

· 实践与交流 ·

帕博利珠单抗注射液致过敏性休克1例

黄淑贞, 陈雄剑



温州市中心医院药剂科 (浙江温州 325000)

【摘要】 1例64岁男性患者因肺恶性肿瘤行帕博利珠单抗联合化疗, 予帕博利珠单抗200 mg静脉滴注时突然出现胸闷、呼吸困难, 大汗淋漓, 颈部及前胸发红伴瘙痒, 大便失禁, 血压下降, 立即中止帕博利珠单抗输注, 予心电监护、吸氧, 予地塞米松注射液5 mg静脉注射, 异丙嗪注射液12.50 mg肌注, 间羟胺注射液20 mg静脉滴注, 后患者症状改善, 病情稳定。采用Naranjo's评估量表对该病例发生的过敏性休克与帕博利珠单抗的关联性进行评价, 评分为7分, 结果为“很可能有关”。本文对帕博利珠单抗注射液致过敏性休克的机制及治疗原则进行分析, 为临床安全用药提供参考。

【关键词】 帕博利珠单抗; 过敏性休克; 药品不良反应

One case of anaphylaxis caused by pembrolizumab injection

HUANG Shuzhen, CHEN Xiongjian

Department of Pharmacy, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: HUANG Shuzhen, Email: 494987226@qq.com

【Abstract】 A 64-year-old male patient was treated with pembrolizumab combined with chemotherapy for lung cancer. Following the intravenous administration of 200 mg of pembrolizumab, the patient abruptly developed symptoms including chest tightness, dyspnea, profuse sweating, erythema and pruritus localized to the neck and chest, encopresis, and hypotension. The infusion of pembrolizumab was immediately stopped, and the patient was monitored with an ECG, given oxygen, and injected with 5 mg of dexamethasone and 12.50 mg of diphenhydramine. Intravenous infusion of 20 mg of metaraminol was also given, the patient's symptoms improved and the condition stabilized. According to Naranjo's Assessment Scale, the correlation score was evaluated as probably relevant. This article analyzes the mechanism and treatment principles of anaphylaxis induced by pembrolizumab injection, providing a reference for safe clinical medication.

【Keywords】 Pembrolizumab; Anaphylaxis; Adverse drug reactions

帕博利珠单抗是一种程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 阻断的人源化免疫球蛋白G4单克隆抗体, 其与培美曲塞和铂类联合已被证明是晚期无驱动基因、非鳞癌非小细胞肺癌的有效免疫疗法^[1]。使用免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 可能会导

致超敏反应^[2-4], 但发生过敏性休克较为罕见。本文报道1例应用帕博利珠单抗注射液治疗肺恶性肿瘤出现过敏性休克的患者诊治经过, 并进行文献分析, 旨在降低用药风险, 保证用药安全。本研究已通过温州市中心医院伦理委员会审批 (L2024-08-062)。

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202408052

通信作者: 黄淑贞, 硕士, 临床药师, Email: 494987226@qq.com

1 病历资料

患者，男，64岁，身高180cm，体重60kg，否认高血压、糖尿病、心脏病、肾病、肝病等病史，否认药物、食物过敏史。2022年4月7日因“颈部淋巴结肿大”在外院就诊，4月8日病理检查提示右侧颈部淋巴结纤维组织内见低分化癌浸润。CT示：右肺上叶癌伴右锁骨上窝及纵膈、右肺门、左腋窝淋巴结转移，累及上腔静脉，两肺气肿。MRI示：右侧顶叶占位，考虑转移，脑内多发腔梗灶，两侧窦炎症。诊断：①肺恶性肿瘤 cT1N3M1，IV期；②肺气肿。4月20日右颈部淋巴结穿刺病理检查结果符合肺腺癌转移。4月25日来我院就诊，排除禁忌后予行全脑放疗，DT40Gy/20Fx，5月4日外院基因回报示：TP53 基因突变，KRAS 基因 (p.G12C) 突变，EGFR、ALK 基因阴性。肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 为 9.29 mut/Mb，微卫星稳定，细胞程序性死亡-配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 表达 50%，5月10日予化疗联合免疫治疗1次，具体方案为“卡铂 600 mg，d1+ 培美曲塞 0.85 g，d1+ 帕博利珠单抗 (默沙东投资有限公司，批号：X027537) 200 mg，d1”。5月15日患者诉乏力、胃纳差，考虑化疗后反应，予 L-谷氨酰胺呱仑酸钠颗粒对症治疗。5月20日患者诉全身皮肤瘙痒，予地塞米松注射液 5 mg，iv 后症状较前好转。

2022年6月8日入院拟行第2周期治疗，入院体检：T 36.5℃，P 80次/分，R 20次/分，BP 108/68 mmHg；血常规未见明显异常。肿瘤标记物：游离前列腺特异抗原/总前列腺特异抗原 0.20↓；血生化：γ-谷氨酰转肽酶 86 U·L⁻¹↑，白蛋白 34.4 g·L⁻¹↓，球蛋白 33.9 g·L⁻¹，白/球比 1.01↓，葡萄糖 6.6 mmol·L⁻¹↑，肌酐 53 μmol·L⁻¹↓，钠 133.1 mmol·L⁻¹↓，氯 96.9 mmol·L⁻¹↓，镁 0.77 mmol·L⁻¹，C反应蛋白

5.6 mg·L⁻¹。排除禁忌后于6月9日行化疗联合免疫治疗，方案为“卡铂 600 mg，d1+ 培美曲塞 800 mg，d1+ 帕博利珠单抗 200 mg，d1”，6月9日 13:35 首先输注帕博利珠单抗 (默沙东投资有限公司，批号：X027537)+0.9%氯化钠注射液 100 mL，输注时患者突然出现胸闷、呼吸困难、大汗淋漓、颈部及前胸发红伴瘙痒、大便失禁、血压下降，立即中止帕博利珠单抗及后续化疗药物输注，予心电监护、血氧饱和度监测：P 88次/分，R 24次/分，BP 66/48 mmHg，血氧饱和度 94%。予吸氧 4 L·min⁻¹，地塞米松注射液 5 mg，iv，异丙嗪注射液 12.50 mg，im。13:45 复查，P 84次/分，R 22次/分，BP 75/47 mmHg，血氧饱和度 94%，予间羟胺注射液 20 mg+0.9%氯化钠注射液 500 mL，ivd。14:34，P 83次/分，R 22次/分，BP 135/74 mmHg，血氧饱和度 94%。停用间羟胺，患者症状改善，病情稳定，至 15:00 停心电监护。6月11日予卡铂 600 mg+ 培美曲塞 800 mg 化疗，过程顺利，予以出院。

2 讨论

考虑该患者发生的过敏性休克可能为药品不良反应，关联性分析：①患者使用帕博利珠单抗注射液过程中突然出现胸闷、呼吸困难，大汗淋漓，以及颈部及前胸发红伴瘙痒、大便失禁、血压下降，符合过敏性休克临床表现，且用药与不良反应发生存在明确的时间相关性；②帕博利珠单抗说明书提示有超敏反应风险，过敏性休克符合该药已知的药品不良反应类型；③患者发生过敏性休克前仅使用帕博利珠单抗，无其他合并用药；④停用帕博利珠单抗并予抗过敏治疗后，患者症状好转；⑤患者未再次使用帕博利珠单抗进行治疗；⑥该患者诊断为肺腺癌，其病情进展无法解释上述症状的发生。采用 Naranjo's 评估量表^[5]进行关联性评价，评分为 7 分 (表 1)，因此认为患者的过敏性休克与帕博利珠单抗注射液的关联性为“很可能有关”。

表 1 帕博利珠单抗致过敏性休克的 Naranjo's 评估量表评分

Table 1. The scores of the Naranjo's Assessment Scale for anaphylaxis cause by pembrolizumab

问题	问题分值			得分 (分)	理由
	是	否	未知		
1. 该不良反应是否已有结论性报告?	+1	0	0	1	说明书提示有超敏反应发生风险
2. 该不良反应是否在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0	2	输注帕博利珠单抗时发生
3. 该不良反应是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	1	停药及对症治疗后好转

续表1

问题	问题分值			得分 (分)	理由
	是	否	未知		
4. 再次使用可疑药物后该不良反应是否重复出现?	+2	-1	0	0	未再次使用
5. 是否存在其他原因能单独引起该不良反应?	-1	+2	0	2	不存在其他原因
6. 该不良反应是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达毒性浓度?	+1	0	0	0	未监测体内药物浓度
8. 该不良反应是否随可疑药物剂量增加而加重或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0	无药物剂量的增减变化
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0	未出现类似反应
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	1	患者临床表现符合过敏性休克
总分值				7	

注: 总分值 ≥ 9 分, 评价结果为肯定有关; 5~8分, 评价结果为很可能有关; 1~4分, 评价结果为可能有关; ≤ 0 分, 评价结果为可疑。

帕博利珠单抗是一种可与 PD-1 受体结合的单克隆抗体, 通过阻断 PD-1 与 PD-L1、PD-L2 的相互作用, 解除 PD-1 通路介导的免疫应答抑制, 最终达到抗肿瘤作用^[6]。截至目前, 帕博利珠单抗在国内共获批 13 项适应症, 随着该药广泛应用, 其表现出良好抗肿瘤作用的同时, 引起的不良反应也逐渐凸显。目前关于帕博利珠单抗不良反应多以免疫相关不良反应为主, 累及肝胆系统、内分泌、胃肠系统等^[7]。搜集帕博利珠单抗所致过敏性休克相关文献, 一项研究^[8]报道了 1 例非小细胞肺癌患者在接受 41 个疗程的帕博利珠单抗治疗后发生伴肾上腺功能不全的过敏反应。另有研究^[3]发现 1 例接受维莫非尼联合考比替尼后序贯帕博利珠单抗治疗的转移性黑色素瘤患者, 出现伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药疹。此外, 不列颠哥伦比亚癌症研究中心报告在使用帕博利珠单抗的病例中, $< 1.0\%$ 的病例可观察到输液反应^[9]。美国食品药品监督管理局报告, 出现严重或危及生命的过敏反应、超敏反应或输液反应仅 0.2%, 临床表现为寒战、头晕、发热、潮红、低血压、低氧血症、瘙痒、皮疹、僵硬和喘息^[9]。故本例过敏性休克属于罕见、严重的药品不良反应。

有文献^[10]报道单克隆抗体的过敏反应是其药物结构或制剂的成分被免疫系统识别为抗原, 初次接触产生特异性免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE), 使肥大细胞敏感但不引发症状, 而当下次接触时, 药物与 IgE 结合刺激炎性介质释放, 诱导平滑肌收缩、毛细血管扩张和血管通透性改变, 导致过敏样症状的发生。目前有研究^[11]表

明除了 IgE 介导的过敏反应外, 还存在由嗜碱性细胞、IgG 和血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF) 介导的反应^[11]。IgG 免疫复合物与巨噬细胞上的低亲和力受体 Fc γ RIII 结合并激活 PAF 合成, 由此激活血小板聚集, 诱导血栓素和血清素的释放, 导致内皮通透性、毛细血管渗漏和血管舒张。一些可能由 IgG 介导的过敏反应案例包括输注生物制剂 (如英夫利昔单抗、替雷利珠单抗)、静脉注射免疫球蛋白等^[12-13], 研究^[13]认为上述药物引起过敏性休克的原因是 IgG 抗体具有一定的抗原性和免疫原性, 帕博利珠单抗作为人源化 IgG4 单克隆抗体同样具有抗原性和免疫原性, 因此会导致患者发生过敏性休克。但与此同时, 有研究^[14]发现 1 例肝癌患者应用纳武利尤单抗治疗出现过敏性休克后接受具有相同作用机制的帕博利珠单抗, 患者并未对该药物发生输注反应。因此, 帕博利珠单抗致过敏性休克的潜在机制仍需进一步探索。

溶剂介质和药物配制在过敏反应或过敏性休克中起重要作用。帕博利珠单抗为冻干粉末, 需要用无菌注射用水 10 mL 进行溶解, 再抽取所需剂量稀释于 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液中, 终浓度为 1~10 mg \cdot mL⁻¹, 输注 30 min 以上。针对本例患者, 护士严格按照说明书配制药剂, 药物配置和溶剂因素不能解释患者过敏性休克的发生。

个体因素也会导致过敏性疾病的发生。流行病学研究^[15]提示, 药物诱发的过敏性休克在老年患者中更为常见且老年人更有可能死于过敏性休克, 另外, 女性的死亡率低于男性。本例患者为

64 岁男性, 存在发生过敏性休克的高风险。且患者第 1 周期化疗联合免疫治疗后 10 d 后出现皮肤瘙痒, 除帕博利珠单抗, 卡铂和培美曲塞均有引起过敏反应发生的可能, 同时也提示该患者存在药物过敏史, 用药时需要密切监护。

ICIs 致过敏性休克的紧急处理与其他原因引起的过敏性休克相同, 立即停用可疑药物, 开放静脉通道, 吸氧, 并监测心电图。应使用肾上腺素, 其能刺激 α 受体并收缩外周血管, 其次, 应给予糖皮质激素和组胺受体拮抗剂作为抗过敏治疗。当患者发生严重呼吸困难和喉部水肿时, 需要行紧急气管插管或切开术^[16]。本例患者诊断肺癌伴脑转移, 根据肾上腺素药品说明书禁忌证: 器质性脑病慎用肾上腺素。对于出血、药物过敏、手术并发症、脑外伤或脑肿瘤合并休克而发生的低血压, 间羟胺可用于辅助性对症治疗。

综上, 随着帕博利珠单抗临床应用的增加, 发生严重不良反应的风险也可能增加。该病例提示: ①针对老年患者这类高风险人群, 用药前应向患者及其家属告知可能出现的不良反应, 及时发现病情变化的征兆; ②药物导致过敏性休克不止发生于首次使用, 后续治疗同样不能掉以轻心, 临床在用药前应详细询问患者的过敏史, 用药期间密切观察, 特别是用药前 30 min 内; ③一旦出现不良反应, 应结合患者特殊病理、生理状况选择合适的药物进行对症治疗。

参考文献

- 1 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 编著. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 134.
- 2 何春霞, 陈闽江, 晋红中. 免疫检查点抑制剂相关药物超敏反应综合征: 国内首例报告 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2022, 16(4): 395-397. [He CX, Chen MJ, Jin HZ. Immune checkpoint inhibitor related drug hypersensitivity syndrome: the first report in China[J]. Chinese Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2022, 16(4): 395-397.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2022.04.010.
- 3 Naqash AR, File DM, Ziemer CM, et al. Cutaneous adverse reactions in B-RAF positive metastatic melanoma following sequential treatment with B-RAF/MEK inhibitors and immune checkpoint blockade or vice versa. a single-institutional case-series[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 4. DOI: 10.1186/s40425-018-0475-y.
- 4 Ai L, Gao J, Zhao S, et al. Nivolumab-associated DRESS in a genetic susceptible individual[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(10): e002879. DOI: 10.1136/jitc-2021-002879.
- 5 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
- 6 Qu J, Wang L, Jiang M, et al. A review about pembrolizumab in first-line treatment of advanced NSCLC: focus on KEYNOTE studies[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 6493-6509. DOI: 10.2147/CMAR.S257188.
- 7 崔钰, 王素珍, 高誉轩, 等. 基于 FAERS 的帕博利珠单抗不良事件信号挖掘研究 [J/OL]. 空军军医大学学报, 2024, 1-13. [Cui Y, Wang SZ, Gao YX, et al. Signal mining of adverse drug event signals for pembrolizumab based on FAERS[J/OL]. Journal of Air Force Medical University, 2024, 1-13.] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1526.R.20240710.1930.008.html>.
- 8 Nakamura T, Imai R, Nishimura N. A case of non-small-cell lung cancer with anaphylaxis after 41 courses of pembrolizumab along with adrenal insufficiency as an immune-related adverse event[J]. Case Rep Oncol, 2022, 15(3): 804-808. DOI: 10.1159/000526561.
- 9 Gülsen A, Wedi B, Jappe U. Hypersensitivity reactions to biologics (part I): allergy as an important differential diagnosis in complex immune-derived adverse events[J]. Allergo J, 2020, 29(4): 32-61. DOI: 10.1007/s15007-020-2550-1.
- 10 刘静静, 康艳生, 王晓琴, 等. 贝伐珠单抗致过敏性休克 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(1): 103-106. [Liu JJ, Kang YS, Wang XQ, et al. A case report of anaphylactic shock induced by bevacizumab[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(1): 103-106.] DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202301015.
- 11 Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, et al. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis[J]. Immunity, 2008, 28(4): 581-589. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.02.008.
- 12 孙存杰, 朱涛. 英夫利西单抗克隆抗体致过敏性休克、

- 急性左侧心力衰竭一例[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(8): 568–569. [Sun CJ, Zhu T. One case of allergic shock and acute left heart failure induced by infliximab[J]. Chinese Journal of Digestion, 2016, 36(8): 568–569.] DOI: [10.13286/j.cnki.chinpharm](https://doi.org/10.13286/j.cnki.chinpharm).
- 13 倪春艳, 张蕾. 替雷利珠单抗致过敏性休克1例[J]. 医药导报, 2023, 42(10): 1576–1577. [Ni CY, Zhang L. One case of allergic shock induced by tislelizumab[J]. Herald of Medicine, 2023, 42(10): 1576–1577.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2023.10.028](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2023.10.028).
- 14 Choi B, McBride A, Scott AJ. Treatment with pembrolizumab after hypersensitivity reaction to nivolumab in a patient with hepatocellular carcinoma[J]. Am J Health Syst Pharm, 2019, 76(21): 1749–1752. DOI: [10.1093/ajhp/zxz189](https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz189).
- 15 Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Múgica-García MV. Epidemiology of anaphylaxis: contributions from the last 10 years[J]. J Invest Allergol Clin Immunol, 2015, 25(3): 163–175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26182682/>.
- 16 Liu K, Bao JF, Wang T, et al. Camrelizumab-induced anaphylactic shock in an esophageal squamous cell carcinoma patient: a case report and review of literature[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(18): 6198–6204. DOI: [10.12998/wjcc.v10.i18.6198](https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i18.6198).

收稿日期: 2024年08月10日 修回日期: 2024年10月01日
本文编辑: 周璐敏 沈静怡