抗体偶联药物治疗乳腺癌后致肺炎和间质性肺病的网状Meta分析Δ

王晓函[1,2*]，陈　威[2]，杨　芳[3]，曹可鸣[1]，王靖欣[1]，薛文鑫[2#]（1.华北理工大学药学院，唐山　063210；2.应急总医院药学部，北京　100028；3.应急总医院东院区综合门诊，北京　100016）

中图分类号　R737.9；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）10-1370-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.10.23

摘　要　目的　比较不同抗体偶联药物（ADC）治疗乳腺癌后致肺炎和间质性肺病（ILD）的发生风险。**方法**　检索中国知网、维普网、PubMed、Embase等中英文数据库和ClinicalTrials.gov，收集ADC[恩美曲妥珠单抗（T-DM1）、德曲妥珠单抗（T-DXd）、戈沙妥珠单抗（SG）、德达博妥单抗（Dato-DXd）、瑞康曲妥珠单抗（SHR-A1811）、ARX788、T-Duo]治疗乳腺癌后发生肺炎和ILD的随机对照试验（RCT），检索时间为建库至2025年6月15日。筛选文献、提取数据、评价文献质量后，采用Stata 17.0软件进行网状Meta分析，并对各干预措施的累积排序曲线下面积（SUCRA）进行排序。**结果**　共纳入19项RCT，共计10 556例患者。ARX788、T-DXd的总体肺炎发生率显著高于T-DM1、T-DM1 plus TPC（T-DM1联合帕妥珠单抗或阿替利珠单抗）、TPC（常规治疗）和SG（$P<0.05$），ARX788、T-DXd的1～2级肺炎发生率显著高于T-DM1、T-DM1 plus TPC和TPC（$P<0.05$），上述2个指标SUCRA排序前2位的均为ARX788、T-Duo。T-DXd、T-DM1的≥3级肺炎发生率显著高于SG（$P<0.05$），SUCRA排序前2位的为T-Duo、Dato-DXd。ARX788的总体ILD发生率显著高于T-DM1、SHR-A1811、TPC和SG（$P<0.05$），1～2级ILD发生率显著高于T-DM1、SHR-A1811和TPC（$P<0.05$），≥3级ILD发生率显著高于TPC（$P<0.05$），上述3个指标SUCRA排序前2位的均为ARX788、T-DXd联合帕妥珠单抗。**结论**　相比于其他ADC，ARX788和T-Duo治疗乳腺癌后患者的肺炎和ILD发生风险较高。

关键词　乳腺癌；抗体偶联药物；肺炎；间质性肺病；发生风险

Network meta-analysis of pneumonitis and interstitial lung disease associated with antibody-drug conjugates in the treatment of breast cancer

WANG Xiaohan[1,2], CHEN Wei[2], YANG Fang[3], CAO Keming[1], WANG Jingxin[1], XUE Wenxin[2] (1. School of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China; 2. Dept. of Pharmacy, Emergency General Hospital, Beijing 100028, China; 3. Dept. of General Outpatient, East Campus, Emergency General Hospital, Beijing 100016, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To compare the risk of pneumonitis and interstitial lung disease (ILD) associated with different antibody-drug conjugates (ADC) in the treatment of breast cancer. **METHODS** CNKI, VIP, PubMed, Embase and other Chinese and English databases, and ClinicalTrials.gov were searched from the inception to June 15, 2025. Randomized controlled trials (RCT) about pneumonitis and ILD associated with ADC (T-DM1, T-DXd, SG, Dato-DXd, SHR-A1811, ARX788, and T-Duo) in the treatment of breast cancer were included. After literature screening, data extraction, and quality assessment, a network meta-analysis was conducted using Stata 17.0 software, and the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) of all interventions were ranked. **RESULTS** A total of 19 RCTs involving 10 556 patients were included. The overall incidence of pneumonitis with ARX788 and T-DXd was significantly higher than that with T-DM1, T-DM1 plus TPC (T-DM1combined with pertuzumab or atezolizumab), TPC (treatment of primary care), and SG ($P<0.05$), for grade 1-2 pneumonitis, ARX788 and T-DXd showed significantly higher incidence than T-DM1, T-DM1 plus TPC, and TPC ($P<0.05$). For both indicators, ARX788 and T-Duo were ranked as the top two by SUCRA. For the incidence of grade ≥3 pneumonitis, T-DXd and T-DM1 were significantly higher than SG ($P<0.05$), T-Duo and Dato-DXd were ranked as the top two by SUCRA. For overall incidence of ILD, ARX788 was significantly higher than T-DM1, SHR-A1811, TPC, and SG ($P<0.05$), for the incidence of grade 1-2 ILD, ARX788 was significantly higher than T-DM1, SHR-A1811, and TPC ($P<0.05$), for the incidence of grade ≥3 ILD, ARX788 was significantly higher than TPC ($P<0.05$). For three indicators above, ARX788 and T-DXd combined with pertuzumab were ranked as the top two by SUCRA. **CONCLUSIONS** Compared with other ADCs, ARX788 and T-Duo are associated with a higher risk of pneumonitis and ILD in patients with breast cancer.

KEYWORDS breast cancer; antibody-drug conjugates; pneumonitis; interstitial lung disease; risk

Δ**基金项目** 应急总医院医学发展科研基金（No.KY202625）

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：wpcy1127@163.com

＃**通信作者** 主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：临床药学。E-mail：xuewx200866@163.com

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤，2022年新发病例约230万，占全部新发癌症的11.6%[1]。尽管现有化疗、放疗及靶向治疗措施显著改善了患者的总生存期，但由于上皮-间质转化及肿瘤干细胞等因素，部分患者出现复发、转移及多线治疗后耐药，使得治疗选择受限及预后不良。

抗体偶联药物（antibody-drug conjugates，ADC）通过连接子将单克隆抗体与高效细胞毒载荷结合，可实现对肿瘤细胞的精准递送，在提高疗效的同时减少对正常组织的损伤[2]。以恩美曲妥珠单抗（trastuzumab emtansine，T-DM1）、德曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan，T-DXd）和戈沙妥珠单抗（sacituzumab govitecan，SG）为代表的ADC，已在既往接受治疗的乳腺癌患者中显示出显著的生存获益，成为治疗乳腺癌的重要策略[3-4]。然而，ADC特有的不良反应——肺炎和间质性肺病（interstitial lung disease，ILD）已成为关键的剂量限制性毒性。既往研究显示，T-DXd相关肺炎/ILD发生率约为9%～15%，且在亚洲人群中风险更高，部分患者进展迅速，甚至死亡[5]。此外，不同ADC之间的肺毒性风险存在差异，提示其安全性具有异质性[6]。

目前，虽然已有研究提示ADC相关肺毒性风险总体高于传统化疗[7]，然而现有研究多聚焦于单一药物，缺乏多种ADC之间的系统比较，且对不同严重程度（1～2级、≥3级）肺毒性的风险评估不足，限制了临床风险分层与管理；同时，部分新型ADC的肺毒性证据有限，使得其在整体风险谱中的位置尚不明确。基于此，本研究采用网状Meta分析的方法，比较了不同ADC治疗乳腺癌后致肺炎和ILD的发生风险，旨在为临床个体化用药决策、早期风险识别及毒性管理提供循证依据。本研究已在PROSPERO系统评价注册平台注册（注册号：CRD420251145893）。

1　资料与方法

1.1　纳入与排除标准

1.1.1　研究类型

本研究纳入的研究类型为随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），语种限定为中文和英文。

1.1.2　研究对象

本研究纳入的对象均为经组织学或细胞学确诊的乳腺癌患者，其种族、年龄、性别、国籍、病程均不限。

1.1.3　干预措施

试验组患者接受ADC单药或联合其他抗肿瘤治疗方案（如免疫治疗或靶向治疗）；对照组患者接受不同于试验组的ADC单药、ADC联合安慰剂、靶向治疗、常规治疗方案。其中，ADC包括T-DM1、T-DXd、SG、ARX788、德达博妥单抗（datopotamab deruxtecan，Dato-DXd）、T-Duo（trastuzumab duocarmazine）及瑞康曲妥珠单抗（trastuzumab rezetecan，SHR-A1811）；免疫治疗药物包括阿替利珠单抗等；靶向治疗药物包括曲妥珠单抗、帕妥珠单抗及拉帕替尼等；常规治疗包括化疗、内分泌治疗、免疫治疗等；化疗药物包括卡培他滨、艾立布林等。

1.1.4　结局指标

本研究的结局指标为总体肺炎、1～2级肺炎、≥3级肺炎的发生率以及总体ILD、1～2级ILD、≥3级ILD的发生率。

1.1.5　排除标准

本研究的排除标准为：（1）主题不相关的文献；（2）重复发表或数据重复的文献；（3）研究对象、干预措施不符的文献；（4）未报告相关结局指标的文献；（5）无法获取全文或数据不完整的文献。

1.2　文献检索策略

检索中国知网、维普网、万方数据、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library和ClinicalTrials.gov，中文检索词包括“乳腺癌”“乳腺肿瘤”“抗体偶联药物”“德曲妥珠单抗”“恩美曲妥珠单抗”“戈沙妥珠单抗”“德达博妥单抗”“不良事件”“肺炎”“间质性肺病”“随机对照试验”等；英文检索词包括“breast cancer”“breast carcinoma”“antibody-drug conjugate”“ADC”“trastuzumab emtansine”“trastuzumab deruxtecan”“sacituzumab govitecan”“ARX788”“datopotamab deruxtecan”“trastuzumab duocarmazine”“trastuzumab rezetecan”“SHR-A1811”“pneumonia”“interstitial lung disease”“adverse events”“randomized controlled trial”等。采用自由词和主题词相结合的方式检索。检索时限为建库至2025年6月15日。

1.3　文献筛选与数据提取

由2名研究者独立筛选文献并交叉核对，如遇分歧由第3位研究者判断。提取资料包括第一作者、发表年份、样本量、干预措施、结局指标等。

1.4　文献质量评价

使用Cochrane系统评价员手册2.0工具评价纳入RCT的质量，包括：随机化过程中的偏倚、偏离既定干预措施的偏倚、结局数据缺失的偏倚、结局测量的偏倚和选择性报告结果的偏倚。每项分为“低风险”“高风险”“不清楚”[8]。

1.5　证据可信度评价

使用CINeMA在线工具（https://cinema.ispm.unibe.ch）评价证据的可信度，包括研究内偏倚、发表偏倚、间接性、不精确性、异质性及不一致性。评定结果分为“高”“中”“低”“极低”[9]。

1.6　统计学方法

采用Stata 17.0软件进行网状Meta分析，并绘制证据网络关系图。当各干预措施间形成闭环时，进行不一致性检验以评估直接比较与间接比较结果的一致性。若全局不一致性检验结果一致（$P>0.05$），或环路不一致性因子（inconsistency factor，IF）的95%置信区间（confidence interval，CI）包含0，采用一致性模型；否则采用不一致性模型。采用随机效应模型进行合并分析。二

分类变量以比值比（odds ratio，OR）及其95%CI表示。通过累积排序曲线下面积（surface under the cumulative ranking curve，SUCRA）对各干预措施进行排序，SUCRA值越大，表示不良反应发生率越高[10]。采用比较-校正漏斗图评估发表偏倚。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入研究的基本信息

初检得到相关文献3 575篇，经阅读文题、摘要及全文后，最终纳入19篇研究[4,11-28]，共计10 556例患者，涉及10种干预措施，分别为T-DM1、T-DXd、SG、ARX788、Dato-DXd、T-Duo、SHR-A1811、TPC（常规治疗）、T-DM1 plus TPC（T-DM1联合帕妥珠单抗或阿替利珠单抗等）、T-DXd plus TPC（T-DXd联合帕妥珠单抗）。结果见图1（限于篇幅，纳入研究的基本信息可扫描本文首页二维码进入“增强出版”板块查看附表1）。

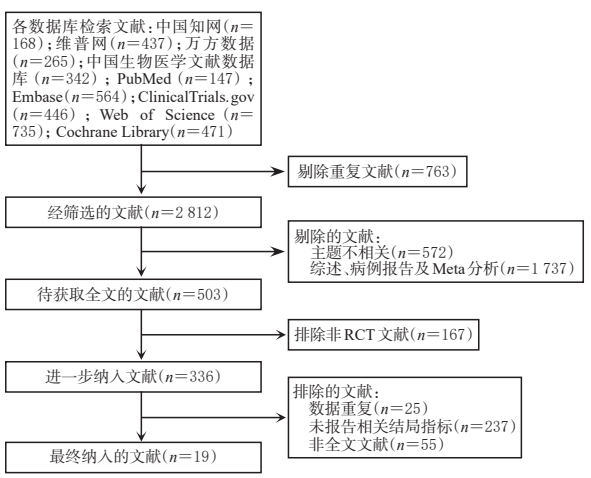


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献质量评价结果

19项研究中，2项研究未提及结局评估是否采用盲法[12,22]；所有研究的结局指标报告均完整，均无报告偏倚及其他偏倚来源（限于篇幅，结果可扫描本文首页二维码进入“增强出版”板块查看附图1、附图2）。

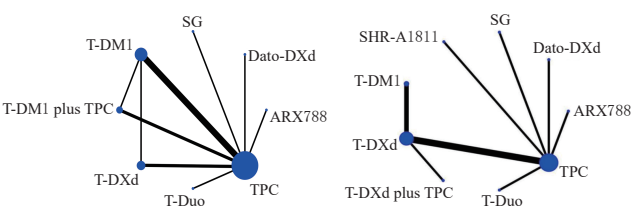
2.3 证据可信度评价结果

结果显示，肺炎相关结局的质量偏低，主要为不精确性，部分比较存在异质性、报告偏倚和研究内偏倚的影响。ILD相关结局的质量偏低，主要为不精确性，部分比较存在异质性、不一致性、报告偏倚及研究内偏倚（限于篇幅，结果可扫描本文首页二维码进入“增强出版”板块查看附图3）。

2.4 网状Meta分析结果

2.4.1 各结局指标的证据关系和一致性

19项研究均为双臂RCT。结果显示，总体肺炎、1～2级肺炎、≥3级肺炎发生率均存在闭合环，不一致性检验的P值均大于0.05。采用节点分裂法进行局部一致性检验，结果显示，各节点P值均大于0.05。环不一致性检验结果显示，总体肺炎及1～2级肺炎发生率的各闭环的IF均接近0，尽管≥3级肺炎发生率中1个闭环的IF值为1.153，但95%CI包含0且P>0.05，表明不一致性不显著，模型结果稳健，一致性假设成立。总体ILD、1～2级ILD及≥3级ILD发生率均无闭合环，直接采用一致性模型进行分析。以总体肺炎和总体ILD发生率为例的证据网络见图2（图中节点大小代表该干预方式的总样本量，连线粗细代表两两干预间研究的数量）。



A. 总体肺炎发生率　　B. 总体ILD发生率

图2 总体肺炎和总体ILD发生率的证据关系图

2.4.2 总体肺炎发生率

15项研究报道了总体肺炎发生率[4,11-24]。结果（图3）显示，ARX788、T-DXd的总体肺炎发生率显著高于T-DM1、T-DM1 plus TPC、TPC和SG（P<0.05）；T-Duo、T-DM1的总体肺炎发生率均显著高于SG和TPC（P<0.05）；Dato-DXd的总体肺炎发生率显著高于SG（P<0.05）。总体肺炎发生率的SUCRA排序从大到小依次为ARX788（80.5%）>T-Duo（80.4%）>T-DXd（74.2%）>Dato-DXd（74.1%）>T-DM1（42.1%）>T-DM1 plus TPC（32.3%）>TPC（14.6%）>SG（1.7%）。

2.4.3 1～2级肺炎发生率

13项研究报道了1～2级肺炎发生率[4,11-13,15,17-24]。结果（图4）显示，ARX788、T-DXd的1～2级肺炎发生率均显著高于T-DM1、T-DM1 plus TPC和TPC（P<0.05）。1～2级肺炎发生率的SUCRA排序从大到小依次为

SG	7.10(0.37,138.19)	11.05(0.14,875.77)	15.08(0.55,416.43)	25.25(0.38,1681.86)	77.27(1.22,4 895.30)[a]	82.22(3.23,2 090.19)[a]	105.06(3.28,3 365.56)[a]	738.85(20.80,26 245.71)[a]
	TPC	1.56(0.06,38.58)	2.12(0.48,9.37)	3.55(0.18,69.28)	10.88(0.60,197.44)	11.57(3.19,41.98)[a]	14.79(2.47,88.72)[a]	104.00(14.30,756.46)[a]
ARX788		SHR-A1811	1.36(0.04,46.88)	2.28(0.03,181.23)	6.99(0.09,528.57)	7.44(0.23,236.55)	9.50(0.24,375.57)	66.84(1.53,2 912.02)[a]
0.84(0.04,17.86)	T-Duo		T-DM1	1.68(0.06,46.34)	5.13(0.20,133.09)	5.45(2.61,11.40)[a]	6.97(1.64,29.61)[a]	49.01(4.11,583.99)[a]
1.32(0.31,5.58)	1.57(0.08,29.37)	T-DXd		T-Duo	3.06(0.05,194.10)	3.26(0.13,82.91)	4.16(0.13,133.48)	29.26(0.82,1 040.84)
1.18(0.05,26.35)	1.41(0.03,78.07)	0.90(0.05,17.69)	Dato-DXd		Dato-DXd	1.06(0.04,25.39)	1.36(0.05,41.06)	9.56(0.29,320.74)
7.57(1.96,29.25)[a]	8.98(0.50,161.29)	5.73(2.87,11.44)[a]	6.39(0.34,120.74)	T-DM1		T-DXd	1.28(0.37,4.44)	8.99(0.84,95.71)
10.29(2.75,38.55)[a]	12.22(0.69,216.23)	7.80(3.11,19.57)[a]	8.69(0.47,161.91)	1.36(0.65,2.83)	T-DM1 plus TPC		T-DXd plus TPC	7.03(0.49,101.87)
17.66(5.39,57.85)[a]	20.97(1.26,349.72)[a]	13.38(5.90,30.39)[a]	14.92(0.85,262.14)	2.33(1.22,4.47)[a]	1.72(0.96,3.06)	TPC		ARX788
89.97(7.70,1 051.88)[a]	106.81(3.09,3695.01)[a]	68.18(6.81,683.14)[a]	75.98(2.11,2 740.37)[a]	11.89(1.25,112.77)[a]	8.74(0.94,81.32)	5.09(0.59,43.89)	SG	

注：黄色表示总体肺炎发生率的OR（95%CI），绿色表示总体ILD发生率的OR（95%CI）；a：P<0.05。

图3 总体肺炎和总体ILD发生率的网状Meta分析结果

TPC	1.56(0.06,38.58)	2.53(0.12,53.05)	4.33(0.71,26.18)	10.88(0.60,197.44)	24.31(4.79,123.31)[a]	31.07(4.02,240.35)[a]	78.38(10.75,571.50)[a]
	SHR-A1811	1.63(0.02,135.60)	2.78(0.07,110.34)	6.99(0.09,528.57)	15.63(0.43,570.67)	19.97(0.44,898.93)	50.37(1.15,2197.46)[a]
ARX788		T-Duo	1.71(0.05,58.67)	4.30(0.06,287.40)	9.61(0.31,302.37)	12.28(0.31,480.36)	30.98(0.82,1172.83)
1.77(0.07,42.17)	T-Duo		T-DM1	2.51(0.08,76.29)	5.62(2.58,12.24)[a]	7.18(1.65,31.18)[a]	18.12(1.24,264.51)[a]
2.19(0.38,12.72)	1.24(0.06,25.08)	T-DXd		Dato-DXd	2.24(0.08,61.99)	2.86(0.08,99.25)	7.21(0.21,242.06)
2.83(0.11,73.54)	1.60(0.03,93.73)	1.29(0.06,28.68)	Dato-DXd		T-DXd	1.28(0.37,4.44)	3.22(0.25,41.93)
13.80(2.45,77.58)[a]	7.80(0.39,155.09)	6.30(2.96,13.44)[a]	4.88(0.22,106.10)	T-DM1		T-DXd plus TPC	2.52(0.15,43.68)
14.73(3.06,70.89)[a]	8.33(0.46,151.74)	6.73(2.31,19.58)[a]	5.20(0.26,104.09)	1.07(0.41,2.78)	T-DM1 plus TPC		ARX788
25.21(0.39,1642.80)	14.26(0.11,1798.36)	11.52(0.20,664.17)	8.91(0.07,1189.02)	1.83(0.03,103.85)	1.71(0.03,91.27)	SG	
25.12(6.00,105.21)[a]	14.20(0.84,240.61)	11.48(4.13,31.91)[a]	8.87(0.48,165.43)	1.82(0.69,4.77)	1.71(0.89,3.25)	1.00(0.02,50.39)	TPC

注：黄色表示1～2级肺炎发生率的OR（95%CI），绿色表示1～2级ILD发生率的OR（95%CI）；a：$P<0.05$。

图4　1～2级肺炎和1～2级ILD发生率的网状Meta分析结果

ARX788（87.2%）＞T-Duo（74.5%）＞T-DXd（72.4%）＞Dato-DXd（64.7%）＞T-DM1（32.8%）＞T-DM1 plus TPC（31.5%）＞SG（25.9%）＞TPC（10.9%）。

2.4.4　≥3级肺炎发生率

13项研究报道了≥3级肺炎发生率[4,11—13,15,17—24]。结果（图5）显示，T-DXd、T-DM1的≥3级肺炎发生率显著高于SG（$P<0.05$）。≥3级肺炎发生率的SUCRA排序从大到小依次为T-Duo（76.7%）＞Dato-DXd（75.7%）＞T-DXd（65.6%）＞T-DM1（60.5%）＞ARX788（50.2%）＞T-DM1 plus TPC（39.9%）＞TPC（26.9%）＞SG（4.4%）。

2.4.5　总体ILD发生率

11项研究报道了总体ILD发生率[4,18—20,22—28]。结果（图3）显示，ARX788的总体ILD发生率显著高于T-DM1、SHR-A1811、TPC和SG（$P<0.05$）；T-DXd plus TPC、T-DXd的总体ILD发生率均显著高于T-DM1、TPC和SG（$P<0.05$）；Dato-DXd的总体ILD发生率显著高于SG（$P<0.05$）。总体ILD发生率的SUCRA排序从大到小依次为ARX788（96.6%）＞T-DXd plus TPC（74.5%）＞T-DXd（69.1%）＞Dato-DXd（66.4%）＞T-Duo（47.3%）＞T-DM1（36.6%）＞SHR-A1811（33.1%）＞TPC（21.7%）＞SG（4.8%）。

2.4.6　1～2级ILD发生率

9项研究报道了1～2级ILD发生率[4,19—20,22—25,27—28]。结果（图4）显示，ARX788的1～2级ILD发生率显著高于T-DM1、SHR-A1811和TPC（$P<0.05$）；T-DXd plus TPC、T-DXd的1～2级ILD发生率显著高于T-DM1、TPC（$P<0.05$）。1～2级ILD发生率的SUCRA排序从大到小依次为ARX788（90.7%）＞T-DXd plus TPC（78.3%）＞T-DXd（72.0%）＞Dato-DXd（56.0%）＞T-DM1（36.7%）＞T-Duo（31.5%）＞SHR-A1811（23.7%）＞TPC（11.0%）。

2.4.7　≥3级ILD发生率

9项研究报道了≥3级ILD发生率[4,19—20,22—25,27—28]。结果（图5）显示，ARX788的≥3级ILD发生率显著高于TPC（$P<0.05$）。≥3级ILD发生率的SUCRA排序从大到小依次为ARX788（89.9%）＞T-DXd plus TPC（65.1%）＞T-DXd（64.2%）＞T-Duo（44.2%）＞T-DM1（42.7%）＞Dato-DXd（36.2%）＞TPC（30.8%）＞SHR-A1811（26.9%）。

2.5　发表偏倚分析

结果显示，各研究散点均基本对称地分布在中线两侧，且大部分在漏斗内，虽然≥3级不良反应发生率较低导致部分小样本研究分布略有离散，但整体拟合线与垂直中线夹角较小，表明本研究不存在明显的发表偏倚。结果见图6（以总体肺炎和总体ILD发生率为例）。

3　讨论

本研究结果显示，ARX788在总体肺炎、1～2级肺炎、总体ILD、1～2级ILD及≥3级ILD的发生风险中均列首位；T-Duo在≥3级肺炎发生风险中排名最高。

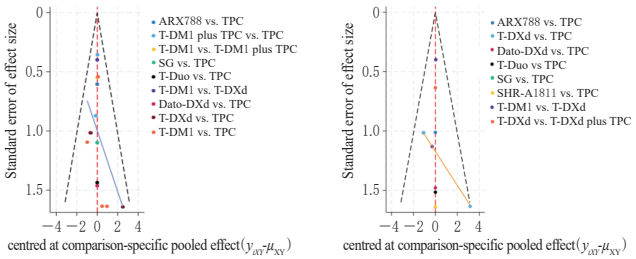
ARX788引起的肺炎和ILD发生风险较高，可能与其结构特性有关。其采用非天然氨基酸偶联技术，虽然提高了药物的稳定性，但可能增加高效细胞毒性载荷的毒性暴露风险[29]，载药分子可能通过脱靶效应进入肺实质细胞[2]，并通过旁观者效应扩散至正常细胞，造成细胞毒性损伤及免疫炎症反应[6]。因此，临床可采取动态监测、早期影像学识别、剂量调整、暂停给药或糖皮质激素介入等措施，保障患者的用药安全[30]。

ADC的细胞毒性载荷是其发生毒性反应的核心，如

SHR-A1811	1.94(0.04,98.53)	1.89(0.01,487.04)	3.12(0.03,343.59)	2.93(0.02,467.39)	7.27(0.10,529.75)	10.87(0.03,3667.06)	54.36(0.43,6879.83)
	TPC	0.98(0.02,49.27)	1.61(0.12,21.30)	1.51(0.06,37.37)	3.75(0.67,20.95)	5.61(0.08,411.41)	28.03(1.66,474.50)[a]
T-Duo		Dato-DXd	1.65(0.02,180.89)	1.55(0.01,246.15)	3.85(0.05,278.78)	5.75(0.02,1932.34)	28.75(0.23,3622.63)
0.97(0.02,60.69)	Dato-DXd		T-DM1	0.94(0.02,57.74)	2.33(0.34,16.01)	3.48(0.04,278.88)	17.42(0.38,802.89)
2.09(0.09,51.26)	2.15(0.08,57.03)	T-DXd		T-Duo	2.48(0.07,94.33)	3.71(0.02,788.80)	18.53(0.26,1333.40)
2.48(0.10,62.78)	2.56(0.09,69.81)	1.19(0.22,6.29)	T-DM1		T-DXd	1.50(0.03,76.57)	7.47(0.27,204.82)
3.40(0.08,145.38)	3.51(0.08,160.00)	1.63(0.10,26.21)	1.37(0.08,22.80)	ARX788		T-DXd plus TPC	5.00(0.03,856.18)
4.67(0.18,120.34)	4.82(0.17,133.75)	2.24(0.34,14.87)	1.88(0.40,8.92)	1.38(0.08,23.42)	T-DM1 plus TPC		ARX788
6.67(0.37,119.22)	6.88(0.35,133.73)	3.19(0.80,12.81)	2.69(0.63,11.51)	1.96(0.18,21.81)	1.43(0.32,6.37)	TPC	
33.98(0.93,1242.17)	35.06(0.90,1370.81)	16.27(1.25,211.03)[a]	13.68(1.02,184.09)[a]	10.00(0.40,252.90)	7.27(0.53,100.07)	5.09(0.59,43.89)	SG

注：黄色代表≥3级肺炎发生率的OR（95%CI），绿色代表≥3级ILD发生率的OR（95%CI）；a：$P<0.05$。

图5　≥3级肺炎和≥3级ILD发生率的网状Meta分析结果



A. 总体肺炎发生率　　B. 总体ILD发生率

图6　总体肺炎和总体ILD发生率的发表偏倚分析

美坦新和单甲基澳瑞他汀E等强效细胞毒性药物，即使微量释放也能损伤正常细胞。以拓扑异构酶Ⅰ抑制剂deruxtecan（T-DXd的载药）为例，其可通过旁观者效应扩散至邻近非靶细胞，导致肺、骨髓等器官损伤[31]。连接子的化学稳定性也影响其全身毒性：可裂解连接子（如T-DXd的肽连接子）在血液中性pH环境下一旦发生水解，可释放细胞毒性载荷并引发全身毒性反应（如骨髓抑制、肝损伤）[32]；而不可裂解连接子（如T-DM1的硫醚键连接子）虽具有更高的血浆稳定性，可减少循环中过早释放的细胞毒性载荷，但其降解片段仍可能被正常细胞摄取从而引起毒性反应[33]。此外，过高的药物-抗体比（如T-DXd的药物-抗体比约为8）会使每个抗体携带更多毒素，从而增加脱靶组织的暴露风险[34]。同时，靶抗原在正常组织的表达也可能导致器官特异性毒性，如人滋养层细胞表面抗原2在支气管上皮的表达与肺炎相关[35]，连接蛋白4在皮肤基底层的表达与皮疹相关[36]。即使靶点在正常组织中呈低表达，ADC的高亲和力抗体也可能捕获微量抗原[2]。此外，患者个体因素，如遗传多态性、基础疾病（如肺纤维化）、器官功能（如肝功能不全影响毒素代谢）均可能加重这一效应，导致严重毒性反应的发生风险增加[6]。

尽管ADC能显著改善乳腺癌患者的生存期，但由于药物类型和患者差异，其引起的肺炎和ILD风险存在差异，二者的诊断标准、严重程度分级及管理策略亦存在差异。发病早期和症状轻微的患者可能被漏诊，且其临床表现隐匿、机制复杂，诊断需结合临床、影像与时间相关性，排除其他病因；管理的关键在于高度警惕和早期识别，若怀疑ILD，应中断治疗，直至症状缓解后结合影像学检查再考虑恢复治疗[30]。

本研究存在的局限性：（1）各研究的基线资料、剂量、周期及随访情况等存在差异，可能引入异质性；（2）肺炎/ILD的诊断、分级及报告标准不一，可能导致漏报或误分类，影响结果可靠性；（3）缺乏个体患者数据，限制了亚组分析和风险因素探索的深度；（4）部分研究数量有限，评估可能不全面；（5）未纳入观察性研究等真实世界数据，而RCT虽严谨，但对象和环境特殊，未必能完全反映真实世界的不良反应发生情况。

综上所述，相比于其他ADC，ARX788和T-Duo治疗乳腺癌后患者的肺炎和ILD发生风险较高。

参考文献

[1] BRAY F，LAVERSANNE M，SUNG H，et al. Global cancer statistics 2022：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin，2024，74(3)：229-263.

[2] CHAU C H，STEEG P S，FIGG W D. Antibody-drug conjugates for cancer[J]. Lancet，2019，394(10200)：793-804.

[3] MODI S N，SAURA C，YAMASHITA T，et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med，2020，382(7)：610-621.

[4] MODI S，JACOT W，YAMASHITA T，et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer[J]. N Engl J Med，2022，387(1)：9-20.

[5] CORTÉS J，KIM S B，CHUNG W P，et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer [J]. N Engl J Med，2022，386(12)：1143-1154.

[6] POWELL C A，MODI S，IWATA H，et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies[J]. ESMO Open，2022，7(4)：100554.

[7] QURESHI Z，ALTAF F，JAMIL A，et al. Safety and efficacy of trastuzumab deruxtecan for metastatic HER2+ and HER2-low breast cancer：an updated systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. J Clin Oncol，2024，47(11)：535-541.

[8] 刘津池，刘畅，华成舸. 随机对照试验偏倚风险评价工具RoB2：2019修订版解读[J]. 中国循证医学杂志，2021，21(6)：737-744.

[9] NIKOLAKOPOULOU A，HIGGINS J P T，PAPAKONSTANTINOU T，et al. CINeMA：an approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis[J]. PLoS Med，2020，17(4)：e1003082.

[10] MBUAGBAW L，ROCHWERG B，JAESCHKE R，et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses[J]. Syst Rev，2017，6(1)：79.

[11] HURVITZ S A，DIRIX L，KOCSIS J，et al. Phase Ⅱ randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol，2013，31(9)：1157-1163.

[12] KROP I E，KIM S B，MARTIN A G，et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer（TH3RESA）：final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial[J]. Lancet Oncol，2017，18(6)：743-754.

[13] HURVITZ S A，MARTIN M，SYMMANS W F，et al. Neoadjuvant trastuzumab，pertuzumab，and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer（KRISTINE）：a randomised，open-label，multicentre，phase 3 trial[J]. Lancet Oncol，2018，19(1)：115-126.

[14] VON MINCKWITZ G，HUANG C S，MANO M S，et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-posi-

tive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(7): 617-628.
[15] EMENS L A, ESTEVA F J, BERESFORD M, et al. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10): 1283-1295.
[16] TOLANEY S M, TAYOB N, DANG C, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine versus paclitaxel in combination with trastuzumab for stage Ⅰ HER2-positive breast cancer (ATEMPT): a randomized clinical trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(21): 2375-2385
[17] KROP I E, IM S A, BARRIOS C, et al. Trastuzumab emtansine plus pertuzumab versus taxane plus trastuzumab plus pertuzumab after anthracycline for high-risk human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: the phase Ⅲ KAITLIN study[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(5): 438-448.
[18] RUGO H S, BARDIA A, MARMÉ F, et al. Sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(29): 3365-3376.
[19] ANDRÉ F, HEE PARK Y, KIM S B, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 401(10390): 1773-1785.
[20] HURVITZ S A, HEGG R, CHUNG W P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 401(10371): 105-117.
[21] WANG X J, LI W, YIN Y M, et al. Primary results of ELAINA: a randomized, multicenter, open-label, phase Ⅲ study of the efficacy and safety of trastuzumab emtansine vs. lapatinib plus capecitabine in Chinese patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy[J]. Transl Breast Cancer Res, 2023, 4: 3.
[22] BARDIA A, JHAVERI K, IM S A, et al. Datopotamab deruxtecan versus chemotherapy in previously treated inoperable/metastatic hormone receptor-positive human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: primary results from TROPION-breast01[J]. J Clin Oncol, 2025, 43(3): 285-296.
[23] HU X C, ZHANG Q Y, WANG L P, et al. ACE-Breast-02: a randomized phase Ⅲ trial of ARX788 versus lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 56.
[24] TURNER N, SAURA C, AFTIMOS P, et al. Trastuzumab duocarmazine in pretreated human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic breast cancer: an open-label, randomized, phase Ⅲ trial (TULIP)[J]. J Clin Oncol, 2025, 43(5): 513-523.
[25] ANDRE F, HAMILTON E P, LOI S, et al. DESTINY-Breast07: dose-expansion interim analysis of T-DXd monotherapy and T-DXd+pertuzumab in patients with previously untreated HER2+mBC[J]. J Clin Oncol, 2024, 42 (Suppl. 16): 1009.
[26] BARDIA A, HU X C, DENT R, et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer [J]. N Engl J Med, 2024, 391(22): 2110-2122.
[27] LI J J, WANG Z H, CHEN L, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant SHR-A1811 with or without pyrotinib in women with locally advanced or early HER2-positive breast cancer: a randomized, open-label, phase Ⅱ trial[J]. Ann Oncol, 2025, 36(6): 651-659.
[28] JI C C, LI F, YUAN Y, et al. Novel anti-HER2 antibody-drug conjugates versus T-DM1 for HER2-positive metastatic breast cancer after tyrosine kinase inhibitors treatment[J]. Oncologist, 2023, 28(10): e859-e866.
[29] GOULD B J, BOROWITZ M J, GROVES E S, et al. Phase Ⅰ study of an anti-breast cancer immunotoxin by continuous infusion: report of a targeted toxic effect not predicted by animal studies[J]. JNCI J Natl Cancer Inst, 1989, 81(10): 775-781.
[30] TARANTINO P, TOLANEY S M. Detecting and managing T-DXd-related interstitial lung disease: the five "S" rules[J]. JCO Oncol Pract, 2023, 19(8): 526-527.
[31] NAKADA T, SUGIHARA K, JIKOH T, et al. The latest research and development into the antibody-drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy[J]. Chem Pharm Bull, 2019, 67(3): 173-185.
[32] GUPTA A, DRAGO J Z, CHANDARLAPATY S. ADCs or: how I learned to stop worrying and love chemotherapy [J]. Cancer Discov, 2023, 13(4): 817-818.
[33] BAROK M, JOENSUU H, ISOLA J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance[J]. Breast Cancer Res, 2014, 16(2): 209.
[34] JUNUTULA J R, RAAB H, CLARK S, et al. Site-specific conjugation of a cytotoxic drug to an antibody improves the therapeutic index[J]. Nat Biotechnol, 2008, 26(8): 925-932.
[35] GOLDENBERG D M, SHARKEY R M. Sacituzumab govitecan, a novel, third-generation, antibody-drug conjugate (ADC) for cancer therapy[J]. Expert Opin Biol Ther, 2020, 20(8): 871-885.
[36] ROSENBERG J E, O'DONNELL P H, BALAR A V, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy[J]. J Clin Oncol, 2019, 37 (29): 2592-2600.

(收稿日期:2026-01-12 修回日期:2026-05-09)
(编辑:陈 宏)