

论著·临床研究

替雷利珠单抗治疗肝癌的临床研究*

陈玲园¹, 石梅², 李晓文¹, 覃俊艳³, 张发恩¹, 韦亚娜¹, 梁方林^{1△}

(1. 河池市人民医院药学部, 广西 河池 547000; 2. 广西壮族自治区药品不良反应监测中心, 广西 南宁 530029; 3. 广西百色市食品药品检验所, 广西 百色 533000)

[摘要] **目的** 分析某院采用替雷利珠单抗治疗肝癌时药品不良反应(ADR)发生情况及相关影响因素。**方法** 收集 2022 年 1 月至 2024 年 1 月使用替雷利珠单抗的患者病历与 ADR 数据, 同时收集同为 PD-1 抑制剂的其他单抗药物的使用数据及 ADR 数据, 比较不同特征肝癌患者使用替雷利珠单抗治疗时 ADR 发生率。**结果** 共有 650 例肝癌患者使用单抗药物治疗, 其中 480 例使用替雷利珠单抗治疗, 占 73.85%; 170 例使用其他单抗药物治疗, 占 26.15%。在使用替雷利珠单抗治疗肝癌的 480 例患者中, 6 例发生 ADR, 发生率为 1.25%。使用替雷利珠单抗治疗肝癌时 ADR 发生率低于使用卡瑞利珠单抗治疗时, 差异无统计学意义($P=0.420$)。不同性别、年龄、吸烟史、饮酒史、合并高血压、合并冠心病、合并糖尿病的肝癌患者使用替雷利珠单抗治疗时 ADR 发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。不同 BMI 的肝癌患者使用替雷利珠单抗治疗时 ADR 发生率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。不同性别、年龄、吸烟史、饮酒史的肝癌患者使用替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗治疗时 ADR 发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。肝癌合并高血压患者使用替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗治疗时 ADR 发生率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 替雷利珠单抗治疗肝癌时的 ADR 发生率低, 其中 BMI、合并高血压是 ADR 发生的潜在影响因素。

[关键词] 替雷利珠单抗; 抑制剂; 肝癌; 药品不良反应

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.06.008

中图法分类号: R735.2

文章编号: 1009-5519(2025)06-1327-04

文献标识码: A

Clinical study of tirelizumab in the treatment of liver cancer*

CHEN Lingyuan¹, SHI Mei², LI Xiaowen¹, QIN Junyan³, ZHANG Faen¹, WEI Yana¹, LIANG Fanglin^{1△}

(1. Department of Pharmacy, Hechi People's Hospital, Hechi, Guangxi 547000, China;

2. Guangxi Zhuang Autonomous Region Center of Adverse Drug Reaction

Monitoring, Nanning, Guangxi 530029, China; 3. Baise Food and Drug

Inspection Institute, Baise, Guangxi 533000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the occurrence of adverse drug reactions(ADR) and related influencing factors in the treatment of liver cancer with tislelizumab in a certain hospital. **Methods** A total of 650 medical records and ADR data from patients who received tislelizumab between January 2022 and January 2024 were collected. At the same time, the usage data and ADR data of other monoclonal antibodies which were also programmed death receptor-1(PD-1) inhibitors were collected. The incidence of ADR in patients with liver cancer with different characteristics treated with tislelizumab was compared. **Results** A total of 650 patients with liver cancer were treated with monoclonal antibody, of which 480 cases were treated with tislelizumab, accounting for 73.85%; 170 cases were treated with other monoclonal antibodies, accounting for 26.15%. Among 480 patients with liver cancer treated with tislelizumab, 6 patients developed ADR, the incidence was 1.25%. The incidence of ADR in the treatment of liver cancer with tislelizumab was lower than that with carrelizumab, and the difference was not statistically significant($P=0.420$). There was no significant difference in the incidence of ADR among liver cancer patients with different gender, age, smoking history, drinking history, concomitant hypertension, concomitant coronary heart disease and concomitant diabetes mellitus($P>0.05$). There was significant difference in the incidence of ADR among liver cancer patients with different body mass index(BMI) treated with tislelizumab($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of ADR among liver cancer patients with different gender, age, smoking history and drinking history

* 基金项目: 广西壮族自治区药品安全科研项目(桂药监科直属[2023]010 号)。

作者简介: 陈玲园(1968—), 本科, 主任药师, 主要从事药品不良反应监测研究。△ 通信作者, E-mail: fallingcool@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250411.0951.002\(2025-04-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250411.0951.002(2025-04-11))

treated with tislelizumab and carrelizumab($P>0.05$). There was significant difference in the incidence of ADR among patients with liver cancer complicated with hypertension treated with tislelizumab and carrelizumab($P<0.05$). **Conclusion** The incidence of ADR in the treatment of liver cancer with tislelizumab is low, and BMI and concomitant hypertension are the potential influencing factors of ADR.

[Key words] Tislelizumab; Inhibitor; Liver cancer; Adverse drug reactions

据 2021 年世界卫生组织癌症研究机构发布的全球最新癌症数据,目前全球新发癌症病例 1 929 万例,其中肝细胞癌(HCC)91 万例(占 4.7%),为全球第 7 位高发恶性肿瘤;全球癌症死亡病例 996 万例,其中因患 HCC 死亡 83 万例(占 8.3%),死亡率高居第 3 位^[1]。我国是肝癌大国,肝癌发病和死亡人数约占全球的 50%^[2-3]。此外,由于 HCC 对临床干预的高度耐药性,HCC 的治疗仍是长期挑战,需要更优的一线治疗方案来改善不可切除 HCC 患者的结局和治疗耐受性。

免疫逃避对于癌变和癌症进展至关重要。程序性死亡配体 1(PD-L1)是一种关键的免疫检查点分子,与免疫细胞上的程序性死亡受体-1(PD-1)相互作用,从而抑制抗肿瘤免疫反应。在多种癌症中观察到 PD-L1 表达升高,包括宫颈癌、非小细胞肺癌和 HCC^[4]。在过去 10 年中,靶向 PD-1/PD-L1 的抗体使得癌症治疗方案发生了巨变^[5]。替雷利珠单抗(Tislelizumab)是一种新型抗 PD-1 单克隆 IgG4 型抗体,同时也是一种免疫治疗、抗肿瘤药物。替雷利珠单抗于 2019 年 12 月在我国获准用于至少二线化疗后的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤^[6]。此后,不断有研究表明其对肝癌具有治疗作用。在 RATIONALE-301 研究中,替雷利珠单抗显示出优于索拉非尼的临床疗效。并且,替雷利珠单抗与索拉非尼相比具有良好的安全性,其可能是不可切除 HCC 患者的潜在一线治疗选择^[7]。替雷利珠单抗是首个国产人源化 IgG4 抗 PD-1 单克隆抗体,已被批准用于至少经过 1 次全身抗肿瘤治疗的 HCC 患者的治疗^[8]。然而,替雷利珠单抗于 2021 年才开始获批应用于至少经过 1 次全身抗肿瘤治疗的患者,其获批时间短,临床上关于替雷利珠单抗治疗 HCC 的安全性数据仍有空白待填补。包括替雷利珠单抗在内的靶向 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂已被广泛应用于 HCC 治疗。随着这些靶向抑制剂使用数量的增长,免疫相关不良反应(irAEs)也在相应增加,并且其可累及任何器官或系统^[9]。但迄今为止,针对 PD-1 的 irAEs 的风险分析仍然有所欠缺^[10],其他流行病学特征(如患者种族)是否 with irAEs 风险相关尚不清楚^[9]。本研究探讨了替雷利珠单抗在肝癌治疗中的不良反应及其危险因素,补充了 PD-1 抑制剂在 HCC 中的安全性用药数据,从而更好地为临床安全用药提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从某院电子病历系统、中国医院药物警戒系统(CHPS)、住院收费系统中,收集 2022 年 1

月至 2024 年 1 月使用替雷利珠单抗的患者病历与药品不良反应(ADR)数据,同时收集同为 PD-1 抑制剂的其他单抗药物的使用数据及 ADR 数据。纳入标准:(1)肝恶性细胞瘤、肝恶性肿瘤、肝恶性肿瘤,其他特指的、肝继发恶性肿瘤、HCC、肝肿瘤;(2)使用药物为单抗药物,包括替雷利珠单抗(国药准字 S20190045);(3)发生 ADR 并上报 CHPS 系统。排除标准:(1)不能进行评估;(2)抗癌药物为自备药物;(3)其他不适合入组。本研究通过医院医学伦理委员会审核[河医伦审 KY(2023-022-01)]。

1.2 方法 从上述抽取的数据中筛选分析使用替雷利珠单抗治疗肝癌的情况及 ADR 情况,以及同期、同适应证使用同为 PD-1 抑制剂的其他单抗药物治疗肝癌而发生 ADR 情况。记录并分析 ADR 发生率、ADR 发生时间、ADR 报告日期、ADR 名称与结果、ADR 累及器官和(或)系统、ADR 对疾病进展影响,以及患者性别、年龄、身体质量指数(BMI)、原患疾病等,其中 ADR 发生率=ADR 发生例数/总例数。

1.3 统计学处理 运用 Excel2023 软件对替雷利珠等单抗用药患者的信息进行筛选、分类及整理。采用 SPSS27.0 软件进行统计分析,计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用检验或校正的检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同单抗药物在肝癌治疗中的使用情况 2022 年 1 月至 2024 年 1 月,共有 650 例肝癌患者使用单抗药物治疗,其中 480 例使用替雷利珠单抗治疗,占 73.85%;170 例使用其他单抗药物治疗,占 26.15%。见表 1。

表 1 不同单抗药物在肝癌治疗中的使用情况

药物名称	<i>n</i>	百分比(%)
贝伐珠单抗	55	8.46
卡瑞利珠单抗	84	12.92
特瑞普利单抗	25	3.85
替雷利珠单抗	480	73.85
信迪利单抗	6	0.92
合计	650	100.00

2.2 替雷利珠单抗治疗肝癌时 ADR 发生情况 在使用替雷利珠单抗治疗肝癌的 480 例患者中,6 例发生 ADR,发生率为 1.25%。在 6 例发生 ADR 的患者中,2 例(33.33%)白细胞减少,2 例(33.33%)血小板减少,1 例(16.67%)骨髓抑制,1 例发热(16.67%);5

例(83.33%)累及血液系统,1例(16.67%)累及全身系统;治愈1例(16.67%),好转4例(66.67%),情况不详1例(16.67%)。在同期、同适应证中,使用卡瑞利珠单抗治疗肝癌的84例患者中,2例发生ADR,发生率为2.38%。2例患者均出现白细胞减少,均累及血液系统;好转1例(50.00%),情况不详1例(50.00%)。使用替雷利珠单抗治疗肝癌时ADR发生率低于使用卡瑞利珠单抗治疗时,差异无统计学意义($P=0.420$)。

2.3 不同特征肝癌患者使用替雷利珠单抗治疗时ADR发生率比较 不同性别、年龄、吸烟史、饮酒史、合并高血压、合并冠心病、合并糖尿病的肝癌患者使用替雷利珠单抗治疗时ADR发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。不同BMI的肝癌患使用替雷利珠单抗治疗时ADR发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表 2 不同特征肝癌患者使用替雷利珠单抗治疗时 ADR 发生情况比较($n=6$)		
项目	ADR[$n(\%)$]	P
性别		1.000
男	4(66.67)	
女	2(33.33)	
年龄		0.545
<60岁	5(83.33)	
≥60岁	1(16.67)	
吸烟史		0.545
是	1(16.67)	
否	5(83.33)	
饮酒史		0.545
是	1(16.67)	
否	5(83.33)	
BMI(kg/m ²)		0.048
<18.5	0	
18.5~24.0	5(83.33)	
>24.0~28.0	0	
>28.0	0	
无效	1(16.67)	
合并冠心病		0.182
是	0	
否	6(100.00)	
合并高血压		0.182
是	0	
否	6(100.00)	
合并糖尿病		0.182
是	0	
否	6(100.00)	

注:因卧床或轮椅无身高数据记录,剔除1例无法计算BMI的患者。

2.4 不同特征肝癌患者使用替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗治疗时ADR发生率比较 不同性别、年龄、吸

烟史、饮酒史的肝癌患使用替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗治疗时ADR发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。合并高血压肝癌患使用替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗治疗时ADR发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表 3 不同特征肝癌患者使用替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗治疗时 ADR 发生率比较[$n(\%)$, $n=8$]					
项目	ADR		ADR 总发生	χ^2	P
	使用替雷利珠单抗时($n=6$)	使用卡瑞利珠单抗时($n=2$)			
性别				0.889	0.346
男	4(66.67)	2(100.00)	6(75.00)		
女	2(33.33)	0	2(25.00)		
年龄				0.381	0.537
<60岁	5(83.33)	2(100.00)	7(87.50)		
≥60岁	1(16.67)	0	1(12.50)		
吸烟史				0.889	0.346
是	1(16.67)	1(50.00)	2(25.00)		
否	5(83.33)	1(50.00)	6(75.00)		
饮酒史				0.381	0.537
是	1(16.67)	0	1(12.50)		
否	5(83.33)	2(100.00)	7(87.50)		
合并高血压				8.000	0.005
是	0	2(100.00)	2(25.00)		
否	6(100.00)	0	6(75.00)		

3 讨 论

免疫检查点抑制剂在多种类型的癌症中具有显著而持久的抗肿瘤作用,其也可能诱发涉及所有器官的潜在的ADR^[11]。本研究结果显示,共有6例肝癌患者使用替雷利珠单抗治疗时发生ADR,发生率为1.25%。表明使用替雷利珠单抗治疗肝癌时具有较高的安全性。这不排除ADR漏报或样本量不足的情况,但研究依然具有一定的临床意义。最近的几项研究发现,在接受PD-1/PD-L1抑制剂的癌症患者中,较高的BMI水平与临床结局的改善存在关联^[12]。有研究显示,与非超重患者相比,超重或肥胖患者发生任何级别irAEs的可能性更高^[13]。本研究结果显示,不同BMI的肝癌患使用替雷利珠单抗治疗时ADR发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示ADR发生率与患者BMI水平有关。但本研究中发生ADR的例数较少,结果可能存在一定偏差。

MERAZ-MUNOZ等^[14]的研究显示,急性肾损伤是接受ICI治疗的癌症患者的常见并发症,其发生ADR的高风险因素与其他irAEs的发生及既往高血压病史相关。有研究显示,ICI相关危险因素分为人口统计学和社会经济特征、疾病史、用药史、肿瘤特异性和药物特异性因素^[15]。irAEs高风险因素与年龄

小于 60 岁、高水平 BMI、使用细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 的女性和使用 PD-1/PD-L1 药物的男性及长期吸烟史有关。患有肾脏(Ⅳ~Ⅴ期)、心脏(心力衰竭、冠状动脉疾病、心肌梗死、高血压)和肺(哮喘、肺纤维化和慢性阻塞性肺疾病)疾病的患者发生各自器官特异性 irAEs 的风险更高。本研究结果显示,不同性别、年龄、吸烟史、饮酒史的肝癌患使用替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗治疗时 ADR 发生率无显著差异,而合并高血压肝癌患使用替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗治疗时 ADR 发生率存在显著差异,这与文献[15]的结论相对应。在危险因素方面,irAEs 的发生和 BMI 及是否患高血压相关,二者均与 ICI 的活性、疗效及 ADR 有关。因此,临床药师应加强对患有高血压且使用 PD-1 抑制剂患者的用药监护,以便及时发现和处理 irAEs,防止器官损伤,同时也应不断丰富研究样本量,挖掘更多的 irAEs 危险因素,为临床治疗提供用药安全数据和监护。ICI 是被批准用于治疗多种癌症的一线药物,其具有显著优势。然而,ICI 也会在激活免疫系统的同时引起 irAEs,这些不良反应涉及多个器官^[16-18]。由于替雷利珠单抗获批上市的时间较短,其相关不良反应的研究也较少见,目前可查阅的中文文献资料尚不完善,大多数为文献回顾或小样本回顾分析。本研究结果可为临床采用 PD-1 抑制剂治疗癌症时提供预判风险因素。

综上所述,替雷利珠单抗治疗肝癌时 ADR 发生率低,BMI、合并高血压是替雷利珠单抗治疗肝癌发生 ADR 的潜在影响因素。本研究所收集到的 ADR 仅涉及血液系统、皮肤系统及全身系统,所涉及的不不良反应种类少,涉及的系统也有一定的局限性。针对上述存在的问题,在日后的研究中,临床药师应更多地与临床医生沟通,细心观察并积极上报 ADR。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] WEI W, ZENG H, ZHENG R, et al. Cancer registration in China and its role in cancer prevention and control[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(7): e342-e349.

[3] 付婷婷, 管鸣诚, 李娜, 等. 肝细胞癌靶向治疗研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(11): 2270-2279.

[4] YAMAGUCHI H, HSU J M, YANG W H, et al. Mechanisms regulating PD-L1 expression in cancers and associated opportunities for novel small-molecule therapeutics[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(5): 287-305.

[5] JIANG Y, HONG K, ZHAO Y, et al. Emerging role of deubiquitination modifications of programmed death-ligand 1 in cancer immunotherapy[J]. Front Immunol,

2023, 14: 1228200.

[6] LEE A, KEAM S J. Tislelizumab: first approval[J]. Drugs, 2020, 80(6): 617-624.

[7] QIN S, KUDO M, MEYER T, et al. Tislelizumab vs sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2023, 9(12): 1651-1659.

[8] 刘一, 刘青, 黄琳, 等. 程序性死亡受体 1 抑制剂——替雷利珠单抗[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(1): 41-46.

[9] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 38.

[10] 杨波, 王梦娇, 胡丽丽, 等. 385 例 PD-1 抗肿瘤治疗的安全性研究及风险因素分析[J]. 中国药物警戒, 2024, 21(4): 447-450.

[11] HU F, ZHAI Y, YUAN L, et al. Renal toxicities in immune checkpoint inhibitors with or without chemotherapy: an observational, retrospective, pharmacovigilance study leveraging US FARES database[J]. Cancer Med, 2021, 10(24): 8754-8762.

[12] CORTELLINI A, BERSANELLI M, SANTINI D, et al. Another side of the association between body mass index (BMI) and clinical outcomes of cancer patients receiving programmed cell death protein-1 (PD-1)/Programmed cell death-ligand 1(PD-L1) checkpoint inhibitors: a multicentre analysis of immune-related adverse events[J]. Eur J Cancer, 2020, 128: 17-26.

[13] CORTELLINI A, BERSANELLI M, BUTI S, et al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 1-11.

[14] MERAZ-MUÑOZ A, AMIR E, NG P, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000467.

[15] CHENNAMADHAVUNI A, ABUSHAHIN L, JIN N, et al. Risk factors and biomarkers for immune-related adverse events: a practical guide to identifying high-risk patients and rechallenging immune checkpoint inhibitors[J]. Front Immunol, 2022, 13: 779691.

[16] LI X, PENG W, WU J, et al. Advances in immune checkpoint inhibitors induced-cardiotoxicity[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1130438.

[17] ZHENG X, WEI H. Organ-specific immune-related adverse events for PD-1 antibodies in lung cancer treatment[J]. Front Oncol, 2021, 11: 628243.

[18] 郝有丽, 黄宇, 韩舟, 等. 替雷利珠单抗治疗尿路上皮癌发生的不良反应及其危险因素分析[J]. 实用药物与临床, 2024, 27(2): 102-106.