

1例阴道恶性黑色素瘤免疫治疗的用药分析和药学监护

刘阳¹ 蒲兴祥² 任志强¹ 刘英¹ 姚志红¹ 龚倩³

(1. 益阳市中心医院药剂科 湖南益阳 413000; 2. 湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院胸部内二科;
3. 湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院药学部)

摘要 黑色素瘤是一种特殊的皮肤癌,病死率在皮肤癌中居首。其治疗方式除了传统的手术治疗、放化疗外,还有靶向治疗和免疫治疗。本文报道临床药师参与1例晚期阴道恶性黑色素瘤患者抗肿瘤治疗方案的制定,协助医师及时、准确识别患者免疫治疗过程中出现的肝毒性及内分泌毒性反应,且对患者免疫治疗过程进行毒性管理、用药分析及药学监护,通过使用甲泼尼龙、还原型谷胱甘肽、复方甘草酸苷等对症处理,患者肝毒性降为1级遂开始行第3周期免疫检查点抑制剂特瑞普利单抗的治疗;及时减轻了药物治疗过程中不良反应对患者的损害,提高了患者抗肿瘤治疗的依从性和耐受性,以期提高患者的生活质量和生存时间。

关键词 临床药师;阴道黑色素瘤;免疫治疗;药学监护

中图分类号:R97 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)07-0497-05

Medication and Pharmaceutical Care for A Patient with Immunotherapy in Vaginal Malignant Melanoma

Liu Yang¹, Pu Xingxiang², Ren Zhiqiang¹, Liu Ying¹, Yao Zhihong¹, Gong Qian³

1. Department of Pharmacy, Yiyang Central Hospital, Yiyang 413000, Hunan, China; 2. Department of Thoracic Medical Oncology II, Hunan Cancer Hospital/the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University; 3. Department of Pharmacy, Hunan Cancer Hospital/the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University

ABSTRACT Melanoma is a special type of skin cancer with the highest fatality rate among it. Treatment of melanoma include traditional surgery and chemoradiotherapy, also, targeted therapy and immunotherapy are available. This article for clinical pharmacist assists in physician developing anti-tumor therapeutic schedule1 for a patient with late vaginal malignant melanoma, assists in the timely and accurate identification for the occurrence of immunotherapy associated hepatotoxicity and endocrine toxicity reactions, practices the drug toxicity management, drug analysis and pharmaceutical care during the immunotherapy process, by using methylprednisolone sodium succinate, reduced glutathione, compound glycyrrhizin and other drugs for symptomatic treatment, the patient's hepatotoxicity was reduced to grade 1 and treatment with third cycle immune checkpoint inhibitor namely toripalimab was used eventually. In this way, the damage on this patient caused by adverse reactions in drug treatment was alleviated timely, and the compliance and tolerance of anti-tumor treatment were improved, so as to improve the quality of life and prolong survival time of patients.

KEY WORDS Clinical pharmacist; Vaginal melanoma; Immunotherapy; Pharmaceutical care

近年来肿瘤发病率与致死率逐渐增加,已成为中国人群死亡率最高的疾病^[1]。黑色素瘤是一种特殊的皮肤癌,其发病率不高但致死率极高,我国黑色素瘤每年新发病人超过2万人^[2]。黑色素瘤发病具有种族特点。在亚洲人和其他有色人种中,原发于肢端的黑色素瘤约占50%,发生于足底、足趾、手指末端及甲等肢端部位;原发于黏膜(如直肠、肛门、外阴、眼、口鼻咽部位)的黑色素瘤约占20%~30%;而对白种人而言,原发于皮肤(常见于背部、胸腹部和下肢皮肤)的黑色素瘤约占90%,原发于

黏膜的黑色素瘤只占1%~5%^[3]。文献报道阴道黑色素瘤在女性生殖道黑色素瘤中占比为19.8%,外阴黑色素瘤占比最高为76.7%,宫颈黑色素瘤较为少见^[4]。本文以1例晚期阴道恶性黑色素瘤患者为例,介绍临床药师在临床参与药物治疗,对患者的药物治疗过程进行用药分析和药学监护,为患者提供药学服务。

1 病例资料

患者女,34岁,身高153 cm,体重39 kg,体表面

积 1.33 m², 末次月经日期为 2019 年 5 月 18 日。2019 年 6 月 10 日因“阴道恶性黑色素瘤术后 7 月余, 免疫治疗后 18 天”入院。体力状况评分(performance status, PS)0 分, 疼痛评分 1 分。患者 2018 年 9 月开始可见阴道异常排液, 起初呈清亮色, 未引起重视, 10 月发现阴道分泌物呈脓性, 偶见少许红色血迹, 可自行停止。随后在外院行阴道镜检查发现阴道内肿块, 遂行阴道内肿块活检术, 病检结果: ①(宫颈)慢性炎症, 鳞状上皮宫颈上皮内瘤变(CIN)I 级; ②(阴道)恶性肿瘤伴坏死, 考虑未分化癌或分化低的肉瘤, 建议做免疫组化。患者于 11 月 1 日来我院妇瘤科就诊, 会诊外院病理切片 15938 * 4 意见: ①(阴道)苏木精-伊红(HE)染色法结合免疫组化检查符合恶性黑色素瘤; ②(宫颈)鳞状上皮增生, 区域伴 CIN I 级改变。传染病学示乙肝表面抗原阳性, 已使用恩替卡韦抗乙型肝炎病毒(HBV), HBV DNA 为 1.80×10² IU·ml⁻¹(低于 2 000 IU·ml⁻¹)。全胸腹 CT 结果示: ①阴道左侧壁增厚并结节影, 性质待定; ②右肾小囊肿; ③胸部 CT 扫描未见明显异常。患者有手术指征, 无手术禁忌证, 11 月 7 日在全麻下行经腹广泛子宫全切+双侧输卵管切除+大部分阴道切除+阴道延长+盆腔粘连松解术。术后 1 月余来院复查, CT 示: ①阴道恶性黑色素瘤术后改变; ②右肾小囊肿; ③胸部 CT 扫描未见明显异常。术后 4 月余(2019 年 4 月 17 日)再次入院, 复查颈胸腹盆 CT 示: ①阴道恶性黑色素瘤术后改变, 阴道残端软组织未见明显增厚; 左侧盆壁淋巴结肿大; 双肺多发转移瘤; ②右肾小囊肿、肝右后叶小囊肿同前; ③颈部 CT 未见明显异常。脑 MRI 及全身骨显像均未见明显异常征象。基因检测提示 BRAF、C-kit 等均未见突变。检查结果提示术后复发, 双肺多发转移。遂于 4 月 29 日~5 月 23 日行“特瑞普利单抗”联合“阿帕替尼”治疗 2 周期, 6 月 10 日再次入院行下周期治疗。入院诊断: ①阴道恶性黑色素瘤术后, 双肺转移、盆腔淋巴结转移 BRAF、C-kit 野生型; ②慢性乙型病毒性肝炎。

2 治疗过程

入院后完善相关检查, 6 月 11 日检查结果回报: 肝功能异常, ALT 约为正常值上限的 8 倍, AST 约为正常值上限的 7 倍, 总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)与间接胆红素(IBIL)均轻度偏高; HBV DNA 2.35×10² IU·ml⁻¹(患者既往常规使用恩替卡韦抗 HBV, HBV DNA<2 000 IU·ml⁻¹), 见表 2。血常规: WBC 3.54×10⁹·L⁻¹, N 1.86×10⁹·L⁻¹; 尿常

规: 隐血+, 尿蛋白++, 白细胞+, 上皮细胞 40.00 UL⁻¹, 细菌 8.00 UL⁻¹。甲状腺功能检测八项见表 3, 甲状腺球蛋白、甲状腺素、三碘甲状腺原氨酸与甲状旁腺素均升高, 提示甲状腺功能亢进。空腹血糖、凝血功能、电解质、肾功能、大便常规等均基本正常。心电图: 窦性心律。

2 周期免疫治疗后, 复查颈胸腹盆 CT 平扫+增强示: ①阴道恶性黑色素瘤术后改变, 阴道残端软组织未见明显增厚; 左侧盆壁肿大淋巴结较前缩小; 双肺转移瘤较前缩小、减少; ②右肾小囊肿同前; ③肝右后叶小囊肿同前; ④颈部 CT 未见明显异常。结果提示免疫检查点抑制药联合抗血管生成靶向药治疗有效, 但患者存在肝毒性与内分泌毒性, 予甲泼尼龙琥珀酸钠静滴、还原型谷胱甘肽与复方甘草酸苷护肝、恩替卡韦抗病毒、奥美拉唑护胃、胸腺法新免疫调节对症处理, 具体治疗药物见表 1。治疗后, 患者 ALT 明显改善, AST、TBIL、DBIL 及 IBIL 恢复正常(见表 2), 据 2019 CSCO 免疫检查点抑制药相关毒性管理指南^[5]提示, 6 月 19 日患者免疫相关性肝毒性反应级别降为 1 级, 距末次化疗 1 周期(21 d)余 6 d, 恢复“特瑞普利单抗”联合“阿帕替尼”方案的治疗。

表 1 患者在院期间的主要治疗药物

药名	用法用量	用药时间
甲泼尼龙琥珀酸钠+ 0.9%氯化钠注射液 100ml	60mg/40mg/20mg/ 10mg, ivd, qd	6 月 12 日/17 日/ 18 日/19 日/20 日
还原型谷胱甘肽+ 0.9%氯化钠注射液 100ml	1.8g, ivd, qd	6 月 12~20 日
复方甘草酸苷+ 0.9%氯化钠注射液 100ml	80mg, ivd, qd	6 月 13~20 日
奥美拉唑+ 0.9%氯化钠注射液 100ml	40mg, ivd, qd	6 月 12~20 日
胸腺法新	1.6mg, ih, qod	6 月 14~20 日
恩替卡韦	0.5mg, po, qd	长期
特瑞普利单抗	240mg ivd	6 月 19 日
泮托拉唑钠肠溶胶囊	40mg, po, qd	出院带药
维 D 钙咀嚼片	600mg, po, qd	出院带药
甲磺酸阿帕替尼片	250mg, po, qd	6 月 19 日

表 2 患者肝功能及 HBV 定量的变化

项目名称	6 月 11 日 检测结果	6 月 19 日 检测结果	正常值
ALT(U·L ⁻¹)	337.6 ↑	106.8 ↑	0~40
AST(U·L ⁻¹)	284.2 ↑	28.8	0~40
TBIL(μmol·L ⁻¹)	24.29 ↑	8.81	5.1~19.0
DBIL(μmol·L ⁻¹)	8.4 ↑	4.05	0~6.8
IBIL(μmol·L ⁻¹)	15.89 ↑	4.76	1.71~13.8
HBV-DNA(IU·ml ⁻¹)	2.35×10 ²	20	<10

表 3 患者甲状腺功能的變化

项目名称	6月11日检测结果	6月19日检测结果	正常值
甲状腺球蛋白 (TG, ng · ml ⁻¹)	320.10 ↑	90.403 ↑	3.5~77
甲状腺素 (TT ₄ , μg · dl ⁻¹)	15.03 ↑	9.68	5.1~14.1
三碘甲状腺原氨酸 (TT ₃ , ng · ml ⁻¹)	2.82 ↑	1.45	0.8~2
促甲状腺素 (TSH, μIU · ml ⁻¹)	1.12	0.281	0.27~4.2
抗甲状腺过氧化物酶抗体 (TPO-Ab, IU · ml ⁻¹)	13.54	13.67	0~34
甲状腺球蛋白抗体 (TG-Ab, IU · ml ⁻¹)	20.21	20.38	0~115
降钙素 (CT, pg · ml ⁻¹)	3.88	2.0	0~18
甲状旁腺素 (PTH, pg · ml ⁻¹)	162.7 ↑	43.47	15~65

3 用药分析及药學监护

3.1 免疫治疗联合抗血管生成靶向药

黑色素瘤的治疗方式有手术、放疗、化疗、靶向及免疫治疗。临床上根据患者分期、体能状态及基因检测结果等选择合适方案进行治疗。患者前期已行手术,术后4月余复查见双肺多发转移,可考虑的治疗方案为化疗、靶向治疗及免疫治疗。研究报道,RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路的激活参与黑色素瘤的发生与发展,其激活与相关基因的突变有关,如 BRAF(V600E/K)、NRAS、MEK1/2 及 c-KIT 等^[6,7]。但该患者基因检测结果提示 BRAF、c-kit 均为野生型,故不能选用相应靶向制剂。

免疫治疗是近年来兴起的治療方式,与化疗相比,可显著延长患者的总生存期,改善无进展生存期,降低死亡及复发风险。免疫治疗药物是指靶向细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4,CTLA-4)或程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)/程序性死亡配体 1/2(PD-L1/2)的抗体药物。CTLA-4 是表达于 T 细胞上的一种跨膜受体,负性调节 T 细胞的活性,与 CD28(T 细胞共激活因子)共同拥有 B7 配体分子。当 CTLA-4 与 B7 结合时,因产生 T 细胞活性抑制信号而抑制免疫反应引起免疫耐受^[8]。PD-1 是活化 T 细胞表面的另一负性调节分子,其配体 PD-L1/PD-L2 高表达于肿瘤细胞。PD-1 和 PD-L1 结合可抑制 T 淋巴细胞表面特异的抗原受体(TCR)激活从而抑制抗肿瘤免疫。基于此作用机制,PD-1/PD-L1 单抗通过封锁 PD-1/PD-L1 信号通路而发挥抗肿瘤作用。PD-1 单克隆抗体纳武利尤单抗(nivolumab)与帕博利珠单抗(pembrolizumab)均于 2014 年被批准用于治疗晚

期黑色素瘤;首个国产 PD-1 单抗特瑞普利 I 期临床试验入组 22 例黑色素瘤患者,其中 4 例黏膜黑色素瘤的客观缓解率(objective remission rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为 25%和 50%^[9],于 2018 年底上市被批准用于晚期黑色素瘤的治疗。目前有 3 种 PD-L1 单抗:分别为阿特珠单抗(atenzolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)和德鲁单抗(durvalumab),其在黑色素瘤领域主要处于 I 期临床研究阶段。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(vascular endothelial growth factor receptors, VEGFRs)在肿瘤血管生成中起着重要作用,VEGFRs 在黑色素瘤中高表达,在恶性黑色素瘤的进展中发挥着重要作用。阿帕替尼作为新型小分子血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)酪氨酸激酶抑制剂,阻断 VEGF 结合后的信号转导,从而抑制肿瘤血管的生成,提示阿帕替尼可能在恶性黑色素瘤的治疗中发挥作用^[10];其于 2014 年经原国家食品药品管理监督总局(CFDA)批准上市,用于晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌三线及以上治疗。最近研究报道,阿帕替尼在乳腺癌、卵巢癌及非小细胞肺癌等领域取得了较好的临床疗效^[10]。研究显示,阿帕替尼联合替莫唑胺治疗常规治疗失败后的晚期黑色素瘤患者可取得初步疗效而未见剂量限制性毒性^[11]。体外实验表明,阿帕替尼能够显著抑制小鼠黑色素瘤 B16 细胞系 DNA 合成从而抑制其增殖,并能诱导细胞系 B16 发生凋亡;动物实验研究显示,阿帕替尼对小鼠黑色素瘤 B16 皮下移植瘤的生长抑制作用强于化疗药物达卡巴嗪^[12]。且临床研究显示,对于不可切除的局部晚期黑色素瘤或者远处转移的黑色素瘤患者,PD-1 单抗特瑞普利单抗联合阿昔替尼方案可获得较好的临床疗效^[13]。阿昔替尼是一种有效的 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3 选择性抑制剂,其与阿帕替尼作用机制类似^[14]。该患者有使用免疫检查点抑制剂治疗的指征及强烈愿望但经济条件一般,故临床药师推荐阿帕替尼联合特瑞普利单抗治疗,医生予以采纳。

3.2 免疫检查点抑制剂相关肝毒性的管理

患者乙肝病毒表面抗原阳性,既往肝功能正常。已使用“特瑞普利单抗”联合“阿帕替尼”治疗 2 周期,第 2 周期治疗前查肝功能正常,HBV-DNA 定量为 2.1×10² IU · ml⁻¹;第 2 周期治疗后 19 天即本次治疗前复查肝功能示 ALT 337.6 U · L⁻¹、AST 284.2 U · L⁻¹,呈肝功能异常;HBV-DNA 定量为 2.35×10² IU ·

ml⁻¹(见表2)。由于患者治疗前后 HBV-DNA 定量变化幅度较小,治疗后 HBV-DNA 定量与治疗前之比约为 1.12,不符合 HBV 再激活定义的“治疗后 HBV-DNA 载量较治疗前升高 ≥ 10 倍”^[15];且临床研究显示^[16],对于伴有慢性 HBV 感染的非霍奇金淋巴瘤患者,HBV 再激活发生率(20%~70%)与其化疗时未预防使用抗病毒药物有关,而该患者前期一直服用恩替卡韦且依从性好,因此考虑肝毒性不是 HBV 再激活导致的活动性病毒性肝炎。此外,文献报道阿帕替尼也可能引起肝功能异常,但是患者同时伴有甲状腺功能异常,与免疫检查点抑制剂的不良反应特点较为符合。因而推测患者肝毒性的发生很可能与使用 PD-1 单抗特瑞普利有关。根据 2019 CSCO 免疫检查点抑制剂相关毒性管理指南^[5],患者目前肝毒性分级为 3 级,遂给予甲泼尼龙 60 mg(按 1.5 mg·kg⁻¹ 计量)处理,随后逐渐减量至 40 mg、20 mg,于第 9 天减量至 10 mg,再次复查肝功能示 ALT 106.8 U·L⁻¹,AST 28.8 U·L⁻¹,肝毒性降为 1 级。研究报道,大剂量激素、葱环类、利妥昔单抗等是 HBV 再激活致肝损伤的诱因^[17],而该患者出现肝毒性后此次使用大剂量激素处理后肝功能明显改善,而不是进一步加重,因而提示肝毒性非 HBV 再激活所致,且患者在此期间继续服用阿帕替尼,故说明肝毒性与使用特瑞普利单抗有关。临床药师建议,根据指南 II 级推荐,肝毒性 1 级(ALT 或 AST < 3 倍正常值上限)可重新开始行第 3 周期特瑞普利单抗的治疗,医生予以采纳。

3.3 免疫检查点抑制剂相关内分泌毒性的管理

患者既往甲状腺功能正常,行“特瑞普利单抗”联合“阿帕替尼”治疗第 2 周期后,于本次治疗前复查甲状腺功能结果示(见表 3):甲状腺素、三碘甲状腺原氨酸较正常值升高,促甲状腺激素正常,提示甲状腺功能亢进;甲状腺球蛋白异常升高,可能与体内炎症激活有关,炎症反应损伤甲状腺组织从而释放大量的甲状腺球蛋白;甲状腺素、三碘甲状腺原氨酸的升高亦可能是由免疫相关甲状腺炎所致。PD-1 单抗治疗之后,患者免疫系统会较前激活,导致一系列免疫相关不良反应的发生,如甲亢、甲减等,也可能导致免疫性甲状腺炎及静息型甲状腺炎的发生,体现在甲状腺免疫指标如甲状腺球蛋白、甲状腺球蛋白抗体及抗甲状腺过氧化酶抗体等的变化^[18]。文献研究表明,肿瘤患者使用免疫检查点抑制剂所致免疫相关甲状腺炎,大部分早期表现为无症状的甲状腺功能亢进,随后会转变为甲状腺功能减退^[18,19]。特瑞普利单抗治疗相关临床研究表明^[20],其引起的不良事件

发生率较高,约为 90.9%,主要包括甲状腺功能异常(甲状腺功能亢进或减退)、皮肤瘙痒、肝功能异常、肺炎和高血糖等。因此,患者甲状腺功能异常可能与使用特瑞普利单抗有关;其甲状腺功能生化指标异常但不伴有心悸、出汗、突眼、眼睑水肿、视力减退等甲亢症状,指南推荐不建议给予药物治疗,但在处理免疫相关肝毒性时使用甲泼尼龙,因此患者甲状腺功能指标改善恢复与使用甲泼尼龙有关。此外,患者甲状旁腺素水平经既往免疫治疗后见异常升高,但其血钙、磷水平正常,肾功能正常,无骨痛及神经系统症状,因而提示甲状旁腺素水平升高是继发于使用特瑞普利单抗,而非原发性甲状旁腺功能亢进症及其他引起继发性甲状旁腺功能亢进的疾病如多发性内分泌腺瘤、血液透析肾衰疾患等^[21]。

3.4 用药教育

临床药师告知患者餐后半小时口服阿帕替尼 250 mg,每日服药的时间应尽可能相同,以温开水送服,疗程中漏服阿帕替尼的剂量不宜补充;叮嘱患者回家监测血压,注意观察是否出现手足综合征、出血(消化道出血、呕血、咯血、大便潜血、尿潜血、皮肤出血点)等症状,嘱其每周复查血常规、尿常规(尿蛋白)、空腹血糖、肝肾功能、甲状腺功能、心肌酶等,如出现异常,及时就诊。同时,临床药师提醒患者恩替卡韦于餐后 2 h 服用,0.5 mg qd,每日相同时间服用;嘱其因免疫相关肝毒性需口服醋酸泼尼松片,用法为:醋酸泼尼松片晨起 8 点口服,12.5 mg qd,连用 5 d;减量至 10 mg 连用 5 d;如此依次减量 2.5 mg,至 2.5 mg 连用 5 d 后停药;嘱患者切忌自行提早停药,以防停药综合征的发生;激素使用时间至少大于 4 周,有时需要 6~8 周或更长时间;同时建议其早餐前半小时服用泮托拉唑钠肠溶胶囊 40 mg 护胃;临睡前服用维 D 钙咀嚼片 600 mg qd。

4 小结

免疫检查点抑制剂相关毒性的发生机制较复杂,至今尚未明确,可能与免疫检查点通路在维持人体免疫稳态中的作用被破坏有关。其相关毒性可累及全身所有器官和组织。其中皮肤、结肠、内分泌器官、肝脏和肺毒性较为常见,而神经系统和心血管系统毒性则较为罕见。

毒性类型因免疫治疗药物(CTLA-4 抑制剂与 PD-1/PD-L1 抑制剂)及疾病病种而有所差异。临床药师要熟练掌握免疫检查点抑制剂等治疗药物的不良反应,协助临床医师及早识别不良反应并采取

适宜的毒性管理措施,从而减轻患者因药物所致不良反应而带来的心理压力,提高患者药物治疗的依从性及耐受性,以期获得良好的临床治疗效果。

参 考 文 献

- 1 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. [J]. CA Cancer J Clin, 66(2) : 115-132
- 2 Lo JA, Fisher DE. The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics [J]. Science, 2014, 346: 945-949
- 3 国家卫生健康委员会. 黑色素瘤诊疗规范(2018年版) [EB/OL]. (2018-12-13) [2020-05-30] <http://guide.medlive.cn/>
- 4 McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S [J]. Cancer, 2005 103(5) : 1000-1007
- 5 广东省药学会. 免疫检查点抑制剂全程化药学服务指引(2019年版) [J/OL]. 今日药学[2020-05-30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R.20191125.1637.002.html>
- 6 Grimaldi AM, Simeone E, Festino L, et al. Novel mechanisms and therapeutic approaches in melanoma: Targeting the MAPK pathway [J]. Discov Med, 2015, 19 (107) : 455-461
- 7 Paluncic J, Kovacevic Z, Jansson PJ, et al. Roads to melanoma: Key pathways and emerging players in melanoma progression and oncogenic signaling [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1863(4) : 770-784
- 8 Sansom DM. Immunology, Moving CTLA-4 from the trash to recycling. [J]. Science, 2015, 349(6246) : 377-378
- 9 Tang BX, Yan XQ, Sheng XN, et al. Safety and clinical activity with an anti-PD-1 antibody JS001 in advanced melanoma or urologic cancer patients [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1) : 7.
- 10 崔建东, 张羽, 王红治. 阿帕替尼在恶性肿瘤治疗中的研究进展 [J]. 医学综述, 2018, 24(20) : 4016-4021
- 11 崔传亮, 盛锡楠, 连斌, 等. 阿帕替尼联合替莫唑胺治疗常

- 规治疗失败的晚期黑色素瘤的疗效分析 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(06) : 548-552
- 12 张勇. 甲磺酸阿帕替尼治疗恶性黑色素瘤的实验研究及临床观察 [D]. 郑州: 郑州大学博士学位论文, 2018
- 13 Guo X, Zhu H, Liu T, et al. Development of 99mTc-conjugated JS001 antibody for *in vivo* mapping of PD-1 distribution in murine [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2019, 29(16) : 2178-2181
- 14 洪多, 顾子悦, 李江, 等. 阿昔替尼对人口腔黏膜黑色素瘤裸鼠移植瘤血管生成拟态的作用探讨 [J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2018, 16(04) : 296-301
- 15 Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B [J]. Hepatology, 2009, 49 (3) : 156-165
- 16 Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma [J]. Hepatology, 2003, 37 (6) : 1320-1328
- 17 刘峰辉, 樊青霞, 秦艳茹, 等. 肿瘤化疗后乙型肝炎病毒再激活相关肝损伤防治进展 [J]. 肿瘤基础与临床, 2010, 23(6) : 544-546
- 18 Mazarico I, Capel I, Gimenez-Palop O, et al. Low frequency of positive antithyroid antibodies is observed in patients with thyroid dysfunction related to immune checkpoint inhibitors [J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2019, 42(12) : 1443-1450
- 19 Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors [J]. Thyroid, 2018, 28(10) : 1243-1251
- 20 Bian L, Zhang HQ, Wang T, et al. JS001, an anti-PD-1 mAb for advanced triple negative breast cancer patients after multi-line systemic therapy in a phase I trial [J]. Annals of Translational Medicine, 2019, 7(18) : 435
- 21 代文杰, 李浩. 中国 CTA 与美国 ATA 甲状旁腺功能保护指南的比较 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2019, 26 (10) : 1149-1152

(2019-08-28 收稿 2020-05-30 修回)

