

## · 病例报道 · 病案分析 ·

# 纳武利尤单抗致 免疫相关不良反应 4 例

刘黎<sup>1</sup> 龚倩<sup>2</sup> 廖乙媚<sup>3</sup> 李佳<sup>4</sup>

(1. 湖南省第二人民医院药学部 长沙 410007;

2. 湖南省肿瘤医院药学部; 3. 广西壮族自治区贵港市人民医院药剂科; 4. 湖南省肿瘤医院胸内二科)

**关键词** 纳武利尤单抗; 免疫相关不良反应; 肺炎; 肝炎; 心肌炎; 垂体炎

**中图分类号**: R979.1 **文献标识码**: B

**文章编号**: 1005-0698(2021)01-0068-03

纳武利尤单抗(nivolumab)为程序性死亡受体-1(programmed cell death protein-1, PD-1)抑制药,是我国首个批准上市的免疫检查点抑制药。纳武利尤单抗通过与PD-1受体结合,阻断PD-1通路介导的免疫抑制反应,亦包括抗肿瘤免疫反应,提高T细胞活性,发挥良好的抗肿瘤作用<sup>[1]</sup>。其不良反应主要与免疫相关,常累及多个器官、系统,不仅影响患者治疗依从性,亦可对患者预后产生影响。纳武利尤单抗2018年在我国上市,目前相关不良反应报道尚少见。本文报道纳武利尤单抗免疫相关不良反应4例,为临床安全使用该药提供参考。

## 1 病例资料

### 1.1 病例 1

患者,男,68岁,体重60 kg,2018年5月25日确诊为“原发性支气管肺癌左上肺T2aN2M1c IV期腺癌骨转移、肾上腺转移PDL1高表达EGFR野生型ALK-”。给予纳武利尤单抗注射液(Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company,批号: AAY1999、AAY2421)180 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml, ivd(60 min), d1(14 d为1个周期),共治疗3个周期。8月8日,患者无诱因出现发热,伴咳嗽、活动后气促,且近1周气促加重,8月13日再次入院。完善患者有关检查,考虑肺部细菌感染、真菌感染,给予哌拉西林/他唑巴坦4.5 g+0.9%氯化钠注射液100 ml, ivd, q8h, 氟康唑400 mg(首次剂量800 mg)+0.9%氯化钠注射液100 ml, ivd, qd, 氨溴索注射液30 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml, ivd, qd, 辅以吸氧等对症支持治疗。8月17日,患者气促加重,氧饱和度降至0.90(鼻导管吸氧3 L·min<sup>-1</sup>状态下)。胸部CT示:双肺毛玻璃渗出影及网格状模糊影,考虑间质

性肺炎合并炎性病变。立即停用纳武利尤单抗,给予美罗培南1 g+0.9%氯化钠注射液100 ml, ivd, q6h, 伏立康唑0.2 g(首次剂量0.3 g)+0.9%氯化钠注射液100 ml, ivd, bid, 甲泼尼龙琥珀酸钠160 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml, ivd, qd, 人血丙种球蛋白10 g, ivd, qd, 并配合乙酰半胱氨酸泡腾片0.6 g, po, tid 抗间质纤维化, 氨溴索注射液+0.9%氯化钠注射液100 ml, ivd, qd 化痰, 以及布地奈德混悬液2 ml+异丙托溴铵吸入剂2 ml, 吸入, bid 扩管排痰。8月24日,患者气促明显缓解,氧饱和度0.94(鼻导管吸氧3 L·min<sup>-1</sup>状态下)。调整甲泼尼龙琥珀酸钠以每3 d减量40 mg的速度开始减量。9月3日,患者病情稳定出院。出院带药:醋酸泼尼松50 mg, po, qd, 每5 d减量一半。9月11日,患者返院复查,胸部CT示:双肺毛玻璃样渗出影及网格状模糊影较前吸收。改用其他肺腺癌化疗方案。

### 1.2 病例 2

患者,男,62岁,体重50 kg,2018年4月3日,确诊为“左上肺腺癌IV期,伴有背部、胸膜及左肾上腺转移,且KRAS突变及EGFR/ALK/ROS-1均为阴性”。给予培美曲塞联合卡铂、贝伐珠单抗完成4周期化疗,疗程评价为进展。2018年9月5日给予纳武利尤单抗注射液(Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company,批号: ABA0554、ABA3436)140 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml, ivd(60 min), d1(14 d为1个周期)。9月9日患者出现无明显诱因下胸闷、胸痛,静息状态下气促,夜间气促更加明显,难以平卧,9月10日再次入院。入院后完善相关检查,听诊左肺呼吸音低,偶可闻及干啰音。血气分析(未吸氧):氧饱和度91.00%,氧分压61.00 mmHg;乳酸脱氢酶1 024.70 U·L<sup>-1</sup>,肌酸激酶同工酶40.90 U·L<sup>-1</sup>,超敏心肌肌钙蛋白I(CMIA)0.6 ng·ml<sup>-1</sup>。血常规、肝肾功能、B型钠尿肽、心电图、心脏彩超等未见明显异常,肺部CT较治疗前无明显变化。考虑免疫相关心肌炎可能,暂时停用纳武利尤单抗,9月13日予甲泼尼龙琥珀酸钠80 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml, ivd, qd。9月18日,患者气促胸闷较前明显好转,血气分析(未吸氧):氧饱和度96.00%,氧分压69.00 mmHg;乳酸脱氢酶678.90 U·L<sup>-1</sup>,肌酸激酶同工酶30.90 U·L<sup>-1</sup>,CMIA 0.000 ng·ml<sup>-1</sup>。将甲泼尼龙琥珀酸钠减至40 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml, ivd, qd。9月22日患者要求出院,嘱其继续醋酸泼尼松25 mg, po, qd, 每5 d减量一半。停用纳武利尤单抗注射液,更换其他肺腺癌化疗方案。

### 1.3 病例 3

患者,男,65岁,体重65 kg,2018年3月15日确诊为“右上肺周围型肺腺癌IV期,且KRAS突变及EGFR/ALK/ROS-1均为阴性”。给予患者培美曲塞联合卡铂4周期化疗,培美曲塞维持2周期,2个月后复查患者病情为进展。9

月13日开始给予纳武利尤单抗注射液(Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company, 批号: ABA0343、ABA3493) 140 mg+0.9%氯化钠注射液 100 ml, ivd (60 min), d1 (14 d 为1个周期), 共治疗2周期。患者因“乏力、恶心”于10月8日入院。完善相关检查: ALT 303.2 U·L<sup>-1</sup>, AST 114.0 U·L<sup>-1</sup>, GGT 141.60 U·L<sup>-1</sup>, 胆红素指标正常。考虑免疫相关性肝炎, 停用纳武利尤单抗, 并给予患者糖皮质激素治疗, 患者拒绝。最终给予异甘草酸镁 150 mg+0.9%氯化钠注射液 100 ml, ivd, qd, 还原谷胱甘肽 1.8 g+0.9%氯化钠注射液 100 ml, ivd, qd, 10月10日, 复查 ALT 129.2 U·L<sup>-1</sup>, AST 47.7 U·L<sup>-1</sup>, 维持原护肝治疗。10月12日, ALT 64.4 U·L<sup>-1</sup>, AST 44.3 U·L<sup>-1</sup>, 肝功能基本恢复。当日出院, 嘱患者继续服用甘草酸二胺肠溶胶囊 150 mg, po, tid, 连用5 d。11月4日复查, ALT 31.2 U·L<sup>-1</sup>, AST 34.4 U·L<sup>-1</sup>。患者因疾病进展未再使用纳武利尤单抗注射液, 更换其他抗肿瘤方案。

#### 1.4 病例4

患者, 男, 69岁, 体重64 kg, 2018年9月13日确诊为“原发性支气管肺癌, 左上肺、周围型 T3N3M1BIV 期骨转移, 且 KRAS 突变及 EGFR/ALK/ROS-1 均为阴性, PDL-1 呈高表达”。给予纳武利尤单抗注射液(Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company, 批号: ABA0330、ABB9317) 140 mg+0.9%氯化钠注射液 100 ml, ivd (60min), d1 (14 d 为1个周期), 共治疗7周期。2019年1月4日患者出现双下肢乏力, 活动后胸闷、气促及食欲下降, 精神睡眠较差, 呕吐1次, 未见恶心, 且症状呈进行性加重, 1月7日入院。给予患者复方氨基酸注射液 250 ml, ivd, qd, 转化糖电解质注射液 250 ml, ivd, qd 能量补充, 泮托拉唑 40 mg+0.9%氯化钠注射液 100 ml, ivd, qd, 帕洛诺司琼 0.25 mg, iv, qid 护胃止吐等对症支持治疗, 患者呕吐症状得到缓解, 但乏力未见好转。1月14日, 患者全身乏力, 难以下床活动。临床药师会诊后考虑免疫相关性垂体炎可能, 建议完善相关检查。1月16日, 抗核抗体阳性, COT 血浆皮质醇: 8时 0.45 μg·dl<sup>-1</sup> (参考值: 4.82~19.5 μg·dl<sup>-1</sup>), 16时 0.39 μg·dl<sup>-1</sup> (参考值: 2.47~11.9 μg·dl<sup>-1</sup>), ACTH 促肾上腺皮质激素: 8时 2.29 pg·ml<sup>-1</sup> (参考值: 7.2~63.3 pg·ml<sup>-1</sup>), 16时 3.47 pg·ml<sup>-1</sup> (参考值: 7.2~63.3 pg·ml<sup>-1</sup>)。性激素: 卵泡生成素 25.91 mIU·ml<sup>-1</sup> (参考值: 1.5~12.4 mIU·ml<sup>-1</sup>), 促黄体生成素 18.09 mIU·ml<sup>-1</sup> (参考值: 1.7~8.6 mIU·ml<sup>-1</sup>), 孕酮 0.3 mIU·ml<sup>-1</sup> (参考值: 0.05~0.149 mIU·ml<sup>-1</sup>), 甲状腺激素水平等无明显异常。垂体 MRI 提示垂体轮廓稍显饱满, 信号欠均匀。1月17日, 给予甲泼尼龙琥珀酸钠 60 mg+0.9%氯化钠注射液 100 ml, ivd, qd。1月20日患者乏力感好转, 精神睡眠可, 甲泼尼龙琥珀酸钠减量为 40 mg+0.9%氯化钠注射液 100 ml, ivd, qd。1月23日患者可自行下床, 行走活动, 拒绝复查垂体功能及垂体 MRI 检查, 要求出院。嘱其继续醋酸泼尼松 25 mg, po, qd, 每5 d 减量一半。未再继续使用纳武利尤单抗注射液, 也未再进行抗肿瘤治疗。

## 2 讨论

纳武利尤单抗是一种人类免疫球蛋白 G4(IgG4) 单克隆抗体, 能与 PD-1 受体结合, 阻断其与 PD-L1、PD-L2 相互作用, 从而阻断 PD-1 通路介导的免疫抑制反应。适用于表皮生长因子受体(EGFR) 基因突变阴性与间变性淋巴瘤激酶(ALK) 阴性及既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC) 成人患者<sup>[2]</sup>。参考美国国立综合癌症网络(NCCN) 发布的《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》, 纳武利尤单抗可用于晚期肺癌患者的一线治疗, 药物剂量为 3 mg·kg<sup>-1</sup>, 采用 0.9%氯化钠注射液稀释, 浓度可低至 1 mg·ml<sup>-1</sup>, 静脉滴注 30 min 或 60 min 滴完, 每2周一次, 直到出现疾病进展或产生不可接受的毒性<sup>[3,4]</sup>。本文中的4例患者均为 NSCLC 成人患者, 其中病例1为晚期肺癌一线治疗, 其余均为既往接受过含铂方案化疗后进展的晚期肺癌治疗。结合4例患者使用纳武利尤单抗的详细用药信息, 可知4例患者的适应证及用法用量均合理, 循证依据充分。

4例患者使用纳武利尤单抗治疗1次或几次后, 分别出现了治疗前不存在的症状或异常的检查。病例1以胸闷、气促等为主, 影像学检查提示间质性肺炎; 病例2以气促、心肌酶升高为主; 病例3以 ALT、AST 指标升高为主; 病例4出现乏力严重, 难以下床为主。参照我国药品不良反应关联性评价标准<sup>[5]</sup>, 以上症状均与纳武利尤单抗的使用有合理的时间顺序, 相关症状及检查结果均符合免疫相关不良反应, 且已有相关文献<sup>[6,7]</sup>报道证实。因此临床予以停药, 并参照美国癌症免疫治疗学会(Society for Immunotherapy of Cancer, SITC) 发布的《免疫检查点抑制剂相关毒性管理共识建议》<sup>[8]</sup>及欧洲肿瘤内科学会(European society for medical oncology, ESMO) 发布的《免疫治疗的毒性管理: ESMO 诊断、治疗和随访临床实践指南》<sup>[9]</sup>, 给予激素及对症支持治疗后, 患者症状及异常指标均有明显好转。4例患者均未再次使用该药物, 故评价4例患者不良反应与应用纳武利尤单抗的关联性为“很可能”。

接受纳武利尤单抗治疗的患者发生的免疫相关不良反应一般较轻, 多以 1~2 级为主<sup>[10]</sup>, 可发生于治疗期间任何时间段或停止后的任意时间段, 多数患者发生在数周到3个月<sup>[11,12]</sup>。本文4例分别是使用1周期、2周期、3周期和7周期后出现不良反应, 可知其发生并无固定的时间段。因此临床使用时应持续对患者进行监测(至少至末次给药后5个月)。孙冰珂等<sup>[13]</sup>报道, 纳武利尤单抗用于我国晚期 NSCLC 患者的不良反应发生部位包括: 皮肤、肝脏、内分泌系统、肺部, 发生率分别为 21.1%、18.4%、9.5%、6.5%。而心肌炎发生率为 0.06%, 较为罕见, 且多发生在纳武利尤单抗治疗后 4~327 d, 中位时间为 28 d<sup>[14,15]</sup>。

临床患者在接受纳武利尤单抗治疗期间, 一旦出现病情变化, 均应考虑免疫相关不良反应可能。对于疑似免疫相关不良反应, 应充分评估, 确认病因或排除其他病因。根据不

不良反应的严重程度,对于无明显症状者可继续给予纳武利尤单抗治疗,巩固临床效果,促进患者早期恢复<sup>[14]</sup>。需要时暂停纳武利尤单抗治疗并予以糖皮质激素。对于使用糖皮质激素后仍恶化或无改善者,应增加非皮质类固醇性免疫抑制剂治疗。

因此,临床医生在使用纳武利尤单抗治疗前应完善有关基线检查,评估患者身体状态,了解患者对于药物的耐受性,用药期间及停药后一段时间均需密切监护,定期监测,尽早发现免疫相关不良反应。对于怀疑或确诊的纳武利尤单抗致免疫相关不良反应患者,应及时停药,开始给予激素并对症支持治疗干预。

参 考 文 献

- 1 韩佳杞,余龙江,姚林利,等. 基于 Markov 模型的纳武利尤单抗治疗化疗后失败的进展期胃癌的成本效果分析[J]. 中国普通外科杂志,2019,28(3):79-86
- 2 杜玲玲,徐佳骏. 程序性死亡因子-1(PD-1)抑制药新药 Nivolumab 的临床研究进展[J]. 中国药师,2015,18(11):1971-1974
- 3 National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): Antiemesis[M]. Version. 6. 2020. Fort Washington,PA:National Comprehensive Cancer Network,2020;30
- 4 胡煜,信涛. 程序性死亡受体-1/程序性死亡因子配体途径在消化系统恶性肿瘤的研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2018,41(2):232-237
- 5 原国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应报告和监测手册[S]. 2012
- 6 张红银,姚宏文,唐立帅,等. 纳武利尤单抗治疗非小细胞肺癌的安全性及不良反应[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(36):33-34
- 7 刘芹,刘宝瑞. 2019ESMO 转移性胃癌临床实践指南解读:泛亚洲人群适用[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(2):109-113
- 8 Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group [J]. J Immunother Cancer, 2017,5(1):95-122
- 9 Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2017,28(Suppl 14):iv119-iv142
- 10 姜彩虹,王利. 纳武利尤单抗致甲状腺功能减退 1 例[J]. 药物流行病学杂志,2019,28(9):624-625
- 11 Lee KS, Kim BH, Oh HK, et al. Programmed cell death ligand-1 protein expression and CD274/PD-L1 gene amplification in colorectal cancer: Implications for prognosis [J]. Cancer Science, 2018,109(9):2957
- 12 Dulos J, Driessen L, Snippert M, et al. Abstract 2645: Development of a first in class APRIL fully blocking antibody BION-1301 for the treatment of multiple myeloma[J]. Cancer

- er Research,2017,77(13 Supplement):2645
- 13 孙冰珂,李秀华,郑贵珍,等. 基于肺微血管内皮细胞而非肺上皮细胞途径阻断 PD-L1 表达可以减轻小鼠的间接急性肺损伤[J]. 中华危重病急救医学,2019,31(1):37-43
- 14 崔建东,张羽,王红治. 免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中的临床应用[J]. 肿瘤药学,2019,9(1):20-25
- 15 段曼,黄秋明. 纳武利尤单抗心脏毒性反应文献病例分析[J]. 药物不良反应杂志,2019,21(2):102-107

(2020-05-09 收稿 2020-06-29 修回)

## 利多卡因口腔局部麻醉致过敏性休克继发急性肺水肿 1 例

李虔全<sup>1</sup> 周江<sup>1</sup> 马力<sup>2</sup> 蔡蓉<sup>3</sup> 刘亭<sup>1</sup>  
彭霞<sup>1</sup> 杨建<sup>1</sup>

(巴中市中心医院 1. 药学部; 2. 重症医学科;  
3. 口腔科 四川巴中 636000)

**关键词** 利多卡因; 口腔局部麻醉; 过敏性休克; 急性肺水肿; 药品不良反应

**中图分类号:** R971<sup>+</sup>. 2 **文献标识码:** B  
**文章编号:** 1005-0698(2021)01-0070-02

### 1 病例资料

患者,女,27岁,2020年4月13日因“牙疼2+天”于口腔门诊就诊。体检见左右下后牙区红肿,右侧明显;36牙、46牙大面积缺损;46牙叩痛明显。X片示:36牙、46牙底穿。临床诊断:①牙龈脓肿;②46牙残冠。患者既往体健,无药物及食物过敏史;家族史无特殊。拟在局麻下行右下第一磨牙(46牙)拔除术,于14:35给予2%盐酸利多卡因注射液(重庆迪康制药有限公司;批号:20191120)3 ml局部浸润麻醉。浸润麻醉后约1 min,患者诉呼吸困难、听力丧失,立即予平卧并氧气枕吸氧,转入急诊观察治疗。14:40患者意识障碍,呼之不应,口唇发绀;体检:T 36.1℃,P 100次/min, R 22次/min, BP 86/64 mmHg。给予吸氧 3 L·min<sup>-1</sup>, 肾上腺素注射液 0.5 mg ih, 氯化可的松注射液 50 mg+5%葡萄糖溶液 500 ml ivd 等处理。14:50 患者意识及听力恢复, 血压逐渐稳定至 103/76 mmHg。16:20 患者出现咳嗽、咯粉色泡沫痰, 肺部 CT 示:双肺片状磨玻璃样密度影, 考虑肺水肿。16:30 转入重症医学科, 诊断为过敏性休克继发肺水肿。嘱保持头高脚低位, 给予吸氧 3 L·min<sup>-1</sup>, 间断给予无创呼吸机辅助通气, 并给予呋塞米注射液 10 mg, iv, 必要时, 限用一次(sos); 盐酸吗啡注射液 5 mg, im, sos; 氨茶碱注射液 0.2 g+0.9%氯化钠注射液 100 ml, ivd, qd。4月14日患