

信迪利单抗不良反应文献分析

赵慧, 郑婷婷, 任爽, 张威, 甄健存*

北京积水潭医院 药学部, 北京 100035

摘要: **目的** 分析信迪利单抗所致药品不良反应发生的规律及其临床特点, 为临床安全用药提供参考。**方法** 通过检索 Pubmed 数据库、中国知网、万方数据库, 收集信迪利单抗的不良反应的个案报道, 并对患者的性别、年龄、原患疾病、给药方案以及不良反应的发生时间、临床表现及预后等进行统计分析。**结果** 检索文献得到 20 例患者, 患者多为男性, 原患疾病多为肺癌。20 例均采用常规剂量治疗, 单药治疗的为 9 例, 联合其他药物化疗的共 11 例。信迪利单抗所致不良反应发生时间跨度较大, 最快出现在用药后 3 d, 最迟出现在用药后 405 d, 用药后 30~180 d 发生者最多为 12 例。信迪利单抗致不良反应累及多个系统, 免疫相关性内分泌疾病 7 例, 表现为甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、自身免疫性糖尿病; 1 例放射召回性肺炎为新发的不良反应。16 例患者通过停药、给予糖皮质激素、免疫抑制剂、保肝药等治疗后好转。**结论** 临床医师和药师需加强药物治疗的安全性监测, 以便早期识别, 保障患者用药安全。

关键词: 信迪利单抗; 药品不良反应; 文献分析; 免疫相关性内分泌疾病

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)10-2372-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.037

Literature analysis of adverse reactions of sintilimab

ZHAO Hui, ZHENG Ting-ting, REN Shuang, ZHANG Wei, ZHEN Jian-cun

Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Abstract: Objective To analyze the general patterns and characteristics of adverse reactions of sintilimab and provide a reference for safety of clinical medication. **Methods** By searching PubMed, CNKI, and Wanfang databases, the adverse reactions of sintilimab were collected, and patients' sex, age, basic diseases, combined medication, the occurrence time, clinical manifestation and prognosis were analyzed statistically. **Results** A total of 20 reports were retrieved, most of the patients were male, and most of the primary diseases were lung cancer. 20 Cases were treated with conventional dose. 9 cases were treated with single drug and 11 cases were treated with other drugs. Adverse reactions caused by sintilimab occurred in a wide range of time. Adverse reactions occurred as soon as 3 days after administration, as late as 405 days, and 12 cases occurred in 30 to 180 days. Sintilimab caused adverse reactions involving multiple systems. There were 7 cases of immune related endocrine diseases, including hypothyroidism, hyperthyroidism and autoimmune diabetes. One case of radiation recall pneumonitis was a new adverse reaction. 16 Cases got better after stopping medication, giving glucocorticoids, immune osuppressants, liver protecting drugs and other symptomatic treatment. **Conclusion** Clinicians and pharmacists need to strengthen the safety monitoring of drug therapy, so as to early identification and ensure the safety of drug use.

Key words: sintilimab; adverse drug reaction; literature analysis; immune-related endocrine diseases

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 为近几年新兴的抗肿瘤药物。程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 是一种表达于 T、B、NK 细胞的跨膜蛋白, 也是一种重要的免疫检查点。T 细胞表达的 PD-1 受体与其配体 PD-L1、PD-L2 结合, 可以抑制 T 细胞

增殖和细胞因子生成。PD-1 抑制药可占据 PD-1 受体, 阻断 PD-1 与 PD-L1、PD-L2 的相互作用, 解除 PD-1 通路介导的免疫应答抑制, 这其中包括肿瘤免疫应答, 进一步增强机体免疫系统杀灭肿瘤细胞的能力^[1]。

信迪利单抗由国家药品监督管理局批准, 在

收稿日期: 2022-07-26

作者简介: 赵慧, 女, 主管药师, 研究方向为医院药学。E-mail: twinshui1987@126.com

*通信作者: 甄健存, 女, 主任药师, 研究方向为药事管理、临床药学。E-mail: zhenjiancun@163.com

2018 年 12 月 27 日上市,并于 2020 年 12 月 26 日正式获得美国食品药品监督管理局的批准上市,是由信达生物和礼来制药共同开发的一种重组全人源免疫球蛋白 G 型 PD-1 抑制剂。随着信迪利单抗广泛的应用于临床,不仅要关注疗效还需要警惕相关的不良反应,但目前相关的不良反应报道较少。本研究检索了近些年信迪利单抗不良反应个案报道,分析其发生的特点和规律性,为临床合理应用此药提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

以“sintilimab and adverse reactions”“induce”“cause”“side effect”为关键词搜索 PubMed 数据库,以“信迪利单抗”“不良反应”为关键词检索中国知网、万方数据库,以数据库建库至 2022 年 3 月为检索区间,共检索到文献 81 篇,其中中文 65 篇,英文 16 篇。去除重复和其他综述等不相关文献,最终得到独立个案报道 18 篇,其中中文 11 篇^[2-12],英文 7 篇^[13-19],病例 20 例。

1.2 提取信息

采用回顾性分析的研究方法,详读 20 篇个案报道,提取患者性别、年龄、原患疾病、给药方案及不良反应发生时间、涉及系统、临床表现及预后等有效信息录入 Excel 表格进行统计分析。

2 结果

2.1 性别与年龄

20 例报道中,男性患者 16 例(80.00%),女性患者 4 例(20.00%)。其中年龄最小患者 34 岁,年龄最大患者 77 岁,见表 1。

表 1 患者性别与年龄

Table 1 Gender and age distribution of patients

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
≤40	1	1	2	10.00
41~50	2	0	2	10.00
51~60	6	1	7	35.00
61~70	5	1	6	30.00
≥71	2	1	3	15.00
合计	16	4	20	100.00

2.2 原患疾病与给药方案

20 例患者中,肺癌的病例最多(14 例,70.00%),其次为霍奇金淋巴瘤 2 例(10.00%),肝癌、胃癌、乳腺癌、输尿管癌各 1 例(5.00%)。20 例不良反应中,信迪利单抗的用法均为 200 mg,每 3 周给药 1 次,静脉滴注,其中使用信迪利单抗单药的 9 例

(45.00%),联合其他抗肿瘤药 11 例(55.00%),联合用药涉及 7 种药物,包括吉西他滨、顺铂、卡铂、紫杉醇、培美曲塞、依托泊苷、贝伐珠单抗。

2.3 不良反应发生时间

信迪利单抗所致不良反应发生时间跨度较大,20 例个案报道中,用药后 30~180 d 发生者最多,为 12 例(60.00%),其次为用药后 7 d 内和用药后 7~30 d,均为 3 例(15.00%),再次为用药后 180~365 d 和 ≥366 d,均为 1 例(5.00%)。不良反应最快出现的在用药后 3 d^[5],最迟出现的在连续用药后 405 d^[6],见表 2。

2.4 不良反应和累及系统

信迪利单抗致不良反应累及多个系统,存在 1 个患者出现多个系统损伤的情况,本研究 20 例患者共出现 24 例次系统损伤,其中内分泌疾病 7 例(29.17%),主要表现为甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、自身免疫性糖尿病;其次为消化系统疾病 6 例(25.00%),主要表现为免疫相关性肝炎、免疫相关性胰腺炎、免疫相关性肠炎;再次为心脏、神经及骨骼肌系统疾病有 3 例(12.50%),皮肤不良反应 3 例(12.50%);此外,血液系统异常 2 例(8.33%),免疫相关性肺炎 1 例(8.33%)、放射召回性肺炎 1 例(8.33%)、免疫相关性膀胱炎/输尿管炎 1 例(4.17%),见表 2。

2.5 不良反应处理与转归

16 例患者通过停药,口服或注射糖皮质激素、免疫抑制剂、保肝药等治疗后好转;3 例^[10,16,18]患者未好转,其中 1 例死亡^[10];1 例未提及^[14]。

3 讨论

3.1 不良反应发生时间

ICIs 在发挥抗肿瘤作用的同时,可能使活化的 T 细胞攻击正常组织,增加了自身抗体、细胞因子等,诱发自身免疫炎症,产生免疫治疗相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)^[20]。irAEs 可以发生于任何组织和器官,发生的中位时间为开始治疗后的 2~16 周内或治疗结束后 3 个月甚至超过 1 年后发生^[21]。本研究中 20 例不良反应发生事件的跨度大,最快出现在用药后 3 d,最迟出现在连续用药后 405 d,与专家共识^[21]一致。

3.2 多系统 irAEs

irAEs 是以免疫损伤为基础的免疫治疗反应,不同于传统化疗及靶向药物的毒性,几乎可影响全身任何组织或器官,临床表现为多样化,起病也更

表 2 不良反应累及系统/器官、发生时间、处理措施和临床转归时间

Table 2 System/organ involvement, occurrence time, management measures and clinical outcome time of adverse reactions

纳入文献	累及系统/器官	不良反应	发生时间/d	处理措施	好转时间/d
王春晖等 ^[2]	消化系统	免疫相关性肝炎	42	停用信迪利单抗, 采用甲泼尼龙联合吗替麦考酚酯治疗	3
郭凯等 ^[3]	心脏、神经及骨骼肌系统	免疫相关性肌炎累及心肌伴发重症肌无力	28	采用溴吡斯的明对症治疗, 甲泼尼龙冲击联合丙种免疫球蛋白作为主要治疗药物, 期间行血浆置换治疗	40
王玉等 ^[4]	内分泌系统、消化系统	甲状腺功能亢进、免疫相关性肠炎、免疫相关性肝炎	42	口服甲巯咪唑 10 mg, 3 次/d。甲泼尼龙注射液 120 mg, 1 次·d ⁻¹ 冲击治疗 2 d, 口服泼尼松 15 mg, 1 次·d ⁻¹ ; 甲状腺功能亢进转为甲状腺功能减退后停用甲巯咪唑, 效果不佳, 口服左甲状腺素片 50 μg, 1 次·d ⁻¹	101
高义玲等 ^[5]	皮肤及皮下组织系统、内分泌系统	皮疹、甲状腺功能减退	3	给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、异甘草酸镁注射液静脉滴注, 口服左甲状腺素钠、海昆肾喜胶囊	16
周花萍等 ^[6]	消化系统	免疫相关性胰腺炎	405	暂停信迪利单抗, 口服醋酸泼尼松片 40 mg, 1 次·d ⁻¹ , 同时予以禁食、醋酸奥曲肽注射液抑酸、营养支持等	11
梅丹等 ^[7]	内分泌系统 血液系统	甲状腺功能减退 血小板减少	63 7	口服左甲状腺素钠 50 μg, 1 次·d ⁻¹ 皮下注射重组人血小板生成素 15 000 U, 1 次·d ⁻¹ 、重组人粒细胞集落刺激因子 150 μg, 1 次·d ⁻¹	80 7
徐鲁杰等 ^[8]	内分泌系统 皮肤及皮下组织系统	甲状腺功能减退 皮疹	117 7	口服左甲状腺素钠片 50 μg, 1 次·d ⁻¹ 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg, 3 d 后改为口服泼尼松 10 mg, 1 次·d ⁻¹ , 2 周内逐渐减量停药	26 3
单彬等 ^[9]	皮肤及皮下组织系统	中毒性表皮坏死松解症	24	静脉滴注注射用甲泼尼龙琥珀酸钠, 1 次·d ⁻¹ , 口服醋酸泼尼松片 5 mg, 1 次·d ⁻¹ , 辅以补钾、保护胃黏膜等药物, 糜烂面换药, 黏膜部位护理, 间断输注血浆 200 mL, 1 次·d ⁻¹ , 输注人血白蛋白	25
刘戴维等 ^[10]	消化系统	免疫相关性肝炎	16	复方甘草酸苷、异甘草酸镁保肝治疗	未好转, 最后死亡
徐博等 ^[11]	心脏、神经及骨骼肌系统、消化系统	免疫相关性肌炎累及心肌伴发重症肌无力、免疫相关性肝炎	62	静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg·次 ⁻¹ , 2 次/d, 异甘草酸镁注射液保肝治疗, 注射用环磷腺苷营养心肌	20
刘娟等 ^[12]	呼吸系统	免疫性相关性肺炎	114	终止信迪利单抗治疗, 静推甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg, 2 次·d ⁻¹ , 并口服碳酸钙 D3 预防激素副作用	35
Tu 等 ^[13]	泌尿系统	免疫相关性膀胱炎/输尿管炎	47	静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠、左氧氟沙星注射液	7
Zhong 等 ^[14]	血液系统	白细胞减少	105	皮下注射粒细胞集落刺激因子注射液 75 g, 2 次/d, 口服地塞米松片 0.75 mg, 1 次·d ⁻¹	未提及
Wang 等 ^[15]	呼吸系统	放射性召回性肺炎	210	口服强的松 120 mg, 每 12 h 给药 1 次	28
Xing 等 ^[16]	心脏、神经及骨骼肌系统	免疫诱导的肌炎/心肌炎和横纹肌溶解症	46	静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠和免疫球蛋白、溴化吡啶斯的明	未好转
Yang 等 ^[17]	内分泌系统	自身免疫性糖尿病	56	皮下注射地特胰岛素 10 U, 1 次·d ⁻¹ ; 皮下注射门冬氨酸胰岛素 3、4、3 U, 3 次·d ⁻¹ 进行长期治疗	10
Huang 等 ^[18]	内分泌系统	自身免疫性糖尿病	105	皮下注射门冬胰岛素, 甘精胰岛素, 口服阿卡波糖, 口服补液和补钾	未好转, 更换药物为度伐利尤单抗
Wen 等 ^[19]	内分泌系统	自身免疫性糖尿病	148	皮下注射甘精胰岛素 30 U, 1 次·d ⁻¹ , 皮下注射门冬氨酸胰岛素 14 U, 3 次·d ⁻¹ ; 维持水和电解质酸碱平衡	10

隐匿^[21],但目前多系统 irAEs 的患病率、临床特点及处理方法尚不明确^[4]。本研究中有 3 例^[4-5,11]出现多系统的免疫相关不良反应,涉及皮肤、甲状腺、肾脏、肝脏和结肠的损伤。

3.2.1 免疫相关性甲状腺功能减退的临床特点 甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退和甲状腺炎在多项 ICIs 相关的甲状腺功能紊乱的研究中均有报道,其中甲状腺功能减退更为常见,总发病率为 1.5~8.8%,且免疫治疗相关的甲状腺功能异常更常见于抗 PD-1 单抗,其中甲状腺功能减退发生的中位时间为用药后 70 d (27~475 d)^[22]。在本研究中 7 例出现免疫相关内分泌疾病,其中有 4 例出现甲状腺功能紊乱。这 4 例中有 1 例^[4]出现甲状腺功能亢进,这 1 例甲亢病人最后又转为了甲状腺功能减退,但未提及发生的时间,有 3 例^[5,7-8]出现甲状腺功能减退,分别于用药 70 d、63 d、117 d 后出现。

3.2.2 自身免疫性糖尿病的临床特点 由 PD-1 抑制剂引起的自身免疫性糖尿病罕见且很少报道^[23]。研究^[17]发现自身免疫性糖尿病的几个显著特征:(1)突然出现高血糖,胰岛素 C 肽水平低至缺失;(2)胰岛 β 细胞快速破坏,导致内源性胰岛素缺乏;(3)糖尿病酮症酸中毒的高风险。本研究中 3 例免疫相关性糖尿病中 2 例^[18-19]都出现了糖尿病酮症酸中毒;1 例^[17]没有出现,这可能是因为定期监测了患者的血糖水平。说明了在免疫治疗期间定期监测血糖对于抑制糖尿病进展的重要性,建议临床医生在免疫治疗之前或期间检测 PD-L1 表达、HLA 分型、胰岛细胞抗体以及 C 肽水平^[17]。

3.3 新发的不良反应

本研究发现放射性召回性肺炎是说明书未载明的新发的不良反应。Wang 等^[15]报道 1 例 54 岁非小肺癌女性患者,在其放疗后 3 个月发生放射性肺炎,10 个月后发生信迪利单抗诱导的放射性召回性肺炎。目前,对于放射性召回性肺炎的诊断尚无普遍共识,本研究基于以下 4 个方面认为本例患者发生了放射性召回性肺炎:(1)毛玻璃样阴影仅限于先前照射区域,影像学表明无肿瘤进展,而免疫相关肺炎不限于高剂量区域^[24];(2)放射性召回性肺炎通常发生在放疗后应用抗肿瘤药物的患者中;(3)放射性肺炎通常发生在放疗后 6 个月内,放射性召回性肺炎则发生在更长一段时间后^[25];(4)血液和痰培养中未发现明显感染的证据。该患者停止了信迪利单抗治疗,服用强的松 120 mg,每 12 小

时给药 1 次,2 个月后,症状逐渐缓解,CT 复查显示明显改善,无肿瘤进展。

综上所述,临床医师和药师应提高对信迪利单抗不良反应的认识及关注,评估患者发生相关不良反应的易感性,进行包括内分泌系统在内相关的基线检查,做好用药监护和患者教育。信迪利单抗在我国上市时间短、临床应用经验不足,在临床使用过程中,临床医师和药师需加强药物治疗的安全性监测,以便早期识别,保障患者用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] 王春晖,李倩雯,吴薇,等. 信迪利单抗致免疫相关性肝炎 [J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(10): 595-596.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 梅丹,倪美鑫,顾海娟,等. 信迪利单抗致免疫相关不良反应的药学实践与分析 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24(12): 1129-1132.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Tu L, Ye Y, Tang X, et al. Case report: A case of sintilimab-induced cystitis/ureteritis and review of sintilimab-related adverse events [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 757069.
- [14] Zhong Z, Wang Z, Li Y, et al. Sintilimab treatment for

- ureteral carcinoma following bladder cancer leads to leukopenia: A case report [J]. *Transl Androl Urol*, 2022, 11(2): 277-284.
- [15] Wang M, Xu S, Zhu H. Radiation recall pneumonitis induced by sintilimab: A case report and literature review [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 823767.
- [16] Xing Q, Zhang Z W, Lin Q H, *et al.* Myositis-myasthenia gravis overlap syndrome complicated with myasthenia crisis and myocarditis associated with anti-programmed cell death-1 (sintilimab) therapy for lung adenocarcinoma [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(5): 250.
- [17] 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.
- [18] Huang X, 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*, 2021, 100(19): e25795.
- [19] Wen L, Zou X, Chen Y, *et al.* Sintilimab-induced autoimmune diabetes in a patient with the anti-tumor effect of partial regression [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2076.
- [20] Boussiotis V A. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1767-1778.
- [21] 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性多学科诊疗协作组建设中国专家共识 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(2): 158-164.
- [22] 崔雯锦, 胡欣, 韦晓, 等. 免疫检查点抑制剂诱发甲状腺功能紊乱的研究进展 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(1): 33-37.
- [23] Byun D J, Wolchok J D, Rosenberg L M, *et al.* Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4): 195-207.
- [24] Voong K R, Hazell S Z, Fu W, *et al.* Relationship between prior radiotherapy and checkpoint-inhibitor pneumonitis in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(4): e470-e479.
- [25] Burdon J, Bell R, Sullivan J, Henderson M. Adriamycin-induced recall phenomenon 15 years after radiotherapy [J]. *JAMA*, 1978, 239(10): 931.

[责任编辑 高源]