

## 17 例卡瑞利珠单抗致不良反应的文献分析

姚响文<sup>1</sup>, 王军霞<sup>2</sup>, 于向涛<sup>1\*</sup>

1. 烟台市中医医院 西药部, 山东 烟台 264000

2. 威海市中心医院 药剂科, 山东 威海 264200

**摘要:** **目的** 分析卡瑞利珠单抗致药物不良反应 (ADR) 发生的临床特点及规律, 为临床合理用药提供参考。**方法** 检索国内外数据库 (截至 2022 年 3 月 1 日) 关于卡瑞利珠单抗致 ADR 的文献报道, 提取数据并进行分析。**结果** 卡瑞利珠单抗致 ADR 个案报道 15 篇, 涉及患者 17 例, 其中男性 12 例, 女性 5 例, ADR 发生年龄多分布在 50~79 岁 (13 例, 76.47%), 且多发生在用药后 30 d 内 (9 例, 52.94%)。卡瑞利珠单抗致 ADR 主要以皮肤及其附件损害较多 (9 例, 52.94%), 14 例经停药和 (或) 对症治疗好后转或痊愈。**结论** 卡瑞利珠单抗致 ADR 涉及多个年龄段患者, 累及多个系统/器官, 尤其是皮肤及其附件损害较多, 需引起高度重视, 临床使用时需加强用药监测, 综合评估患者利益风险, 及早识别药品 ADR, 及时进行临床处理。

**关键词:** 卡瑞利珠单抗; 不良反应; 文献分析; 皮肤及其附件损害; 呼吸系统

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)06-1379-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.038

## Literature analysis of 17 cases of adverse reactions induced by camrelizumab

YAO Xiang-wen<sup>1</sup>, WANG Jun-xia<sup>2</sup>, YU Xiang-tao<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Yantan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264000, China

2. Department of Pharmacy, Weihai Central Hospital, Weihai 264200, China

**Abstract: Objective** To analyze the clinical characteristics and regularity of adverse drug reaction induced by camrelizumab in order to provide references for rational drug use in clinic. **Methods** Literature reports of ADR induced by camrelizumab were retrieved from the databases at home and abroad (as of March 1, 2022), and the data were extracted and analyzed. **Results** There were 15 reported cases of ADR induced by camrelizumab, involving 17 patients, including 12 males and 5 females, mainly aged between 50 and 79 years old (13 cases, 76.47%). Most cases occurred within 30 d after drug administration (9 cases, 52.94%). Skin and accessory damage was the most common primary disease (9 cases, 52.94%). 14 Cases were improved or recovered after drug withdrawal and/or symptomatic treatment. **Conclusion** ADR caused by camrelizumab involves patients of multiple ages and involves multiple systems/organs, especially skin and its accessories, which requires high attention. Drug monitoring should be strengthened during clinical use, comprehensive assessment of patients' interests and risks, early identification of drug ADR, and timely clinical treatment.

**Key words:** camrelizumab; adverse drug reaction; literature analysis; skin and accessories damage; respiratory system

卡瑞利珠单抗于 2019 年 5 月在我国批准上市, 是我国自主研发、具有自主知识产权、独特结构和功能的程序性死亡受体 1 (programmed cell death 1, PD-1) 抗体, 具有高度选择性和高度亲和力, 可与人 PD-1 受体结合并阻断 PD-1/细胞程序性死亡 - 配体 1 (PD-L1) 信号通路, 重新激活 T 细胞, 发挥抗肿瘤效应, 抑制肿瘤细胞生长。作为抗肿瘤免疫治疗药物, 现已被临床广泛应用于经过二线系统化

疗的复发或难治性经典型、霍奇金淋巴瘤、晚期肝癌、非鳞状非小细胞肺癌、食管鳞癌、鼻咽癌等实体肿瘤的治疗, 但由于该药上市时间不长, 临床还存在一定的安全风险, 对药物的不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 认识不全面, 本研究通过文献检索, 对卡瑞利珠单抗致 ADR 个案报道进行回顾性分析, 以探讨其 ADR 的规律和特点, 为临床安全用药提供借鉴。

收稿日期: 2022-04-14

作者简介: 姚响文, 女, 主管药师, 主要从事医院药学工作。E-mail: 852701912@qq.com

\*通信作者: 于向涛, 男, 主管药师, 主要从事医院药学工作。E-mail: ytzyy666@163.com

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

以“卡瑞利珠单抗”“不良反应”或“致”为中文检索词,以“camrelizumab”“adverse drug reaction”为英文检索词,检索万方数据库、中国知网、维普网、PubMed、Embase 和 Wed of Science 数据库关于卡瑞利珠单抗致 ADR 的文献报道,检索时限为自建库至 2022 年 3 月 1 日。纳入标准:明确为卡瑞利珠单抗所致 ADR。排除标准:综述文献、临床资料不完整、临床研究、无法判断 ADR 相关性、重复文献。经筛选符合标准的文献 15 篇,患者 17 例。

### 1.2 方法

对纳入的文献进行详细阅读,提取数据,使用 Excel 2016 软件详细记录纳入文献中患者的年龄、性别、原发病、用药剂量、ADR 发生时间和临床表现、临床处理和转归等资料,并进行相应数据统计及分析。

## 2 结果

### 2.1 年龄性别分布

17 例患者中,男性 12 例(70.6%),女性 5 例(29.4%),年龄为最小为 35 岁,最大 76 岁,平均年龄(58.82±10.90)岁,见表 1。

表 1 患者性别和年龄分布

Table 1 Distribution of gender and age in patients

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
30~39	0	1	1	5.88
40~49	1	2	3	17.65
50~59	3	1	4	23.53
60~69	4	1	5	29.41
70~79	4	0	4	23.53
合计	12	5	17	100.00

### 2.2 用药原因及用法用量

使用卡瑞利珠单抗治疗的患者中,9 例为肺癌,2 例为肝癌,2 例为结肠癌,1 例食管癌,1 例上皮性恶性肿瘤,1 例纵隔小细胞神经内分泌癌,1 例滑膜肉瘤。12 例为符合国内说明书适应症,5 例为超说明书适应症用药。其中 13 例个案报道符合药品说明推荐剂量 200 mg/次,1 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,3 例未提及药品使用剂量,见表 2。

### 2.3 ADR 发生时间

17 例患者中发生 ADR 时间最短为用药后 1 d,最长的为用药后 112 d,免疫相关性 ADR 最短的为用药后 3 d,最长的为用药后 105 d。用药后 30 d 内

表 2 用药原因及用法用量

Table 2 Reason and dosage medication

纳入文献	性别	年龄/岁	用药原因	用法用量
王超等 <sup>[1]</sup>	男	57	肺癌	—
魏浩浩等 <sup>[2]</sup>	女	44	结肠癌	静脉滴注 200 mg
江玲等 <sup>[3]</sup>	男	70	纵隔小细胞神经内分泌癌	—
龙方圆等 <sup>[4]</sup>	男	70	肺癌	静脉滴注 200 mg
	女	64	滑膜肉瘤	第 1 天静脉滴注 200 mg, q14 d
	男	54	肺癌	静脉滴注 200 mg
曾志艳等 <sup>[5]</sup>	女	35	结肠癌	—
何琳等 <sup>[6]</sup>	女	58	肺癌	静脉滴注 200 mg
胡功利等 <sup>[7]</sup>	男	51	肝癌	第 1 天静脉滴注 200 mg, q21 d
徐珊珊等 <sup>[8]</sup>	男	64	肝癌	静脉滴注 200 mg
吕晓燕等 <sup>[9]</sup>	男	61	肺癌	第 1 天静脉滴注 200 mg, q21 d
李小东等 <sup>[10]</sup>	女	49	肺癌	静脉滴注 200 mg
章斌等 <sup>[11]</sup>	男	62	上皮性恶性肿瘤	静脉滴注 200 mg
李琳等 <sup>[12]</sup>	男	76	肺癌	第 1 天静脉滴注 200 mg, q21 d
孙莹等 <sup>[13]</sup>	男	73	食管癌	第 1 天静脉滴注 200 mg, q21 d
王鹏等 <sup>[14]</sup>	男	49	肺癌	静脉滴注 200 mg
陈刚等 <sup>[15]</sup>	男	63	肺癌	第 1 天静脉滴注 200 mg, q14 d

ADR 发生率最高,为 52.94%,见表 3。

### 2.4 ADR 累及系统/器官及临床表现

卡瑞利珠单抗治疗中,ADR 累及多个系统/器官,临床表现主要涉及皮肤及其附件、呼吸系统、肌肉骨骼系统、心血管系统、内分泌系统和泌尿系统,其中皮肤及其附件损伤比例较高,共 9 例,占比 52.94%,而在皮肤及其附件损伤病例中,有 7 例是毛细血管增生,见表 3。

### 2.5 临床处理及转归

17 例 ADR 患者中,14 例经停药和(或)对症治疗后好转或痊愈,2 例停药后毛细血管增生症状无明显变化未作其他处理,1 例中毒性表皮坏死松解症经糖皮质激素和抗过敏治疗后病情继续恶化转外院治疗。其中 14 例 ADR 好转或痊愈的患者中,使用糖皮质激素治疗 7 例,停药未处理 2 例,使用左甲状腺素片治疗 1 例,手术切除增生毛细血管治疗 1 例,莫匹罗星外用治疗 1 例,阿帕替尼治疗 1 例,硝普钠治疗 1 例。

## 3 讨论

卡瑞利珠单抗为 PD-1 抑制剂,国内上市时间短,报道的 ADR 个案较少。该药在体内重新激活 T

表 3 不良反发生时间、累及系统/器官、临床表现、处理措施和临床转归

Table 3 Adverse reaction time, involved systems/organs, clinical manifestation, treatment measures and clinical outcome

纳入文献	发生时间/d	累及系统/器官	临床表现	处理措施	临床转归
王超等 <sup>[1]</sup>	70	皮肤及其附件	毛细血管增生, 面部、颈部、背部多个血管痣	手术切除	好转
魏浩浩等 <sup>[2]</sup>	31	皮肤及其附件	毛细血管增生, 面部、颈部及胸前皮肤出现多个暗红色结节, 主要呈“红痣型”和“珍珠型”	外用莫匹罗星软膏, 3 次·d <sup>-1</sup>	好转至痊愈
江玲等 <sup>[3]</sup>	7	皮肤及其附件	毛细血管增生, 头部出现散在红色丘疹, 鼻翼处鲜红色血管瘤	口服甲磺酸阿帕替尼片 125 mg, 1 次/d	好转至痊愈
龙方圆等 <sup>[4]</sup>	20	皮肤及其附件	毛细血管增生, 手部出现散在多个鲜红色圆形丘疹	—	无变化
	15	皮肤及其附件	毛细血管增生, 躯干出现多个鲜红色丘疹	—	无变化
	31	皮肤及其附件	毛细血管增生, 头部、上肢、躯干出现多个大的红痣样、珍珠样、桑椹样血管增生物	—	好转
曾志艳等 <sup>[5]</sup>	15	皮肤及其附件	毛细血管瘤	—	好转至痊愈
何琳等 <sup>[6]</sup>	6	皮肤及其附件	中毒性表皮坏死松解症, 全身红斑、胸部大片皮疹伴瘙痒, 大面积表皮剥脱	甲泼尼龙琥珀酸钠抗炎, 口服依巴斯汀和氯雷他定片加强抗过敏治疗	恶化
胡功利等 <sup>[7]</sup>	55	皮肤及其附件	中毒性表皮坏死松解症, 全身大面积皮疹, 大部分融合成片, 有大量大疱形成并相互融合	静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠 160 mg, 1 次·d <sup>-1</sup>	好转
徐珊珊等 <sup>[8]</sup>	105	呼吸系统	间质性肺炎, 胸闷气短, 心跳加快	静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠 2 mg/kg, 1 次·d <sup>-1</sup>	好转
吕晓燕等 <sup>[9]</sup>	105	呼吸系统	免疫相关性肺炎, 咳嗽、活动后气促	静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠 160 mg, 1 次·d <sup>-1</sup>	好转至痊愈
李小东等 <sup>[10]</sup>	3	呼吸系统	免疫相关性肺炎, 咳嗽、胸闷、呼吸困难	静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg, 1 次·d <sup>-1</sup> , 冲击治疗 3 d, 减量为 70 mg·d <sup>-1</sup> 冲击治疗 4 d	好转
章斌等 <sup>[11]</sup>	112	泌尿系统	急性间质性肾炎, 蛋白尿, 血尿, 肌酐升高	甲基强的松龙 40 mg, 1 次·d <sup>-1</sup> , 连续 3 d; 后减量至甲强龙 20 mg, 1 次·d <sup>-1</sup> , 连续 3 d	好转至痊愈
李琳等 <sup>[12]</sup>	3	肌肉骨骼系统	免疫性骨骼肌、心肌损伤, 胸闷气促, 乏力, 肌酸激酶升高, 行走困难、呼吸困难和右侧眼睑下垂	静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠 100 mg, 1 次·d <sup>-1</sup>	痊愈
孙莹等 <sup>[13]</sup>	22	心血管系统	免疫性心肌炎, 胸闷、心悸、乏力	静脉滴注甲泼尼龙注射液 120 mg, 1 次·d <sup>-1</sup>	好转
王鹏等 <sup>[14]</sup>	1	心血管系统	血压升高	静脉滴注硝普钠 50 mg	好转至痊愈
陈刚等 <sup>[15]</sup>	84	内分泌系统	甲状腺功能减退	口服左甲状腺素片, 25 μg, 1 次·d <sup>-1</sup>	好转至痊愈

细胞, 通过免疫反应达到杀伤肿瘤细胞的作用。由于正常细胞和肿瘤细胞存在一定相似性, 导致药物无法精准识别, 因而在抗肿瘤的同时会攻击正常细胞而产生一系列 ADR, 造成正常组织和器官损伤。

### 3.1 ADR 与性别、年龄关系

17 例 ADR 患者中, 男性 12 例, 女性 5 例, 男女比例约为 2.4 : 1, 男性占比大, 可能与该药治疗的肺癌、肝癌在男性中发病率高有关。从表 1 中可以看出, 发生 ADR 平均年龄 (58.82 ± 10.90) 岁, 50 岁以上的患者 13 例, 占比较大, 这可能与该年龄段癌症发病率高, 药物使用机会增多有关。

### 3.2 ADR 与用药剂量关系

1 例给药时间间隔调整, 由说明书规定每 3 周 1 次调整为每 2 周 1 次, 出现 ADR, 提示缩短药物使用间隔时间有可能提高 ADR 发生率。

### 3.3 ADR 与发生时间关系

由表 2 可以看出, 52.94% 的 ADR 发生时间为用药后 30 d 内, 提示临床在使用卡瑞利珠单抗 30 d 内应重点监测, 加强用药观察和用药监护, 及时发现 ADR, 早期进行干预和处理。

### 3.4 ADR 累及系统/器官及临床表现处理

**3.4.1 皮肤及其附件** 卡瑞利珠单抗所致皮肤

ADR 主要表现为反应性毛细血管增生症 (reactive capillary hemangiomas, RCHs) 和中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN)。

RCHs 是卡瑞利珠单抗独特的免疫相关不良反应, 其他 PD-1 抑制剂未见 RCHs 相关报道。RCHs 发生机制尚不完全清楚, 可能是由于卡瑞利珠单抗除了能够抑制 PD-1, 还能够结合其他靶位, 通过结合调节血管受体(VEGFR2)及卷曲类受体 5(FZD5)来刺激导致血管新生, 进而形成血管瘤<sup>[16]</sup>。同时研究表明<sup>[17]</sup>, RCHs 的形成还与用药后皮肤组织内血管生成促成因子和抑制因子间的动态平衡被打破有关, 从而导致皮肤毛细血管的反应性增生, 属于皮肤的免疫应激反应。RCHs 最常见部位为头颈部, 躯干和四肢的皮肤表面, 分为按照外观形态, 大致可分为红痣型、珍珠型、桑椹型、斑片型和瘤样型 5 种形态, 其中最常见的是红痣型和珍珠型。对于 RCHs, 危险性较低, 仅影响美观, 大多数无需处理, 具有自限性, 大多数在用药期间和停药后会自发消退, 转归较好, 部分少数较大的瘤样毛细血管增生患者可通过外科手术切除。因此, 临床需加强患者教育, 一旦出现 RCHs 不要惊慌, 注意仔细密切观察, 而不是积极治疗, 嘱患者注意保护, 避免抓挠, 定期随访。

TEN 是严重的皮肤不良反应, 死亡率高达 45%, 表现为全身广泛的表皮剥离脱落、坏死、黏膜糜烂。卡瑞利珠单抗为免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs), 致 TEN 发病机制不明确。近年有研究表明 ICIs 进入体内后通过重新激活 T 细胞, 再塑免疫系统发挥抗肿瘤作用, 在这一过程中, 会促使角质形成细胞广泛坏死因子的高表达, 从而加快角质形成, 造成表皮细胞死亡脱落<sup>[18]</sup>。对于 TEN 治疗, 相关指南和专家共识的建议是立即停用 ICIs, 使用大剂量甲泼尼龙 1~2 mg/(kg·d)冲击治疗, 而对于全身性糖皮质激素无反应或不能缓解症状者, 应考虑使用环孢素治疗, 同时视情况进行抗感染治疗和电解质管理。

**3.4.2 呼吸系统** 卡瑞利珠单抗所致呼吸系统 ADR 均为免疫相关性肺炎 (CIP), CIP 主要临床表现为胸闷气短、呼吸困难、咳嗽、活动耐量下降, 也可表现为胸痛、发热。卡瑞利珠单抗致 CIP 发生率约为 4.1%, 机制可能与其非特异性抑制肺部树突细胞上的 PD-1/PD-L2 信号通路, 从而使炎症因子增加, 肺部炎症进展, 而导致 CIP 发生<sup>[19]</sup>。目前临

床针对 CIP 治疗主要为无影像学改变的 1 级 CIP 患者, 可延缓原发疾病治疗, 密切观察并动态评估是否继续治疗; 对诊断为 2 级及以上的 CIP 患者, 使用大剂量糖皮质激素治疗, 必要时可联用免疫球蛋白或吗替麦考酚酯。由于 CIP 进展很快, 提示临床需加强用药监护, 及时识别, 早期处理, 避免病情进展和恶化。

**3.4.3 肌肉骨骼系统** 卡瑞利珠单抗致 2 例免疫相关骨骼肌和心肌损伤, 在临床研究中, 使用 PD-1 抑制剂所致肌肉疼痛、肌肉炎症发生率为 1.4%, 心肌损伤发生率为 0.09%。研究表明<sup>[20]</sup>, PD-1 抑制剂所致心肌毒性通常在用药后早期 (≤12 周), 主要表现为急性心血管症状如胸痛、胸闷、心悸、气促、乏力等, 实验室检查提示肌钙蛋白异常等。此类 ADR 虽然发生率低但致死率高, 一旦发现临床应尤为重视并积极采取措施处理。立即停用药物, 尽早使用糖皮质激素治疗, 必要时加用免疫球蛋白。

**3.4.4 心血管系统** 卡瑞利珠单抗致 1 例高血压, 累及心血管系统。其发生的机制尚不明确, 可能与药物不仅能阻断 PD-1 受体, 还能阻断 VEGFR-2 信号通路有关, 通过调节 VEGFR-2 进而活化血管内皮细胞, 从而导致血压升高。卡瑞利珠单抗致血压升高病例罕见, 但应引起足够重视。在临床工作中, 应动态监测患者血压水平, 一旦发现血压异常, 应立即停药, 必要时请心内科会诊, 选用适宜的降压药物。

**3.4.5 内分泌系统** 由表 3 可知, 卡瑞利珠单抗致 1 例甲状腺功能减退, 累及内分泌系统。说明书提到其导致甲状腺功能减退 ADR 发生率为 16.7%, 需引起临床高度重视。研究表明<sup>[21]</sup>, 其机制可能为 PD-1 和 PD-L1 存在基因多态性, 进而机体会对药物产生不同反应, 而导致甲状腺功能减退。由于药物对内分泌系统的影响是无症状的, 病情隐匿, 不易察觉。提示临床在药物治疗前、中、后都需对患者甲状腺功能、肾上腺功能、垂体功能等进行定期监测, 如发现异常, 需行激素替代治疗, 目前推荐监测期为药物治疗后 1 年<sup>[22]</sup>。

**3.4.6 泌尿系统** 卡瑞利珠单抗致 1 例急性间质性肾炎, 累及泌尿系统。研究表明<sup>[23]</sup>, PD-1 抑制剂所致免疫相关性肾损伤一般在用药后 3~10 个月出现, 本研究统计的该患者 ADR 出现在用药后 4 个月, 与研究数据相符。卡瑞利珠单抗致急性间质性肾炎为免疫相关性肾损伤, 其机制可能与阻断 PD-

1 信号通路后, T 细胞的非特异性激活, 改变了对肾脏系统等固有抗原的免疫耐受<sup>[24]</sup>, 进而使得免疫系统攻击肾脏, 而导致急性间质性肾炎。免疫相关性肾损伤可采用停药或加用泼尼松龙、甲泼尼龙等糖皮质激素治疗, 必要时联用吗替麦考酚酯或环孢素或环磷酰胺或硫唑嘌呤等免疫抑制剂。临床上应警惕卡瑞利珠单抗所导致的急性肾损伤, 定期监测肾功能, 尽量减少与氨基糖苷类抗菌药物、非甾体抗炎药、有肾毒性的抗肿瘤药物等联用。

综上所述, 卡瑞利珠单抗作为我国自主研发的 PD-1 抑制剂, 为肿瘤患者治疗带来新的希望。随着药物的广泛应用, 各种新的或严重的 ADR 会接连报道。临床医师应重视免疫相关性 ADR, 正确评估患者的用药获益与风险, 加强用药安全监测, 做好患者用药教育, 及时正确识别 ADR, 及早干预及时处理, 保障临床用药安全合理。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 王超, 赵黎明, 松涛. 卡瑞利珠单抗致反应性毛细血管增生症 [J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(3): 160-162.
- [2] 魏浩洁, 孙翠玲, 赵俞玲, 等. 卡瑞利珠单抗致毛细血管增生症 1 例 [J]. 中国药师, 2021, 24(4): 725-727.
- [3] 江玲, 余意. 卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症 1 例 [J]. 甘肃医药, 2021, 40(6): 574-576.
- [4] 龙方园, 何芳, 涂洁, 等. PD-1 抑制剂(卡瑞利珠单抗)致反应性毛细血管增生症三例并文献复习 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(4): 219-223.
- [5] 曾志艳, 李庆艳, 屈雪玲, 等. 卡瑞利珠单抗致乳腺反应性毛细血管瘤 1 例 [J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(13): 701-702.
- [6] 何琳, 陈适, 夏陈英, 等. 1 例卡瑞利珠单抗致中毒性表皮坏死松解症并文献复习 [J]. 中南药学, 2021, 19(8): 1751-1754.
- [7] 胡功利, 李家伟, 肖溢, 等. 临床药师对 1 例罕见卡瑞利珠单抗致中毒性表皮坏死松解症患者的用药分析[J]. 中国药房, 2021, 32(21): 2672-2676.
- [8] 徐珊珊, 刘晓利, 朱亚利, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫相关性肺炎 1 例 [J]. 中国药师, 2021, 24(11): 2067-2069.
- [9] 吕晓燕, 刘子祺, 李成敏. 卡瑞利珠单抗致免疫性肺炎 1 例 [J]. 肿瘤药学, 2021, 11(4): 509-512.
- [10] 李小东, 孙桢, 李鹏, 等. PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗致免疫相关性肺炎 1 例 [J]. 中南药学, 2021, 19(1): 173-175.
- [11] 章斌, 焦秀秀, 沈波, 等. 卡瑞利珠单抗致急性间质性肾炎的病例报道及文献分析 [J]. 中南药学, 2021, 19(9): 1993-1995.
- [12] 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.
- [13] 孙莹, 顾永丽, 杨广胜, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫性心肌炎 [J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(5): 268-270.
- [14] 王鹏, 王晶, 王建英. 卡瑞利珠单抗致血压升高 1 例[J]. 浙江实用医学, 2020, 25(5): 380-381.
- [15] 陈刚, 闫丽荣, 王哲, 等. 1 例卡瑞利珠单抗致甲状腺功能减退不良反应分析 [J]. 肿瘤药学, 2020, 10(1): 125-128.
- [16] Finlay W J J, Coleman J E, Edwards J S, et al. Anti-PD1'SHR-1210' aberrantly targets pro-angiogenic receptors and this polyspecificity can be ablated by paratope refinement [J]. *MAbs*, 2019, 11(1): 26-44.
- [17] Chen X L, Ma L Y, Xi W, et al. Reactive capillary hemangiomas: A novel dermatologic toxicity following anti-PD-1 treatment with SHR-1210 [J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(1): 173-181.
- [18] Vivar K L, Deschaine M, Messina J, et al. Epidermal programmed cell death-ligand 1 expression in TEN associated with nivolumab therapy [J]. *J Cutan Pathol*, 2017, 44(4): 381-384.
- [19] Jodai T, Yoshida C, Sato R, et al. A potential mechanism of the onset of acute eosinophilic pneumonia triggered by an antiPD-1 immune checkpoint antibody in a lung cancer patient [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2019, 7(1): 3-6.
- [20] 冯伟, 许玉炫, 覃文进, 等. PD-1 抑制剂心脏毒性研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(9): 1592-1596.
- [21] Orlov S, Salari F, Kashat L, et al. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5): 1738-1741.
- [22] 叶强, 陈小燕. 免疫检查点抑制剂的内分泌毒性及临床应对策略 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37(11): 1382-1386.
- [23] Wang P F, Chen Y, Song S Y, 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.
- [24] Koda R, Watanabe H, Truchida M, et al. Immune checkpoint inhibitor(nivolumab)-associated kidney injury and the importance of recognizing concomitant medications known to cause acute tubulointerstitial nephritis: A case report [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 48.

[责任编辑 高源]