

• 论 著 •

## 基于主动监测系统的免疫检查点抑制剂免疫相关不良反应研究

刘宏尉<sup>1</sup>, 赵敏<sup>1</sup>, 颜志文<sup>1</sup>, 陈叶莉<sup>2△</sup>

(厦门大学附属第一医院: 1. 药剂科; 2. 制剂科, 福建 厦门 361000)

**[摘要]** 目的 探讨免疫检查点抑制剂(ICIs)所致免疫相关不良反应(irAEs)的发生特点和相关危险因素。方法 利用中国医院药物警戒系统创建监测条件,搜索该院 2020—2022 年使用卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、帕博利珠单抗的住院病例,得到阳性报警病例,分析 irAEs 发生情况,应用巢式病例对照研究方法设置病例组与对照组,采用  $\chi^2$  检验对影响因素进行分析。结果 3 653 例住院患者中检出报警病例 910 例,经临床药师评价最终确定 107 例存在 irAEs,其中 58 例为普通 irAEs,49 例为严重 irAEs,107 例患者共发生 irAEs 128 例次。监测模型阳性发现率为 2.93%(107/3 653)。内分泌毒性[18.75%(24/128)]、肺毒性[16.41%(21/18)]、皮肤毒性[14.06%(18/128)]、肝脏毒性[10.94%(14/128)]、心脏毒性[9.38%(12/128)]发生率排名靠前。107 例患者中好转 81 例,痊愈 20 例,未好转 4 例,死亡 2 例。是否进行手术患者间 irAEs 发生率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 利用中国医院药物警戒系统开展 ICIs 致 irAEs 的主动监测可行性良好,可在一定程度上反映药品不良反应发生情况,减少和防范临床用药风险,也为药物安全性评价提供了新的方法和思路。

**[关键词]** 免疫毒性; 主动监测系统; 免疫检查点抑制剂; 药物警戒

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.09.005 **中图法分类号:** R969.3

**文章编号:** 1009-5519(2024)09-1462-05

**文献标识码:** A

**Study on immune-related adverse reactions of immune checkpoint inhibitors based on active monitoring system**

LIU Hongwei<sup>1</sup>, ZHAO Min<sup>1</sup>, YAN Zhiwen<sup>1</sup>, CHEN Yeli<sup>2△</sup>

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Pharmaceutical Preparation, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the characteristics and risk factors of immune-related adverse events(irAEs) induced by immune checkpoint inhibitors (ICIs). **Methods** Monitoring conditions were established by using the Chinese Hospital Pharmacovigilance System. The hospitalized cases of camrelizumab, sintilimab, tislelizumab, and pembrolizumab in the hospital from 2020 to 2022 were searched, and positive alarm cases were obtained. The incidence of irAEs was analyzed. The nested case-control study method was used to set up the case group and the control group, and the influencing factors were analyzed by  $\chi^2$  test. **Results** Among the 3 653 hospitalized patients, 910 alarm cases were detected, and 107 cases were finally determined to have irAEs by clinical pharmacist evaluation, including 58 cases of common irAEs and 49 cases of severe irAEs. A total of 128 cases of irAEs occurred in 107 patients. The positive detection rate of the monitoring model was 2.93%(107/3 653). Endocrine toxicity[18.75%(24/128)], pulmonary toxicity [16.41%(21/18)], skin toxicity[14.06%(18/128)], liver toxicity[10.94%(14/128)], and cardiac toxicity[9.38%(12/128)]ranked high. Of the 107 patients, 81 were improved, 20 were cured, four were not improved, and 2 died. There was a statistically significant difference in the incidence of irAEs between patients with and without surgery( $P < 0.05$ ). **Conclusion** It is feasible to carry out the active monitoring of irAEs induced by ICIs by using the Chinese Hospital Pharmacovigilance System. It can reflect the occurrence of adverse drug reactions to a certain extent, reduce and prevent the risk of clinical medication, and also provide new methods and ideas for drug safety evaluation.

**[Key words]** Immunotoxicity; Active monitoring system; Immune checkpoint inhibitors; Pharmacovigilance

近年来,以免疫检查点抑制剂(ICIs)为代表的免疫治疗在癌症领域取得了突破性进展,主要用于肺癌、食管癌、肝癌、黑色素瘤、头颈部鳞癌等,包括细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 抑制剂,如伊匹单抗,以及程序性死亡蛋白 1(PD-1)/程序性死亡蛋白配体 1(PD-L1)抑制剂,目前,上市的有纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗等<sup>[1]</sup>。不同于传统化疗药物,ICIs 通过激活 T 淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫,打破免疫耐受,增强机体对肿瘤的免疫杀伤作用,带来生存获益的同时也会对健康组织产生毒性作用,可导致独特的免疫相关不良反应(irAEs)<sup>[2]</sup>。目前,irAEs 多来自临床个案报道、文献分析、被动收集等,主动监测尚较少见,本院 2018 年获批成为国家药品不良反应监测哨点单位,开展药品不良反应监测工作。本研究应用中国医院药物警戒系统(CHPS)中的“药品系统评价”功能,实现对 ICIs 所致 irAEs 的主动监测,并对监测结果进行了分析,以明确其发生特点和危险因素。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2020 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日在本院接受卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗治疗的住院患者 3 653 例作为研究对象。

### 1.2 方法

**1.2.1 监测条件设置** 采用文本信息提取技术进行监测规则设置,触发报警条件。根据国外肿瘤临床实践指南<sup>[3]</sup>并结合常见的 irAEs 在“药品评价系统”模块中设置报警条件:(1)怀疑药品为本院使用的 4 种 ICIs(均使用通用名称)。(2)疾病文本为病程记录中相关的触发关键词,包括皮疹、肺炎、肠炎、腹泻、甲状腺功能、肾上腺皮质功能、肝功能损害、肝功能异常、肝炎、输液反应、过敏反应、心肌炎、肌无力、肌痛等。(3)救治药品为用于治疗或缓解疾病的药物,包括泼尼松、甲泼尼龙、氢化可的松、丙硫氧嘧啶、左甲状腺素钠等。(4)目标科室为电子病历系统导出开具 ICIs 的科室,并纳入疾病治疗的相关科室。考虑肿瘤患者的治疗周期性和免疫毒性累积,部分患者为发生 irAEs 后入院进行救治,当次住院期间可能不再使用 ICIs,故报警模块为 2 种,前者为(1)(2)(3)组合,后者为(2)(3)(4)组合,通过以上 2 个组合设定形成监测条件,可贴合本院 irAEs 发生实际情况,将触发监测条件者列为阳性报警病例。

**1.2.2 分组** 采用巢式病例对照研究(NCCS)方法分为病例组和对照组。

**1.2.2.1 病例组** CHPS 中触发报警信号初步指示 irAEs 可能性的患者,由 3 名临床药师独立对报警病例进行筛选确定关联性和严重程度,判定为 ICIs 病例组。

**1.2.2.2 对照组** 在未触发报警信号的患者中以性

别相同和年龄浮动 3 岁与病例组进行匹配得到对照组。病例组与对照组比例为 1 : 4。

**1.2.3 评价标准与程度分级** 病例的关联性评价参照 Naranjo 评分法<sup>[4]</sup>,将可能、很可能、肯定的病例作为阳性病例,对不一致的结果经共同探讨确定。对阳性病例按中国临床肿瘤学会发布的《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》进行严重程度分级<sup>[5]</sup>,分为 G1~G5 共 5 个级别,≥G3 级为严重,G5 级为与毒性相关的死亡。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率或构成比表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CHPS 主动监测情况** 3 653 例患者共进行 19 518 例次 ICIs 治疗。CHPS 触发报警 3 836 例次,涉及 849 例患者,经临床药师评价,其中 107 例患者判定为 irAEs,阳性发现率为 2.93%(107/3 653),按匹配条件纳入研究对象 535 例,其中病例组 107 例,对照组 428 例。CHPS 主动监测情况见表 1。

**2.2 病例组患者一般资料** 107 例病例组患者中男 82 例,女 25 例;年龄 32~84 岁,平均(61.08±11.76)岁,>60 岁 63 例(58.88%);用药情况:卡瑞利珠单抗 45 例(42.06%),替雷利珠单抗 25 例(23.36%),帕博利珠单抗 20 例(18.69%),信迪利单抗 17 例(15.89%)。见表 2。

表 1 CHPS 主动监测情况

药品名称	用药情况		触发报警情况		阳性发现	
	n	治疗例次	n	治疗例次	n	阳性率(%)
卡瑞利珠单抗	1 199	6 357	267	1 189	45	3.75
替雷利珠单抗	843	4 315	182	751	25	2.97
帕博利珠单抗	426	2 784	177	569	20	4.69
信迪利单抗	1 185	6 062	233	1 237	17	1.43

表 2 病例组患者一般资料(n=107)

药品名称	男(n)			女(n)			合计(n)	构成比(%)
	<35岁	35~<60岁	≥60岁	<35岁	35~<60岁	≥60岁		
	卡瑞利珠单抗	1	13	22	3	2		
替雷利珠单抗	0	7	11	0	3	4	25	23.36
帕博利珠单抗	0	6	11	0	2	1	20	18.69
信迪利单抗	0	3	8	0	4	2	17	15.89

**2.3 病例组患者 irAEs 发生情况** 107 例患者共发生 irAEs 128 例次(同一患者在同一次住院中可能出现多种 irAEs),主要集中在内分泌毒性(18.75%)、肺毒性(16.41%)、皮肤毒性(14.06%)、肝脏毒性(10.94%)、心脏毒性(9.38%)。卡瑞利珠单抗独有的皮肤毛细血管增生症发生 13 例。严重患者(G3~G5

级)49 例(53 例次),卡瑞利珠单抗出现 G4 级 1 例次,为输注反应;替雷利珠单抗出现 G4 级 3 例次,包括重症肌无力、心肌炎、转氨酶水平升高;帕博利珠单抗出现 G4 级 4 例次,包括结肠炎、重症多形红斑型药疹、

间质性肺炎;信迪利单抗出现 G4 级 3 例次,包括甲状腺功能减退、脂肪酶淀粉酶水平升高、间质性肺炎;G5 级 2 例次,分别为卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗所致。见表 3。

表 3 病例组患者 irAEs 发生情况

irAEs	卡瑞利珠单抗	替雷利珠单抗	帕博利珠单抗	信迪利单抗	合计 (n)	构成比 (%)
皮肤毒性	皮疹(G1 级 3 例次,G2 级 1 例次,G3 级 3 例次)	大疱性表皮松解症(G3 级 3 例次)、皮疹(G2 4 例次,G3 级 1 例次)	重症多形红斑型药疹(G3 级 1 例次)、皮疹(G1 级 2 例次,G3 级 1 例次)	皮疹(G1 级 1 例)	18	14.06
皮肤毛细血管增生症	皮肤毛细血管增生症(G1 级 3 例次,G2 级 7 例次,G3 级 3 例次)	—	—	—	13	10.16
内分泌毒性	甲状腺功能亢进症(甲亢,G1 级 1 例次,G2 级 2 例次)、甲状腺功能减退症(甲减,G2 级 3 例次)、肾上腺皮质功能减退症(G2 级 2 例次,G3 级 1 例次)	甲亢(G2 级 1 例次,G3 级 1 例次)、甲减(G2 级 2 例次)、肾上腺皮质功能减退症(G2 级 2 例次,G3 级 1 例次)、垂体炎(G2 级 1 例次)	甲亢(G3 级 1 例次)、甲减(G2 级 1 例次)	甲亢(G2 级 1 例次)、甲减(G1 级 1 例次,G2 级 1 例次,G3 级 1 例、G4 级 1 例次)	24	18.75
输注反应	G2 级 4 例次,G3 级 2 例次,G4 级 1 例次	—	G2 级 1 例次	G2 级 1 例次	9	7.03
心脏毒性(心肌炎)	G2 级 4 例次	G1 级 2 例次,G2 1 例,G4 级 1 例次	G2 级 1 例次,G3 级 2 例次	G3 级 1 例次	12	9.38
肺毒性(肺炎)	G2 级 2 例次,G3 级 1 例次	G1 级 2 例次,G2 级 4 例次	G1 级 2 例次,G2 级 1 例,G3 级 2 例次,G4 级 1 例次	G2 级 2 例次,G3 级 3 例次,G4 级 1 例次	21	16.41
胃肠毒性	腹泻(G1 级 1 例次)、肠炎(G3 级 2 例次)	肠炎(G3 级 2 例次)	肠炎(G3 级 2 例次,G4 级 2 例次)	腹泻(G2 级 1 例次)、肠炎(G2 级 1 例次)	11	8.59
肝脏毒性(转氨酶水平升高)	G2 级 1 例次,G3 级 3 例次,G5 级 1 例次	G3 级 2 例次,G4 级 1 例次	G1 级 1 例次,G3 级 3 例次	G3 级 2 例次	14	10.94
胰腺毒性	—	—	—	脂肪酶/淀粉酶水平升高(G4 级 1 例次)	1	0.78
骨关节与肌毒性(肌炎)	G2 级 1 例次	G3 级 1 例次	—	—	2	1.56
神经毒性(重症肌无力)	—	G5 级 1 例次	G3 级 1 例次	—	2	1.56
眼毒性	—	—	—	葡萄膜炎(G2 级 1 例次)	1	0.78
合计(n)	52	31	26	19	128	100
构成比(%)	40.63	24.22	20.31	14.84	100	100.00

注:—表示无此项。

**2.4 irAEs 发生时间、治疗及转归** irAEs 患者发生时间为 0.14~60.30 周,中位 12.3 周,以肾上腺皮质功能减退症中位发生时间最长(32.7 周),肝功能损害中位发生时间 20.9 周,提示临床用药后期应注意内分泌毒性和肝脏毒性;卡瑞利珠单抗引起的皮肤毛细血管增生症发生时间多集中在第 2~3 周,占 84.6%(11/13),但大部分患者症状较轻,未给予特殊处理,多数可继续进行 ICIs 治疗。31 例永久停药患者中

irAEs 排名前 3 位为肝功能损害、肠炎、肺炎;107 例患者中好转 81 例,痊愈 20 例,未好转 4 例,死亡 2 例。未好转患者中发生内分泌毒性 3 例,肠炎 1 例;死亡患者中肝功能损害 1 例、重症肌无力合并心肌炎 1 例。见表 4。

**2.5 死亡病例情况**

**2.5.1 病例 1** 患者,男,59 岁。患降结肠恶性肿瘤转移行替雷利珠单抗 200 mg(每天 1 次)、西妥西单抗

900 mg 联合伊立替康 350 mg 第 1 周期治疗后约 29 d 出现重症肌无力, 并发急性 ST 段抬高型心肌梗死, 肌红蛋白大于 3 000 ng/mL, 氨基末端脑利钠肽前

体 406.8 pg/mL。入院后进行呼吸机辅助、抗炎、营养神经等救治措施无效后死亡。

表 4 irAEs 的发生时间、治疗和转归情况

药品名称	irAEs 发生时间 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	ICIs 治疗情况(n)				转归情况(n)			
		继续使用	暂停使用	停用	永久停用	好转	痊愈	未好转	死亡
卡瑞利珠单抗	14.21±13.82	3	4	5	8	16	3	1	0
替雷利珠单抗	15.29±13.96	3	7	2	5	14	3	0	0
帕博利珠单抗	13.33±13.52	6	6	5	8	16	6	2	1
信迪利单抗	9.75±12.58	16	10	9	10	35	8	1	1

**2.5.2 病例 2** 患者, 男, 46 岁。患霍奇金淋巴瘤, 伴乙型肝炎病毒携带状态, 用药前肝功能正常, 使用卡瑞利珠单抗单药靶向 3 周期后出现暴发性肝炎, 谷丙转氨酶 2 897 U/L, 谷草转氨酶 4 630 U/L。给予保肝、补充清蛋白、输注新鲜血浆等治疗措施无效, 患者四肢抽搐, 心率、血压、血氧进行性下降。

**2.6 患者 irAEs 发生情况比较** 患者是否进行手术 irAEs 发生率比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 是否转移、合并化疗, 以及不同原发癌种患者 irAEs 发生率比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。

表 5 患者 irAEs 发生情况比较[n(%)]

项目	发生 irAEs (n=107)	未发生 irAEs (n=428)	合计 (n=535)	$\chi^2$	P
转移				0.385	0.535
是	68(63.55)	258(60.28)	326(60.93)		
否	39(36.45)	170(39.72)	209(39.07)		
合并化疗				0.052	0.820
是	69(64.49)	281(65.65)	350(65.42)		
否	38(35.51)	147(34.35)	185(34.58)		
进行手术				4.854	0.028
是	29(27.10)	165(38.55)	194(36.26)		
否	78(72.90)	263(51.45)	341(63.74)		
原发癌种				2.897	0.968
肺癌	30(28.04)	124(28.97)	154(28.79)		
食管癌	28(26.17)	98(22.90)	126(23.55)		
肝癌	14(13.08)	53(12.38)	67(12.52)		
胃癌	6(5.61)	28(6.54)	34(6.36)		
鼻咽癌	5(4.67)	23(5.37)	28(5.23)		
宫颈癌	4(3.74)	11(2.57)	15(2.80)		
肾癌	3(2.80)	7(1.64)	10(1.87)		
肠癌	3(2.80)	9(2.10)	12(2.24)		
乳腺癌	2(1.87)	10(2.34)	12(2.24)		
其他	12(11.21)	65(15.18)	77(14.39)		

### 3 讨 论

**3.1 不良反应主动监测技术** 以自发收集不良反应

报告的监测方式不仅被动还存在漏报率高、质量不佳等缺点<sup>[6]</sup>。近年来, 不良反应的监测已逐渐从被动监测向主动监测转变, 主动监测的方法主要包括医院集中监测、医院信息系统(HIS)智能监测技术等, 其中 HIS 智能监测技术包括触发器技术和文本信息提取技术两类, 文本信息提取技术是设定一些与不良反应相关的关键词, 通过挖掘病程的记录信息, 判断患者是否发生了不良反应<sup>[7]</sup>。CHPS 即是依据 HIS 智能监测技术获取目标病历<sup>[8]</sup>。赵紫楠等<sup>[9]</sup>利用美康药品不良反应智能监测系统对 PD-1/PD-L1 抑制剂相关肺损伤进行监测的检出率为 5.0%, 但其主要目的是研究肺损伤的监测规则创建, 未对监测结果进行系统分析。本研究基于 CHPS 设置 ICIs 导致免疫毒性的主动监测规则, 结果显示, 对 ICIs 导致 irAEs 的阳性报警率为 19.65%, 阳性发现率为 2.93%, 而本院同期临床自发上报的 irAEs 相关报告仅 12 例, 可见尽管医生在病程记录中有考虑到患者发生了 irAEs, 但上报的主动性和积极性并不强。需指出的是受限于文本触发技术的原理, 加入越多的文本关键词可搜索到越多的报警病例, 但假阳性结果也可能随之成倍增加, 而临床病程记录不完整则会使监测存在一定的假阴性。对此一方面需创建更精准、高效的监测模板; 另一方面需由病案管理室对临床病例书写提出更高要求。

**3.2 免疫毒性的特征分析** 本研究在 3 653 例患者的住院病历中监测到 107 例 irAEs, 多发生在男性患者(76.64%), 且该部分人群原发疾病以肺癌和食管癌为主, 推测可能与高发癌种有关; 另外以 60 岁以上老年人多见。分析原因可能与该年龄段人群肿瘤罹患基数大、脏器功能减弱、自身基础疾病多有关。irAEs 主要累及内分泌系统、皮肤、肺部、肝脏、心脏等器官, 94.39%(101/107) 的患者结局转归良好, 内分泌毒性最为常见, 且以甲状腺功能异常发生次数最多, 一般出现在首次治疗后(第 8 周)与多项研究结果相当<sup>[10-11]</sup>; 其次是肾上腺皮质功能减退症, 患者出现体位性低血压、腹痛、恶心等, 需留心该病的可能。较

为常见的 irAEs 类型有间质性肺炎(16.41%)、皮炎(14.95%)、皮肤毛细血管增生症(10.16%)、转氨酶水平升高(10.94%)等。间质性肺炎患者有不同程度的呼吸系统表现,包括咳嗽、喘息、发热、呼吸短促等,影像学检查结果提示肺部间质性改变、纤维化改变、斑片状阴影等。本研究中 19 例患者肺损伤发生在 2~6 周,与多篇文献报道的发生时段基本吻合<sup>[9,12]</sup>。本研究中 13 例皮肤毛细血管增生症患者均为卡瑞利珠单抗所致,可作为预测卡瑞利珠单抗疗效的临床指标<sup>[13]</sup>。本研究中患者均在用药后的 2~3 周内发生 irAEs,且多数患者具有“红痣型”形态,与相关文献报道结果相符<sup>[14]</sup>。心脏毒性属少见但病死率高的一类不良反应<sup>[15]</sup>。本研究中免疫性心肌炎发生率为 0.33%(12/3 653),与美国一项多中心研究 PD-1 抑制剂致心肌炎发生率为 0.5%的结果较接近<sup>[16]</sup>。本研究中 12 例患者肌钙蛋白、脑利钠肽、肌酸激酶等生物标志物均升高,但其中 3 例患者未出现明显心血管症状,证实心脏损伤生物标志物升高常早于临床症状的发生<sup>[17]</sup>。所以,患者一旦出现胸闷、胸痛等应尽快完成标志物评估,以早期治疗,改善患者预后。

**3.3 死亡病例分析** 本研究出现 2 例 G5 级 irAEs,需引起临床医生的警惕。病例 1 死亡原因考虑为 PD-1 抑制剂引起的呼吸肌无力合并心肌损害。病例 2 死亡原因考虑为难治性复发霍奇金合并 ICI 引起的肝功能受损。

**3.4 患者 irAEs 发生情况分析** 年龄、性别是发生不良反应常见危险因素<sup>[18]</sup>。本研究采取 NCCS 的方法,从接受 ICI 治疗人群中获取散在发生 irAEs 的病例,并在剩余未发生 irAEs 的人群中以年龄、性别为匹配条件选取适量的对象作为对照,这样病例组和对照组来自同一队列,最大限度地减少了年龄、性别等混杂因素的干扰,2 组可比性较好。本研究结果显示,患者是否进行手术 irAEs 发生率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。分析病例组患者中未手术患者的病历资料发现,主要为晚期肿瘤患者,无手术意义,推测长期化疗、放疗、介入和靶向治疗使晚期肿瘤患者身体机能差,可能更易引发 irAEs。

综上所述,临床诊断 irAEs 具有滞后性,医护人员对 irAEs 的敏感度仍不强,上报积极性不高,导致收集到的 irAEs 报告数量较少。本研究利用 CHPS 结合 NCCS 方法开展药物主动监测的研究,分析了 irAEs 发生的规律,确定了可能的相关危险因素,为药物安全性评价提供了高效、快捷的研究方法,同时,也提高了不良反应报告的数量及质量,可为保障用药安全提供借鉴。

## 参考文献

[1] 张文欣,郭弘洁,潘孝汇,等.免疫检查点抑制剂的研究进展[J].药学进展,2022,46(12):910-

921.

- [2] 白日兰,崔久崑.免疫检查点抑制剂治疗相关不良反应:新探索、新挑战[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2021,28(5):419-430.
- [3] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(4):387-405.
- [4] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2):239-245.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2021[M].北京:人民卫生出版社, 2021:221-225.
- [6] LEPENDU P, IYER S V, BAUER-MEHREN A, et al. Pharmacovigilance using clinical notes[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 93(6):547-555.
- [7] 王丹.药品不良反应主动监测及其发展趋势[J].中国药物警戒,2015,12(10):600-602.
- [8] 刘宏尉,杨嘉永,颜志文.应用中国医院药物警戒系统对左氧氟沙星导致皮肤相关不良反应的主动监测研究[J].海峡药学,2022,34(9):135-138.
- [9] 赵紫楠,金鹏飞,赵飞,等.PD-1/PD-L1 抑制剂相关肺损伤主动监测规则的建立与应用[J].药物不良反应杂志,2022,24(2):61-66.
- [10] 罗景梅,杨中策,潘俐,等.免疫检查点抑制剂所致内分泌不良反应处理流程研究进展[J].解放军医学杂志,2021,46(2):200-206.
- [11] 曹灵,李晓牧.免疫检查点抑制剂相关内分泌不良事件[J].中国临床医学,2020,27(6):931-937.
- [12] 李铃,娄安琦,余俊先.基于美国 FAERS 的 PD-1/PD-L1 抑制剂导致肺炎的数据分析[J].中国医院药学杂志,2021,41(13):1288-1292.
- [13] WANG F, QIN S, SUN X, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with camrelizumab: Data derived from a multicenter phase 2 trial[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1):47.
- [14] 秦叔逵,马军,李进,等.卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症临床诊治专家共识[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(9):840-848.
- [15] MOSLEHI J J, SALEM J E, SOSMAN J A, et al. Increased reporting of fatal (下转第 1472 页)

- [7] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病分会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [8] 王华, 李莹莹. 慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识 2022[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(3): 215-225.
- [9] HEO S, MOSER D K, LENNIE T A, et al. Self-care strategies and interventions needed in patients with heart failure: From patient perspectives-a qualitative study[J]. Eur J Cardiovasc Nurs, 2021, 20(6): 540-546.
- [10] 王华, 李莹莹, 柴珂, 等. 中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(11): 865-874.
- [11] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(1): 4-131.
- [12] ZENG R, WANG Z, CHENG W, et al. Visit-to-visit heart rate variability is positively associated with the risk of adverse cardiovascular outcomes [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 850223.
- [13] PAREEK M, VADUGANATHAN M, BYRNE C, et al. Intensive blood pressure control in patients with a history of heart failure: The systolic blood pressure intervention trial (SPRINT)[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2022, 8(3): E12-14.
- [14] 刘迪雅, 徐芳芳, 李瑶, 等. 家庭血压远程监控对于高血压管理的优势与展望[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(11): 1349-1352.
- [15] KALAGARA R, CHENNAREDDY S, SCAGGIANTE J, et al. Blood pressure management through application-based telehealth platforms: A systematic review and meta-analysis [J]. J Hypertens, 2022, 40(7): 1249-1256.
- [16] CITONI B, FIGLIUZZI I, PRESTA V, et al. Home blood pressure and telemedicine: A modern approach for managing hypertension during and after COVID-19 pandemic[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2022, 29(1): 1-14.
- [17] 李长平, 王燕萍, 陈忠. 慢性心力衰竭患者院外管理研究进展[J]. 现代医学, 2019, 47(10): 1288-1291.
- [18] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America [J]. Circulation, 2017, 136(6): e137-161.
- [19] 段春翠, 唐海沁, 马程程. 高血压患者远程家庭血压监测及基层管理模式实践[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(2): 210-212.
- [20] 王蒙, 张玲玲, 王春华, 等. 慢性心力衰竭患者自我管理的最佳证据总结[J]. 中华护理教育, 2022, 19(6): 555-561.
- [21] 柏杨, 孙强, 隗学玲, 等. 以远程家庭血压监测为基础的社区高血压管理效果[J]. 中国卫生事业管理, 2018, 35(10): 783-785.
- [22] 卫奕宏. 家庭参与对远程医疗介导下慢性心衰患者管理效果的影响[D]. 大连: 大连医科大学, 2020.

(收稿日期: 2023-10-02 修回日期: 2023-12-17)

(上接第 1466 页)

immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. Lancet, 2018, 391(10124): 933.

- [16] MAHMOOD S S, FRADLEY M G, COHEN J V, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(16): 1755-1764.
- [17] 郭潇潇, 王汉萍, 周佳鑫, 等. 免疫检查点抑制剂

相关心脏不良反应的临床诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(10): 627-632.

- [18] 黄娟娟, 何鸽飞. 三七总皂苷注射剂所致肝损伤的主动监测研究[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(4): 427-430.

(收稿日期: 2023-09-15 修回日期: 2023-12-23)