



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.12

文章编号: 2095-1264(2025)03-0378-07

## 14 例斯鲁利单抗治疗小细胞肺癌所致免疫 相关不良事件病例分析

申超赞<sup>1</sup>, 龙文明<sup>1</sup>, 姚桂园<sup>1</sup>, 邱敏<sup>1</sup>, 罗满云<sup>1</sup>, 罗佳<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>怀化市中心医院/怀化市肿瘤医院, 湖南 怀化, 418000; <sup>2</sup>湖南省肿瘤医院, 湖南 长沙, 410013)

**摘要:** **目的** 探讨斯鲁利单抗治疗小细胞肺癌(SCLC)所致免疫相关不良事件(irAE)的临床表现及特点。**方法** 收集湖南省肿瘤医院、怀化市中心医院(怀化市肿瘤医院)2022年1月至2023年12月使用斯鲁利单抗治疗SCLC后导致irAEs的病例资料,进行回顾性分析。**结果** 共收集到14例irAEs病例,其中男性11例(78.57%),女性3例(21.43%);平均年龄为58.93岁;9例(64.29%)有吸烟史或饮酒史;11例(78.57%)合并基础疾病;3例(21.43%)联合化疗后采用斯鲁利单抗单药维持治疗,11例(78.57%)采用联合化疗。irAEs中位发生时间为76 d,主要临床表现为免疫性甲状腺功能减退、免疫性心肌炎、免疫性肺炎等,其中4例(28.57%)合并其他irAEs。14例患者经治疗后有12例(85.71%)好转/稍好转,1例(7.14%)未好转,1例(7.14%)转归未知。**结论** 斯鲁利单抗与其他PD-1抑制剂类似,可引起多种irAEs,临床应用时应加强irAEs管理,保障安全用药。

**关键词:** 斯鲁利单抗;小细胞肺癌;免疫检查点抑制剂;免疫相关不良事件

**中图分类号:** R735.2 **文献标识码:** A

### Analysis of 14 cases of immune-related adverse events induced by serplulimab treatment for small cell lung cancer

SHEN Chaozan<sup>1</sup>, LONG Wenming<sup>1</sup>, YAO Guiyuan<sup>1</sup>, QIU Min<sup>1</sup>, LUO Manyun<sup>1</sup>, LUO Jia<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>Huaihua Central Hospital/Huaihua Cancer Hospital, Huaihua, 418000, Hunan, China;

<sup>2</sup>Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410013, Hunan, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical manifestations and characteristics of immune-related adverse events (irAEs) induced by serplulimab in small cell lung cancer (SCLC) patients. **Methods** The clinical data of SCLC patients with irAEs induced by serplulimab in Hunan Cancer Hospital and Huaihua Central Hospital (Huaihua Cancer Hospital) from January 2022 to December 2023 were collected and retrospectively analyzed. **Results** A total of 14 cases of irAEs were collected, including 11 males (78.57%) and 3 females (21.43%). The mean age was 58.93 years. 9 patients (64.29%) had smoking/alcohol history. 11 patients (78.57%) presented comorbidities. 11 (78.57%) were treated with combined chemotherapy and 3 (21.43%) were treated with serplulimab monotherapy after combined chemotherapy. The median irAEs onset was 76 days, with primary manifestations being immune-mediated hypothyroidism, myocarditis, and pneumonitis. Among them, 4 patients (28.57%) were complicated with other irAEs. Clinical outcomes showed that 12 patients (85.71%) achieved improvement/partial improvement, 1 patient (7.14%) had no improvement, and 1 patient (7.14%) were lost to follow-up. **Conclusion** Serplulimab, similar to other PD-1 inhibitors, can cause a variety of irAEs requiring enhanced monitoring protocols to ensure treatment safety in clinical practice.

**Keywords:** Serplulimab; Small cell lung cancer; Immune checkpoint inhibitors; Immune-related adverse events

作者简介:申超赞,男,副主任药师,研究方向为抗肿瘤临床药学。

\*通信作者:罗佳,女,硕士,主任药师,研究方向为抗肿瘤临床药学。

## 0 前言

小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 是一种临床常见的恶性肿瘤,具有侵袭性强、生长速度快、易早期转移、治疗选择有限等特点<sup>[1]</sup>。SCLC 约占肺癌总数的 15%,全球每年新发病例约 25 万例,相关死亡病例约 20 万例<sup>[2]</sup>,已成为严重威胁人类健康的疾病之一。既往标准放化疗方案对 SCLC 的治疗效果十分有限。近年研究显示,免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 联合铂类化疗可显著改善广泛期 SCLC (extensive-stage SCLC, ES-SCLC) 患者的预后,且生存获益随着随访时间延长更为显著<sup>[3]</sup>。一项国际多中心 III 期临床试验<sup>[4]</sup>证实,斯鲁利单抗联合化疗方案相较于单纯化疗,可显著延长初治 ES-SCLC 患者的总生存期,该方案已被《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 小细胞肺癌诊疗指南 2023》列为一线治疗推荐。随着临床应用的普及,斯鲁利单抗相关免疫不良事件 (immune-related adverse event, irAE) 也愈发受到重视。目前,斯鲁利单抗所致 irAEs 数据主要来源于药品说明书中引用的 5 项临床研究<sup>[4-8]</sup>,真实世界证据仍局限于少量个案报道<sup>[9-11]</sup>。为进一步探索其临床应用的安全性,本研究对湖南省肿瘤医院、怀化市中心医院 (怀化市肿瘤医院) 使用斯鲁利单抗治疗 SCLC 后导致 irAEs 的 14 例患者的病例资料进行综合分析,旨在为临床安全用药及患者管理提供循证依据。

## 1 资料与方法

回顾性收集湖南省肿瘤医院、怀化市中心医院 (怀化市肿瘤医院) 2022 年 1 月至 2023 年 12 月接受斯鲁利单抗治疗后发生 irAEs 的 14 例 SCLC 患者的临床资料。分析内容包括患者基本信息、irAEs 类型、临床表现、发生时间、治疗方案、转归情况及不良反应评价。

## 2 结果

### 2.1 基本资料

纳入的 14 例患者中,男性 11 例 (78.57%),女性 3 例 (21.43%),年龄 47~71 岁 (平均 58.93 岁),其中 9 例 (64.29%) 有吸烟史或饮酒史,11 例 (78.57%) 合并基础疾病 (表 1)。

### 2.2 irAEs 临床特点

14 例患者中,5 例 (35.71%) 发生免疫性甲状腺

表 1 患者基本资料

Tab. 1 Basic information about the patients

基本资料	例数	占比/%
性别	男	11 78.57
	女	3 21.43
年龄/岁	≤50	2 14.29
	51~60	7 50.00
	61~70	4 28.57
	>70	1 7.14
不良嗜好	吸烟史	4 28.57
	饮酒史	0 0.00
	吸烟史+饮酒史	5 35.71
	无	5 35.71
既往史	心血管疾病	4 28.57
	肺部疾病	4 28.57
	心血管疾病合并肺部疾病	1 7.14
	其他基础疾病	2 14.29
	无	3 21.43

功能减退,4 例 (28.57%) 发生免疫性心肌炎,3 例 (21.43%) 发生免疫性肺炎,1 例 (7.14%) 发生免疫性肠炎,1 例 (7.14%) 发生免疫性垂体炎。斯鲁利单抗联合化疗发生 irAEs 的患者有 11 例 (78.57%),联合化疗后斯鲁利单抗单药维持治疗发生 irAEs 的有 3 例 (21.43%)。根据常见不良事件分级标准 (CTCAE) 5.0 版将各类 irAEs 按照严重程度分级,1 级有 8 例 (57.14%),2 级有 2 例 (14.29%),3 级有 3 例 (21.43%),4 级有 1 例 (7.14%)。14 例患者中,4 例 (28.57%) 合并其他 irAEs,其中 3 例合并 1 种 irAEs,1 例合并 2 种 irAEs。有 6 例 (42.86%) 患者出现新发临床症状,8 例 (57.14%) 患者无明显新发症状。irAEs 出现时间为首次用药后的 7~341 d,中位发生时间为 76 d。

### 2.3 治疗方案、转归、不良反应因果评价

14 例患者中,有 9 例 (64.29%) 使用糖皮质激素治疗,其中 2 例使用大剂量冲击治疗;5 例 (35.71%) 免疫性甲状腺功能减退患者均使用左甲状腺素片治疗,其中 1 例由免疫性甲状腺功能亢进转变为甲状腺功能减退,该患者先使用甲巯咪唑,后使用左甲状腺素片。14 例患者经治疗后有 12 例 (85.71%) 好转/稍好转,1 例 (7.14%) 未好转,1 例 (7.14%) 因未返院复查转归情况未知;好转的患者中 1 例免疫性心肌炎患者经治疗后出现持续性心肌损伤。根据《个例药品不良反应收集和报告指导原则》对 14 例

表 2 irAEs 临床特点  
 Tab. 2 Clinical characteristics of irAEs

患者编号	irAEs 类型	治疗史	既往史	CTCAE 分级	合并其他 irAEs	新发临床症状	irAEs 出现时间 (首次用药后)/d
1	免疫性心肌炎	联合化疗	—	1 级	—	—	77
2	免疫性心肌炎	联合化疗	—	1 级	—	—	21
3	免疫性心肌炎	联合化疗	—	1 级	免疫性肝炎、免疫性胰腺炎	—	23
4	免疫性心肌炎	联合化疗	主动脉及冠状动脉粥样硬化	4 级	免疫性肝炎	胸闷	40
5	免疫性甲状腺功能减退 (免疫性甲状腺功能亢进转变)	联合化疗	高血压	1 级	—	—	53
6	免疫性甲状腺功能减退	联合化疗	高血压、肺气肿	1 级	—	—	51
7	免疫性肺炎	联合化疗后免疫维持治疗	—	3 级	免疫性甲状腺功能减退	咳嗽、咳痰症状加重	174
8	免疫性甲状腺功能减退	联合化疗	—	1 级	—	—	177
9	免疫性肠炎	联合化疗	肺气肿	3 级	—	腹痛、腹泻, 8~10 次/d	122
10	免疫性肺炎	联合化疗	肺气肿	3 级	—	咳嗽伴咳痰及胸闷气促, 伴有恶心呕吐	7
11	免疫性垂体炎	联合化疗	高血压、脑出血	2 级	免疫性甲状腺功能减退	颜面部、四肢水肿, 伴胸闷气促	166
12	免疫性甲状腺功能减退	联合化疗后免疫维持治疗	肺气肿	1 级	—	—	113
13	免疫性肺炎	联合化疗	肺气肿	2 级	—	咳嗽、咳痰、活动后稍感胸闷气促	341
14	免疫性甲状腺功能减退	联合化疗后免疫维持治疗	—	1 级	—	—	75

斯鲁利单抗所致 irAEs 病例进行不良反应因果关系评价, 12 例 (85.71%) 评价为很可能, 1 例 (7.14%) 为可能, 1 例 (7.14%) 为肯定。

### 3 文献复习及讨论

#### 3.1 斯鲁利单抗致 irAEs 情况

斯鲁利单抗注射液是一种国产全人源化 IgG4 抗程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 单克隆抗体, 其作用机制是通过竞争性结合程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 阻断 PD-1/PD-L1 信号通路, 促进 T 细胞活化, 并增强  $\gamma$  干扰素等细胞因子的分泌, 从而发挥抗肿瘤效应<sup>[12-13]</sup>。现有研究表明, 该药所致 irAEs 谱与其他 ICI 相似, 主要累及皮肤、内分泌、肝脏、胃肠道和肺

等器官, 亦可出现神经系统、心脏、肾脏、风湿免疫等少见毒性<sup>[4-8, 14]</sup>。本研究发现的 irAEs 包括内分泌毒性 (6 例)、心血管毒性 (4 例)、肺毒性 (3 例) 及胃肠道毒性 (1 例), 其中 4 例表现为多系统受累 (如合并免疫性肝炎、胰腺炎或甲状腺功能减退)。本研究未观察到皮肤相关毒性 (可能与症状轻微未被记录有关), 值得注意的是, 心血管毒性发生率高于既往临床研究数据, 这种差异可能与本研究样本量较小及选择偏倚有关。

Yan 等<sup>[15]</sup>认为, 相较于 ICI 单药或双免疫联合治疗, ICI 联合化疗方案可降低 irAEs 的发生风险, 其机制可能与化疗诱导的免疫抑制作用相关。考虑到整体免疫相关安全性, ICI 联合化疗可能成为晚期肺癌更优的治疗选择<sup>[16]</sup>。当前 ES-SCLC 的标

表 3 治疗、转归、不良反应评价

Tab. 3 The treatment and outcomes of patients and evaluation of their adverse reactions

患者编号	治疗方案	转归	不良反应因果关系评价
1	甲泼尼龙	好转	很可能
2	甲泼尼龙(初始 80 mg,后改为 500 mg)	好转/治疗后持续心肌损伤	很可能
3	甲泼尼龙	稍好转	很可能
4	甲泼尼龙(400 mg)	稍好转	很可能
5	左甲状腺素片(先甲巯咪唑)	好转	很可能
6	左甲状腺素片	稍好转	肯定
7	甲泼尼龙、左甲状腺素片	好转	很可能
8	左甲状腺素片	好转	很可能
9	甲泼尼龙、洛哌丁胺	稍好转	很可能
10	甲泼尼龙	稍好转	很可能
11	地塞米松、甲泼尼龙、泼尼松片、左甲状腺素片	未好转	可能
12	左甲状腺素片	好转	很可能
13	甲泼尼龙	好转	很可能
14	左甲状腺素片	未知	很可能

准一线治疗方案包括:4 周期免疫联合化疗后再行斯鲁利单抗单药维持治疗。本研究中,斯鲁利单抗联合化疗阶段发生 irAEs 的患者占比达 78.57% (11/14),且中位发生时间为首次给药后 76 d,提示斯鲁利单抗所致 irAEs 多发生在联合治疗的 4 周期内,这一发现与既往研究结论存在差异,值得临床关注。

### 3.2 irAEs 相关患者因素

根据 GLOBOCAN 2022 数据,肺癌作为全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其发病与烟草暴露密切相关,风险程度取决于吸烟强度、持续时间、烟草类型及吸入方式<sup>[17]</sup>。研究表明,irAEs 的危险因素包括年龄<60 岁、高体重指数( $\geq 25 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )、性别特异性免疫治疗药物使用(使用 CTLA-4 抑制剂的女性和使用 PD-1/PD-L1 抑制剂的男性)及长期吸烟史。此外,合并肾脏、心脏、肺部严重疾病的患者发生相应器官特异性 irAEs 的风险也较高<sup>[18-19]</sup>。本研究的病例特征显示,具有长期吸烟史的中老年男性占比较高,这一人群分布与中国男性吸烟人群基数大和肺癌高发的流行病学特征相吻合。经免疫治疗后发生 irAEs 的患者亦随之增多。值得注意的是,在 4 例免疫性心肌炎患者中,1 例合并基础心血管疾病的患者进展为 4 级心肌炎(同时伴发免疫性肝炎),而 3 例免疫性肺炎患者中有 2 例存在肺部基础疾病,这些发现与现有研究关于基础疾病会显著

增加相应器官特异性 irAEs 发生风险的结论完全一致。

### 3.3 主要 irAEs 临床表现

斯鲁利单抗的 5 项临床研究显示,irAEs 总体发生率为 35.96%(483/1 343),其中免疫相关性内分泌疾病最为常见(17.80%, 239/1 343)<sup>[4-8]</sup>。本研究发现,内分泌毒性为斯鲁利单抗的主要 irAEs,主要表现为甲状腺功能异常和垂体炎。斯鲁利单抗药品说明书显示甲状腺功能减退的发生率为 9.6%(129/1 343),与文献报道的 6.6%~12% 相符<sup>[20-21]</sup>;其中位发生时间为 3.65 个月,与文献报道的 3.4 个月<sup>[22]</sup>基本一致。本研究中有 1 例患者先出现甲状腺功能亢进,后转变为甲状腺功能减退,与文献报道的约 55.4% 的甲状腺功能亢进患者可进展为甲状腺功能减退<sup>[22]</sup>相符,提示临床需持续监测甲状腺功能亢进患者的甲状腺功能变化及临床症状,必要时可行甲状腺素替代治疗。

斯鲁利单抗药品说明书中的垂体炎发生率为 0.7%(9 例),与其他 PD-1 抑制剂发生率相近,但显著低于 CTLA-4 抑制剂<sup>[23]</sup>。本研究中 1 例免疫相关性垂体炎患者同时出现甲状腺功能减退和促肾上腺皮质激素缺乏,其原因可能与 ICI 相关垂体炎影响下丘脑-垂体-甲状腺轴(HTP 轴)和下丘脑-垂体-肾上腺轴(HAP 轴),进而导致相应激素分泌功能减退有关<sup>[24]</sup>。

免疫性心肌炎是一种罕见且致死率高的 irAEs, 其临床表现主要包括呼吸困难、心悸、胸痛、水肿及乏力等<sup>[25]</sup>。其危险因素涉及 ICI 联合治疗、免疫系统改变、既往心血管疾病和吸烟史等<sup>[26]</sup>。研究显示, 免疫性心肌炎的发病率为 0.27%~1.14% (可能因无症状而被低估), 死亡率达 50%, 且具有早期发作的特征, 中位发生时间为 17~34 d<sup>[27]</sup>。斯鲁利单抗药品说明书记载免疫性心肌炎的发生率为 0.4% (5 例), 中位发生时间为 0.92 个月。本研究中 4 例心肌炎患者的中位发生时间为 31.5 d, 结合文献报道的 2 例心肌炎分别发生于首次用药后的 22、47 d<sup>[10-11]</sup>, 均符合该毒性早期发作的特征, 与前述研究结果一致。Moslehi 等<sup>[28]</sup>研究发现, 42% 的免疫性心肌炎患者同时合并其他严重的 irAEs, 最常见的是肌炎 (25%) 和重症肌无力 (11%)。本研究中免疫性心肌炎患者合并其他 irAEs 的比例达 50% (2/4), 进一步证实斯鲁利单抗相关心肌炎与其他 ICI 相关心肌炎具有相似的临床特征, 表现为早期发生且易合并其他 irAEs。因此, 临床需重点关注患者用药前的基线水平评估, 加强用药后的监测, 以实现合并 irAEs 的早期识别和规范管理。

免疫性肺炎作为 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗中致死率最高的 irAEs 之一, 约占免疫治疗相关死亡的 35%, 且常导致治疗中断<sup>[29]</sup>。其主要临床表现为呼吸困难、胸闷、咳嗽、气促等, 需与肺部感染、肿瘤进展、放射性肺炎、肺栓塞等疾病相鉴别<sup>[30]</sup>。免疫性肺炎的危险因素主要包括高龄、吸烟史、鳞状细胞组织学类型、既往肺部基础疾病、既往胸部放疗、合并用药等<sup>[31]</sup>。因此, 伴有以上危险因素的患者出现新发呼吸道症状时, 需高度警惕免疫性肺炎的可能。本研究纳入的 3 例免疫性肺炎患者年龄均 >65 岁且接受联合化疗, 但均无胸部放疗史, 其中 2 例有长期吸烟史、2 例合并肺部基础疾病, 这些特征部分验证了既往研究提出的危险因素模型。

### 3.4 irAEs 的治疗与转归

斯鲁利单抗的 5 项关键临床研究数据显示, irAEs 以 1~2 级为主 (402/485), 3~5 级相对少见 (83/485)<sup>[4-8]</sup>, 本研究结果 (10 例 1~2 级, 4 例 3~4 级) 与之相符。临床处理 irAEs 需综合评估毒性分级及潜在生命威胁程度。免疫性甲状腺功能减退多表现为轻中度, 当促甲状腺激素显著升高 ( $>10 \mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 时, 需启动甲状腺激素替代治疗<sup>[32]</sup>。本研究中 4 例免疫性甲状腺功能减退患者均接受了左

甲状腺素片治疗, 其余病例则接受不同剂量的糖皮质激素治疗。Bruera 等<sup>[33]</sup>研究显示, 糖皮质激素虽为多数 ICI 相关 irAEs 的一线治疗药物, 但其疗效存在显著器官特异性差异: 对多数 irAEs 有效, 但无法逆转垂体炎, 高剂量甚至可能加重病情, 而免疫性心肌炎需大剂量糖皮质激素早期干预。本研究中 1 例免疫性垂体炎患者经长期糖皮质激素治疗后仍持续垂体功能低下, 1 例转归未知, 其他病例均获得不同程度改善。值得注意的是, 有 1 例免疫性心肌炎患者初始使用 80 mg 甲泼尼龙治疗, 3 d 后复查心肌损伤标志物未见好转, 调整剂量至 500 mg qd, 3 d 后明显好转, 考虑治疗有效, 继续减量治疗, 但后续仍存在持续性轻度心肌损伤。上述发现与文献报道一致。对于中重度 irAEs, 除糖皮质激素外, 可考虑联用甲氨蝶呤、羟氯喹、硫唑嘌呤、霉酚酸酯等免疫抑制剂作为二线治疗方案<sup>[34]</sup>。本研究纳入病例初始糖皮质激素治疗取得较好效果, 故并未联用其他免疫抑制剂, 但文献报道的致死性案例提示临床应高度重视 irAEs 的管理, 特别是严重 irAEs 的规范管理<sup>[10]</sup>。

本研究也存在一定局限性, 如样本量较小且为回顾性研究, 可能导致选择偏倚和代表性不足; 此外, 研究对象仅限使用斯鲁利单抗后发生 irAEs 的患者, 并未纳入所有接受斯鲁利单抗治疗的患者, 因此无法准确评估各类 irAEs 的真实发生率。未来需要通过多中心、大样本的前瞻性研究进一步验证斯鲁利单抗的安全性特征。

综上所述, 斯鲁利单抗作为 SCLC 的新型治疗药物, 在显著提升临床疗效的同时可能诱发多系统 irAEs, 其临床表现与其他 PD-1 抑制剂具有相似性。因此, 建议临床实施规范的 irAEs 全程管理策略, 包括治疗前全面基线评估与风险告知、治疗期间动态监测及 irAEs 的早期识别与干预, 从而在确保抗肿瘤治疗效果的同时有效控制免疫治疗相关风险。

### 参考文献

- [1] ZHENG Z T, LIU J J, MA J L, et al. Advances in new targets for immunotherapy of small cell lung cancer [J]. Thorac Cancer, 2024, 15(1): 3-14. DOI: 10.1111/1759-7714.15178.
- [2] RUDIN C M, BRAMBILLA E, FAIVRE-FINN C, et al. Small-cell lung cancer [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 3. DOI: 10.1038/s41572-020-00235-0.
- [3] GOMEZ-RANDULFE I, LEPORATI R, GUPTA B, et al. Recent advances and future strategies in first-line treatment of ES-SCLC [J]. Eur J Cancer, 2024, 200: 113581. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.113581.

- [4] CHENG Y, HAN L, WU L, et al. Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: the ASTRUM-005 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2022, 328(12): 1223-1232. DOI: 10.1001/jama.2022.16464.
- [5] HO C L, CHAO T Y, CHANG C L, et al. Safety, tolerability, and preliminary efficacy of serplulimab, a novel anti-PD-1 antibody, in patients with metastatic or recurrent solid tumors: a phase I study [J]. *BioDrugs*, 2024, 38(2): 287-299. DOI: 10.1007/s40259-023-00639-w.
- [6] QIN S K, LI J, ZHONG H J, et al. Serplulimab, a novel anti-PD-1 antibody, in patients with microsatellite instability-high solid tumours: an open-label, single-arm, multicentre, phase II trial [J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(12): 2241-2248. DOI: 10.1038/s41416-022-02001-3.
- [7] ZHOU C C, HU Y P, ARKANIAN E, et al. A global phase 3 study of serplulimab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer (ASTRUM-004) [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(2): 198-208.e3. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.12.004.
- [8] SONG Y, ZHANG B, XIN D, et al. First-line serplulimab or placebo plus chemotherapy in PD-L1-positive esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, double-blind phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(2): 473-482. DOI: 10.1038/s41591-022-02179-2.
- [9] 陈玉艳, 张明霞, 张涛, 等. 斯鲁利单抗注射液致间质性肺炎不良反应 1 例分析[J]. *中国药物警戒*, 2024, 21(2): 213-215. DOI: 10.19803/j.1672-8629.20230445.
- [10] 田泽欣, 夏凡, 张诗超. 斯鲁利单抗联合阿昔替尼致免疫性心肌炎 1 例[J]. *医药导报*, 2024, 43(9): 1496-1498.
- [11] 罗钟玲. 斯鲁利单抗治疗肺神经内分泌癌致免疫相关心肌炎 1 例[J]. *中国医院药学杂志*, 2025, 45(2): 238-240. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2025.02.19.
- [12] ISSAFRAS H, FAN S L, TSENG C L, et al. Structural basis of HLX10 PD-1 receptor recognition, a promising anti-PD-1 antibody clinical candidate for cancer immunotherapy [J]. *PLoS One*, 2021, 16(12): e0257972. DOI: 10.1371/journal.pone.0257972.
- [13] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade [J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1350-1355. DOI: 10.1126/science.aar4060.
- [14] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12): 1217-1238. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.
- [15] YAN Y D, ZHAO Y, ZHANG C, et al. Toxicity spectrum of immunotherapy in advanced lung cancer: a safety analysis from clinical trials and a pharmacovigilance system [J]. *EclinicalMedicine*, 2022, 50: 101535. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101535.
- [16] YAN Y D, CUI J J, FU J, et al. A network comparison on safety profiling of immune checkpoint inhibitors in advanced lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 760737. DOI: 10.3389/fimmu.2021.760737.
- [17] 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. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [18] CUI C J, DENG L, WANG W Q, et al. Respiratory system toxicity induced by immune checkpoint inhibitors: a real-world study based on the FDA adverse event reporting system database [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 941079. DOI: 10.3389/fonc.2022.941079.
- [19] 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. DOI: 10.3389/fimmu.2022.779691.
- [20] BARROSO-SOUSA R, BARRY W T, GARRIDO-CASTRO A C, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2): 173-182. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
- [21] YANG P, SHEN G S, ZHANG H H, et al. Incidence of thyroid dysfunction caused by immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133: 111961. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111961.
- [22] KENNEDY O J, ALI N, LEE R, et al. Thyroid dysfunction after immune checkpoint inhibitors in a single-centre UK pan-cancer cohort: a retrospective study [J]. *Eur J Cancer*, 2024, 202: 113949. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.113949.
- [23] OLIVEIRA C, MAINOLI B, DUARTE G S, et al. Immune-related serious adverse events with immune checkpoint inhibitors: Systematic review and network meta-analysis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2024, 80(5): 677-684. DOI: 10.1007/s00228-024-03647-z.
- [24] CHEN P H, LI J W, TAN H W. Progress and challenges of immune checkpoint inhibitor-induced hypophysitis [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(10): 3468. DOI: 10.3390/jcm12103468.
- [25] COZMA A, SPORIS N D, LAZAR A L, et al. Cardiac toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*. 2022, 23(18): 10948. DOI: 10.3390/ijms231810948.
- [26] WANG D, BAUERSACHS J, BERLINER D. Immune checkpoint inhibitor associated myocarditis and cardiomyopathy: a translational review [J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12(3): 472. DOI: 10.3390/biology12030472.
- [27] FRASCARO F, BIANCHI N, SANGUETTOLI F, et al. Immune checkpoint inhibitors-associated myocarditis: diagnosis, treatment and current status on rechallenge [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(24): 7737. DOI: 10.3390/jcm12247737.
- [28] MOSLEHI J J, SALEM J E, SOSMAN J A, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
- [29] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
- [30] 王天鸣, 张良, 程颖. 非小细胞肺癌免疫相关性肺炎研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(8): 808-812.
- [31] YIN J Q, WU Y J, YANG X, et al. Checkpoint inhibitor pneu-

- monitis induced by anti-PD-1/PD-L1 therapy in non-small-cell lung cancer: occurrence and mechanism [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 830631. DOI: 10.3389/fimmu.2022.830631.
- [32] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(3): 255-289. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0013.
- [33] POTO R, TROIANI T, CRISCUOLO G, et al. Holistic approach to immune checkpoint inhibitor-related adverse events [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 804597. DOI: 10.3389/fimmu.2022.804597.
- [34] BRUERA S, SUAREZ-ALMAZOR M E. The effects of gluco-

corticoids and immunosuppressants on cancer outcomes in checkpoint inhibitor therapy [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 928390. DOI: 10.3389/fonc.2022.928390.

校稿: 于静 李征

**本文引用格式:** 申超赞, 龙文明, 姚桂园, 等. 14 例斯鲁利单抗治疗小细胞肺癌所致免疫相关不良事件病例分析[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(3): 378-384. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.12.

**Cite this article as:** SHEN Chaozan, LONG Wenming, YAO Guiyuan, et al. Analysis of 14 cases of immune-related adverse events induced by serplulimab treatment for small cell lung cancer[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(3): 378-384. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.12.