

抗肿瘤单克隆抗体类药物致细胞因子释放综合征的风险分析与研究

狄潘潘, 邢晓勤, 梁海, 贾淑云

安徽医科大学附属亳州医院 药学部, 安徽 亳州 236800

摘要: **目的** 基于美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS), 评估和比较不同抗肿瘤单克隆抗体和细胞因子释放综合征之间的关系, 以期为该类药物的安全合理使用提供参考。**方法** 收集 FAERS 建库至 2024 年第一季度以抗肿瘤单克隆抗体作为首要怀疑药物, 细胞因子释放综合征作为首选术语的病例报告。采用报告比值比 (ROR) 和综合标准法 (MHRA) 研究抗肿瘤单克隆抗体与细胞因子释放综合征之间的关系, 并进一步研究细胞因子释放综合征导致的严重结局和死亡率。**结果** 共收集到 3 182 份细胞因子释放综合征的报告, 上报国家以美国为主 (23.79%), 上报人员以医务人员为主 (95.76%)。患者年龄以 18~64 岁占比最高 (35.42%), 男性占比较女性高 (49.31% vs 34.54%)。细胞因子释放综合征最常见报道为利妥昔单抗治疗 (865 例); 莫妥珠单抗在抗肿瘤单克隆抗体治疗中信号最强 [ROR=972.56, 95% CI=665.75~1 420.78; 比例报告比值比法 (PRR)=748.85, $\chi^2=25\ 161.11$]; 细胞因子释放综合征相关死亡率以奥加伊妥珠单抗最高 (31.25%)。**结论** 抗肿瘤单克隆抗体相关细胞因子释放综合征后果较为严重, 临床在使用抗肿瘤单克隆抗体时应警惕患者发生细胞因子释放综合征的可能, 尤其是患有血液系统肿瘤的患者。

关键词: 单克隆抗体; 不良事件; 细胞因子释放综合征; 数据挖掘; 利妥昔单抗; 莫妥珠单抗

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)01-0186-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.01.018

Risk analysis and study on cytokine release syndrome induced by anti-tumor monoclonal antibodies

DI Panpan, XING Xiaoqin, LIANG Hai, JIA Shuyun

Department of Pharmacy, the Affiliated Bozhou Hospital of Anhui Medical University, Bozhou 236800, China

Abstract: Objective To evaluate and compare the relationship between different anti-tumor monoclonal antibodies and cytokine release syndrome based on the data of FAERS, and to provide a reference for the safe clinical use of anti-tumor monoclonal antibodies. **Methods** Case reports were collected from FAERS database construction to the first quarter of 2024, with anti-tumor monoclonal antibodies as the primary suspected drug and cytokine release syndrome as the preferred term. The relationship between anti-tumor monoclonal antibodies and cytokine release syndrome was studied using reporting odds ratio (ROR) method and medicines and healthcare products regulatory agency (MHRA) method, and further investigation was conducted on the severe outcomes and mortality caused by cytokine release syndrome. **Results** A total of 3 182 reports of cytokine release syndrome were included. The reporting country was mainly the United States (23.79%), and the reporting personnel were mainly medical personnel (95.76%). The highest proportion of people aged 18-64 (35.42%). Males accounting for a higher proportion than females (49.31% vs 34.54%). The most common reports of cytokine release syndrome are the treatment with rituximab (865 cases); Mosunetuzumab has the strongest signal in anti-tumor monoclonal antibodies therapy [(ROR=972.56, 95%CI=665.75-1 420.78; PRR=748.85, $\chi^2=25\ 161.11$)]. The mortality rate associated with cytokine release syndrome was highest with the treatment of inotuzumab ozogamicin (31.25%). **Conclusion** The consequences of cytokine release syndrome related to anti-tumor monoclonal antibodies are relatively serious. When using anti-tumor monoclonal antibodies in clinical practice, patients should be alert to the possibility of cytokine release syndrome, especially those with hematological tumors.

Key words: monoclonal antibodies; adverse events; cytokine release syndrome; data mining; rituximab; mosunetuzumab

收稿日期: 2024-04-30

基金项目: 安徽医科大学基金资助项目 (2023xkj091); 亳州市人民医院院级科研项目 (by2023006)

作者简介: 狄潘潘, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为医院药学、数据挖掘与处理。E-mail: 13285687999@sina.cn

单克隆抗体药物是目前生物药中的研究热点,在治疗自身免疫性疾病、心血管疾病、感染性疾病、神经性疾病^[1],尤其是肿瘤方面具有极为显著的效果^[2]。然而,单克隆抗体在使用过程中也会产生多种不良反应,且多为免疫相关性不良反应,可导致严重或永久性的不良后果,严重影响患者生活质量^[3]。其中,细胞因子释放综合征(CRS)是一种可危及患者生命的免疫相关不良反应^[4]。CRS 首次报道于 1989 年,被描述为一种实体器官移植后用抗 CD3 单克隆抗体治疗移植排斥反应后的全身炎症反应^[5]。2006 年 3 月,在 TGN1412(一种 CD28 特异性单克隆抗体)的临床 I 期研究中,6 名因注射 TGN1412 的健康受试者均发生了危及生命的 CRS,导致该药物的临床试验以失败而告终^[6]。

由单克隆抗体引起的 CRS 被认为是一种过度的系统免疫反应,涉及超过 150 种炎症介质、细胞因子、趋化因子、氧自由基和补体因子等^[7]。近年来,随着单克隆抗体的临床应用愈发广泛,研究者对其引起的 CRS 也越来越关注。鉴于目前关于单克隆抗体相关 CRS 导致的后果较为严重,相关文献研究多为个案报道^[8-9],临床医生和药师对 CRS 认识也存在不足^[10],因此加强单克隆抗体相关 CRS 的系统研究具有重要临床意义。本研究利用美国药品不良事件报告系统(FDA adverse events reporting system, FAERS)数据库,对抗肿瘤单克隆抗体药物的相关 CRS 风险信号进行挖掘,以期为临床安全使用抗肿瘤单克隆抗体提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究所用数据全部来自 FAERS 数据库,目

标药物为抗肿瘤单克隆抗体,检索词包括“Mosunetuzumab”“Isatuximab”“Polatuzumab Vedotin”“Mogamulizumab”“Inotuzumab Ozogamicin”“Atezolizumab”“Daratumumab”“Blinatumomab”“Nivolumab”“Pembrolizumab”“Obinutuzumab”“Ipilimumab”“Brentuximab Vedotin”“Cetuximab”“Rituximab”,检索时间为 FAERS 建库至 2024 年第一季度。

1.2 数据提取与筛选

以国际人用药品注册技术协调会开发的《国际医学用语词典》(MedDRA)(25.0 版)药物不良事件(ADE)术语集中的首选术语(PT)“cytokine release syndrome”为检索词进行检索,收集以抗肿瘤单克隆抗体为首要怀疑药物的 ADE 报告。

1.3 数据挖掘

目前国内外唯一用于识别 ADE 的数据挖掘方法为比值失衡法(即不相称性测定法),其中报告比值比法(ROR)、比例报告比值比法(PRR)和英国药品和保健产品管理局(MHRA)的综合标准法(以下简称“MHRA 法”)较为常用。由于 PRR 法在报告数较少的情况下易产生假阳性信号,因此本研究采用 ROR 法和 MHRA 法对风险信号进行挖掘^[11]。信号判定标准为:ROR 法病例报告数 ≥ 3 ,ROR 值的 95%置信区间(CI)下限 > 1 ;MHRA 法病例报告数 ≥ 3 ,PRR 值 ≥ 2 , χ^2 值 ≥ 4 。具体算法及阈值见表 1。ROR 值和 PRR 值越大,说明信号越强。经 ROR 法和 MHRA 法双重筛选后均为阳性的信号则认定为单克隆抗体的相关风险信号。

表 1 ROR 和 MHRA 法的计算公式及相应阈值

Table 1 Calculation formulas and corresponding thresholds for ROR and MHRA methods

方法	计算公式	阈值
ROR 法	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	$a \geq 3$, ROR 值的 95% CI 下限 > 1 , 则提示生成 1 个信号
MHRA 法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$a \geq 3$, PRR 值 ≥ 2 , χ^2 值 ≥ 4 , 则提示生成 1 个信号

a -目标药物的目标事件报告数; b -目标药物的其他事件报告数; c -其他药物的目标事件报告数; d -其他药物的其他事件报告数。

a -Number of target event reports for target drug; b -Number of other event reports for target drug; c -Number of target event reports for other drugs; d -Number of other event reports for other drugs.

2 结果

2.1 数据基线及人口学特征

以“cytokine release syndrome”为检索词，共收集抗肿瘤单克隆抗体为首要怀疑药物的 ADE 报告 3 182 份。患者以男性为主（49.31%），年龄集中于 18~64 岁（35.42%），上报国家以美国为主（23.79%），上报人员类型以医务人员为主（95.76%）。具体见表 2。

2.2 风险信号挖掘

剔除信息不全、重复及把药品储存错误作为 ADE 的报告，去除 a<3 的报告后，还余 2 959 例。采用 ROR 法和 MHRA 法进行双重信号挖掘，共检测到 CRS 信号呈阳性的抗肿瘤单克隆抗体 15 种，覆盖了多个靶点及多种适应证，具体见表 3。

15 种与 CRS 相关的单克隆抗体中，以莫妥珠单抗与 CRS 的相关性最强，其次为贝林妥欧单抗和奥加伊妥珠单抗。报告例次最多的为利妥昔单抗，其次为贝林妥欧单抗和纳武利尤单抗。具体见表 4。

2.3 单克隆抗体相关 CRS 导致的严重结局

对 15 种单克隆抗体相关 CRS 导致的结局进行分析，发现严重结局占比为 99.19%，有 17.13% 的报告结局为死亡。其中，除艾萨妥昔单抗严重结局

占比仅为 16.67%外，其余单克隆抗体严重结局占比在 94%~100%；死亡报告数占比以奥加伊妥珠单抗最高，为 31.25%，其次为贝林妥欧单抗（22.81%）和伊匹木单抗（19.53%）。具体见表 5。

表 2 数据上报基本特征

Table 2 Basic characteristics of data reporting			
类别	项目	报告数/例次	占比/%
性别	女性	1 099	34.54
	男性	1 569	49.31
	不详	514	16.15
年龄/岁	≤18	216	6.79
	>18~≤65	1 173	36.86
	>65~≤85	877	27.56
	>85	14	0.44
	不详	902	28.35
上报国家 (前 5)	美国	757	23.79
	日本	446	14.02
	法国	228	7.17
	西班牙	197	6.19
	德国	180	5.66
上报人员	消费者	119	3.74
	医务人员	3 047	95.76
	不详	16	0.50

表 3 抗肿瘤单克隆抗体基本信息

Table 3 Basic information of anti-tumor monoclonal antibodies

药物名称	英文名称	商品名	作用靶点	药物适应证	上市时间
莫妥珠单抗	mosunetuzumab	Lunsumio	CD20/CD3	滤泡性淋巴瘤	2022 年
艾萨妥昔单抗	isatuximab	Sarclisa	CD38	多发性骨髓瘤	2020 年
维泊妥珠单抗	polatuzumab vedotin	Polivy	CD79b	弥漫大B细胞淋巴瘤	2019 年
莫格利珠单抗	mogamulizumab	Poteligeo	CCR4	T细胞淋巴瘤	2018 年
奥加伊妥珠单抗	inotuzumab ozogamicin	Besponsa	CD22	前体B细胞急性淋巴细胞性白血病	2017 年
阿替利珠单抗	atezolizumab	Tecentriq	PD-L1	肺癌、肝细胞癌	2016 年
达雷妥尤单抗	daratumumab	Darzalex	CD38	多发性骨髓瘤	2015 年
贝林妥欧单抗	blinatumomab	Blinicyto	CD19/CD3	前体B细胞急性淋巴细胞白血病	2014 年
纳武利尤单抗	nivolumab	Opdivo	PD-1	非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胃癌、胃食管癌、恶性胸膜间皮瘤、尿路上皮癌、结直肠癌	2014 年
帕博利珠单抗	pembrolizumab	Keytruda	PD-1	黑色素瘤、非小细胞肺癌、胃癌、食管癌、头颈部鳞状细胞癌、结直肠癌、肝细胞癌、胆道癌、三阴性乳腺癌	2014 年
奥妥珠单抗	obinutuzumab	Gazyva	CD20	滤泡性淋巴瘤	2013 年
伊匹木单抗	ipilimumab	Yervoy	CTLA-4	恶性胸膜间皮瘤、结直肠癌	2011 年
维布妥昔单抗	brentuximab vedotin	Adcetris	CD30	系统性间变性大细胞淋巴瘤、经典型霍奇金淋巴瘤	2011 年
西妥昔单抗	cetuximab	Erbix	EGFR	结直肠癌、头颈部鳞状细胞癌	2004 年
利妥昔单抗	rituximab	Rituxan	CD20	非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病	1997 年

表 4 不同抗肿瘤单克隆抗体与 CRS 的相关性

Table 4 Correlation between different anti-tumor monoclonal antibodies and CRS

药物	报告数/例次	ROR 法		MHRA 法	
		ROR	95% CI	PRR	χ^2
莫妥珠单抗	103	972.56	665.75~1 420.78	748.85	25 161.11
贝林妥欧单抗	719	376.58	339.64~417.53	341.63	133 189.77
奥加伊妥珠单抗	64	149.81	113.82~197.17	143.29	7 379.53
维泊妥珠单抗	146	77.67	61.82~97.60	75.91	5 500.03
伊匹木单抗	169	21.10	17.67~25.20	20.97	2 312.85
奥妥珠单抗	209	19.42	13.62~27.68	19.31	515.67
纳武利尤单抗	266	16.47	14.26~19.01	16.39	2 692.21
利妥昔单抗	865	12.74	11.39~14.26	12.70	3 278.34
莫格利珠单抗	3	12.33	3.97~38.33	12.29	20.83
阿替利珠单抗	120	10.56	7.89~14.13	10.53	382.47
艾萨妥昔单抗	12	8.72	3.62~20.99	8.70	26.79
维布妥昔单抗	17	8.23	4.55~14.88	8.21	62.44
达雷妥尤单抗	118	7.29	5.17~10.27	7.28	170.87
帕博利珠单抗	120	6.84	5.43~8.62	6.83	355.17
西妥昔单抗	28	2.77	1.67~4.61	2.77	15.20

表 5 抗肿瘤单克隆抗体相关 CRS 严重结局

Table 5 Serious outcomes of CRS related to anti-tumor monoclonal antibodies

药物名称	总报告数	严重结局报告数/ (占比%)	死亡报告数/%
利妥昔单抗	865	862(99.65)	141(5.83)
贝林妥欧单抗	719	719(100.00)	164(22.81)
纳武利尤单抗	266	266(100.00)	43(16.17)
奥妥珠单抗	209	207(99.04)	35(16.75)
伊匹木单抗	169	169(100.00)	33(19.53)
维泊妥珠单抗	146	146(100.00)	19(13.01)
阿替利珠单抗	120	117(97.50)	15(12.50)
帕博利珠单抗	120	120(100.00)	15(12.50)
达雷妥尤单抗	118	118(100.00)	9(7.63)
莫妥珠单抗	103	97(94.17)	6(5.83)
奥加伊妥珠单抗	64	64(100.00)	20(31.25)
西妥昔单抗	28	28(100.00)	3(10.71)
维布妥昔单抗	17	17(100.00)	3(17.65)
艾萨妥昔单抗	12	2(16.67)	1(8.33)
莫格利珠单抗	3	3(100.00)	0(0)
合计	2 959	2 935(99.19)	507(17.13)

3 讨论

由于临床研究涉及的患者有严格的纳入标准，用药疗程和观察时间较短，且受限于样本量，因此得出的数据并不完全相同于真实世界。本研究基于 FAERS 药物警戒数据库，比较真实世界中不同抗肿瘤单克隆抗体治疗后出现 CRS 的相关性。

3.1 单克隆抗体相关 CRS 发生人口学特征

本研究共收集单克隆抗体为首要怀疑药物的 ADE 报告 3 182 份，男性患者占比较女性多，这可能与多种类型癌症患者以男性为主有关^[12]。患者年龄集中于 18~65 岁，这可能与该年龄段肿瘤疾病的发生率较高有关^[13]。上报国家以美国为主，可能

是因为 FAERS 数据库由美国 FDA 设立且多数单克隆抗体药物首先在美国上市有关。同时,由日本(亚裔)上报的报告数占比仅次于美国,提示研究结果对我国人群也具有一定的适用性。但研究结果也提示,男性和中老年等因素是否为 CRS 发生的危险因素还有待于进一步的验证。

3.2 单克隆抗体相关 CRS 发生特点

越来越多的研究认为 CRS 是一种与血液恶性肿瘤免疫疗法相关的不良事件^[14],本研究所涉及的 15 种抗肿瘤单克隆抗体的适应证多为白血病、淋巴瘤或骨髓瘤等血液系统肿瘤,与文献报道相符。

本研究中不同单克隆抗体导致的 CRS 具有不同的特征。根据信号值的计算结果,莫妥珠单抗是与 CRS 相关性最强的单克隆抗体,但报告病例数相对较少,可能与其上市较短有关。莫妥珠单抗上市于 2022 年 12 月,是一种靶向于 CD20 和 CD3 的双特异性抗体,用于治疗复发性或难治性滤泡性淋巴瘤^[15]。在 FDA 发布的莫妥珠单抗说明书中,以黑框警告提示其可导致严重或危及生命的 CRS。临床试验研究显示^[16-18],莫妥珠单抗治疗期间 CRS 是最常见的不良事件,多发生于第 1 治疗周期。莫妥珠单抗相关 CRS 不良事件的发生率为 35%~62%,不良事件严重等级多为 1~2 级,但 CRS 所导致的致命性后果则较为罕见。因此莫妥珠单抗相关 CRS 具有发生率高而严重程度低的特点。但鉴于本研究中有莫妥珠单抗相关 CRS 结局为死亡的报告,故而临床仍需加以重视。

贝林妥欧单抗是与 CRS 关联性强度及报告数均为第二位的单克隆抗体,其说明书中也给予了 CRS 黑框警告。贝林妥欧单抗也是一种双特异性抗体,靶向 CD19 和 CD3。2014 年 12 月贝林妥欧单抗被批准上市,用于治疗费城染色体阴性复发或难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病(ALL)^[19]。在支持贝林妥欧单抗获批上市的关键性 II 期临床试验中,仅发现 2% 的患者发生 CRS,且均为 3 级^[20]。但真实世界研究结果显示^[21],贝林妥欧单抗在 ALI 和慢性粒细胞白血病患者中的 CRS 发生率为 35%,中位发生时间为用药后 3 d (1~22 d),中位持续时间为 2 d (1~14 d)。在儿科患者中,贝林妥欧单抗相关 CRS 的发生率约为 50%^[22]。相较于莫妥珠单抗,贝林妥欧单抗相关 CRS 导致的后果更加严重。荟萃分析显示^[23],约 15% 由贝林妥欧单抗治疗引起的 CRS 是致命性的。本研究中贝林妥欧单抗相关

CRS 病例结局为死亡的报告数占 22.81%,也在一定程度上说明了该药导致的 CRS 后果较为严重,提示临床应提高对贝林妥欧单抗相关 CRS 不良事件的重视。

奥加伊妥珠单抗是本研究中重点关注的单克隆抗体,其与 CRS 关联性强度排在第 3 位,报告例数虽然较少,但死亡报告数占比却最高(31.25%),提示该药物导致的 CRS 后果极为严重。奥加伊妥珠单抗是一种被批准用于治疗复发性或难治性 CD22 阳性 B 细胞前体 ALL 的单克隆抗体药物^[24],但在其说明书中并没有关于 CRS 的内容,因此 CRS 属于新的风险信号。通过检索各大中、英文文献数据库,并未有奥加伊妥珠单抗致 CRS 的文献报道。但奥加伊妥珠单抗常和贝林妥欧单抗联合用于治疗 ALL^[25-26],因此 CRS 可能是由于使用贝林妥欧单抗所导致,但并不能排除奥加伊妥珠单抗与 CRS 之间的生物学关联性,需进一步的临床验证。

利妥昔单抗与 CRS 的关联性较弱,总报告数最多。利妥昔单抗已上市近 30 年^[27],临床应用较为广泛,因此相对于其他单克隆抗体,CRS 是利妥昔单抗的罕见不良反应。关于利妥昔单抗致 CRS 的发病率研究极少,相关文献多为个案报道。但报道显示利妥昔单抗相关 CRS 不良反应导致的后果可危及生命,其中不乏致死性病例^[28-29],提示临床应警惕利妥昔单抗所导致的 CRS。

除奥加伊妥珠单抗之外,CRS 也属于维泊妥珠单抗、莫格利珠单抗、达雷妥尤单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、奥妥珠单抗、伊匹木单抗、维布妥昔单抗及西妥昔单抗的新风险信号。提示临床医生在使用上述单克隆抗体期间,应警惕 CRS 的发生。

3.3 CRS 发生机制

细胞因子是由多种免疫和非免疫细胞产生的小分子信使,具有调节免疫反应、造血细胞发育以及细胞间信号传递的作用^[30]。有学者认为 CRS 即细胞因子风暴,但细胞因子风暴可由多种感染性和非感染性病因触发,因此“CRS”专指免疫治疗后发生的细胞因子风暴^[31],可被认为是细胞因子风暴的一个亚型。CRS 是一种潜在的致命性疾病,目前认为其发生机制与患者免疫系统被过度激活有关。抗肿瘤单克隆抗体与细胞(B 细胞、T 细胞)表面的靶点结合后,可引起靶细胞活化和大量的细胞因子释放,如白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及 γ 干扰素(IFN- γ)等^[32]。因此 CRS 是一种因免

疫细胞被激活并释放大量的细胞因子而引发的严重全身性炎症反应综合征。在肿瘤患者中,单克隆抗体治疗所引起的肿瘤细胞死亡裂解后也会释放大量的 TNF- α 和 IFN- γ , 可导致 CRS 的启动^[33]。另外, IFN- γ 还可进一步激活巨噬细胞产生白细胞介素 6 (IL-6)、IL-10 及 TNF- α 而诱发 CRS^[14]。在众多细胞因子中, IL-6 被认为在 CRS 病理生理学中发挥着关键作用, 因为几乎所有 CRS 患者的 IL-6 水平都有显著的升高^[34]。

3.4 CRS 的治疗

CRS 多发生于抗肿瘤单克隆抗体治疗的早期, 患者通常表现为高热, 其他体征和症状还包括肌痛、关节痛、恶心、呕吐、皮疹、血流动力学不稳定以及伴有低血压和心动过速的毛细血管渗漏综合征、弥散性血管内凝血和神经毒性等^[35]。某些症状还与发热性中性粒细胞减少、感染和肿瘤溶解综合征重叠^[36], 诊断具有挑战性。

目前尚无标准的 CRS 治疗方案, 一般采用支持治疗。临床经验表明, 糖皮质激素是抑制过度炎症反应和 CRS 的有效治疗方法, 但关于用药剂量和给药时间等问题尚存在争议。另外, 由于类固醇对免疫系统有影响, 可能抑制抗肿瘤单克隆抗体的疗效, 因此不建议将其作为一线治疗用药^[7]。

由于 IL-6 在 CRS 的发展中起到关键作用, 因此 IL-6 可作为治疗 CRS 的靶点。托珠单抗是一种针对 IL-6 的单克隆抗体, 可抑制 IL-6 的信号传导, 临床效果较为显著^[37]。托珠单抗在用药几个小时内就可显著改善 CRS 患者的发热和低血压等症状, 但有相当一部分患者对托珠单抗耐药^[38]。另外, 托珠单抗对 CRS 导致的神经系统毒性改善效果极低, 这可能与该药难以穿透血脑屏障有关^[39]。司妥昔单抗是另一种可阻断 IL-6 信号传导的单克隆抗体, 对 IL-6 的亲合力高于托珠单抗, 也是治疗 CRS 的有效药物^[40]。另有研究显示, 酪氨酸激酶抑制剂如达沙替尼、尼洛替尼等也可以用于 CRS 的治疗^[41-42]。

3.5 研究局限性

本研究局限性如下: (1) 由于 FAERS 数据库中的报告上报者包括消费者等非专业人员, 不可避免地会存在填写不规范和部分数据丢失的情况, 导致结果会存在一定的偏倚; (2) 即使研究采用 ROR 法和 MHRA 法进行信号挖掘, 但仍有可能产生假阳性信号。这是因为此类研究的结果是基于报告数量, 而与其生物学并无关联, 因此 CRS 与单克隆抗

体之间的关联并不是必然的; (3) 由于无法获得使用抗肿瘤单克隆抗体剂而未出现 CRS 患者的数据, 因而无法估算真实世界中的 CRS 的发生率。

4 结论

本研究利用 FAERS 数据库, 采用 ROR 法和 MHRA 法进行抗肿瘤单克隆抗体相关 CRS 风险信号的挖掘, 对 15 种单克隆抗体与 CRS 的相关性进行了分析, 在一定程度上弥补了单克隆抗体上市前安全性研究方面的不足, 也为临床安全使用该类药物提供了参考。建议临床在使用抗肿瘤单克隆抗体药物过程中, 尤其是针对血液系统肿瘤患者, 应重点警惕发生 CRS 的可能性, 并对异常情况予以判断和及时干预, 以保障患者安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Alejandra W P, Miriam Irene J P, Fabio Antonio G S, et al. Production of monoclonal antibodies for therapeutic purposes: A review [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110376.
- [2] Swain S M, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: Advances and future directions [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(2): 101-126.
- [3] Henderson Berg M H, Del Rincón S V, Miller W H. Potential therapies for immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibition: From monoclonal antibodies to kinase inhibition [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003551.
- [4] Li X, Shao M, Zeng X J, et al. Signaling pathways in the regulation of cytokine release syndrome in human diseases and intervention therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 367.
- [5] Chatenoud L, Ferran C, Reuter A, et al. Systemic reaction to the anti-T-cell monoclonal antibody OKT3 in relation to serum levels of tumor necrosis factor and interferon-gamma [J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(21): 1420-1421.
- [6] Panoskaltsis N, McCarthy N E, Stagg A J, et al. Immune reconstitution and clinical recovery following anti-CD28 antibody (TGN1412)-induced cytokine storm [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(4): 1127-1142.
- [7] Cosenza M, Sacchi S, Pozzi S. Cytokine release syndrome associated with T-cell-based therapies for hematological malignancies: Pathophysiology, clinical presentation, and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7652.
- [8] 常莹莹, 汪丰. 1 例西妥昔单抗注射液致严重细胞因子释放综合征分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(6):

- 520-523.
- Chang Y Y, Wang F. Analysis of a case of severe cytokine release syndrome caused by cetuximab injection [J]. J Crit Care Intern Med, 2023, 29(6): 520-523.
- [9] Slota A, Khan R, Rahman A, et al. Cytokine release syndrome as a rare complication of nivolumab: A case report [J]. Blood, 2019, 134: 5630.
- [10] Lee D W, Santomasso B D, Locke F L, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(4): 625-638.
- [11] 狄潘潘, 梁海, 王杰, 等. 基于 FAERS 的美法仑不良反应信号挖掘与分析 [J]. 中国药房, 2023, 34(12): 1493-1497.
- Di P P, Liang H, Wang J, et al. Mining and analysis of adverse drug reaction signals of melphalan based on FAERS [J]. China Pharm, 2023, 34(12): 1493-1497.
- [12] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [13] 林恒娜, 顾秀瑛, 张思维, 等. 全球恶性肿瘤发病年龄分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(7): 543-549.
- Lin H N, Gu X Y, Zhang S W, et al. Analysis on incidence and mean age at diagnosis for global cancer [J]. Chin J Oncol, 2018, 40(7): 543-549.
- [14] Tvedt T H A, Vo A K, Bruserud Ø, et al. Cytokine release syndrome in the immunotherapy of hematological malignancies: The biology behind and possible clinical consequences [J]. J Clin Med, 2021, 10(21): 5190.
- [15] Kang C. Mosunetuzumab: First approval [J]. Drugs, 2022, 82(11): 1229-1234.
- [16] Budde L E, Sehn L H, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: A single-arm, multicentre, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2022, 23(8): 1055-1065.
- [17] Lynch R C, Poh C, Shadman M, et al. Early complete responses with mosunetuzumab monotherapy in treatment-Naïve follicular and marginal zone lymphomas with only low-grade cytokine release syndrome [J]. Blood, 2023, 142: 4397.
- [18] Munakata W, Izutsu K, Mishima Y, et al. Dose-escalation part of Phase I study of single-agent mosunetuzumab in Japanese patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. Jpn J Clin Oncol, 2023, 53(10): 912-921.
- [19] Przepiorka D, Ko C W, Deisseroth A, et al. FDA approval: Blinatumomab [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(18): 4035-4039.
- [20] Topp M S, Gökbuğet N, Stein A S, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: A multicentre, single-arm, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(1): 57-66.
- [21] Jabbour E, Paul S, Nichols D E, et al. Incidence of central nervous system toxicity and cytokine release syndrome in leukemia patients treated with blinatumomab [J]. Blood, 2022, 140(Supplement 1): 11663-11665.
- [22] Queudeville M, Schlegel P, Heinz A T, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. Eur J Haematol, 2021, 106(4): 473-483.
- [23] Halford Z, Coalter C, Gresham V, et al. A systematic review of blinatumomab in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: Engaging an old problem with new solutions [J]. Ann Pharmacother, 2021, 55(10): 1236-1253.
- [24] Lamb Y N. Inotuzumab ozogamicin: First global approval [J]. Drugs, 2017, 77(14): 1603-1610.
- [25] Ueda T, Fukushima K, Kusakabe S, et al. Inotuzumab ozogamicin and blinatumomab sequential therapy for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Leuk Res Rep, 2022, 17: 100294.
- [26] Ohana Z, Serraes S, Elder C, et al. Cytogenetic guided therapy using blinatumomab and inotuzumab ozogamicin in a patient with relapse/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. J Oncol Pharm Pract, 2022, 28(5): 1269-1275.
- [27] Grillo-López A J, White C A, Dallaire B K, et al. Rituximab: The first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2000, 1(1): 1-9.
- [28] Nair R, Gheith S, Lamparella N. Rituximab-induced splenic rupture and cytokine release [J]. 2016, 17: 165-169.
- [29] Etemadifar M, Salari M, Saeri M, et al. Rituximab induced cytokine release syndrome in an MS patient: A case report [J]. Clin Case Rep, 2021, 9(7): e04407.
- [30] Liu C, Chu D W, Kalantar-Zadeh K, et al. Cytokines: From clinical significance to quantification [J]. Adv Sci, 2021, 8(15): e2004433.
- [31] Marini B L, Sun Y H, Burke P W, et al. Successful reintroduction of blinatumomab in a patient with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia following grade 4 cytokine release syndrome [J]. J Oncol

- Pharm Pract, 2018, 24(1): 67-73.
- [32] Yildizhan E, Kaynar L. Cytokine release syndrome [J]. J Oncolo Sci, 2018, 4(3): 134-141.
- [33] Brudno J N, Kochenderfer J N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management [J]. Blood Rev, 2019, 34: 45-55.
- [34] Pabst T, Joncourt R, Shumilov E, et al. Analysis of IL-6 serum levels and CAR T cell-specific digital PCR in the context of cytokine release syndrome [J]. Exp Hematol, 2020, 88: 7-14.e3.
- [35] Hay K A, Hanafi L A, Li D, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy [J]. Blood, 2017, 130(21): 2295-2306.
- [36] Siegler E L, Kenderian S S. Neurotoxicity and cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy: Insights into mechanisms and novel therapies [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1973.
- [37] Le R Q, Li L, Yuan W S, et al. FDA approval summary: Tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome [J]. Oncologist, 2018, 23(8): 943-947.
- [38] Neelapu S S, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(1): 47-62.
- [39] Santomasso B D, Park J H, Salloum D, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer Discov, 2018, 8(8): 958-971.
- [40] Meanwatthana J, Majam T. Interleukin-6 antagonists: Lessons from cytokine release syndrome to the therapeutic application in severe COVID-19 infection [J]. J Pharm Pract, 2022, 35(5): 752-761.
- [41] Leclercq-Cohen G, Bacac M, Klein C. Rationale for combining tyrosine kinase inhibitors and T cell redirecting antibodies to mitigate cytokine release syndrome (CRS) [J]. Expert Opin Biol Ther, 2023, 23(3): 223-225.
- [42] Leclercq G, Steinhoff N, Haegel H, et al. Novel strategies for the mitigation of cytokine release syndrome induced by T cell engaging therapies with a focus on the use of kinase inhibitors [J]. Oncoimmunology, 2022, 11(1): 2083479.

[责任编辑 齐静雯]