

卡度尼利单抗致药品不良反应文献分析

袁燕婷¹, 韩冰², 马超^{3*}

1. 青岛市黄岛区中心医院 药剂科, 山东 青岛 266000
2. 青岛大学附属医院 药学部, 山东 青岛 266003
3. 青岛市黄岛区中心医院 药品供应科, 山东 青岛 266000

摘要: **目的** 探讨卡度尼利单抗致不良反应的特点, 为其临床安全用药提供参考。**方法** 检索中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Web of Science 文献数据库中卡度尼利单抗致药品不良反应案例报道, 对纳入文献进行统计分析。**结果** 共纳入 16 篇共计 22 例患者。男女各 11 例, 年龄在 34~81 岁; 60 岁以上发生不良反应的患者 15 例 (68.18%), 其中 8 例 (36.36%) 患者存在合并用药; 发生时间为用药后 1 d~9 个月, 主要集中在前 3 个月内; 20 例 (90.91%) 患者经停药及对症处理后均好转, 5 例 (22.73%) 患者未提及后续是否继续使用卡度尼利单抗。不良反应累及多个器官或系统, 以皮肤及附件 (36.36%) 最多, 其次为心血管系统 (31.82%) 和内分泌系统 (18.18%)。**结论** 卡度尼利单抗致不良反应可发生在各年龄段, 以用药后 3 个月内发生为主, 主要累及皮肤及附件、心血管和内分泌系统等。临床工作者应加强对卡度尼利单抗不良反应发生情况及临床特征的认识, 确保临床用药安全。

关键词: 卡度尼利单抗; 不良反应; 病例报道; 文献分析; 皮肤及附件; 心血管; 内分泌

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)03-0762-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.036

Literature analysis of cadonilimab-induced adverse drug reaction

YUAN Yanting¹, HAN Bing², MA Chao³

1. Department of Pharmacy, Huangdao District Central Hospital, Qingdao 266000, China
2. Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China
3. Department of Drug Supply, Huangdao District Central Hospital, Qingdao 266000, China

Abstract: Objective To explore the characteristics of adverse drug reaction induced by cadonilimab and provide a reference for clinically safe medication. **Methods** Case reports of adverse reactions caused by cadonilimab were retrieved from CNKI, Wanfang Data, VIP, PubMed, and Web of Science literature databases and analyzed statistically. **Results** A total of 22 patients were included in 16 papers. 11 men and 11 women, aged 34 — 81 years old. 15 Patients over 60 years old (68.18%) had adverse reactions, of which 8 patients (36.36%) had drug combination. The occurrence time was from 1 d to 9 months after medication, mainly concentrated in the first 3 months; 20 patients (90.91%) were improved after withdrawal and symptomatic treatment, and 5 patients (22.73%) did not mention whether to continue to use cardonilizumab. Adverse reactions involved multiple organs or systems, most of which were skin and adnexa (36.36%), followed by cardiovascular system (31.82%) and endocrine system (18.18%). **Conclusion** Adverse drug reaction caused by cadonilimab can occur in all ages, mainly within 3 months after medication and mainly involve the skin tissue, cardiovascular system, and endocrine system, etc. Clinicians should strengthen their understanding of the occurrence and clinical characteristics of adverse reactions of cadonilimab, and ensure clinical drug safety.

Key words: cadonilimab; adverse drug reaction; case report; literature analysis; skin tissue; cardiovascular system; endocrine system

免疫检查点抑制剂 (ICIs) 是一种用于增强人体的抗肿瘤免疫反应的治疗药物, 主要通过阻断程序性死亡蛋白 1(PD-1)/程序性死亡受体配体 1(PD-

L1) 或细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 通路, 从而活化以效应性 T 淋巴细胞为主的免疫效应细胞, 抑制肿瘤生长, 用于多种恶性肿瘤的治疗^[1]。

收稿日期: 2024-12-25

作者简介: 袁燕婷, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: cxy28991@163.com

*通信作者: 马超, 男, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: qy09mc@163.com

卡度尼利单抗是我国自主研发生产的全球首个获批上市的 PD-1/CTLA-4 双特异性肿瘤免疫治疗双抗新药,能够同时阻断 PD-1 和 CTLA-4 2 条免疫抑制通路。2022 年 6 月 29 日,国家药品监督管理局(NMPA)批准用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌患者的治疗^[2]。此外,卡度尼利单抗也在肺癌、胃癌、肝癌等多个恶性肿瘤领域积累了多项研究数据^[3]。卡度尼利单抗耐受性良好,为实体晚期肿瘤患者带来了生存获益,但其药物不良反应也要引起重视,会导致皮疹、胸闷、呼吸困难、甲状腺功能减退、肝功异常等^[4]。卡度尼利单抗还会引起免疫治疗特定不良反应,包括免疫相关性肺炎和免疫相关性心肌炎等^[5]。卡度尼利单抗上市的时间较短,其安全性研究相对不足,国内已陆续出现卡度尼利单抗所致药物不良反应的案例报道。本研究对卡度尼利单抗致药物不良反应案例报道进行回顾性分析,探讨其发生种类和特点,以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索 PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据及维普数据库,采用主题词和自由词相结合的方式检索,中文检索词为“卡度尼利”“不良反应”“安全性”“不良事件”,英文检索词为“cadonilimab”“adverse drug reaction”“safety”“adverse event”,检索时间至 2024 年 12 月,收集国内外公开发表的有关卡度尼利单抗致不良反应的案例报道。

1.2 文献纳入与排除标准

文献纳入标准:(1)国内外公开发表的临床病例报告;(2)明确不良反应的发生与卡度尼利单抗服用相关;(3)药物不良反应发生的数据完整。文献排除标准:(1)综述;(2)重复发表的文献;(3)动物实验。

1.3 方法

由 2 位研究者分别按照纳入与排除标准对文献进行初筛,并采用 Excel 软件记录患者的国家、年龄、性别、用药剂量、药物不良反应发生时间、临床表现、干预措施及转归等信息,并进行数据统计分析。

2 结果

2.1 文献基本情况及病例数分布

按照纳排标准,最终纳入文献共计 16 篇。其中

中文 11 篇,英文 5 篇,涉及患者 22 例。

2.2 患者年龄与性别分布

22 例患者中,男女比例为 1:1,发生药物不良反应的年龄为 34~81 岁,60 岁以上发生药物不良反应的患者 15 例(68.18%),见表 1。

2.3 患者原患疾病与合并用药情况

8 例(36.36%)患者提及合并应用 2 种及 2 种以上药物,包括奥沙利铂+卡培他滨、盐酸羟考酮缓释片+加巴喷丁、利妥昔单抗+甲氨蝶呤+左亚叶酸钙、白蛋白紫杉醇+卡铂、白蛋白紫杉醇+替吉奥、卡培他滨+安罗替尼。

2.4 卡度尼利单抗用药剂量

22 例中有 20 例(90.91%)患者报告了详细的用法用量,其中 6 例(27.27%)在 625 mg 剂量下发生药物不良反应;在 500、375、250 mg 的用量时各有 3 例(13.64%)患者出现药物不良反应;700、10 mg/kg 的用量下各有 2 例(9.09%)发生药物不良反应,1 例(4.55%)患者在 360 mg 剂量下发生药物不良反应。

2.5 药物不良反应发生时间

22 例药物不良反应报道中,发生时间最短为输注 3 min,最长为 9 个月后。用药 3 个月内有 19 例(86.36%)患者不良反应发生率较高,具体发生时间情况见表 1。

2.6 累及系统/器官及临床表现

患者发生的药物不良反应可累及多个系统,以皮肤组织最多(38.11%),其次为心血管系统(31.82%),见表 2。

2.7 治疗与转归

22 例患者中有 20 例(90.91%)在停用卡度尼利单抗的基础上经过积极治疗后不良反应症状好转或痊愈;有 1 例(4.55%)患者因导致暴发性 1 型糖尿病,患者胰岛功能未恢复,长期使用 4 针胰岛素控制血糖,未再使用卡度尼利单抗,但是后期随访期间患者未出现甲状腺、肾上腺功能异常。还有 1 例(4.55%)患者因使用卡度尼利单抗出现肺肿瘤血栓性微血管病,给予临床积极救治患者病情仍无好转,最终死亡。

2.8 药物再暴露

22 例患者中,6 例(27.27%)未提及后续是否继续使用卡度尼利单抗,9 例(40.91%)为明确未再使用,7 例(31.82%)患者出现不良反应后再次使用卡度尼利单抗。

表 1 不良反应文献

Table 1 Adverse reaction literature

文献	不良反应	发生时间	临床表现	干预措施	转归	药物再暴露
郭一萌等 ^[6]	免疫相关性肝炎	1 个月	丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 250 U·L ⁻¹ , 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 771 U·L ⁻¹ , 碱性磷酸酶 (ALP) 78 U·L ⁻¹ , γ -谷氨酰转移酶 (GGT) 129 U·L ⁻¹ , 总胆红素 (TbIL) 25.9 μ mol·L ⁻¹	甲泼尼龙琥珀酸钠	肝功能逐渐恢复正常	继续使用
成锐琪等 ^[7]	血栓性微血管病	9 个月	渐进性呼吸困难、一过性晕厥、低氧血症并伴有血小板 (PLT) 和血红蛋白 (Hb) 减少, D-二聚体 (D-D)、TbIL 和乳酸脱氢酶 (LDH) 升高	吸氧、输血、升 PLT、保肝、降胆红素、甲泼尼龙冲击、血浆置换、免疫球蛋白	患者呼吸困难症状缓解, 指标仍异常	未再使用
石蕊等 ^[8]	皮疹伴瘙痒	2 d	躯干、双足出现较多红斑伴瘙痒	鲁米松、氯雷他定	皮疹缓解	继续使用
秦岚群等 ^[9]	暴发性 1 型糖尿病	2 个月	随机血糖 >34.69 mmol·L ⁻¹ , 血清 C 肽 0.04 ng·mL ⁻¹ , 糖化血红蛋白 (HbA1c) 6.8%	胰岛素	胰岛功能未恢复, 长期使用 4 针胰岛素控制血糖	未再使用
吴颖等 ^[10]	免疫相关性甲状腺功能减退	9 个月	未提及	甲状腺素片	甲状腺功能恢复正常	未提及
付瑛等 ^[11]	剥脱性皮炎	3 d	躯干四肢、腋窝、腹股沟散在白色皮屑, 胸部、大腿见散在水泡伴破溃, 口腔黏膜病理显示, 坏死和炎性渗出物组织	地塞米松、丙种球蛋白、依巴斯汀、左西替利嗪	患者皮疹好转	未再使用
李东泽等 ^[12]	高热性抽搐	输注 10 min	腰部剧烈疼痛, 发热 39.0 $^{\circ}$ C	地塞米松	体温恢复、症状缓解	未再使用
刘楠楠等 ^[13]	肾上腺皮质功能减退	14 周	头晕、乏力、恶心、冷汗、虚脱感, 严重时站立困难, 血清皮质醇 20 nmol·L ⁻¹ 、血钠 122.5 mmol·L ⁻¹ 、血氯 88.6 mmol·L ⁻¹ 、血镁 0.73 mmol·L ⁻¹	泼尼松、托伐普坦、10% 浓氯化钠	患者不适症状基本消失, 电解质及血糖均正常	未再使用
徐倩等 ^[14]	垂体危象	12 周	乏力、纳差、意识不清, 促肾上腺皮质激素 <1.00 pg·mL ⁻¹ , 血皮质醇 0.42 μ g·dL ⁻¹ , 血钠 126 mmol·L ⁻¹	甲泼尼龙、补液	意识清醒, 生命体征稳定	未再使用
Cao 等 ^[15]	中毒性表皮坏死松解症	11 d	红斑皮肤上广泛形成水疱和黏膜病变	甲泼尼龙、免疫球蛋白	病情好转	未提及
Liang 等 ^[16]	胸闷、呼吸急促、寒战、低氧血症	输注 15 min	胸闷和呼吸急促, 伴有寒战, 血压 97/74 mmHg, 血氧饱和度 94%	吸氧、地塞米松、苯海拉明、异丙嗪、复合氯化钠	症状缓解, 血压和血氧恢复	未再使用
	皮疹伴瘙痒	输注 34 min	躯干多处红色皮肤肿块和瘙痒	地塞米松、埃索美拉唑	症状改善	继续使用
	胸闷、面部潮红、出汗	输注 3 min	胸闷、面部潮红、腹痛、呕吐和大量出汗	地塞米松、苯海拉明、异丙嗪、复合氯化钠、吸氧	症状缓解	继续使用
	皮疹伴瘙痒	输注 3 min	手臂、颈部和臀部出现片状红斑和瘙痒	丁酰基、苯海拉明、地塞米松	皮疹逐渐缓解	继续使用
	面部红肿、口腔麻木和瘙痒	输注 14 min	面部红肿、口腔麻木和瘙痒	地塞米松、西咪替丁、异丙嗪	缓解, 症状消失	继续使用

表 1 (续)

文献	不良反应	发生时间	临床表现	干预措施	转归	药物再暴露
Jiang等 ^[17]	胸闷、呼吸急促、寒战、低氧血症	输注 14 min	全身性冷汗和呼吸急促, 全身寒战, 血压为 92/61 mmHg, 心率为 104 次·min ⁻¹	地塞米松、西咪替丁、苯海拉明	症状缓解	继续使用, 未再出现
	严重低血压 口腔苔藓样病变	输注期间 2 周	突然颤抖, 低血压检测不到 左右颊黏膜糜烂、出血、白色斑块和短条纹的病变	地塞米松 泼尼松龙、葡萄糖酸氯己定	血压恢复正常 疼痛和不适已经完全消失, 口腔黏膜苔藓样病变完全愈合	未提及 未提及
Chen等 ^[18]	中毒性表皮坏死松解症	6 周	广泛红斑伴水疱形成、皮肤疼痛和黏膜脱离	甲泼尼龙、亚胺培南/西司他丁、康复新液、红霉素、重组人碱性成纤维细胞生长因子	红斑和糜烂几乎消退, 留下色素沉着	未再使用
Qin等 ^[19]	呼吸困难	输注期间	中度呼吸困难	甲泼尼龙	呼吸困难症状有所改善	未提及
丁娣等 ^[20]	免疫性心肌炎	9 周	胸闷心悸、呼吸困难、双下肢凹陷型水肿、ST 段呈弓背向上型抬高	甲泼尼龙、胺碘酮、钾镁葡萄糖	心肌酶指标逐渐恢复	未再使用
张硕等 ^[21]	免疫性心肌炎	21 d	肌酸激酶 (CK) 2 423.00 U·L ⁻¹ 、CK 同工酶 92.20 U·L ⁻¹ 、肌红蛋白 (Mb) 1 499 ng·mL ⁻¹ 、肌钙蛋白 T (cTnT) 828 ng·L ⁻¹ 、D-D 11.39 mg·L ⁻¹	甲泼尼龙	心肌酶指标正常、心电图无异常、患者无心悸胸痛、胸闷表现	未提及

表 2 不良反应累及系统/器官及临床表现

Table 2 Adverse reactions involved systems/organs and clinical manifestations

累及系统/器官	n/例	构成比/%	主要临床表现
皮肤及其附件	8	36.36	皮疹伴瘙痒 (3)、中毒性表皮坏死松解症 (2)、剥脱性皮炎 (1)、面部红肿、口腔麻木和瘙痒 (1)、口腔苔藓样病变 (1)
心血管系统	7	31.82	胸闷、呼吸急促、寒战、低氧血症 (2)、免疫性心肌炎 (2)、血栓性微血管病 (1)、胸闷、面部潮红、出汗 (1)、严重低血压 (1)
内分泌系统	4	18.18	暴发性 1 型糖尿病 (1)、免疫相关性甲状腺功能减退 (1)、肾上腺皮质功能减退 (1)、垂体危象 (1)
消化系统	1	4.55	免疫相关性肝炎 (1)
神经系统	1	4.55	高热性抽搐 (1)
呼吸系统	1	4.55	呼吸困难 (1)

3 讨论

3.1 不良反应与性别、年龄、合并用药的关系

22 例患者中, 男女比例为 1:1, 在本研究案例中, 卡度尼单抗致不良反应与患者性别没有显著相关性。患者年龄在 34~81 岁, 各年龄段患者发生不良反应的比例并无明显差异, 对各个年龄段患者均需加强监护。8 例患者提及合并应用 2 种及 2 种以上药物, 其合并用药情况复杂, 暂未发现不良反

应的发生与合并用药的相关性。

3.2 不良反应与用药剂量分析

卡度尼单抗说明书推荐剂量为 6 mg/kg, 根据个体患者的安全性和耐受性, 选择暂停给药或永久停药, 并且不建议增加或减少剂量。20 例患者报告了具体的用药剂量, 其中有 2 例患者 10 mg/kg 给药剂量明确超出说明书推荐剂量; 由于体质量数据的缺失, 无法推断其他患者用药剂量是否符合推

荐剂量。研究显示与较低剂量组（4、6 mg/kg）相比，接受较高剂量治疗组（10、15 mg/kg）中肿瘤负荷减少 50% 的患者比例更高、中位无进展生存期（PFS）更长。并且高低剂量组均未观察到剂量限制性毒性^[22]。由于目前卡度尼利单抗上市后的研究数据较少，因此建议按照药品说明书推荐剂量，若需改变用药剂量，应密切关注患者的治疗效果及不良反应的发生。

3.3 不良反应与发生时间相关性

22 例患者中，输注期间发生不良反应的患者有 9 例，表现为皮肤及附件、心血管、神经和呼吸系统损害；内分泌系统损害的不良反应该发生时间较晚，大都在 2 月之后出现；有 19 例在用药 3 个月内出现了不良反应，以皮肤及附件损伤为代表的最多，因此这提示临床在用药过程中，应重点关注患者 3 个月内不良反应的发生情况。

3.4 不良反应累及系统/器官及可能机制

3.4.1 皮肤及其附件 8 例患者出现皮肤及其附件的不良反应该。卡度尼利单抗导致皮肤免疫相关不良反应该比较常见，如白癜风、口腔苔藓样反应该、皮炎、红斑狼疮以及中毒性表皮坏死松解症^[23-24]。其症状表现多样，发生机制尚不清楚，目前认为其与皮肤的免疫细胞分布密集，免疫功能活化过度有关^[25]。异常活化的免疫细胞可能继发 T 细胞和其他免疫细胞的异常活化，释放出抗体和炎性因子，引起皮肤炎症反应该^[26]。另一种可能认为，皮肤中存在与肿瘤组织相关的共同抗原，当免疫细胞被 ICIs 激活后，其可能识别并攻击这些共同抗原，导致皮肤不良反应该发生^[27]。此外抗 PD-1 和抗 CTLA-4 联合治疗与抗 PD-1 或抗 CTLA-4 单药治疗相比，皮肤不良反应该更严重、发生更早^[28]。这提示临床在用药时，要加强对皮肤不良反应该早期识别与管理，对于出现轻症的皮肤不良反应该，可使用外用润肤剂和糖皮质激素对症治疗，同时也可使用抗组胺药以缓解瘙痒；对于严重的皮肤不良反应该，建议永久停用卡度尼利单抗 ICIs 的治疗^[29]。

3.4.2 心血管系统 22 例患者中，7 例患者发生了心血管系统损害，其中 2 例出现了罕见的免疫性心肌炎，另 1 例患者因出现血栓性微血管病，加重疾病进展，最终死亡。ICIs 相关心脏毒性起病急骤，致死率高，现在普遍认为，PD-1 和 PD-L1 抑制剂抑制了 PD-L1 在人类心肌细胞中表达，破坏了心肌细胞的保护机制，进而导致心脏损伤^[30]。此外自身

免疫性 T 细胞通过交叉反应该识别肿瘤细胞和心肌细胞相似的抗原，使心肌组织出现大量 T 细胞和巨噬细胞浸润，诱发免疫性心肌炎发生^[31]。ICIs 相关心肌炎是高致死性免疫不良反应该，因临床表现不典型，确诊时通常为严重阶段，因此在患者接受双重抑制剂卡度尼利单抗治疗前，应对患者进行基线评估，期心电监测、心肌损伤标志物、D-D 等。治疗过程中提醒患者若出现乏力、心悸、气短和下肢浮肿等症时，要及时与临床医生反馈，警惕 ICIs 致心肌炎发生，及时积极干预有助于改善患者预后。

3.4.3 内分泌系统 ICIs 相关的内分泌不良反应该以影响腺体功能为主要表现，包括甲状腺功能紊乱、自身免疫性糖尿病、垂体功能减退和原发性肾上腺功能减退等，其中甲状腺功能紊乱的发生率最高^[32]。22 例患者中，4 例患者发生了内分泌系统不良反应该，在内分泌系统相关不良反应该中，CTLA-4 抑制剂主要导致垂体炎和原发性甲状腺功能障碍，而 PD-1 抑制剂主要导致原发性甲状腺功能障碍和 1 型糖尿病^[33]。CTLA-4 作为 T 细胞重要的负调节因子，在调节性 T 细胞（Tregs）中高表达，并在激活 Tregs 中发挥关键作用^[34]。此外，PD-1/PD-L1 也可以通过调节 Tregs 的功能维持免疫内稳态，预防自身免疫反应该。因此，卡度尼利单抗可能通过阻断 CTLA-4、PD-1/PD-L1 抑制 Tregs 功能，同时增强效应 T 细胞发挥免疫作用，影响内分泌功能^[35]。其中 1 例患者发生的爆发性 1 型糖尿病需要长期应用胰岛素降糖治疗，至今没有明确的方法阻止或逆转。因此这提示临床工作者使用卡度尼利单抗等 PD-1 抑制剂在治疗前、治疗过程中即停药后都应常规监测血糖，积极进行患者教育，密切注意高血糖的临床症状、体征及相关指标。

3.4.4 消化系统 22 例患者中，有 1 例出现 G4 级免疫相关性肝毒性。免疫检查点抑制剂相关性肝炎的发生与卡度尼利单抗的免疫抑制作用有关，具体表现为肿瘤裂解产生大量蛋白质及宿主抗原，引发 T 细胞的二次激活，介导肝损伤^[36]。免疫相关性肝毒性患者肝组织病理结果显示以炎性 CD8⁺/CD4⁺T 淋巴细胞浸润最为常见^[37]。当肝脏上存在恶性肿瘤时，浸润的肿瘤细胞促进肝脏自身抗原、坏死前细胞因子的表达，或激活炎症途径，也会导致严重的肝细胞损伤^[38]。此外，50% 以上的患者会出现肝细胞片状坏死、嗜酸性小体及胆管损伤，个别患者会出现肝外胆管扩张、脂肪变性或脂肪性肝炎^[39]。由

于肝脏本身就是一个免疫器官,因此肝脏的免疫相关不良反应的评估及管理会较为复杂,这提示临床使用卡度尼利单抗等免疫检查点抑制剂时,如若出现可疑肝脏系统不良反应,可以通过关注患者生化指标以及金标准的肝穿刺活检,观察有无炎症细胞异常增多的情况。

3.4.5 神经系统 有 1 例患者使用卡度尼利单抗输注 10 min 后发生了高热伴抽搐,研究认为是患者产生了抗药物抗体^[12],但是抗药物抗体对卡度尼利单抗的药动学、疗效和安全性的影响尚不清楚^[40]。同肿瘤类型和不同 ICI 药物可能会出现不同的神经系统不良反应表现,还会影响周围神经系统。若既往有神经系统疾病及其合并症、高肿瘤负荷、既往或同时接受其他抗肿瘤治疗等都容易引发神经系统不良反应^[41]。由于卡度尼利单抗特殊的双通道阻断作用以及多用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发或转移性的肿瘤晚期患者,所以神经系统不良反应的发生率更高。虽然其发生率低于皮肤、胃肠道、内分泌等其他系统损伤性疾病,但其多为严重不良反应,可发展为致死性的并发症,需早期诊断和规范治疗。这提示临床在用药前,要仔细询问患者病史、进行完整细致的神经专科体格检查;在用药时,密切关注患者体温、疼痛等中枢神经系统表现,一旦发现问题,及时停药积极救治。

3.4.6 呼吸系统 1 例患者因使用卡度尼利单抗后出现 ICI 肺炎,2 d 后出现持续咳嗽,最终因食管瘘、肺部感染引起呼吸衰竭而死亡。ICI 肺炎的临床症状以咳嗽最常见,可作为肺部病变的首发症状^[42]。临床症状无特异性,与原疾病表现症状相似,需与肺部感染、肿瘤进展等其他伴随呼吸困难的疾病鉴别^[43],及时进行胸部 CT 检查,观察有无快速进展的磨玻璃影、实变影等影像学改变。其发生时间在 3~22 个月,时间跨度较大,因此需要长期随访^[44]。与其他肿瘤相比,肺癌患者发生 ICI 肺炎的概率较高,且症状重、预后差。这可能与肺癌患者的肺部基础病变、肺部原发肿瘤加重肺部负荷有关。根据治疗指南,对于严重的肺炎需永久的停用 ICI,启动糖皮质激素治疗^[45]。鉴于临床表现缺乏特异性且病死率高,提示临床使用卡度尼利单抗时,若患者出现新发的咳嗽、呼吸困难等呼吸道症状或原发症状加重时,要警惕 ICI 肺炎的发生。

4 结语

卡度尼利单抗作为全球首创的 PD-1/CTLA-4

双特异性抗体肿瘤免疫治疗的新药,为既往接受含铂类化疗治疗失败的复发或转移性肿瘤患者生命托底,在疗效方面表现出色,但同时也要密切关注治疗过程中的不良反应。本研究并未发现卡度尼利单抗所致不良反应与患者性别、合并用药的相关性,其不良反应可发生在各年龄段,大多不良反应发生在用药后 3 个月内,可累及皮肤、心血管、内分泌、消化和神经等多个系统。一些严重的不良反应,如心血管系统和神经系统损伤具有潜在死亡风险,应引起高度重视。临床在使用卡度尼利单抗时,应重点进行对肝功能不全、血小板计数低、糖尿病、心功能不全、肺炎等人群的药学监护,加强对卡度尼利单抗不良反应发生情况及临床特征的认识,做好用药教育和患者随访,出现相关不良反应表现时及时停药和/或对症治疗,保护患者用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 熊琳,王珊,刘慧敏,等.免疫检查点抑制剂致膀胱炎的文献分析[J].现代药物与临床,2023,38(1):201-206.
- [2] 中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会.妇科恶性肿瘤免疫治疗中国专家共识(2023年版)[J].中国癌症杂志,2023,33(10):954-968.
- [3] 付焯,王俊,宋羽霄,等.中国临床肿瘤学会《免疫检查点抑制剂临床应用指南》2024 版更新解读[J].医药导报,2024,43(8):1181-1186.
- [4] 李金兰,潘勇,曾媚姿,等.卡度尼利单抗不良反应临床特点分析[J].中国新药杂志,2024,33(6):619-624.
- [5] Chang L S, Barroso-Sousa R, Tolancy S M, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1): 17-65.
- [6] 郭一萌,常可欣,郝志英.1 例维迪西妥单抗联合卡度尼利单抗治疗晚期膀胱癌致免疫相关性肝炎的病例分析[J].肿瘤药学,2024,14(4):401-405.
- [7] 成锐琪,陈雅琪,陈剑.接受卡度尼利单抗治疗的胃癌并发肺肿瘤血栓性微血管病 1 例并文献复习[J].临床医学进展,2024,14(3):840-845.
- [8] 石蕊,冯淑娴,马薇,等.卡度尼利单抗单药及联合化疗治疗复发性宫颈癌一例[J].国际妇产科学杂志,2023,50(6):665-667.
- [9] 秦岚群,李栋庆,蒋华,等.卡度尼利单抗相关暴发性 1 型糖尿病 1 例 [DB/OL]. 中国临床案例成果数据库 (2024-09-20) [2025-12-25]. <https://rs.yiigle.com/cmaid/1515332>.
- [10] 吴颖,焦晓栋,秦保东,等.卡度尼利单抗治疗恶性胸

- 膜间皮瘤 1 例 [DB/OL]. 中国临床案例成果数据库 (2023-11-09) [2025-12-25]. <https://rs.yiigle.com/cmaid/1479457>.
- [11] 付瑛, 张苗, 王华庆. 卡度尼利单抗治疗原发中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤致剥脱性皮炎 1 例 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2023, 30(9): 583-585.
- [12] 李东泽, 樊榕榕, 李华艳, 等. 卡度尼利单抗致恶性胸膜间皮瘤患者高热性抽搐 1 例报告 [J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(23): 4514-4516.
- [13] 刘楠楠, 席雅琳, 陈喆. 卡度尼利单抗致肾上腺皮质功能减退 1 例分析 [J]. 中国药物警戒, 2025, 22(1): 109-112.
- [14] 徐倩, 徐婷. 卡度尼利单抗注射液治疗晚期胃癌致垂体危象 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(1): 116-120.
- [15] Cao R Q, Xu T H. Steven-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis is associated with PD-1/PD-L1 inhibitors usage: A case series [J]. *Br J Hosp Med*, 2024, 85(9): 1-11.
- [16] Liang W T, Guo Z J, Zhang Y H, *et al.* Infusion-related reactions induced by cadonilimab (PD-1/CTLA-4 bispecific antibody): Seven case reports [J]. *Case Rep Oncol*, 2024, 17(1): 361-369.
- [17] Jiang Q Z, Chen X Y, Wu J X, *et al.* Oral lichenoid lesions induced by programmed cell death protein 1 and cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 bispecific antibody: A case report [J]. *BMC Oral Health*, 2024, 24(1): 1240.
- [18] Chen P Y, Li Z Y, Cai S Q. Case report: Cadonilimab-related toxic epidermal necrolysis-like reactions successfully treated with supplemental adalimumab [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1188523.
- [19] Qin X, Liu Y L, Zhu L, *et al.* Efficacy of cadonilimab and anlotinib combination in treating multiple drug-resistant pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: A case report and literature review [J]. *Oncol Lett*, 2024, 29(1): 27.
- [20] 丁娣, 孙旭森, 钱晓琳, 等. 卡度尼利单抗致免疫性心肌炎 1 例 [J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(12): 1029-1031.
- [21] 张硕, 丁旭, 姜艳丽, 等. 卡度尼利单抗注射液治疗晚期胃癌致免疫相关性心肌炎 1 例 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(22): 2412-2416.
- [22] Gao X Y, Ji K, Jia Y N, *et al.* Cadonilimab with chemotherapy in HER2-negative gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: The phase 1b/2 COMPASSION-04 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(7): 1943-1951.
- [23] 白黎, 王珂. 免疫检查点抑制剂导致免疫相关不良反应的研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(2): 229-236.
- [24] Bhardwaj M, Chiu M N, Sah S P. Adverse cutaneous toxicities by PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: Pathogenesis, treatment, and surveillance [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2022, 41(1): 73-90.
- [25] Postow M A, Sidlow R, Hellmann M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168.
- [26] Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: Skin toxicities and immunotherapy [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19(3): 345-361.
- [27] Hassel J C, Heinzerling L, Aberle J, *et al.* Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 57: 36-49.
- [28] Damo M, Hornick N I, Venkat A, *et al.* PD-1 maintains CD8 T cell tolerance towards cutaneous neoantigens [J]. *Nature*, 2023, 619(7968): 151-159.
- [29] 中华医学会皮肤性病学分会, 中国医师协会皮肤科医师分会, 中国老年医学学会皮肤医学分会. 免疫检查点抑制剂相关皮肤不良反应诊治中国专家共识 (2024 版) [J]. 中华医学杂志, 2024, 104(20): 1790-1803.
- [30] Ganesh S, Zhong P, Zhou X Y. Cardiotoxicity induced by immune checkpoint inhibitor: The complete insight into mechanisms, monitoring, diagnosis, and treatment [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 997660.
- [31] Johnson D B, Balko J M, Compton M L, *et al.* Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1749-1755.
- [32] Xia W Z, Chen H B, Chen D D, *et al.* Hou M. PD-1 inhibitor inducing exosomal miR-34a-5p expression mediates the cross talk between cardiomyocyte and macrophage in immune checkpoint inhibitor-related cardiac dysfunction [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001293.
- [33] 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.
- [34] Rowshanravan B, Halliday N, Sansom D M. CTLA-4: A moving target in immunotherapy [J]. *Blood*, 2018, 131(1): 58-67.
- [35] Anceau C C, Abeillon J, Maillet D, *et al.* Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy [J]. *Bull Cancer*, 2020, 107(2): 262-271.
- [36] Oh D Y, Cham J, Zhang L, *et al.* Immune toxicities elicited by CTLA-4 blockade in cancer patients are associated with early diversification of the T-cell repertoire [J]. *Cancer*

- Res*, 2017, 77(6): 1322-1330.
- [37] Papouin B, Mussini C, De Martin E, *et al.* Hepatic and digestive adverse events of immune checkpoint inhibitors (anti-CTLA-4 and, anti-PD-1/PD-L1): A clinicopathological review [J]. *Ann Pathol*, 2018, 38(6): 338-351.
- [38] Jennings J J, Mandaliya R, Nakshabandi A, *et al.* Hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors: A comprehensive review including current and alternative management strategies [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15(3): 231-244.
- [39] Reddy H G, Schneider B J, Tai A W. Correction: Immune checkpoint inhibitor-associated colitis and hepatitis [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9(11): 206.
- [40] Keam S J. Cadonilimab: First approval [J]. *Drugs*, 2022, 82(12): 1333-1339.
- [41] 杨敏, 王玉忠. 肿瘤免疫检查点抑制剂的神经系统相关不良反应及管理策略 [J]. *临床医学进展*, 2022, 12(8): 7964-7971.
- [42] 李颖, 王晓妃, 陆圣威, 等. 免疫检查点抑制剂相关性肺炎 CT 表现与临床特点分析 [J]. *中国现代医生*, 2024, 62(29): 37-40.
- [43] 王汉萍, 郭潇潇, 周佳鑫, 等. 免疫检查点抑制剂相关性肺炎的临床诊治建议 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(10): 621-626.
- [44] Naidoo J, Wang X, Woo K M, *et al.* Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7): 709-717.
- [45] Thompson J A. New NCCN guidelines: Recognition and management of immunotherapy-related toxicity [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5S): 594-596.

[责任编辑 高源]