

阿得贝利单抗临床应用合理性评价与安全性分析

周 鹏¹, 吴正宇¹, 汪国玉², 陈美玲², 王君萍^{2*}

1. 中国科学院合肥肿瘤医院 临床研究中心, 安徽 合肥 230031

2. 中国科学院合肥肿瘤医院 药学中心, 安徽 合肥 230031

摘要: **目的** 评价并分析阿得贝利单抗临床使用合理性和用药安全性, 为临床规范应用和管理提供参考。**方法** 收集 2024 年 4 月—2025 年 10 月中国科学院合肥肿瘤医院患者使用阿得贝利单抗的所有病历资料, 统计整理患者的基本情况、用药信息以及发生免疫相关不良反应 (irAEs) 等数据进行临床用药合理性评价与安全性分析。**结果** 共纳入 32 例患者, 在 2024 年 4 月—2025 年 10 月期间阿得贝利单抗共使用 126 个周期, 均为 1 200 mg iv, 临床应用共涉及 7 个瘤种, 符合药品说明书适应证的有 19 例, 无适应证用药的有 13 例, 联合用药不适宜的有 24 例。阿得贝利单抗 irAEs 发生率为 78.13%, 严重不良反应发生率为 18.75%, 主要为血液毒性、消化系统症状和全身症状等, 不良反应影响因素分析显示 irAEs 在阿得贝利单抗治疗 1~2 周期和 3 周期及以上的发生率具有统计学意义。**结论** 阿得贝利单抗在真实世界临床使用过程中存在无适应证用药、用法用量不适宜等不合理应用情况, 建议医疗机构应加强免疫检查点抑制剂合理用药管理, 临床医师注重规范用药和 irAEs 安全性监测, 药学部门严格审方和处方点评要求, 共同保障患者用药合理安全。

关键词: 阿得贝利单抗; 适应证; 用法用量; 合理性; 安全性

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)04-1305-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.04.019

Rationality evaluation and safety analysis in clinical application of adebrelimab

ZHOU Peng¹, WU Zhengyu¹, WANG Guoyu², CHEN Meiling², WANG Junping²

1. Clinical Research Center, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China

2. Center of Pharmacy, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China

Abstract: Objective To evaluate and analyze the rationality and safety of adebrelimab in clinical use, providing a reference for standard clinical application and management. **Methods** All medical records of patients treated with adebrelimab at Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences from April 2024 to October 2025 were collected. Patient demographics, medication information, and data on the occurrence of adverse drug reactions were statistically analyzed for clinical medication rationality evaluation and safety analysis. **Results** A total of 32 patients were included. From April 2024 to October 2025, adebrelimab was used for 126 cycles, all administered as 1 200 mg iv. Clinical application involved seven different tumor types. Usage was compliant with the drug label indications in 19 cases, while 13 cases involved off-label use. Inappropriate combination therapy was identified in 24 cases. The incidence of immune related adverse events (irAEs) to adebrelimab was 78.13%, with the incidence of serious irAEs being 18.75%. The main irAEs were hematologic toxicity, digestive system symptoms, and systemic symptoms. Univariate analysis showed a statistically significant difference in the incidence of irAEs between the adebrelimumab treatment with 1—2 cycles and 3 or more cycles. **Conclusion** In real-world clinical practice, adebrelimumab exhibits inappropriate usage, including off-label use and inappropriate dosage or administration. It is recommended that healthcare institutions strengthen the comprehensive medication management of immune checkpoint inhibitors. Clinical physicians should emphasize standardized medication practices and safety monitoring of irAEs, while pharmacy departments must enforce strict prescription review and medication evaluation requirements. Together, these efforts will ensure rational and safe medication use for patients.

Key words: adebrelimab; indications; dosage and administration; rationality; safety

收稿日期: 2025-11-25

基金项目: 安徽省卫生健康科研项目 (AHWJ2023BAa20074)

作者简介: 周 鹏, 男, 硕士研究生, 主管药师。研究方向为药物临床研究、临床药学。E-mail: 421168961@qq.com

*通信作者: 王君萍, 女, 硕士研究生, 主任药师。研究方向为药事管理、临床药学。E-mail: w_junping1108@163.com

2022 年全球癌症报告指出肺癌成为全球第一大癌症,在我国肺癌新发病例数和死亡病例数更是居于常见恶性肿瘤首位^[1]。小细胞肺癌(SCLC)在所有肺癌类型中约占 15%,是一种侵袭性很强的神经内分泌肿瘤,早期转移常见,初步诊断时约有 70% 的患者已经出现转移,即为广泛期,具有生长迅速、易复发、易耐药特点,患者预后较差^[2]。随着免疫检查点抑制剂在临床上广泛应用,改变了 SCLC 的传统治疗模式,免疫检查点抑制剂联合化疗让广泛期 SCLC 的生存时间显著延长,成为广泛期 SCLC 一线治疗新标准。阿得贝利单抗是我国自主研发的人源化程序化死亡配体 1(PD-L1)单克隆抗体,通过与机体 PD-L1 分子特异性结合从而阻断 T 细胞中 PD-1/PD-L1 通路,重新激活机体免疫系统发挥抗肿瘤活性,杀伤肿瘤细胞^[3]。2023 年 2 月,阿得贝利单抗注射液经国家药品监督管理局批准在中国上市,其批准适应证为与卡铂和依托泊苷联合用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗^[4]。由于阿得贝利单抗上市时间较短,目前临床上关于该药合理性使用和用药安全性报道仍较少,故为充分了解其上市在真实世界的临床应用情况,本研究旨在通过回顾性分析系统评估中国科学院合肥肿瘤医院临床应用阿得贝利单抗的用药合理性及安全性,以期为该药物的规范化临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究病例均取自医院信息系统(HIS),通过回顾性分析的方法筛选 2024 年 4 月—2025 年 10 月在中国科学院合肥肿瘤医院接受阿得贝利单抗治疗的住院患者病历和门诊用药情况,收集其基础信息、治疗方案及药物不良反应转归资料,排除仅在门诊用药未在本院住过院(治疗信息无法完整获取)的患者。为确保数据准确性,本研究所有数据均进行双人核对。本方案经中国科学院合肥肿瘤医院医学伦理委员会审核通过,批件号为 PJ-KY2025-060。

1.2 评价标准

1.2.1 临床合理性应用评价标准 以国家药品监督管理局(NMPA)批准的阿得贝利单抗注射液说明书(修改日期:2023 年 9 月 8 日)为主要评价标准,同时参考国家级学协会如中国临床肿瘤学会(CSCO)发布的中国临床肿瘤学会诊疗指南、《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2025 版)》^[5]等具

有循证医学证据的药品用法用量作为阿得贝利单抗超说明书用药情况,不符合药品说明书适应证和超说明书适应证的为无适应证用药。药品说明书中规定的适应证为与卡铂和依托泊苷联合用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗。用法用量方面说明书规定联合化疗给药时应先 iv 给予阿得贝利单抗注射液[规格:每瓶 600 mg(12 mL),国药准字 S20233106,苏州盛迪亚生物医药有限公司],间隔至少 30 min 后再化疗;应用于广泛期 SCLC 时,在诱导期推荐阿得贝利单抗 20 mg·kg⁻¹ 或 1 200 mg 联合化疗,每 3 周 1 次,共 4~6 个治疗周期;之后维持期推荐单药阿得贝利单抗 20 mg·kg⁻¹ 或 1 200 mg,每 3 周 1 次,不建议减少或增加剂量。

1.2.2 安全性评价标准 本研究参照国家药品不良反应监测中心《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第 81 号)^[6]确立的标准,对患者在使用期间发生的药品不良反应依据发生时间顺序、排他性等标准与阿得贝利单抗的关联性进行综合评价,将判定为“可能”(1~4 分,可能符合该药已知反应类型,但患者临床情况或其他治疗也可能导致该反应)、“很可能”(5~8 分,能很好地排除其他药物或原因引起该反应)及“肯定”(总分≥9 分,能确切排除是其他药物或原因引起该反应的病例纳入最终分析。此外,所有免疫相关不良反应(irAEs)的严重程度均遵照 CSCO《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2025)》^[7]进行分级。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件对经 Excel 整理的数据进行统计学处理。所有计数资料均以频数及构成比(%)予以表述,组间比较应用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

2024 年 4 月—2025 年 10 月在中国科学院合肥肿瘤医院使用阿得贝利单抗的患者共有 32 例,其中男性 24 例、女性 8 例,年龄 38~80 岁,平均(62.47±10.39)岁,体质量 46~75 kg,平均(62.77±7.13)kg,卡氏功能状态(KPS)评分≥80 占比 90.63%,患有基础疾病的患者数占比 34.38%,具有吸烟史和饮酒史的各占 25.0%和 12.5%,具有放疗史的占比 71.88%,32 例患者共使用阿得贝利单抗 126 个周期,中位数为 4 个周期(1~11 个),患者行一线治疗占比为 31.25%。患者的基线特征见表 1。

表 1 患者基线特征

Table 1 Baseline characteristics of patients

患者临床资料	例数	构成比/%
性别		
男	24	75.00
女	8	25.00
年龄/岁		
<60	11	34.38
≥60	21	65.63
体质量 ^① /kg		
<60	9	28.13
≥60	22	68.75
KPS/分		
≥80	29	90.63
<80	3	9.37
基础疾病		
有	11	34.38
无	21	65.63
吸烟史		
有	8	25.00
无	24	75.00
饮酒史		
有	4	12.50
无	28	87.50
放疗史		
有	23	71.88
无	9	28.13
用药周期数 ^② /个		
<3	12	37.50
≥3	20	62.50
治疗线数		
一线治疗	10	31.25
二线及以上治疗	22	68.75

①-统计体质量时有 1 个患者因卧床体质量不详; ②-用药周期数为使用阿得贝利单抗的周期数。

①-body weight was unavailable for one bedridden patient during statistical analysis; ②-number of treatment cycles refers to number of adrebelimab administration cycles.

2.2 阿得贝利单抗临床应用评价

2.2.1 适应证评价 本研究纳入的 32 例患者中阿得贝利单抗临床应用涉及 SCLC、非小细胞肺癌(NSCLC)、肝癌等 7 个瘤种,符合药品说明书适应证的有 19 例,占比 59.38%,超药品说明书用药的 0 例,无适应证用药的有 13 例,占比 40.63%,其中阿得贝利单抗临床适应证应用情况见表 2。

2.2.2 用法用量评价 32 例患者阿得贝利单抗均

表 2 阿得贝利单抗适应证应用情况

Table 2 Indication-based use of adrebelimab

合理性情况	临床应用	例数	构成比/%
符合药品说明书适应证	SCLC	19	59.38
无适应证用药	NSCLC	6	18.75
	肝癌	2	6.25
	食管癌	2	6.25
	宫颈癌	1	3.13
	胆管癌	1	3.13
	胸腺癌	1	3.13

为 iv 每次 1 200 mg; 有 9 例患者仅使用过 1 次阿得贝利单抗,占比 28.13%,14 例患者给药频次为每 3 周 1 次,余 9 例患者病程中未记录给药频次,但这 23 例患者实际用药间隔 21~80 d 不等,有部分患者未严格按照阿得贝利单抗给药频次使用。联合用药方面,符合说明书规定的阿得贝利单抗联合依托泊苷和铂类的有 8 例,其他联合用药或单药的共有 24 例,占比 75%。阿得贝利单抗临床用法用量情况见表 3。

表 3 阿得贝利单抗用法用量情况

Table 3 Dosage and administration of adrebelimab

合理性情况	临床应用	例数	构成比/%
给药剂量	每次 2 100 mg	32	100.000
给药频次	每 3 周 1 次	14	43.750
	病程未记录	9	28.125
	单次使用	9	28.125
联合用药	联合依托泊苷和铂类	8	25.000
	联合其他化疗药物(含单药维持治疗)	11	34.375
	联合靶向(含单药维持治疗)	7	21.875
	联合靶向加化疗(含单药维持治疗)	2	6.250
	单药	4	12.500

2.3 阿得贝利单抗安全性评价

32 例患者共有 126 次用药,发生所有级别 irAEs 的有 25 例,发生率为 78.13%,其中 3 级及以上严重不良反应有 6 例,发生率为 18.75%,涉及 2 个及以上类型的不良反应有 21 例,发生率为 66.63%,常见不良反应为血液毒性(43.75%)、消化系统症状(43.75%)和全身症状(34.38%)等,评价为“很可能”的有 15 例次,“可能”的为 48 例次。阿得贝利单抗发生 irAEs 的具体严重程度分级和关联性评价信息见表 4。25 例出现 irAEs 的患者中,20 例因其临床表现轻微或经对症药物治疗后预后良好;其余 5 例患者因出院后失访,其最终临床结局无法获知。

2.4 不良反应影响因素分析

通过对使用阿得贝利单抗发生不良反应的 25 例患者进行 χ^2 检验分析显示,患者的性别、年龄、体质量、基础疾病、吸烟史、饮酒史、放疗史、治疗线数及联合用药与阿得贝利单抗不良反应发生率均没有明显相关性($P>0.05$)。同时对患者用药周期数分析结果显示不良反应在阿得贝利单抗 1~2 周期和 3 周期及以上的发生率具有显著差异($P<0.05$)。阿得贝利单抗致 irAEs 的影响因素分析见表 5。

表 4 阿得贝利单抗致 irAEs 级别及关联性评价
Table 4 Grade and evaluation of irAEs caused by adabrelimab

不良反应类型	临床表现	不良反应关联性评价 例数(很可能/可能)*	所有级别/例 (占比/%)	≥3 级/例 (占比/%)
血液毒性	白细胞减少, 中性粒细胞减少, 血小板减少, 血红蛋白减少	1/13	14 (43.75)	5 (15.63)
消化系统症状	食欲减退, 恶心、呕吐, 大便难解, 腹泻	0/14	14 (43.75)	0
全身症状	乏力, 纳差, 头晕	1/10	11 (34.38)	0
肝脏毒性	天冬氨酸氨基转移酶 (AST)/丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高, 总胆红素/间接胆红素升高	1/6	7 (21.86)	0
内分泌毒性	甲状腺功能减退, 甲状腺功能紊乱, 甲状腺炎	5/1	6 (18.75)	0
皮肤毒性	皮肤瘙痒, 皮疹	2/1	3 (9.38)	0
肾脏毒性	尿素升高	0/2	2 (6.25)	0
代谢及营养类疾病	血钾降低, 血糖升高, 尿糖升高, 三酰甘油 (TG) 升高	1/1	2 (6.25)	0
肌肉骨骼毒性	全身肌肉酸痛	1/0	1 (3.13)	1 (3.13)
神经毒性	神经性疼痛	1/0	1 (3.13)	0
呼吸系统毒性	肺炎	1/0	1 (3.13)	0
输液反应	输液过程出现一过性心慌不适	1/0	1 (3.13)	0

*不良反应关联性评价例数(很可能/可能)是指不良反应关联性评价为很可能的例数和可能的例数。

*Number of cases with adverse reaction correlation assessment/cases (probable/possible) refers to number of cases assessed as having a “probable” or “possible” causal relationship to the drug, respectively.

表 5 阿得贝利单抗致不良反应的影响因素分析
Table 5 Analysis of correlation factors in irAEs induced by adabrelimab

影响因素	分层	发生 irAEs 例数(占比/%)	χ^2	P
性别	男	17/24 (70.83)	2.99	0.08
	女	8/8 (100.00)		
年龄/岁	≥60	15/21 (71.43)	1.60	0.21
	<60	10/11 (90.91)		
体质量/kg	≥60	16/22 (72.73)	0.95	0.33
	<60	8/9 (88.89)*		
基础疾病	有	7/11 (63.64)	2.06	0.15
	无	18/21 (85.71)		
吸烟史	有	5/8 (62.50)	1.52	0.22
	无	20/24 (83.33)		
饮酒史	有	3/4 (75.00)	0.03	0.87
	无	22/28 (78.57)		
放疗史	有	16/23 (69.57)	3.51	0.06
	无	9/9 (100.00)		
治疗线数	一线	10/10 (100.00)	4.07	0.05
	二线及以上	15/22 (68.18)		
治疗周期	<3 次	7/12 (58.33)	4.40	0.04
	≥3 次	18/20 (90.00)		
联合用药	联合其他化疗药物(含单药维持治疗)	15/19 (78.95)	2.65	0.45
	联合靶向(含单药维持治疗)	6/7 (85.71)		
	联合靶向加化疗(含单药维持治疗)	2/2 (100.00)		
	单药	2/4 (50.00)		

*统计体质量时有 1 个患者因卧床体质量不详。

*Body weight of one bedridden patient was unavailable for statistical purposes.

3 讨论

阿得贝利单抗是我国自主研发的首个治疗 SCLC 的 PD-L1 抑制剂,相较于其他 PD-L1 单抗如度伐利尤单抗和阿替利珠单抗,阿得贝利单抗具有独特的结合表位,让其与 PD-1 的结合角度更居中,亲和力更强,刺激 T 细胞激活释放 γ -干扰素 (IFN- γ) 的能力更优,抗瘤活性更强,为 SCLC 的治疗提供更多选择^[4,8]。本研究通过对阿得贝利单抗在真实世界中的用药实践与安全性进行分析发现,尽管该药物上市时间不长,其临床应用范围却较为广泛,同时也存在无强循证医学证据支持的超适应证用药、用法用量欠规范以及毒性反应监测不足等情况。

3.1 临床应用分析

CAPSTONE-1 研究^[4]是 1 项关于阿得贝利单抗或安慰剂联合依托泊苷和卡铂用于广泛期 SCLC 一线治疗的大型 III 期随机对照临床研究,结果显示,与安慰剂组比较,阿得贝利单抗组的中位总生存期 (mOS) 达 15.3 个月显著高出安慰剂组 2.5 个月,降低了 28% 的死亡风险。根据 CAPSTONE-1 研究结果,在 2023 年 2 月阿得贝利单抗获得 NMPA 批准用于 SCLC 一线治疗适应证上市以及在 CSCO 最新颁布的《小细胞肺癌诊疗指南 (2025)》^[9]中作为 1A 类证据获得 I 级推荐。本研究阿得贝利单抗共有 32 例患者,按照药品说明书适应证应用的 SCLC 患者共有 19 例占比 59.38%,阿得贝利单抗上市时间较短,说明书批准适应证与指南推荐一致,故本研究参照指南用药的超药品说明书用药为 0 例。除在 SCLC 的研究外,阿得贝利单抗也在 NSCLC 中开展了相关临床研究,1 项在可切除的 II~III 期 NSCLC 患者中开展的多中心、Ib 期试验^[10]结果表明,阿得贝利单抗联合化疗作为新辅助治疗显示出良好的手术结局,可使 NSCLC 患者的主要病理缓解率高达 51.4% 及病理完全缓解率为 29.7%,在该 Ib 期结果的基础上,又继续开展了 III 期试验。在 2025 年 9 月于西班牙召开的世界肺癌大会上,吴一龙教授就公布了围手术期阿得贝利单抗联合化疗治疗 NSCLC 患者的 III 期研究 4 年更新随访数据,结果显示随着时间的推移患者 4 年无事件生存期率达 71.4%,总生存期率高达 81.1%,可见阿得贝利单抗联合化疗方案为早期 NSCLC 患者带来了持续且显著的具有临床意义的生存获益^[11]。基于此 Ib 和 III 期临床研究结果,恒瑞医药申请了阿得贝利单抗用于成人 NSCLC 的新适应证申请并获得 NMPA 受

理^[12]。本研究有 6 例 NSCLC 患者使用阿得贝利单抗,NSCLC 适应证还未正式获批,也无相关指南等强循证医学证据推荐,故仍判为无适应证用药,建议临床医师可通过超药品说明书申请进行医院备案完善患者用药合理性。1 项关于阿得贝利单抗用于局部晚期可切除食管鳞癌新辅助治疗的 Ib 期临床研究结果^[13]显示 24% 达到主要病理缓解和病理完全缓解率 8%,2 年总生存率为 92%,阿得贝利单抗对于食管鳞癌初步抗肿瘤疗效显著。另一项关于阿得贝利单抗联合化疗加新辅助立体定向放疗对三阴性乳腺癌的影响研究^[14]初步结果良好,可进行进一步探索,此外,阿得贝利单抗在难治性晚期结直肠癌^[15]、高危可切除胆管癌^[16]和晚期胃癌^[17]等肿瘤的临床研究试验均已启动开展。本研究阿得贝利单抗还用于肝癌和食管癌各 2 例、宫颈癌和胆管癌及胸腺癌各 1 例,均无高质量循证医学证据推荐,说明在真实世界阿得贝利单抗应用临床上存在跨适应证用药情况,建议临床医师在治疗时应遵循说明书或指南等规范用药,药学部可深入临床进行临床合理用药宣讲培训,通过处方审核、处方点评等举措减少不合理用药,保障患者用药安全。

基于 CAPSTONE-1 研究^[4]结果,NMPA 于 2023 年 2 月 28 日核准的阿得贝利单抗说明书规定阿得贝利单抗按照 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每 21 天给药 1 次。Chen 等^[16]通过对阿得贝利单抗的群体药代动力学数据分析发现,患者基线体质量、肿瘤大小及中性粒细胞计数等指标对阿得贝利单抗清除率具有显著协变量效应,但均未达到临床显著性或需要调整剂量;暴露-效应分析显示阿得贝利单抗的暴露量[血药浓度-时间曲线下面积 (AUC)、谷浓度或峰浓度]与疗效或安全性终点无统计学显著性关联,提出阿得贝利单抗 $1\ 200 \text{ mg}$ 每 3 周 1 次的固定剂量方案的模拟暴露量指标分布与说明书中基于体质量给药方案 ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 每 3 周 1 次) 相似,在 2023 年 9 月阿得贝利单抗说明书也对用法用量进行修改增加了 $1\ 200 \text{ mg}$ 每 3 周 1 次的方案。本研究患者体质量 $46 \sim 75 \text{ kg}$ 不等,若按照说明书推荐剂量给药,患者用药剂量在 $920 \sim 1\ 500 \text{ mg}$ 之间,为阿得贝利单抗规格每瓶 600 mg 的 $1.53 \sim 2.50$ 倍,但本研究纳入的 32 例患者均为 $1\ 200 \text{ mg}$,这样即避免药液造成浪费还减轻了患者用药经济压力。本研究除单次用药其余患者给药间隔从 $21 \sim 80 \text{ d}$ 不等,未按照说明书推荐的每次 21 d 按时入院治疗,这可能

与患者对按时治疗意识不强、医院床位紧张、患者出现不良反应等有关,建议加强对患者宣教按照规定时间进行治疗。在联合用药方面,本研究共有 24 例患者未按照说明书规定的阿得贝利单抗联合依托泊苷和卡铂治疗,有联合化疗、靶向以及单药治疗,联合用药方案较为混乱,现有临床研究^[4,10]关于联合用药方案提及的有阿得贝利单抗联合依托泊苷和铂类、紫杉醇(白蛋白结合型)和卡铂等,更多的联合用药方案如联合贝伐珠单抗、卡培他滨等还在临床研究^[15-16]中,在无高质量循证医学证据支持情况下,不建议在临床上随意调整联合用药方案,以免影响患者疗效和安全性。

3.2 安全性分析

随着免疫检查点抑制剂在临床上应用越来越广,患者得到显著的临床获益,但随之而来的 irAEs 也逐渐凸显,这是因为机体正常组织细胞和肿瘤细胞存在类似的抗原,导致机体免疫系统过度激活后在杀伤肿瘤的同时会无差别的攻击机体正常组织,从而引起累及全身多个系统和器官的不良反应发生^[18]。irAEs 的临床范围广泛,主要为脏器表现,几乎机体每个系统和器官都会有可能受到影响,毒性主要集中在与免疫相关的器官上,如皮肤、肠道、甲状腺及肝脏等,但严重不良反应发生率低^[19]。本研究中阿得贝利单抗所有级别不良反应发生率 78.13%且 3 级及以上发生率为 12.70%,均低于 CAPSTONE-1 研究^[4]中阿得贝利单抗组 100%和 86%,一方面是因为本研究有部分患者仅使用阿得贝利单抗 1~2 次,不良反应还未表现出来,与化疗不良反应相比,irAEs 通常有延迟发作和持续时间延长,此外在临床实践中临床缺乏常规有效的不良反应监测手段、患者未按时进行跟踪随访、以及病程记录不完整等原因使得患者发生不良反应但未被记录是造成本研究不良反应发生率降低的重要原因,因此需要临床早期识别和及时干预。本研究中阿得贝利单抗引起的血液毒性、消化系统疾病、全身症状、肝脏毒性和内分泌毒性是最常见的 irAEs (发生率 $\geq 10\%$),与说明书记载的基本一致,皮肤毒性(9.38%)略低于说明书记载的 10.3%,值得注意的是说明书描述蛋白尿发生率为 23.1%,但本研究未观察到蛋白尿发生情况,而一项关于阿得贝利单抗的回顾性研究^[20]也没有提及关于蛋白尿发生的数据,这可能与在真实世界中该指标检测不及时无相关记录或患者出院后未及时跟踪随访造成数

据缺失有关。本研究有 15 例次不良反应关联性评价为“很可能”,其中有 8 例次为阿得贝利单抗单药治疗发生,余 7 例 irAEs 是联合用药分别为甲状腺功能减退、皮肤瘙痒、免疫性肺炎、免疫性肌炎和 TG 升高,这与说明书描述的基本一致。一项关于免疫治疗诱导的血液学 irAEs 的描述性观察研究^[21]结果显示由 PD-1 或 PD-L1 抑制剂引起的血液毒性发生率很低(3.69%),临床表现为中性粒细胞减少症、自身免疫性溶血性贫血、免疫性血小板减少症及再生障碍性贫血,危及患者生命。本研究阿得贝利单抗所致血液毒性的发生率为 43.75%,鉴于绝大多数(92.86%)患者接受了联合用药,大部分事件评为“可能”;唯一使用单药治疗的病例评价为“很可能”;血液毒性有 5 例为 3 级及以上 irAEs,占全部严重 irAEs 的 83.33%,其中有 3 例发生严重血小板计数减少,与 CAPSTONE-1 研究^[4]描述的血小板计数降低是两组发生严重血液学不良事件最常见原因是一致的。本研究有 1 例 SCLC 患者应用阿得贝利单抗联合卡铂和依托泊苷 1 疗程后第 10 天出现全身酸痛,定位不明,且随后全身肌肉疼痛加重,出现游走性爆发痛,疼痛评分 NRS 8 分,予以非甾体类止痛药、甲泼尼龙、地塞米松、吗啡等止痛效果均不佳,考虑为阿得贝利单抗引起的免疫性肌炎,且激素治疗无效,为严重的且罕见不良反应,后患者转院治疗转归为不详。根据说明书记载,接受阿得贝利单抗治疗的 373 例患者中有 1 例患者发生免疫性肌炎,发生率为 0.3%,为 3 级 irAEs,本研究因纳入患者例数较少免疫性肌炎发生率(3.13%)偏高,irAEs 严重程度与说明书一致。根据文献报道^[22-23],阿得贝利单抗还发生了严重的糖尿病合并酮症酸中毒伴有高渗并诱发横纹肌溶解和急性肾损伤,以及严重的药物性肝损伤患者经一系列治疗后肝损伤未予以逆转,可见,阿得贝利单抗在具有治疗作用同时会引起严重 irAEs,临床在用药时应注意加强不良反应监测。

本研究通过阿得贝利单抗致 irAEs 的影响因素分析提示阿得贝利单抗的不良反应发生风险与多项患者基线特征(包括性别、年龄、体质量、基础疾病、吸烟史、饮酒史、放疗史、治疗线数及联合用药)均无显著相关性,此结果与朱文靖等^[24]对卡度尼利单抗的研究得出相似结论,考虑可能为本研究样本量较少,下一步考虑增加样本量进行更为详细的分析。此外本研究结果显示不良反应发生率在

阿得贝利单抗治疗 1~2 周期与 3 周期及以上具有差异,提示阿得贝利单抗治疗疗程越长则 irAEs 发生率越高。这一结果与彭思敏和 Tang 等研究^[25-26]结果一致,免疫治疗的疗程会影响 irAEs 发生风险,这与机体免疫系统的记忆功能可能有密切关系,每次免疫治疗会让免疫系统对特定抗原的记忆效应强化,所以多个疗程后,免疫系统对机体组织器官的错误识别有可能被“记忆”且放大,从而更加容易发生免疫攻击。

综上所述,由于阿得贝利单抗上市时间较短,且适应证仅获批 SCLC,故本研究纳入样本量较少,另外患者信息资料均是从病历中获取,存在病历资料记录不完整的情况;关于阿得贝利单抗的文献报道较少,缺乏真实世界数据研究,但本回顾性研究在一定程度上可反映出阿得贝利单抗在真实世界的临床应用现状,今后可考虑开展多中心扩大样本量进一步探索阿得贝利单抗的适应证和 irAEs 监测,供临床参考。本研究结果显示阿得贝利单抗存在无适应证用药、用法用量不适宜等不合理应用情况和不良反应缺乏监测,建议医疗机构应加强免疫检查点抑制剂合理用药体系建设管理,临床医师注重规范用药和不良反应安全性监测,药学部门严格审方和处方点评要求加强监管,共同保障患者用药合理安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Han B F, Zheng R S, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.

[2] Rudin C M, Brambilla E, Faivre-Finn C, et al. Small-cell lung cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7: 3.

[3] Yang H W, Yang L L, Liu Y X, et al. Adebrelimab in small cell lung cancer: From current advances to emerging combination strategy and challenge [J]. *Biologics*, 2025, 19: 365-377.

[4] Wang J, Zhou C C, Yao W X, et al. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(6): 739-747.

[5] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2025年版)的通知 [EB/OL] (2026-01-26) [2026-03-25]. <https://www.nhc.gov.cn/yzygj/c100067/202601/460c2377aa294b55ba>

acd339b8b19eb8.shtml.

National Health Commission. Notice of the General Office of the National Health Commission on Printing and Distributing the Guiding Principles for the Clinical Application of Novel Anti-tumor Drugs (2025 Edition) [EB/OL] (2026-01-26) [2026-03-25]. <https://www.nhc.gov.cn/yzygj/c100067/202601/460c2377aa294b55baacd339b8b19eb8.shtml>.

- [6] 国家药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第 81 号) [EB/OL]. (2011-05-04) [2025-09-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20110504162501325.html>.
- National Medical Products Administration. Measures for the Administration of Adverse Drug Reaction Reporting and Monitoring (Order No. 81 of the Ministry of Health) [EB/OL]. (2011-05-04) [2025-09-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20110504162501325.html>.
- [7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南-2025 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025.
- Organized by the Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. *Guidelines for the Management of Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors-2025* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2025.
- [8] Cheng P, He J, Cheng P, Chen K, Zhao G. Progress of research on PD-L1 inhibitor adebrelimab usage in malignant tumors. *Front Oncol*. 2024; 14: 1468569.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南-2025 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025: 50.
- Organized by the Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. *Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-2025* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2025: 50.
- [10] Yan W P, Zhong W Z, Liu Y H, et al. Adebrelimab (SHR-1316) in combination with chemotherapy as perioperative treatment in patients with respectable stage II to III NSCLCs: An open-label, multicenter, phase 1b trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(2): 194-203.
- [11] Wu Y L, Yan W, Zhong W Z, et al. P2.08.43 perioperative adebrelimab plus chemotherapy in patients with resectable stage II-III NSCLC: 4-year update from a phase 1b/3 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(10): S361.
- [12] 恒瑞医药. 恒瑞创新药阿得贝利单抗成人非小细胞肺癌新适应症上市申请获受理 [EB/OL]. Hengrui.com,

- (2025-09-26) [2025-11-14]. <https://www.hengrui.com/media/detail-855.html>. Hengrui Medicine. Hengrui's innovative drug Adebrelimab's new indication application for adult non-small cell lung cancer accepted for review [EB/OL]. Hengrui.com, (2025-09-26) [2025-11-14]. <https://www.hengrui.com/media/detail-855.html>.
- [13] Yin J, Yuan J N, Li Y J, et al. Neoadjuvant adebrelimab in locally advanced resectable esophageal squamous cell carcinoma: A phase 1b trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(8): 2068-2078.
- [14] Chen G L, Gu X, Xue J Q, et al. Effects of neoadjuvant stereotactic body radiotherapy plus adebrelimab and chemotherapy for triple-negative breast cancer: A pilot study [J]. *eLife*, 2023, 12: e91737.
- [15] Zhang P, Li X F, Wang X, et al. SHR-8068 combined with adebrelimab and bevacizumab in the treatment of refractory advanced colorectal cancer: Study protocol for a single-arm, phase Ib/II study [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1450533.
- [16] Cheng Y, Zhang Y D, Li C X, et al. Adebrelimab plus capecitabine versus capecitabine monotherapy for adjuvant treatment of high-risk resected cholangiocarcinoma (ACHIEVE): Protocol for a phase II, multicentre, randomised controlled trial [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2025, 12(1): e001892.
- [17] Liu T, Guan Y J, Bai L, et al. Clinical study of adebrelimab in combination with apatinib and irinotecan for PD-1 inhibitor-ineffective advanced-stage gastric cancer: Study protocol for a single-arm, single-centre, exploratory trial [J]. *BMJ Open*, 2025, 15(6): e089286.
- [18] 闫珍影, 贺建霞. 免疫检查点抑制剂相关免疫不良反应发病机制的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2025, 29(10): 1914-1918.
- Yan Z Y, He J X. Research progress on the pathogenesis of immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Anhui Med Pharm J*, 2025, 29(10): 1914-1918.
- [19] 叶淑芳, 刘苗兰, 仇晓霞. 基于真实世界的研究: 646 例肿瘤患者使用免疫检查点抑制剂相关不良反应的临床特征 [J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(1): 72-79.
- Ye S F, Liu M L, Qiu X X. A real world research: The clinical characteristics of immune-related adverse events in 646 cases [J]. *Anti Tumor Pharm*, 2024, 14(1): 72-79.
- [20] Xu K L, Wang J, Weng Z H, et al. Real-world study of adebrelimab as first-line therapy for extensive-stage small cell lung cancer: A retrospective study [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1678020.
- [21] Delanoy N, Michot J M, Comont T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: A descriptive observational study [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1): e48-e57. DOI:10.1016/S2352-3026(18)30175-3
- [22] 王作荣, 陈萍, 刘峰, 等. 阿得贝利单抗致严重糖尿病酮症酸中毒并高渗状态 1 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2025, 45(23): 2781-2785.
- Wang Z R, Chen P, Liu F, et al. Adebrelimab-induced severe diabetic ketoacidosis combined with hyperosmolar hyperglycemic state: A case report [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2025, 45(23): 2781-2785.
- [23] 李园, 郑雪莲, 汪安江, 等. 免疫检查点抑制剂阿得贝利单抗联合治疗致药物性肝损伤 1 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2025, 45(5): 604-606.
- Li Y, Zheng X L, Wang A J, et al. Drug-induced liver injury from the combination treatment of the immune checkpoint inhibitor Ade-brelimab: A case report [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2025, 45(5): 604-606.
- [24] 朱文靖, 戴钰洁, 朱文兵, 等. 卡度尼利单抗临床应用评价和安全性分析 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(10): 2940-2948.
- Zhu W J, Dai Y J, Zhu W B, et al. Clinical application evaluation and safety analysis of cadonilimab [J]. *Drug Eval Res*, 2025, 48(10): 2940-2948.
- [25] 彭思敏. 非小细胞肺癌患者免疫相关性不良反应的发生特点及预测因素分析 [D]. 南昌: 南昌大学, 2025.
- Peng S M. Characteristics and predictive factors of immune-related adverse events in patients with non-small cell lung cancer [D]. Nanchang: Nanchang University, 2025.
- [26] Tang S Q, Tang L L, Mao Y P, et al. The pattern of time to onset and resolution of immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors in cancer: A pooled analysis of 23 clinical trials and 8, 436 patients [J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53(2): 339-354.

[责任编辑 齐静雯]