

单克隆抗体药物致不良反应132例文献分析[△]

杨 澍^{1*}, 史海雯¹, 高秀清¹, 洪 阁², 高 杉^{3#} (1.天津市第四中心医院, 天津 300140; 2.中国医学科学院生物医学工程研究所/天津市生物医学材料重点实验室, 天津 300192; 3.天津中医药大学, 天津 300193)

中图分类号 R978.1;R378;R563;R969.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2015)23-3223-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.18

摘要 目的:探讨单克隆抗体药物致不良反应(ADR)发生的规律及特点,为临床合理用药提供参考。方法:以“单克隆抗体”或“单抗”为检索词,检索并对中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方数据库、维普中文科技期刊数据库1979年1月—2014年12月报道的单克隆抗体药物致ADR的文献34篇、132例并进行分析。结果:132例单克隆抗体药物致ADR中,男性57例(43.18%),女性75例(56.82%),男、女比例为1:1.3;年龄最小者2岁,最大者111岁;引发ADR的单克隆抗体药物中以阿达木单抗最多,有70例(53.03%);用药在1d内出现ADR的例数最多,为44例(33.33%);单克隆抗体药物致ADR主要为皮肤及其附件损害(20.72%)、全身性反应(18.42%)、心血管系统损害(16.78%)等,具体表现为皮疹、瘙痒、寒战、发热、心慌、心跳加快等。结论:单克隆抗体致ADR较为常见,临床使用时应加强对患者的监护,尤其是儿童和老年患者,以确保患者用药安全,提高临床治疗水平。

关键词 单克隆抗体;药品不良反应;分析

Literature Analysis of 132 Cases of Adverse Drug Reaction Induced by Monoclonal Antibody

YANG Shu¹, SHI Hai-wen¹, GAO Xiu-qing¹, HONG Ge², GAO Shan³ (1.Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China; 2.Institute of Biomedical Engineering, Chinese Academy of Medical Science/Key Laboratory of Biomedical Material of Tianjin, Tianjin 300192, China; 3.Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate rules and characteristics of the adverse drug reactions (ADR) induced by monoclonal antibodies, and provide reference for rational drug use. **METHODS:** The literatures of ADR induced by monoclonal antibodies from Jan. 1979 to Dec. 2014 were retrieved and analyzed. **RESULTS:** Among the 132 ADRs induced by monoclonal antibodies, 57 were male (43.18%), 75 were female (56.82%), the ratio of male to female was 1:1.3, the youngest was 2 years old, and oldest was 111 years old; Adalimumab dominated monoclonal antibody drugs (70 cases, 53.03%); there were a maximum of ADR (44) within 1 d, accounting for 33.33%; ADR induced by monoclonal antibodies mainly were skin lesions (20.72%), systemic reactions (18.42%) and cardiovascular system damage (16.78%), with the specific performance of rash, itching, chills, fever, palpitation, rapid heartbeat and so on. **CONCLUSIONS:** ADR induced by monoclonal antibodies is more common in the clinic. The clinic should timely promote and strengthen the patients' care to ensure safe drug use and improve level of clinical treatment.

KEYWORDS Monoclonal antibody; Adverse drug reaction; Analysis

近年来,肿瘤生物免疫治疗无论在基础研究还是在临床应用领域都取得了重大进展。一个多世纪前,Paul Ehrlich提出在肿瘤的治疗上应用特异性的抗体选择性地靶向于肿瘤组织。1975年,杂交瘤技术的产生推出了单克隆抗体,后来的嵌合抗体等技术的发展让单克隆抗体在人类肿瘤治疗领域的地位不断提升^[1]。单克隆抗体药物的临床研究进入了快速发展的阶段,多种药物进入临床研究阶段,并获批准上市^[2]。在单克隆抗体药物的临床应用中除治疗作用外,患者经常会出现

多种药品不良反应(ADR)症状,对ADR的及时处理可以保证患者的用药安全^[3]。为此,笔者通过文献检索对收集到的关于单克隆抗体药物致ADR报道进行系统分析,以期探讨该药ADR发生的规律及特点,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

以“单克隆抗体”或“单抗”为检索词,对中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方数据库、维普中文科技期刊数据库1979年1月—2014年12月进行检索,查阅原始资料,剔除同一病例不同期刊重复报道、报道过于简单、综述性文献报道后,共获得34篇文献,共计132例患者。通过查阅全文,对患者的性别、年龄、原患疾病、药品品种、ADR发生时间、累及器官/系统及临床表现等信息进行整理、统计、归纳和综合分析。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81403198);天津市生物医学材料重点实验室开放课题

* 主管药师,博士。研究方向:临床药理学。电话:022-26181185。E-mail:yangshu0001@126.com

通信作者:助理研究员,硕士。研究方向:中药药理学。电话:022-59596310。E-mail:bianjibugs@163.com

132例ADR中,男性57例(占43.18%),女性75例(占56.82%),男、女比例为1:1.3;年龄最小者2岁,最大者111岁。发生ADR患者的性别与年龄分布见表1。

表1 发生ADR患者的性别与年龄分布

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
0~9	8	6	14	10.61
10~19	4	0	4	3.03
20~29	11	4	15	11.36
30~39	8	13	21	15.91
40~49	8	17	25	18.94
50~59	4	13	17	12.88
60~69	6	16	22	16.67
≥70	8	6	14	10.61
合计,例	57	75	132	
构成比,%	43.18	56.82		100

2.2 原患疾病分布

不同的原患疾病使用单克隆抗体药物治疗后,发生的ADR例数不同,最多的为54例,占40.91%。不同原患疾病治疗后发生的ADR分布见表2。

表2 不同原患疾病治疗后发生的ADR分布

原患疾病	例数	构成比,%
肿瘤	54	40.91
类风湿性关节炎	44	33.33
强直性脊柱炎	22	16.67
肾移植	5	3.79
牛皮癣	4	3.03
幼年型关节炎	2	1.52
白塞病	1	0.76
合计	132	100

2.3 引发ADR的单克隆抗体药物品种分布

引发ADR的单克隆抗体药物分别为阿达木单抗、利妥昔单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、单克隆抗体OKT3、英夫利昔单抗、曲妥珠单抗和托珠单抗。引发ADR的单克隆抗体药物品种分布见表3。

表3 引发ADR的单克隆抗体药物品种分布

药品名称	例数	构成比,%
阿达木单抗	70	53.03
利妥昔单抗	42	31.82
贝伐单抗	7	5.30
西妥昔单抗	5	3.79
单克隆抗体OKT3	4	3.03
英夫利昔单抗	2	1.52
曲妥珠单抗	1	0.76
托珠单抗	1	0.76
合计	132	100

2.4 ADR发生的时间分布

132例ADR中,用药在1d内出现ADR的例数最多,为44例,占33.33%。ADR发生的时间分布见表4。

2.5 ADR累及器官/系统及主要临床表现

单克隆抗体药物致ADR的临床表现以皮肤及其附件损

表4 ADR发生的时间分布

Tab 4 Time distribution of ADR

用药时间	例数	构成比,%
<1d	44	33.38
1d~2周	32	24.24
>2周~3个月	39	29.55
>3个月~1年	17	12.88
合计	132	100

害、全身性反应、心血管系统损害多见,共170例/次,占55.92%。ADR累及器官/系统及主要临床表现见表5(表中,由于ADR的临床表现可能同时累及多个器官/系统,所以合计例数>实际例数)。

表5 ADR累及器官/系统及主要临床表现

Tab 5 ADR involving organs or systems and the main clinical manifestations

累及器官/系统	例数	构成比,%	主要临床表现(例)
皮肤及其附件	63	20.72	皮疹(21)、瘙痒(17)、皮肤肿胀(15)、银屑病样皮损(2)、指甲毒性(2)、重症多形红斑(1)、皮肤变红(5)
全身性反应	56	18.42	寒战/发热(19)、感冒(10)、脓毒症(1)、脓毒性休克(1)、全身肿胀(4)、过敏反应(14)、过敏性休克(1)、周身无力(6)
心血管系统	51	16.78	心慌(12)、心跳加快(15)、心肌酶升高(4)、心动过缓(13)、继发性高血压(6)、冠心病(1)
呼吸系统	22	7.24	胸闷气短(4)、咳嗽(6)、呼吸困难(1)、急性呼吸衰竭(1)、肺结核(1)、间质性肺病(9)
血液系统	15	4.93	骨髓抑制(6)、骨髓炎(1)、血红蛋白减少(1)、下肢静脉血栓(2)、出血(3)、溶血性贫血(1)、亚急性红斑狼疮加重(1)
肌肉骨骼系统	15	4.93	骨痛(3)、关节痛(6)、下肢痉挛(2)、肌痛(4)
视觉系统	14	4.61	眼睛充血(6)、畏光(2)、视力下降(3)、异物感(3)
泌尿系统	12	3.95	尿失禁(4)、尿道感染(1)、蛋白尿(7)
肝胆系统	11	3.62	丙氨酸氨基转移酶升高(10)、乙型肝炎病毒再激活(1)
消化系统	10	3.29	恶心(1)、呕吐(1)、腹泻(1)、胃肠型感冒(1)、食欲减退(2)、咯血(1)、排便失禁(1)、肠梗阻(1)、口腔溃疡(1)
神经系统	10	3.29	头部麻木(2)、可逆性后部脑白质病综合征(1)、脑梗死(1)、严重精神障碍(1)、睡眠不好(5)
内分泌系统	9	2.96	多汗(3)、唇干(3)、甲状腺乳头状肿瘤(2)、亚急性甲状腺炎(1)
女性生殖系统	4	1.32	子宫肌瘤(2)、子宫出血(2)
精神疾病	3	0.99	思维方式改变(3)
其他	9	2.96	念珠菌病(2)、结膜炎(2)、多器官功能衰竭(1)、药物无效(2)、类风湿关节炎加重(1)、非预期的药物疗效(1)
合计	304	100	

2.6 新的严重的ADR

根据我国《药品不良反应报告和监测管理办法》规定,新的ADR是指药品说明书中未载明的ADR,严重的ADR是指导致下列情形之一的反应:引起死亡;致癌、致畸、致出生缺陷;对生命有危险并能导致人体永久或显著伤残;对器官功能产生永久损伤;导致住院或住院时间延长。在132例ADR中

有14例是新的严重的ADR,占10.61%。其中,过敏性休克和脓毒症各2例,重症多形红斑、急性呼吸衰竭、亚急性红斑狼疮加重、多器官功能衰竭、甲状腺乳头状肿瘤、可逆性后部脑白质病综合征、脑梗死、严重出血、脑梗死、乙型肝炎病毒再激活各1例。

2.7 ADR 治疗与转归

132例ADR患者中,有6例死亡,占4.55%。其ADR的临床表现分别为急性呼吸衰竭、多器官功能衰竭、严重出血、脑梗死、过敏性休克、乙型肝炎病毒再激活。其余患者经过治疗均好转或痊愈,一般的ADR均给予停药或必要的对症治疗,过敏性休克等严重的ADR,均立即停药,并酌情使用糖皮质激素、抗组胺药、肾上腺素等对症治疗。

3 讨论

3.1 ADR 与患者年龄、ADR 出现时间和原患疾病的关系

(1)ADR与患者年龄的关系:从年龄分布看,≤9岁的有14例,占10.61%,这可能由于儿童的器官/系统发育不完善,使得个体对药物的吸收、分布、代谢和排泄相对缓慢,药物在体内滞留时间延长,ADR的发生率增高。(2)ADR与出现时间的关系:单克隆抗体药物所致的ADR以首次用药发生最为常见,应用单克隆抗体药物发生的ADR最常见于首日,占33.38%,主要累及器官/系统为皮肤及其附件、全身性反应和心血管系统。多数患者可在发生反应后使用地塞米松等药物对症处理并停药1~3h,继续用药,ADR一般不再发生。(3)ADR与原患疾病的关系:在132例ADR中,54例是治疗肿瘤时发生的,占40.91%,这可能是因为在临床上广泛使用单克隆抗体药物治疗肿瘤患者。

3.2 ADR 的临床表现及相关原因分析

由表5可知,单克隆抗体药物导致的ADR以皮肤系统反应的皮疹、瘙痒、皮肤肿胀、银屑病样皮损、指甲毒性、重症多形红斑最为常见,占20.72%;其次为全身性反应,主要表现为寒战、发热、感冒、脓毒症、脓毒性休克、全身肿胀、过敏反应、过敏性休克等,占18.42%;再次为心血管系统反应,占16.78%,主要表现为心慌、心跳加快、心肌酶升高、心动过缓、继发性高血压。分析引发ADR的原因:单克隆抗体药物属于蛋白制剂,具有免疫原性和抗体活性双重特性,较高的免疫原性可导致患者发生过敏反应。

其中,利妥昔单抗ADR的临床表现有间质性肺炎,其机制可能是B细胞与利妥昔单抗结合后,B细胞被杀伤,致使T淋巴细胞释放细胞因子引发间质性肺炎^[4]。另外,使用利妥昔单抗治疗的患者多为免疫抑制宿主,多种可能的继发性因素包括感染、肿瘤肺部浸润均可能导致间质性肺疾病。贝伐珠单抗ADR的临床表现有高血压,其机制尚未完全明确,一种观点认为药物通过促进内皮细胞产生血管舒张剂前列环素和一氧化氮发挥降压作用,也有观点认为内皮细胞功能和皮肤毛细血管密度的下降可以使血压下降^[5]。

3.3 ADR 患者个案分析

有患者在使用利妥昔单抗后,发生急性肿瘤溶解综合征。临床治疗中,针对该病,应立即给予水化、碱化、纠正水电解质及透析治疗,并注意患者应用利妥昔单抗的情况^[6]。有患者在使用利妥昔单抗后,引起了乙肝病毒(HBV)的再激活^[7]。其机制可能为:既往患者HBV被清除后,仍有病毒共价闭合环状DNA存在于肝细胞中,宿主免疫系统将其活性抑制^[8]。而应用利妥昔单抗会使免疫抑制,HBV再度被激活。停药后,免

疫系统清除HBV并破坏被感染的肝细胞,最终导致肝衰竭,HBV的DNA转阴^[9]。因此,在临床应用利妥昔单抗时,应密切监测患者的肝功能,并对高危患者进行预防治疗,以减少HBV再激活的发生。

有患者使用利妥昔单抗后,发生过敏性休克。患者在使用利妥昔单抗的前两个疗程均未发生变态反应,而第3个疗程在使用同批次、同剂量的药物后,却出现过敏性休克,可能由于前两个疗程患者体内产生中和抗体而激发免疫反应,但也不排除个体差异^[10]。

3.4 临床应用中的注意事项

为降低单克隆抗体药物致ADR的发生率,临床应用时应注意:(1)重视患者人群,注意防范儿童或老年患者ADR的发生。(2)注意首次用药,初次静脉滴注单克隆抗体时,应控制滴速。(3)询问患者药物过敏史及既往病史。(4)使用前建议预防使用抗过敏药物。(5)对具有肝炎病史的患者,注意对肝功能和病毒的检测,避免肝病的复发。(6)应按照说明书使用单克隆抗体药物,避免超说明书用药。(7)单克隆抗体制剂应保存在2~8℃的环境中,避免冻结。每次给药时再取出制剂,现用现配,一次使用完毕。(8)输注药液过程中,加强巡视,严密观察药物引起的ADR,及时给予相应处理,保证患者用药安全。总之,单克隆抗体致ADR较为常见,临床使用时应加强对患者的监护,尤其是儿童和老年患者,以确保患者用药安全,提高临床治疗水平。

参考文献

- [1] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immune editing: integrating immunity, s roles in cancer suppression and promotion[J]. *Science*, 2011, 311(6 024): 1 565.
- [2] Reichert JM. Antibodies to watch in 2013 Mid-year update[J]. *MABS*, 2013, 5(4): 513.
- [3] Hennigan S, Ackermann C, Kavanaugh A. Adalimumab in ankylosing spondylitis: an evidence-based review of its place in therapy [J]. *Core Evid*, 2008, 2(4): 295.
- [4] 窦文琴, 顾秋君, 陈志高. 利妥昔单抗致间质性肺炎1例[J]. *中国药学杂志*, 2013, 48(13): 1 130.
- [5] 李泳桃, 何永泉, 陈苏婉, 等. 临床药师参与1例贝伐珠单抗引起高血压患者的药学治疗实践[J]. *中国药房*, 2013, 24(46): 4 410.
- [6] 邹海平, 郭晔. 利妥昔单抗导致的骨髓抑制及急性肿瘤溶解综合征1例[J]. *中国癌症杂志*, 2007, 17(5): 406.
- [7] 陶晨, 叶伟, 艾敏, 等. 利妥昔单抗致乙型肝炎病毒再激活1例[J]. *中华临床医师杂志*, 2013, 7(5): 2 260.
- [8] Jindal A, Kumar M, Sarin SK. Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B[J]. *Liver Int*, 2013, 33(1): 164.
- [9] Watanabe T, Tanaka Y. Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulating systemic chemotherapy[J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(2): 113.
- [10] 彭晔, 张旭刚, 谢娜, 等. 利妥昔单抗注射液治疗慢性淋巴细胞白血病致过敏性休克1例[J]. *医药导报*, 2014, 33(10): 1 325.

(收稿日期:2014-11-03 修回日期:2015-03-31)

(编辑:李 劲)