冬胰岛素	好转
患者11 ^[12]	男	59	小细胞肺癌	200 mg,q21 d	第5个周期用药后	多饮多尿、血糖升高	糖尿病酮症酸中毒、爆发性1型糖尿病	未停药。给予甘精胰岛素+门冬胰岛素,同时继续使用信迪利单抗;随后改用度伐利尤单抗500 mg,q14 d	好转
患者12 ^[13]	女	87	口腔鳞癌	200 mg,q21 d	第3个周期用药后	口干、多饮多尿	1型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒	未提及是否停药。给予胰岛素泵,逐步改为德谷门冬双胰岛素	死亡
患者13 ^[14]	女	38	肝门胆管癌	200 mg,q21 d,4个月后改为200 mg,q42 d	用药4个月后	乏力、恶心、呕吐5 d,少尿、嗜睡12 h	甲状腺功能减退、糖尿病酮症酸中毒、1型糖尿病,继发肾上腺皮质功能不全和血红蛋白降低	未提及是否停药。给予甲泼尼龙40 mg,6 d,逐渐减量+重组甘精胰岛素+门冬胰岛素+左甲状腺素75 μg	好转
患者14 ^[15]	女	78	小细胞肺癌	200 mg,q21 d	第14个周期用药后	高血糖	糖尿病	未停药。给予胰岛素泵10 d;随后改为每日1次基础胰岛素和每日3次餐前胰岛素	好转
患者15 ^[16]	男	35	小细胞肺癌	200 mg,q21 d	首次用药当晚	寒战、体温过高	ICIs肺炎(checkpoint inhibitor pneumonitis, CIP)	未提及是否停药。给予泼尼松30 mg,3 d+甲泼尼龙120 mg,逐渐减量+托珠单抗240 mg,2次	好转
患者16 ^[17]	男	65	肺鳞癌	200 mg,q21 d	第3个周期用药后	咳嗽、咳痰、气喘、气短加重	CIP、肝炎	停药后给予甲泼尼龙40 mg,bid,3 d;后改为30 mg,bid,3 d	好转
患者17 ^[18]	女	61	肺腺癌	200 mg,q21 d	第1个周期用药后	咳嗽、胸闷加重	CIP、肺间质纤维化	停药后给予甲泼尼龙80 mg,4 d,后改为40 mg,6 d,然后改为20 mg,8 d。给予吡非尼酮200 mg,tid,7 d;后改为300 mg,tid,7 d;然后以400 mg,tid,维持治疗	好转
患者18 ^[19]	男	67	肺腺癌	200 mg,q21 d	第2个周期用药后7 d	全身酸痛,伴有胸闷、气促	肌劳累及心肌、横纹肌溶解伴重症肌无力重叠综合征	停药后给予甲泼尼龙160 mg,qd,第1~9天;后改为500 mg,qd,第10~14天;然后改为240 mg,qd,第15~18天;最后改为120 mg,qd,第19~23天+人免疫球蛋白25 g,qd,第2~12天	好转
患者19 ^[20]	男	63	直肠癌	200 mg,q21 d	首次用药后18 d	头晕、黑矜后突发晕厥	房颤	未提及是否停药。给予去乙酰毛花苷0.4 mg+胺碘酮0.75 g+甲泼尼龙120 mg	好转
患者20 ^[21]	男	41	肺腺癌	200 mg,q21 d	第14个周期用药后	左上腹痛	胰腺炎	停药后给予泼尼松40 mg,qd,8 d;后改为30 mg,qd,1 d;然后改为40 mg,qd,2 d	好转
患者21 ^[22]	男	49	霍奇金淋巴瘤、高血压	200 mg,q21 d	第2个周期用药后	胸闷、腹胀、纳差	肝炎	停药后给予甲泼尼龙150 mg+吗替麦考酚酯0.5 g,bid	好转
患者22 ^[23]	女	38	乳腺癌	200 mg,q21 d	首次用药后3 d	弥漫性红斑伴脱屑、瘙痒明显	多器官毒性反应	未提及是否停药。给予甲泼尼龙40 mg,qd,1 d;后改为100 mg,qd,3 d,随后逐渐减量	好转

续表 1

序号	性别	年龄/岁	原患疾病	用法用量	ADR 发生时间	ADR 临床表现	ADR 诊断	治疗措施	转归
患者 23 ^[26]	男	62	肺癌	200 mg, q21 d	第 4 个周期用药后 3 周	无临床症状(肌酸磷酸激酶显著升高)	甲状腺功能减退性肌病(hypothyroid myopathy, HM)	停药后给予糖皮质激素治疗 35 d 后停用; 随后单用左甲状腺素 25 μg, 逐渐增加至 75 μg	好转
患者 24 ^[26]	男	58	非小细胞肺癌	200 mg/次	首次用药后 16 d	持续恶心、呕吐、纳差、乏力	重度肝损伤	未提及是否停药。给予甲泼尼龙 80 mg, qd; 6 d 后减量至 60 mg, qd	死亡
患者 25 ^[26]	男	53	驱动基因阴性肺腺癌	200 mg, q21 d	第 3 个周期用药后 5 d	血尿、尿频、排尿痛	膀胱炎、输尿管炎	未提及是否停药。给予甲泼尼龙 1 mg/(kg·d)	好转
患者 26 ^[27]	男	60	霍奇金淋巴瘤	200 mg/次	首次用药后 1 h	寒战、高热、低血压、呼吸急促、乏力	中枢性尿崩症	未提及是否停药。给予去氨加压素 0.1 mg, q12 h+甲泼尼龙 16 mg, 逐渐减量	好转
患者 27 ^[28]	男	72	非小细胞肺癌	200 mg/次	首次用药后	周身皮疹伴瘙痒	中毒性表皮坏死松解症	停药后第 1~11 天给予甲泼尼龙 80 mg, 第 12~14 天给予甲泼尼龙 60 mg+泼尼松 5 mg, 第 15~17 天给予甲泼尼龙 40 mg+泼尼松 10 mg, 第 18~23 天给予甲泼尼龙 40 mg, 第 24~25 天给予泼尼松 40 mg	好转
患者 28 ^[29]	男	65	小细胞肺癌	200 mg, q21 d	用药 117 d 后	疲劳加重	甲状腺功能减退症	未提及是否停药。给予左甲状腺素 50 μg	好转
患者 29 ^[29]	男	34	霍奇金淋巴瘤	200 mg/次	首次用药后 1 周	发热、皮疹、瘙痒	皮肤 ADR	未提及是否停药。给予甲泼尼龙 40 mg, 3 d	好转
患者 30 ^[30]	男	60	右肺鳞癌	200 mg, q21 d	用药 6 周后	甲状腺功能异常、皮肤黏膜黄染、肝功能多项异常升高	甲状腺功能亢进、肠炎、肝损伤	停药后给予甲疏咪唑 10 mg, tid+甲泼尼龙 120 mg, qd, 随后减量	好转
患者 31 ^[31]	男	77	左肾透明细胞癌	200 mg, q21 d	第 3 个周期用药后	饮水呛咳、表情淡漠、眼睑下垂、抬头困难、全身乏力	免疫性肌炎伴重症肌无力、心肌损伤、肝损伤	停药后给予甲泼尼龙 40 mg, bid, 连用 19 d	好转
患者 32 ^[32]	女	80	非小细胞肺癌	200 mg/次	第 6 个周期用药后	右侧胸壁出现肿块, 无发烧、咳嗽, 体质量减轻和盗汗等典型的结核症状	胸壁结核	未停药。给予异烟肼+利福平+乙胺丁醇+吡嗪酰胺	好转
患者 33 ^[33]	男	67	非小细胞肺癌	100 mg/次	首次用药后 20 d	咳嗽伴盗汗	结核性渗出性胸膜炎	未提及是否停药。给予异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+乙胺丁醇	死亡

2.3 原患疾病分布

33 例患者中, 包括 13 例非小细胞肺癌(39.39%), 4 例小细胞肺癌(12.12%), 3 例霍奇金淋巴瘤(9.09%), 2 例胸腺瘤(6.06%), 2 例脊索瘤(6.06%), 卵巢小细胞神经内分泌癌、食管癌、结肠癌、肝癌、口腔鳞癌、肝门胆管癌、直肠癌、乳腺癌、左肾透明细胞癌各 1 例(3.03%)。结果见表 1(文献[13]中, 因第 2 例患者使用的是纳武利尤单抗, 故未纳入)。

2.4 用法用量

33 例患者中, 有 30 例患者使用了药品说明书推荐剂量 200 mg, 1 例患者(患者 33)用量为 100 mg, 2 例(患者 4、5)患者未提及用药剂量; 24 例患者的用药频次为 q21 d。结果见表 1。

2.5 ADR 发生时间

33 例患者中, ADR 最早发生在首次用药后 1 h(患者 26), 最晚为第 14 个用药周期后(21 d 为 1 个周期, 患者 14); 以用药 4 个月内 ADR 发生率较高, 为 27 例(81.82%); 尚无用药 12 个月后发生 ADR 的情况。结果见表 1。

2.6 治疗与转归

33 例患者中, 15 例出现 ADR 后停用信迪利单抗, 给予对症及支持治疗后均好转, 其中有 1 例(患者 17)好转后, 3 个月后重启免疫治疗(信迪利单抗+贝伐珠单抗); 未停药患者中, 有 3 例(患者 10、14、32)经过对症治疗后好转; 1 例(患者 11)经对症治疗后好转, 1 个月后更换为度伐利尤单抗继续治疗。另有 14 例患者未提及是否停用药物, 经对症治疗后有 10 例好转、4 例死亡。结果见表 1。

3 讨论

3.1 ADR 的发生时间

信迪利单抗致 ADR 以用药后 4 个月内发生率较高, 尚无用药 12 个月后发生 ADR 的报道, 这可能与该药在我国上市时间和肿瘤患者的生存时间较短等因素有关。因此, 建议临床应加强信迪利单抗使用后 4 个月内的药学监护, 尤其是重点关注心肌炎、糖尿病、肺炎、肝损伤和 CRS 的发生。

3.2 药品说明书未记载的 ADR

CRS 属于信迪利单抗药品说明书未记载的 ADR。目前, 关于 PD-1 抑制剂引起 CRS 的文献报道较少, 其发生机制尚不明确。CRS 是指任何免疫治疗后导致内源性或输注性 T 细胞和/或其他免疫效应细胞的激活或参与的超生理反应, 是一种严重的过度免疫反应; 其所带来的机体的免疫调控失衡, 可导致白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、IL-10、IL-2 等多种细胞因子异常升高, 而这些细胞因子可介导各种免疫反应, 引起患者出现发热、凝血障碍和多器官衰竭等症^[34]。CRS 的常见症状包括发热、疲劳、头痛、皮疹、关节痛和肌痛, 严重者以低血压和高热为特征, 可发展为无法控制的全身炎症反应^[34]。本研究中有 2 例 CRS 患者, 均出现发热, 其中 1 例患者(患者 9)出现 IL-6、IL-10、超敏 C 反应蛋白水平显著升高伴肺纤维化, 但白细胞、粒细胞计数正常, 经给予糖皮质激素、尼达尼布等对症治疗后好转; 1 例患者(患者 8)出现 IL-6、IL-10、IL-17A 明显升高伴多器官损伤, 经给予糖皮质激素、托西珠单抗(IL-6 受体靶向药)等对症治疗后好转。有研究认为, IL-6 是 CRS 毒性的中枢介质,

CRS的严重程度与IL-6水平呈正相关^[35]。本研究中的2例CRS患者均出现IL-6升高,这提示使用信迪利单抗后,若患者的IL-6呈较高水平,应警惕CRS的发生。

甲状腺功能减退是一种常见的内分泌疾病,主要表现为代谢率低下及交感神经兴奋性下降,可累及全身多个系统。由甲状腺功能减退引起的肌肉损害,称为HM^[36]。HM属于信迪利单抗药品说明书未记载的ADR。本研究中有1例HM患者(患者23),该患者的肌酸磷酸激酶显著升高,但未出现肌肉或心脏症状,经糖皮质激素治疗35 d后因体质量明显增加而停用糖皮质激素;后经检查,患者的肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶均显著升高,甲状腺功能减退,经查核磁共振显示中大型心包积液和室间隔肥大,确诊为HM,使用左甲状腺素治疗后好转^[24]。这提示使用信迪利单抗后,若患者出现肌肉毒性,应及时监测患者的甲状腺功能。

3.3 发生率较高的ADR

ICIs相关心肌炎在所有器官免疫毒性中致死率最高,已成为导致患者短期内死亡的重要原因^[37]。其发生机制尚不清楚,但有研究认为,可能与免疫激活和自身抗体的产生有关——使用ICIs后,激活的T淋巴细胞除了识别肿瘤抗原外,还可与心脏等非靶器官的免疫检查点结合,促进非靶器官产生自身抗体,引起心肌炎症细胞浸润和心肌纤维化,从而导致心肌炎的发生^[38]。此外,从接受ICIs治疗到发生心肌炎的时间差异较大,81%的心肌炎出现在用药后3个月内,发生时间相对早于其他器官^[37]。本研究中有6例患者(患者1~6)出现心肌炎,且均出现在用药后3个月内,其中4例患者为首次用药后出现心肌炎。ICIs相关心肌炎初始症状多为非特异性,如胸闷、气短、乏力、心悸、呼吸困难等,而本研究中有1例患者(患者1)未出现上述症状,ADR表现为吞咽困难。这6例患者均出现了肌钙蛋白水平明显升高,有5例患者出现肌酐水平升高,这提示若怀疑患者发生心肌炎,应及时检查心脏生物标志物,以便及时对症处理。

ICIs相关糖尿病的发生随ICIs的广泛应用而逐渐增多,其发生机制并不明确。本研究中有5例患者发生糖尿病,这5例患者具有以下特点:(1)均无个人、家族糖尿病病史,其中4例为糖尿病酮症酸中毒发病;(2)从开始使用信迪利单抗到确诊糖尿病,中位时间为120 d(63~294 d);(3)1例患者C肽降低,其余4例患者C肽低至几乎无法测出。C肽由胰岛素原裂解产生,其血清水平能较准确地反映胰岛β细胞功能,这5例患者C肽水平的降低表明其胰岛β细胞功能遭到破坏,导致内源性胰岛素缺乏。由此笔者推测,胰岛β细胞功能损伤可能是信迪利单抗致糖尿病的主要机制。由于信迪利单抗使用一段时间后才发生糖尿病,因此易被临床忽视,

故对于使用信迪利单抗的患者,临床需注意监测其糖尿病相关指标,及时筛查,尽早给予对症处理。

ICIs所致的CIP发生率为3%~5%,是致死人数最多的ADR^[39]。CIP的发生机制尚不明确,目前认为是巨噬细胞和效应T细胞之间的PD-1/PD-L1信号通路被阻断、效应T细胞过度活化而引起肺损伤;使用ICIs后发生CIP的时间差异较大,从给药开始到停药后均可出现^[17]。本研究中有3例患者发生CIP,发生时间分别为首次用药当晚(患者15)、第1个用药周期后(患者17)、第3个用药周期后(患者16)。CIP的临床表现具有非特异性,常见症状为呼吸困难、活动耐量下降、咳嗽,也可出现发热、胸痛等,影像表现多样且不典型,也缺乏相对特异的血清学标志物,临床诊断相对困难。其诊断主要依据ICIs用药史、临床表现和影像学检查,并排除其他疾病(如肺部感染、肿瘤进展等),或其他免疫反应(如免疫性心肌炎、甲状腺功能减退、重症肌无力)导致的呼吸道症状。CIP常用的治疗药物为糖皮质激素,规律、足量的激素治疗可控制70%~80%的CIP^[39]。本研究中有3例发生CIP的患者经过糖皮质激素治疗后均有好转。

综上所述,信迪利单抗致ADR常发生在用药后4个月内,男性、40岁以上患者高发;对于使用信迪利单抗患者的用药监护,需注意心肌炎、糖尿病、CIP,以及说明书中未记载的CRS和HM的发生;若出现ADR应及时采取干预措施,以避免严重ADR的发生。

参考文献

- [1] 朱丹,李月阳,宋燕青,等. PD-1抑制剂信迪利单抗的临床研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(1): 120-123.
- [2] BI H H, REN D Q, WANG Q, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis in lung cancer patients: a case report of sintilimab-induced myocarditis and a review of the literature[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(1): 793-802.
- [3] 戎佩佩. 信迪利单抗治疗胸腺瘤引发免疫性心肌炎1例[J]. *安徽医药*, 2021, 25(6): 1239-1241.
- [4] YANG Z X, CHEN X, TANG S Q, et al. Sintilimab-induced myocarditis overlapping myositis in a patient with metastatic thymoma: a case report[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 797009.
- [5] LIANG S J, YANG J X, LIN Y, et al. Immune myocarditis overlapping with myasthenia gravis due to anti-PD-1 treatment for a chordoma patient: a case report and literature review[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 682262.
- [6] CHEN Y K, JIA Y J, LIU Q H, et al. Myocarditis related to immune checkpoint inhibitors treatment: two case reports and literature review[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(7): 8512-8517.
- [7] XING Q, ZHANG Z W, LIN Q H, et al. Myositis-myasthenia gravis overlap syndrome complicated with myasthenia crisis and myocarditis associated with anti-pro-

- grammed cell death-1 (sintilimab) therapy for lung adenocarcinoma[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(5):250.
- [8] 张敏, 宋楠, 高敏, 等. 信迪利单抗致免疫相关神经系统不良反应的药学监护[J]. *医药导报*, 2020, 39(12):1700-1703.
- [9] GAO C, XU J S, HAN C, et al. An esophageal cancer case of cytokine release syndrome with multiple-organ injury induced by an anti-PD-1 drug: a case report[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(4):2393-2399.
- [10] HU J, LI Y X, CHEN X S, et al. Pulmonary fibrosis and cytokine release syndrome after hyperactivation with sintilimab[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(6):1474-1477.
- [11] WEN L, ZOU X W, CHEN Y W, et al. Sintilimab-induced autoimmune diabetes in a patient with the anti-tumor effect of partial regression[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:2076.
- [12] HUANG X F, YANG M, WANG L, et al. Sintilimab induced diabetic ketoacidosis in a patient with small cell lung cancer: a case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(19):e25795.
- [13] 王妍, 罗晓红, 杨玲, 等. 应用程序性死亡受体1抑制剂后高血糖症二例报道及文献复习[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(1):87-90.
- [14] 刘英晓, 杨亚超, 苏丽清, 等. 程序性死亡受体1抑制剂治疗肝胆管癌诱发多个内分泌腺功能异常及血液学不良反应一例并文献复习[J]. *肿瘤研究与临床*, 2021, 33(11):861-863.
- [15] YANG J, WANG Y, TONG X M. Sintilimab-induced autoimmune diabetes: a case report and review of the literature[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(4):1263-1277.
- [16] LI Y H, ZHOU Y, LIU Y Y, et al. Severe immune-related hyperthermia followed by immune-related pneumonitis with PD-1 inhibitor (sintilimab) in small cell lung cancer: a case report[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(11):1780-1783.
- [17] 刘娟, 师弘, 李新红, 等. 信迪利单抗导致免疫相关性肺炎1例并文献复习[J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(10):10-13.
- [18] 陈华林, 刘美莲, 罗怡平, 等. 吡非尼酮治疗PD-1抑制剂信迪利单抗相关免疫性肺炎1例[J]. *肿瘤学杂志*, 2021, 27(7):601-604.
- [19] 郭凯, 朱斌, 汪丰. PD-1抑制剂致肌炎伴重症肌无力1例分析[J]. *上海医药*, 2020, 41(3):56-59.
- [20] 段莉. 信迪利单抗PD-1抑制剂免疫治疗后房颤1例的护理[J]. *特别健康*, 2021(15):223.
- [21] 周花萍, 陈永. 1例信迪利单抗致免疫相关性胰腺炎的药学监护实践[J]. *今日药学*, 2021, 31(5):392-395.
- [22] 王春晖, 李倩雯, 吴薇, 等. 信迪利单抗致免疫相关性肺炎[J]. *药物不良反应杂志*, 2020, 22(10):595-596.
- [23] 高义玲, 朱明辉, 汤巧云, 等. 信迪利单抗致多器官毒性反应[J]. *药物不良反应杂志*, 2021, 23(7):387-389.
- [24] NI J, ZHANG L, ZHANG X T. Marked elevation of creatine phosphokinase alone caused by sintilimab: beware of hypothyroid myopathy[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 128:57-59.
- [25] 刘戴维, 樊捷婷, 何晓华, 等. 信迪利单抗治疗非小细胞肺癌致重度肝损伤一例[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(12):1325-1326.
- [26] TU L F, YE Y, TANG X P, et al. Case report: a case of sintilimab-induced cystitis/ureteritis and review of sintilimab-related adverse events[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:757069.
- [27] YU M X, LIU L R, SHI P F, et al. Anti-PD-1 treatment-induced immediate central diabetes insipidus: a case report[J]. *Immunotherapy*, 2021, 13(15):1255-1260.
- [28] 单彬, 吕雅蕾, 侯娟, 等. 信迪利单抗致中毒性表皮坏死松解症1例[J]. *医药导报*, 2022, 41(2):263-265.
- [29] 徐鲁杰, 刘畅, 闫美兴, 等. 信迪利单抗致免疫相关性不良反应的两例报道并文献复习[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(1):82-85.
- [30] 王玉, 郭芬, 毕兰青, 等. 信迪利单抗致1例多系统免疫相关不良事件[J]. *药学与临床研究*, 2021, 29(6):462-463.
- [31] 徐博, 贾童舒, 巫昊, 等. 程序性死亡受体-1抑制剂治疗肾癌致免疫性肌炎伴重症肌无力1例[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(30):5760-5762.
- [32] 林心情, 邓海怡, 杨伊霖, 等. 非小细胞肺癌患者免疫检查点抑制剂治疗后胸壁结核1例报告并文献复习[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(20):1077-1080.
- [33] 刘娣, 龚俊, 廖正凯, 等. 信迪利单抗治疗非小细胞肺癌致结核1例报道[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(23):189-192.
- [34] 何爱丽, 贾亚春. 细胞因子释放综合征的发病机制及诊断分级与处理方案[J]. *西部医学*, 2019, 31(10):1477-1483.
- [35] 叶春莹, 赵李娜, 王诗媛, 等. 多发性骨髓瘤患者CAR-T治疗后细胞因子释放综合征的相关预警指标分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(4):1203-1208.
- [36] 金铭, 陈海珠, 许国荣, 等. 甲状腺功能减退性肌病的临床、影像、病理表现[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(3):144-148.
- [37] 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会, 中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学学组, 中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专业委员会, 等. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识: 2020版[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(20):1027-1038.
- [38] 黄光明, 贺盛发, 黄振光, 等. 15例帕博利珠单抗致免疫相关性心肌炎的病例分析[J]. *中国药房*, 2021, 32(6):729-735.
- [39] 王汉萍, 郭潇潇, 周佳鑫, 等. 免疫检查点抑制剂相关肺炎的临床诊治建议[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(10):621-626.

(收稿日期:2021-12-10 修回日期:2022-08-01)

(编辑:陈宏)