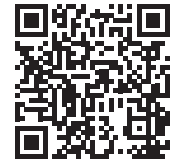


卡瑞利珠单抗致多器官损伤不良反应的文献分析



张 扬^{1, 2, 3}, 苏文扬^{1, 2, 3}, 高 越^{1, 2, 3}

1. 湖北省中医院药学部 (武汉 430061)
2. 湖北中医药大学附属医院药事部 (武汉 430061)
3. 湖北省中医药研究院 (武汉 430074)

【摘要】目的 分析卡瑞利珠单抗致多器官损伤不良反应的临床表现及特点, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索知网、万方、维普、PubMed、Web of Science、Embase 数据库, 自 2019 年 5 月至 2023 年 11 月卡瑞利珠单抗致多器官损伤不良反应的案例报道, 并对文献进行统计分析。**结果** 共检索到有效文献 22 篇, 纳入病例 22 例, 其中男性 14 例 (63.64%), 女性 8 例 (36.36%)。药物不良反应 (ADR) 发生年龄大于 60 岁有 18 例 (81.82%); ADR 发生时间多在 10~35 d (18 例, 81.82%); 累及的器官系统损害涉及肌肉骨骼 16 例次 (72.73%)、心脏 15 例次 (68.18%)、肝脏 9 例次 (40.91%)、神经系统 7 例次 (31.82%); 其中 16 例 (72.73%) 患者经停药和 (或) 对症治疗后好转, 6 例 (27.27%) 死亡。**结论** 卡瑞利珠单抗致多器官损伤不良反应主要在老年患者中发生, 骨骼肌及心肌损害较多, 起病急、致死率高, 需引起高度重视, 临床使用时需加强用药监护, 早期识别, 及时处理。

【关键词】 卡瑞利珠单抗; 多器官损伤; 不良反应; 文献系统分析; 免疫疗法; 程序性死亡蛋白 1

【中图分类号】 R969.3 **【文献标识码】** A

Literature analysis of adverse reactions to multiple organ injury induced by camrelizumab

ZHANG Yang^{1,2,3}, SU Wenyang^{1,2,3}, GAO Yue^{1,2,3}

1. Department of Pharmacy, Hubei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China
 2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China
 3. Hubei Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430074, China
- Corresponding author: GAO Yue, Email: gaoyuegaoyang@126.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical manifestations and characteristics of adverse reactions to multi-organ injury caused by camrelizumab, and provide reference for clinical safe drug use. **Methods** Case reports of immune-related multiple organ injury induced by camrelizumab were searched from CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Web of Science and Embase databases from May 2019 to November 2023, and the literature was statistically analyzed.

DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202404099](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202404099)

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (72274065)

通信作者: 高越, 硕士, 副主任药师, Email: gaoyuegaoyang@126.com

Results A total of 22 valid reports were retrieved, and 22 cases were included, including 14 males (63.64%) and 8 females (36.36%). Adverse drug reactions (ADRs) occurred in 18 cases at age over 60 (81.82%). ADRs occurred mostly in 10-35 days (18 cases, 81.82%). The involved organ system damage involved musculoskeletal (16 cases, 72.73%), heart (15 cases, 68.18%), liver (9 cases, 40.91%), nervous system (7 cases, 31.82%). Among them, 16 cases (72.73%) improved or recovered after drug withdrawal and/or symptomatic treatment, and 6 cases (27.27%) died.

Conclusion The adverse reactions of multiple organ injury caused by camrelizumab mainly occurred in the elderly patients, and the skeletal muscle and myocardium were more damaged, with rapid onset and high mortality, which should be paid great attention to. In clinical use, it is necessary to strengthen drug monitoring, early identification and timely treatment.

【Keywords】 Camrelizumab; Multiple organ injury; Adverse reactions; Literature system analysis; Immunotherapy; Programmed death protein 1

免疫疗法是近年来继分子靶向治疗恶性肿瘤、提高患者存活率的又一新兴疗法。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 能够有效阻断免疫抑制, 恢复免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤力, 大大改善晚期恶性肿瘤患者的生存及预后。ICIs 包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 抑制剂和程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制剂。卡瑞利珠单抗是我国自主研发、具有知识产权的一种人源化单克隆抗体, 于 2019 年 5 月上市, 主要通过阻断 PD-1 与程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的结合, 从而激活 T 细胞, 发挥抗肿瘤作用^[1]。但其在激活免疫系统产生抗肿瘤作用的同时, 也可能导致过度的免疫反应, 从而引发各种免疫相关不良反应 (immune-related adverse reactions, irAEs)。卡瑞利珠单抗引起的免疫相关多器官损伤较为罕见, 临床常容易漏诊和误诊, 其治疗方法也尚未有统一标准^[2]。本文通过对卡瑞利珠单抗致多器官损伤不良反应的个案报道进行国内外文献检索汇总分析, 以探讨其药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 的规律、特点及救治方法, 为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

纳入标准: 国内外公开发表的卡瑞利珠单抗致多器官 (≥ 2) 损伤 ADR 的案例报道, 病例信息完整, 利用诺氏评分表进行关联性评价, 选取

评分 ≥ 1 (可能相关、很可能相关、肯定相关) 的病例。

排除标准: 单器官损伤 ADR、ADR 相关性不明确, 重复病例及非案例报道类文献。

1.2 文献检索策略

以“卡瑞利珠”“致”“损伤”“不良反应”“病例”为中文检索词, “camrelizumab”“injury”“adverse reaction”“case report”为英文检索词, 以中国知网、维普、万方、PubMed、Embase 和 Wed of Science 数据库为检索来源, 检索时间段为 2019 年 5 月至 2023 年 11 月。以中国知网为例, 检索策略见框 1。

```
#1 SU%='卡瑞利珠' OR SU%='卡瑞利珠单抗'  
#2 SU%='致' OR SU%='损伤' OR SU%='不良反应'  
OR SU%='病例'  
#3 #1 AND #2
```

框1 中国知网检索策略

Box 1. Search strategy in CNKI

1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究人员独立筛选文献、提取资料并交叉分析核对, 遇到分歧则讨论解决。文献筛选时, 首先阅读所有文献的标题和摘要, 排除明显不符合纳入标准的文献后进一步阅读全文, 确定最终是否纳入该文献。提取的内容主要包括患者性别、年龄、原发疾病、用药剂量、合并用药情况、ADR 发生时间、累及器官、首发症状、临床处理及转归等。

1.4 数据分析方法

逐篇阅读每篇文献并提取出关键项目, 录入 EXCEL 数据库, 进行统计分析。采用美国卫生

及公共服务部常见不良事件评价标准（美国卫生和公共服务部发布的常见不良反应术语评定标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）5.0版^[3]进行ADR严重程度分级。

2 结果

2.1 一般情况

共检索到3 084篇文献，排除非案例报道及重复病例，共纳入相关病例报道128篇。排除单器官损伤病例、信息不全的病例，最终符合标准的文献22篇，包含患者22例。文献检索流程见图1。

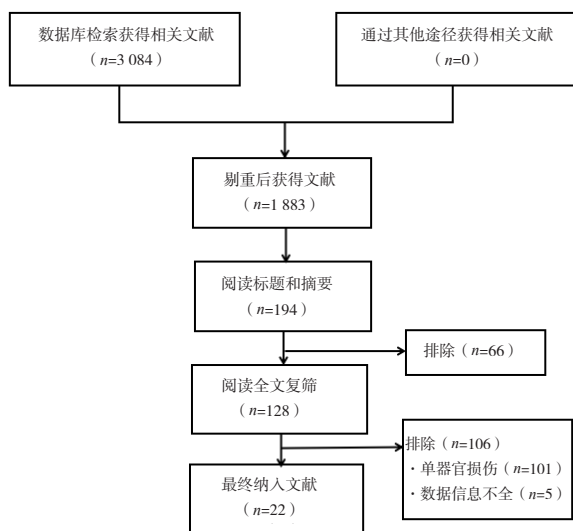


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：CNKI (n=504)、万方 (n=870)、维普 (n=541)、Pub Med (n=227)、Web of Science (n=366)、Embase (n=576)。

2.2 年龄与性别分布

22例ADR报告中男性14例(63.64%)，女性8例(36.36%)，年龄最小为53岁，年龄最大为83岁，60岁以上病例18例(81.82%)，见表1。

2.3 用药原因、用法用量、ADR出现的周期、严重程度分级及关联性评价

22例使用卡瑞利珠单抗治疗引起多器官损伤ADR的报告中，肺癌患者10例，肝癌4例、食管癌3例、胃癌2例、宫颈癌、胸腺瘤及直肠癌各1例。其中17例符合用药指征，5例为超说明书用药。4例使用剂量未提及，2例缩短给药时间间隔，由说明书规定每3周1次缩短为每2周1次，剩余16例均符合药品说明书推荐剂量200 mg/次。ADR大部分出现在用药后的第1周期(12例，54.54%)和第2周期(8例，36.36%)内。根据CTCAE^[3]，大多数患者(21例，95.45%)ADR严重程度评定为3~4级。根据诺氏评分表进行关联性再评价，21例为很可能，1例为可能。具体见表2。

2.4 联合用药情况

22例ADR报告中明确联合用药共计19例，2例患者联合用药情况不详，1例患者无联合用药。联合用药最多的是紫杉醇(6例，31.57%)其次为培美曲塞(5例，26.31%)，见表3。

2.5 ADR发生时间

22例患者中，发生ADR时间最早为用药4 d后，最迟为用药90 d后，绝大部分(90.90%)

表1 患者年龄及性别分布

Table 1. Age and sex distribution of patients

年龄(岁)	男性(例)	女性(例)	合计(例)	构成比(%)
50~59	3	1	4	18.18
60~69	7	6	13	59.09
70~79	3	1	4	18.18
80~89	1	0	1	4.55
合计	14	8	22	100.00

表2 用药原因、用法用量、ADR出现周期及严重程度分级

Table 2. Reasons, usage and dosage, ADR occurrence cycle and severity grade

纳入文献	性别	年龄(岁)	用药原因	用法用量	ADR出现周期	ADR分级	关联性评价
符茗铨等 ^[4]	男	74	肺癌	200 mg, 每3周1次	第2周期	2级	很可能
张维等 ^[5]	男	55	肝癌	剂量未提及, 每3周1次	第1周期	3级	可能
闫丽荣等 ^[6]	女	61	肺癌	200 mg, 每2周1次	第1周期	4级	很可能
蒋巧俐等 ^[7]	男	63	肝癌	200 mg, 频次未提及	第1周期	4级	很可能
田媛等 ^[8]	女	53	宫颈癌	未提及	第1周期	3级	很可能

续表2

纳入文献	性别	年龄(岁)	用药原因	用法用量	ADR出现周期	ADR分级	关联性评价
袁军等 ^[9]	男	83	胃癌	200 mg, 每3周1次	第1周期	3级	很可能
王征等 ^[10]	女	61	肝癌	200 mg, 频次未提及	第1周期	3级	很可能
杨蓓蓓等 ^[11]	女	72	肺癌	200 mg, 每3周1次	第1周期	3级	很可能
张扬等 ^[12]	男	64	肺癌	200 mg, 每3周1次	第1周期	3级	很可能
李琳等 ^[13]	男	76	肺癌	200 mg, 每3周1次	第1周期	3级	很可能
李梦娇等 ^[14]	女	69	食管癌	200 mg, 频次未提及	第1周期	3级	很可能
聂新等 ^[15]	男	58	肺癌	200 mg, 每3周1次	第1周期	3级	很可能
李阳等 ^[16]	男	63	肺癌	200 mg, 每3周1次	第1周期	3级	很可能
续广娟等 ^[17]	男	68	胃癌	200 mg, 每2周1次	第1周期	3级	很可能
Zhang等 ^[18]	女	68	胸腺瘤	200 mg, 每3周1次	第1周期	4级	很可能
Bai等 ^[19]	男	69	食管癌	200mg, 每3周1次	第1周期	4级	很可能
Tan等 ^[20]	男	65	食管癌	200 mg, 频次未提及	第1周期	4级	很可能
Mei等 ^[21]	男	56	肝癌	200 mg, 每3周1次	第1周期	4级	很可能
Gao等 ^[22]	女	67	直肠癌	剂量未提及, 每3周1次	第1周期	4级	很可能
Chen等 ^[23]	女	69	肺癌	未提及	第1周期	4级	很可能
Zhang等 ^[24]	男	75	肺癌	200 mg, 3周1次	第1周期	3级	很可能
Bao等 ^[25]	男	62	肺癌	200 mg, 3周1次	第1周期	3级	很可能

ADR 发生在用药后 35 d 内。同一患者不同器官 ADR 大多数 (14 例, 63.63%) 为同时发生, 少数发生时间有先后差异。具体见表 3。

2.6 ADR累及系统/器官及临床表现

22 例使用卡瑞利珠单抗的患者, ADR 均累及多个系统/器官, 临床表现主要涉及肌肉骨骼、心脏、肝脏、肺、肾、神经系统、内分泌系统、血液系统等。其中肌肉及骨骼损伤比例最高, 共

16 例 (72.73%), 而在肌肉及骨骼损伤中有 12 例是肌炎, 具体见表 3。

2.7 临床处理及转归

22 例发生 ADR 的患者中, 15 例经停药和对症治疗好转, 1 例放弃继续治疗, 预后不详, 6 例经抢救治疗无效后死亡。15 例好转的患者中, 使用糖皮质激素的有 13 例, 其中联合使用免疫球蛋白/白蛋白 8 例, 具体见表 3。

表3 ADR发生时间、联合用药情况、累及系统/器官及出现时间、临床表现、处理措施及临床转归
Table 3. ADR occurrence time, drug combination, involved system/organ and occurrence time, clinical manifestations, management measures and clinical outcome

纳入文献	联合用药	ADR累及器官及出现时间顺序	临床表现	处理措施	转归
符茗铨等 ^[4]	培美曲塞	26 d肺炎、33 d垂体炎、甲减等	咳血、寡言少语、神情淡漠	静滴甲泼尼龙180 mg, qd	好转
张维等 ^[5]	仑伐替尼、替吉奥	18 d重症肌无力、28 d肌炎、心肌炎、肝功能异常	肌肉酸痛、乏力	静滴甲泼尼龙琥珀酸钠 1 g, qd、人免疫球蛋白、溴吡斯的明	好转
闫丽荣等 ^[6]	不详	12 d心肌炎、横纹肌溶解	头晕、精神差	静滴甲泼尼龙1 g, qd	不详
蒋巧俐等 ^[7]	甲磺酸阿帕替尼	4 d心肌炎、肝功能受损、肾功能受损、凝血障碍	呕吐、心率呼吸加快	多巴胺、去甲肾上腺素、输注血浆、冷沉淀凝血因子及VK1	死亡
田媛等 ^[8]	紫杉醇、奈达铂	26 d心肌炎、肌炎、肝炎	腿痛、乏力、心动过速	静滴甲泼尼龙500 mg, qd	好转
袁军等 ^[9]	奥沙利铂、替吉奥、阿帕替尼	35 d肌炎、心肌炎、重症肌无力	眼睑下垂、言语不清	静滴甲泼尼龙500 mg, qd、免疫球蛋白	好转
王征等 ^[10]	不详	5 d肌炎、横纹肌溶解、甲减、毛细血管增生	发热、双下肢无力及疼痛	保肝、碱化尿液、左甲状腺素钠片	好转

续表3

纳入文献	联合用药	ADR累及器官及 出现时间顺序	临床表现	处理措施	转归
杨蓓蓓等 ^[11]	培美曲塞、卡铂	14 d心肌炎、肌炎	双眼红肿、乏力气短	静滴甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg, bid、免疫球蛋白	好转
张扬等 ^[12]	紫杉醇、卡铂	34 d心肌炎、肌炎、重症肌无力、肝功能异常	眼睑下垂、头晕、 恶心、胸闷	静滴地塞米松10 mg, qd、 溴吡斯的明、免疫球蛋白	好转
李琳等 ^[13]	依托泊苷、卡铂	22 d心肌炎随后出现肌炎、肌无力症状	胸闷、气促、呼吸困难、 四肢乏力、行走困难	静滴甲泼尼龙琥珀酸钠 100 mg, qd、人免疫球蛋白	好转
李梦娇等 ^[14]	紫杉醇、洛铂	31 d心肌炎、肌炎、 肝损伤	胸闷、气短和乏力	静滴甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg, bid、免疫球蛋白	好转
聂新等 ^[15]	培美曲塞、卡铂	21 d皮疹、后检出肝功能不全、肾功能不全	肢体抽搐、左侧肢无力	静滴甲泼尼龙180 mg, qd、 丙种球蛋白	好转
李阳等 ^[16]	紫杉醇、奈达铂	23 d甲减及肺炎、29 d 肝炎	乏力、憋喘、大量白色 泡沫痰	静滴甲泼尼龙琥珀酸钠 150 mg, qd	死亡
续广娟等 ^[17]	替吉奥	90 d糖尿病酮症酸中毒、 后检出甲减、血小板减少	嗜睡、反应迟钝	胰岛素、白细胞介素-11	好转
Zhang等 ^[18]	无	11 d心肌炎、肌炎、 重症肌无力、肝炎	呼吸困难、疲劳、食欲 不振	静滴甲泼尼龙1 g, qd、 免疫球蛋白	死亡
Bai等 ^[19]	紫杉醇、顺铂	21 d重症肌无力、 肌炎、23 d心肌炎	眼睑下垂、下肢无力伴 酸痛	静滴甲泼尼龙琥珀酸钠 120 mg, qd、免疫球蛋白、 溴比斯的明	好转
Tan等 ^[20]	卡培他滨	20 d肝炎、胆汁淤积、 肺炎	肝功能异常	静滴甲泼尼龙120 mg, qd、 霉酚酸酯2 g, qd	死亡
Mei等 ^[21]	索拉菲尼	62 d心肌炎、肌炎、 肝功能异常	双下肢无力、胸闷、 呼吸困难	静滴甲泼尼龙琥珀酸钠	好转
Gao等 ^[22]	索拉菲尼	10 d重症肌无力、30 d 心肌炎	胸闷、呼吸急促、 肢体无力	静滴甲泼尼龙琥珀酸钠 360 mg, qd、免疫球蛋白	死亡
Chen等 ^[23]	培美曲塞、贝 伐珠单抗	20 d心肌炎、32 d 甲减、重症肌无力	心悸	静滴甲泼尼龙240 mg, qd、 免疫球蛋白	死亡
Zhang等 ^[24]	紫杉醇、奈达铂	21 d肌炎、28 d心肌炎	下肢肌肉疼痛、无力、 呼吸急促	静滴甲泼尼龙160 mg, q12h	好转
Bao等 ^[25]	培美曲塞、卡铂	21 d肝炎、52 d肺炎	肝功能异常	静滴甲泼尼龙60 mg, q12h	好转

3 讨论

卡瑞利珠单抗致多器官损伤不良反应的机制尚不明确。越来越多的研究表明,免疫治疗的过程中,发生不良反应的组织/器官与肿瘤之间存在共同的抗原,导致交叉免疫反应的发生^[26]。另一个原因可能是ICIs的应用破坏了调节性T细胞和效应性T细胞之间的平衡,增强了效应性T细胞的活性,导致irAEs的发生^[27]。也可能是因为ICIs导致免疫细胞过度活跃,攻击正常组织,引起炎症反应,当体内炎症因子蓄积到一定程度引发正常组织/器官免疫损伤^[28]。

来自9项共包含986例患者的临床试验数据

显示,大多数接受卡瑞利珠单抗治疗的患者均出现了ADR,24%严重程度在3~4级^[29]。发生率较高的严重ADR包括反应性皮肤毛细血管增生、贫血、甲减、疲劳及蛋白尿,主要临床表现为面、颈及后背部出现红血丝或大小不等的血管痣,乏力、疲劳等。而本文描述的多器官损伤ADR,95.45%严重程度在3级及以上,主要为心肌炎、肌炎、重症肌无力、肝损伤,临床表现为乏力、四肢无力、眼睑下垂、胸闷、呼吸频率改变等。卡瑞利珠单抗说明书显示,其致心肌炎的中位时间为1.1个月(0.3~1.5个月),与本文多器官损伤合并心肌炎发病时间相符。在Moslehi等^[30]对101例ICI相关心肌炎的报道中,合并发病率最

高的是肌炎（25%）和重症肌无力（11%），本文结果与其相符。其他 PD-1 抑制剂导致的多器官损伤 ADR 报道中，60% 患者同时出现肌炎和心肌炎，其临床症状主要表现为肌痛、关节痛，与卡瑞利珠单抗表现的乏力及肢体无力有所不同^[31-35]。其中 1 例患者同时出现肠炎和房颤，而卡瑞利珠单抗则目前未有相关报道。纳武利尤单抗导致的 ADR 病例中，60% 患者同时出现肌炎和心肌炎，主要表现为肌痛、肌无力、眼睑下垂，其中 1 例同时并发免疫脑炎，而卡瑞利珠单抗未见报道^[36-40]。

由此可见，ICIs 相关肌炎和心肌炎常同时发生，与重症肌无力似乎也有关联。心肌炎与肌炎及重症肌无力相关的具体机制尚不清楚，可能是因为心肌和骨骼肌之间有共同的抗原谱和免疫表型^[41]。

一项多中心队列研究结果表明，使用 ICIs 发生的 irAEs 与年龄无显著相关性^[42]。而本文描述的多器官损伤 irAEs 发生年龄多为大于 60 岁的老年患者（81.82%）。可能是因为随着年龄增长，免疫系统老化，导致患者对 ICIs 的过度反应，增加了发生相关 ADR 的风险。另外，60 岁以上的肿瘤患者通常可能患有其他慢性疾病，并同时接受多种药物治疗^[43]。这些慢性疾病和药物可能影响免疫系统的稳定性，在使用 ICIs 时更容易发生 ADR^[44]。最后，老年患者器官功能下降，包括肝脏、肾脏等，可能导致 ICIs 的代谢和清除变慢，延长药物在体内的滞留时间，从而增加相关 ADR 的风险。

研究表明，ICIs 治疗期间及治疗后的任何阶段均可发生 irAE，但最常发生于 ICIs 治疗前的几周至几个月^[45]。而本文描述的多器官损伤 irAEs，绝大部分（20 例，90.90%）发生在用药后 35 d 内，较单器官损伤起病更快。

本研究中明确联合用药患者有 19 例，均为联合化疗或抗血管生成药物。文献报道两种 ICIs 联用^[46]或化疗联合免疫治疗^[47]均会明显增加 ADR 的发生率及死亡率，本文结果与文献报道一致。多项研究结果表明，ICIs 联合抗血管生成药物明显增加间质性肺炎、心血管不良事件的发生率及死亡率^[48-49]。本研究 19 例联合用药病例中有 5 例联合使用抗血管生成药物，其中 2 例死亡，提示 ICIs 在与抗血管生成药物联合使用时应格外谨慎，警惕严重 ADR 的发生。

卡瑞利珠单抗引起的多器官损伤不良反应常发生在用药后 35 d 以内，初始症状主要表现为乏力、胸闷、呼吸或心率改变等，这些症状与晚期肿瘤患者的普遍症状非常相似，常常难以区分。因此，在用药早期，应加强用药监护，同时密切监测各项生化指标，做到早发现、早治疗。卡瑞利珠单抗引起的多器官损伤 ADR 目前尚无统一治疗标准，主要治疗方法包括糖皮质激素、免疫抑制剂、免疫球蛋白、单克隆抗体及血浆置换等。研究表明，一旦多器官损伤 ADR 发生，糖皮质激素是治疗的基石，临床主要使用甲泼尼龙，且初始用量一定要足（1~2 mg/kg）^[50]，减量要缓慢，必要时辅白蛋白或免疫球蛋白治疗。本研究中 22 例患者经停药、糖皮质激素和或免疫球蛋白及对症处理后，15 例患者好转，病例 17^[20]因激素初始用量不足，病例 20^[23]因激素减量太快导致病情复发死亡，提示对于多器官 ADR 的治疗，糖皮质激素初始剂量一定要充足，减量要缓慢。

综上所述，卡瑞利珠单抗引起的多器官损伤 ADR 虽然发生率低，但致死率高。因此，早期识别和管理相关 ADR 尤为重要。临床在使用该药前应充分评估患者的用药风险，用药初期密切关注各项指标，同时采取多学科诊疗模式，确保患者用药安全。

参考文献

- 1 余明金. 卡瑞利珠单抗治疗恶性肿瘤的临床研究进展 [J]. 癌症进展, 2020, 18(9): 865-869, 890. [She MJ. Clinical research progress of camrelizumab in the treatment of malignant tumors[J]. *Oncology Progress*, 2020, 18(9): 865-869, 890.] DOI: [10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.09.01](https://doi.org/10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.09.01).
- 2 Vaddepally R, Doddamani R, Sodavarapu S, et al. Review of immune-related adverse events (irAEs) in non-small-cell lung cancer (NSCLC)—their incidence, management, multiorgan irAEs, and rechallenge[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(4): 790. DOI: [10.3390/biomedicine10040790](https://doi.org/10.3390/biomedicine10040790).
- 3 Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112(1): 90-92. DOI: [10.1016/j.ad.2019.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.05.009).
- 4 符茗铨, 邢明远. 1 例卡瑞利珠单抗治疗非小细胞肺

- 癌后出现多器官功能损伤的临床分析[J]. 中南药学, 2022, 20(3): 703–706. [Fu MQ, Xing MY. Clinical analysis of a case with multiple organ dysfunction after camrelizumab treatment for non-small cell lung cancer[J]. Central South Pharmacy, 2022, 20(3): 703–706.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2022.03.041](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2022.03.041).
- 5 张维, 艾超, 冀召帅, 等. 1例卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎并文献分析[J]. 中国药业, 2022, 31(17): 118–121. [Zhang W, Ai C, Ji ZS, et al. Immune associated myocarditis induced by camrelizumab: a case report and literature analysis[J]. China Pharmaceuticals, 2022, 31(17): 118–121.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4931.2022.17.031](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4931.2022.17.031).
- 6 闫丽荣, 陈刚. 1例卡瑞利珠单抗致重度心肌炎不良反应及临床分析[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(1): 136–140. [Yan LR, Chen G. Clinical analysis of a case of severe myocarditis induced by camrelizumab[J]. Anti-Tumor Pharmacy, 2022, 12(1): 136–140.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.22](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.22).
- 7 蒋巧俐, 罗国庆. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼致多器官功能衰竭1例[J]. 海峡药学, 2022, 34(9): 138–141. [Jiang QL, Luo GQ. A case of multiple organ failure caused by camrelizumab combined with apatinib[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2022, 34(9): 138–141.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2022.09.040](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2022.09.040).
- 8 田媛, 翁丹卉, 周婷. 卡瑞利珠单抗治疗复发性子宫颈癌引发免疫性心肌炎1例[J]. 安徽医学, 2023, 44(6): 743–745. [Tian Y, Weng DH, Zhou T. A case of immune myocarditis induced by camrelizumab treatment for recurrent cervical cancer[J]. Anhui Medical Journal, 2023, 44(6): 743–745.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-0399.2023.06.028](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-0399.2023.06.028).
- 9 袁军, 董芹芹, 胡怀强, 等. 卡瑞利珠单抗治疗胃癌致周围神经病变及横纹肌溶解病变1例报告[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(8): 748–750. [Yuan J, Dong QQ, Hu HQ, et al. A case report of peripheral neuropathy and rhabdomyolysis induced by camrelizumab treatment in gastric adenocarcinoma[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2022, 39(8): 748–750.] DOI: [10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2022.0187](https://doi.org/10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2022.0187).
- 10 王征, 侯维, 郑素军. 卡瑞利珠单抗治疗原发性肝癌致肌炎及横纹肌溶解综合征一例报告[J]. 北京医学, 2021, 43(9): 941–942. [Wang Z, Hou W, Zheng SJ. A case report of myositis and rhabdomyolysis syndrome induced by camrelizumab treatment in primary liver cancer[J]. Beijing Medical Journal, 2021, 43(9): 941–942.] DOI: [10.15932/j.0253-9713.2021.09.027](https://doi.org/10.15932/j.0253-9713.2021.09.027).
- 11 杨蓓蓓, 万宁, 刘子响, 等. 卡瑞利珠单抗致1例肺癌患者免疫性心肌炎的药学监护[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(5): 327–331. [Yang BB, Wan N, Liu ZJ, et al. Pharmaceutical caring of immune myocarditis induced by camrelizumab[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(5): 327–331.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.05.007](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.05.007).
- 12 张扬, 曾芳, 刘易慧. 卡瑞利珠单抗致肌炎心肌炎肝损伤及重症肌无力1例[J]. 医药导报, 2023, 42(9): 1421–1423. [Zhang Y, Zeng F, Liu YH. A case of camrelizumab-induced myositis, myocarditis, liver damage, and severe myasthenia gravis[J]. Herald of Medicine, 2023, 42(9): 1421–1423.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2023.09.026](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2023.09.026).
- 13 李琳, 刘文辉, 刘艺平, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫相关骨骼肌和心肌损伤[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(8): 447–448. [Li L, Liu WH, Liu YP, et al. Immunerelated skeletal muscle and myocardium injury induced by camrelizumab[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2021, 23(8): 447–448.] DOI: [10.3760/cma.j.cn114015-20201210-01229](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn114015-20201210-01229).
- 14 李梦娇, 梁平, 单彬, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫相关性多器官损伤一例[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(4): 85–88. [Li MJ, Liang P, Shan B, et al. Immune-related multiple organ dysfunction induced by camrelizumab treatment: a case report[J]. Clinical Medication Journal, 2023, 21(4): 85–88.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3384.2023.04.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3384.2023.04.018).
- 15 聂新, 吴小源, 贺春语. 免疫检查点抑制剂治疗肺癌相关多系统不良反应1例[J]. 中国临床案例成果数据库, 2023, 5(1): E01138–E01138. [Nie X, Wu XY, He CY. A case of immune checkpoint inhibitors related to multiple system adverse reactions in the treatment of lung adenocarcinoma[J]. Chinese Medical Case Repository, 2023, 5(1): E01138–E01138.] DOI: [10.3760/cma.j.cmc.2023.e01138](https://doi.org/10.3760/cma.j.cmc.2023.e01138).
- 16 李阳, 默峰, 辛志飞, 等. 特殊临床表现多系统免疫相关不良事件1例[J]. 临床荟萃, 2023, 38(7): 633–637. [Li Y, Mo F, Xin ZF, et al. Multiple immune related adverse events with special clinical manifestations: a caser eport[J].

- Clinical Focus, 2023, 38(7): 633–637.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-583X.2023.07.099](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-583X.2023.07.099).
- 17 续广娟, 周琴, 陈喆. 注射用卡瑞利珠单抗致糖尿病酮症酸中毒合并血小板减少 1 例[J]. 中国药师, 2021, 24(3): 531–534. [Xu GJ, Zhou Q, Chen Z. A case of diabetic ketoacidosis and thrombocytopenia induced by camrelizumab injection[J]. China Pharmacist, 2021, 24(3): 531–534.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2021.03.025](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2021.03.025).
- 18 Zhang B, Gyawali L, Liu Z, et al. Camrelizumab-related lethal arrhythmias and myasthenic crisis in a patient with metastatic thymoma[J]. Case Rep Cardiol, 2022, 2022: 4042909. DOI: [10.1155/2022/4042909](https://doi.org/10.1155/2022/4042909).
- 19 Bai J, Li D, Yang P, et al. Camrelizumab-related myocarditis and myositis with myasthenia gravis: a case report and literature review[J]. Front Oncol, 2022, 11: 778185. DOI: [10.3389/fonc.2021.778185](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.778185).
- 20 Tan Y, Ye Y, Chen L. Fatal immune-related hepatitis with intrahepatic cholestasis and pneumonia associated with camrelizumab: a case report and literature review[J]. Open Med (Wars). 2021, 16(1): 553–557. DOI: [10.1515/med-2021-0267](https://doi.org/10.1515/med-2021-0267).
- 21 Mei H, Wen W, Fang K, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis and myositis in liver cancer patients: a case report and literature review[J]. Front Oncol, 2023, 12: 1088659. DOI: [10.3389/fonc.2022.1088659](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1088659).
- 22 Gao L, Li X, Guo Z, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis with myasthenia gravis overlap syndrome: a case report and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(49): e32240. DOI: [10.1097/MD.00000000000032240](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032240).
- 23 Chen Y, Jia Y, Liu Q, et al. Myocarditis related to immune checkpoint inhibitors treatment: two case reports and literature review[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(7): 8512–8517. DOI: [10.21037/apm-20-2620](https://doi.org/10.21037/apm-20-2620).
- 24 Zhang C, Qin S, Zuo Z. Immune-related myocarditis in two patients receiving camrelizumab therapy and document analysis[J]. J Oncol Pharm Pract, 2022, 28(6): 1350–1356. DOI: [10.1177/10781552211027339](https://doi.org/10.1177/10781552211027339).
- 25 Bao Z, Sun X, Chen W, et al. Two severe adverse events triggered by an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor in an advanced lung cancer patient: a case report and review of the literature[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(16): 1358. DOI: [10.21037/atm-21-4167](https://doi.org/10.21037/atm-21-4167).
- 26 Johnson DB, Balko JM. Biomarkers for immunotherapy toxicity: are cytokines the answer?[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(5): 1452–1454. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-3858](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3858).
- 27 Kuhnly NM, Coviello J. Immune checkpoint inhibitor-related myocarditis: recognition, surveillance, and management[J]. Clin J Oncol Nurs, 2022, 26(1): 54–60. DOI: [10.1188/22.CJON.54-60](https://doi.org/10.1188/22.CJON.54-60).
- 28 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. DOI: [10.3969/j.issn.1000-8179.2020.20.148](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-8179.2020.20.148).
- 29 Markham A, Keam SJ. Correction to: camrelizumab: first global approval[J]. Drugs, 2019, 79(13): 1497. DOI: [10.1007/s40265-019-01191-0](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01191-0).
- 30 Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. Lancet, 2018, 391(10124): 933. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30533-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30533-6).
- 31 孙雯娟, 胡扬, 徐燕, 等. 帕博利珠单抗致患者肌炎伴重症肌无力的用药分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(7): 1037–1039. [Sun WJ, Hu Y, Xu Y, et al. Pharmaceutical care of clinical pharmacists participating in immune checkpoint inhibitor induced myositis with myasthenia gravis[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2023, 39(7): 1037–1039.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.07.027](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.07.027).
- 32 徐婵, 李婷婷. 帕博利珠单抗致暴发性心肌炎和 2 型糖尿病 1 例[J]. 医药导报, 2022, 41(12): 1876–1878. [Xu C, Li TT. A case of pembrolizumab-induced fulminant myocarditis and type 2 diabetes mellitus[J]. Herald of Medicine, 2022, 41(12): 1876–1878.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2022.12.027](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2022.12.027).
- 33 顾永丽, 孙增先. 帕博利珠单抗致免疫相关性肺炎和心肌炎 1 例[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(2): 155–157. [Gu YL, Sun ZX. One case of immune-related pneumonia and myocarditis induced by pembrolizumab[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2021, 40(2): 155–157.] DOI: [10.14109/j.cnki.xyylc.2021.02.16](https://doi.org/10.14109/j.cnki.xyylc.2021.02.16).
- 34 梁瑜, 孟真, 李祥鹏, 等. 帕博利珠单抗致免疫相关性肌炎合并心肌炎肝损伤患者的药学服务[J]. 医药导

- 报, 2023, 42(4): 575–578. [Liang Y, Meng Z, Li XP, et al. Pharmaceutical service for a patient with pembrolizumab-induced immune-related myositis combined with myocarditis and liver damage[J]. Herald of Medicine, 2023, 42(4): 575–578.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2023.04.021](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2023.04.021).
- 35 包涵, 郑亚萍. 子宫内膜癌患者输注帕博利珠单抗致免疫性肠炎伴心房颤动 1 例的护理体会 [J]. 护理与康复, 2022, 21(4): 74–75. [Bao H, Zheng YP. Nursing experience of a case with pembrolizumab-induced immune enteritis and atrial fibrillation in a patient with endometrial carcinoma[J]. Nursing and Rehabilitation, 2022, 21(4): 74–75.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-9875.2020.04.024](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-9875.2020.04.024).
- 36 孙玲玲, 周广洁, 张丽娜, 等. 纳武利尤单抗致暴发性免疫相关不良事件 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(11): 1359–1362. [Sun LL, Zhou GJ, Zhang LN, et al. Immune-related fulminant adverse events induced by nivolumab: one case report[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2024, 44(11): 1359–1362.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2024.11.21](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2024.11.21).
- 37 Saishu Y, Yoshida T, Seino Y, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis requiring prolonged mechanical ventilation: a case report[J]. J Med Case Rep, 2022, 16(1): 61. DOI: [10.1186/s13256-022-03286-x](https://doi.org/10.1186/s13256-022-03286-x).
- 38 Monge C, Maeng H, Brofferio A, et al. Myocarditis in a patient treated with Nivolumab and PROSTVAC: a case report[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 150. DOI: [10.1186/s40425-018-0473-0](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0473-0).
- 39 Kim JS, Nam TS, Kim J, et al. Myasthenia gravis and myopathy after nivolumab treatment for non-small cell lung carcinoma: a case report[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(10): 2045–2049. DOI: [10.1111/1759-7714.13177](https://doi.org/10.1111/1759-7714.13177).
- 40 Abushalha K, Abulaimoun S, Silberstein PT. So slow, so fast, a case of nivolumab-induced hypothyroidism with subsequent rhabdomyolysis[J]. Immunotherapy, 2020, 12(9): 625–628. DOI: [10.2217/imt-2020-0053](https://doi.org/10.2217/imt-2020-0053).
- 41 Wang F, Sun X, Qin S, et al. A retrospective study of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis in a single center in China[J]. Chin Clin Oncol, 2020, 9(2): 16. DOI: [10.21037/cco.2020.03.08](https://doi.org/10.21037/cco.2020.03.08).
- 42 Samani A, Zhang S, Spiers L, et al. Impact of age on the toxicity of immune checkpoint inhibition[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e000871. DOI: [10.1136/jitc-2020-000871](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000871).
- 43 Louvel G, Bahleda R, Ammari S, et al. Immunotherapy and pulmonary toxicities: can concomitant immune-checkpoint inhibitors with radiotherapy increase the risk of radiation pneumonitis?[J]. Eur Respir J, 2018, 51(1): 1701737. DOI: [10.1183/13993003.01737-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.01737-2017).
- 44 Sławiński G, Wrona A, Dąbrowska-Kugaćka A, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiac toxicity in patients treated for non-small lung cancer: a review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7195. DOI: [10.3390/ijms21197195](https://doi.org/10.3390/ijms21197195).
- 45 Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 158–168. DOI: [10.1056/NEJMra1703481](https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481).
- 46 Raikhelkar J, Uriel N. Immune checkpoint inhibitor myocarditis[J]. Curr Opin Cardiol, 2019, 34(3): 303–306. DOI: [10.1097/HCO.0000000000000622](https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000622).
- 47 Suresh K, Naidoo J, Lin CT, et al. Immune checkpoint immunotherapy for non-small cell lung cancer: benefits and pulmonary toxicities[J]. Chest, 2018, 154(6): 1416–1423. DOI: [10.1016/j.chest.2018.08.1048](https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1048).
- 48 Crocetto F, Ferro M, Buonerba C, et al. Comparing cardiovascular adverse events in cancer patients: A meta-analysis of combination therapy with angiogenesis inhibitors and immune checkpoint inhibitors versus angiogenesis inhibitors alone[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2023, 188: 104059. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2023.104059](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104059).
- 49 Gu T, Jiang A, Zhou C, et al. Adverse reactions associated with immune checkpoint inhibitors and bevacizumab: a pharmacovigilance analysis[J]. Int J Cancer, 2023, 152(3): 480–495. DOI: [10.1002/ijc.34332](https://doi.org/10.1002/ijc.34332).
- 50 Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: american society of clinical oncology clinical practice guideline summary[J]. J Oncol Pract, 2018, 14(4): 247–249. DOI: [10.1200/JOP.18.00005](https://doi.org/10.1200/JOP.18.00005).

收稿日期: 2024 年 04 月 17 日 修回日期: 2024 年 06 月 19 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮