

# 一例晚期胃印戒细胞癌经信迪利单抗联合化疗后出现弥漫性血管内凝血

谭政<sup>1</sup>, 王振<sup>2</sup>, 宫苏敏<sup>1</sup>, 黄璐<sup>3</sup>, 郎连群<sup>4\*</sup>, 陈琦<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup>莱阳市中医医院药剂科, 山东 烟台

<sup>2</sup>南京医科大学临床医学院, 江苏 南京

<sup>3</sup>萍矿总医院肿瘤科, 江西 萍乡

<sup>4</sup>青岛市市立医院肿瘤科, 山东 青岛

<sup>5</sup>菏泽市定陶区人民医院药剂科, 山东 菏泽

收稿日期: 2024年5月6日; 录用日期: 2024年5月29日; 发布日期: 2024年6月6日

## 摘要

本文报道了信迪利单抗联合化疗致弥漫性血管内出血, 经治疗后好转的病例。通过回顾信迪利单抗相关不良反应的文献资料, 进一步分析信迪利单抗联合化疗所致弥漫性血管内凝血的临床特点、发病机制。在此过程中临床药师积极参与, 协助临床优化治疗方案, 提高信迪利单抗临床应用的安全性。

## 关键词

晚期胃印戒细胞癌, 信迪利单抗, 弥漫性血管内凝血, 免疫相关不良事件, 病例分析

# A Case of Advanced Gastric Signet Ring Cell Carcinoma Exhibited Diffuse Intravascular Coagulation Following the Administration of Sintilimab in Combination with Chemotherapy

Zheng Tan<sup>1</sup>, Zhen Wang<sup>2</sup>, Sumin Gong<sup>1</sup>, Lu Huang<sup>3</sup>, Lianqun Lang<sup>4\*</sup>, Qi Chen<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Laiyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yantai Shandong

<sup>2</sup>School of Clinical Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu

<sup>3</sup>Department of Oncology, Pingxiang Mining General Hospital, Pingxiang Jiangxi

\*通讯作者。

文章引用: 谭政, 王振, 宫苏敏, 黄璐, 郎连群, 陈琦. 一例晚期胃印戒细胞癌经信迪利单抗联合化疗后出现弥漫性血管内凝血[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 45-51. DOI: 10.12677/acm.2024.1461743

<sup>4</sup>Department of Oncology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

<sup>5</sup>Department of Pharmacy, Dingtao District People's Hospital of Heze City, Heze Shandong

Received: May 6<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 29<sup>th</sup>, 2024; published: Jun. 6<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

This article reports a case of diffuse intravascular hemorrhage caused by the administration of sintilimab in combination with chemotherapy, which improved following treatment. Through a review of the literature on adverse reactions associated with sintilimab, a further analysis is conducted on the clinical characteristics and pathogenesis of diffuse intravascular coagulation resulting from its combined use with chemotherapy. Clinical pharmacists actively participated in this process, assisting in optimizing treatment regimens and enhancing the safety of sintilimab in clinical applications.

## Keywords

Advanced Gastric Signet Ring Cell Carcinoma, Sintilimab, Diffuse Intravascular Coagulation, Immune-Related Adverse Events, Case Analysis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

信迪利单抗是一种人源化的单克隆抗体，能够阻断程序性死亡受体 1，从而有效地抑制肿瘤细胞的增殖和扩散[1]。目前，该药主要应用于霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、食管鳞癌、肝癌和胃癌等肿瘤的治疗[2] [3] [4] [5] [6]。信迪利单抗在临床应用中展现出良好的耐受性，常见的不良反应包括甲状腺功能异常、皮肤反应、贫血、白细胞减少、高血糖、肝功能异常[7] [8] [9]。尽管信迪利单抗引起的弥散性血管内凝血(Disseminated Intravascular Coagulation, DIC)鲜有报道，但其一旦发生可能伴随着严重的病理生理改变。虽然信迪利单抗引发 DIC 的具体机制目前尚未完全阐明，但在本病例中，患者在接受信迪利单抗治疗后可能出现 DIC 相关的病理生理改变，包括血小板减少、凝血因子消耗和微血管栓塞，这些变化可能导致广泛的组织损伤和功能障碍。对于使用信迪利单抗的患者，特别是存在潜在凝血风险的患者，医生应加强对 DIC 的监测，并在早期发现异常情况时采取积极的干预措施，以降低患者发展为严重 DIC 的可能性。本研究对青岛市立医院收治的 1 例信迪利单抗相关 DIC 患者的临床特征和治疗体会进行了分析。

## 2. 病例资料

患者，男性，64 岁，因“胃印戒细胞癌”于 2023 年 2 月 20 日入住我院肿瘤科一区。2022 年 3 月 21 日行电子胃镜检查：胃角胃窦溃疡样病变，病理示低分化癌，部分区域为印戒细胞癌。在全身麻醉下行胃空肠吻合术(旁路)(部分大网膜切除)，术后病理示印戒细胞癌。自 2022 年 4 月 29 日至 2022 年 9 月 1 日普外科给予患者奥沙利铂联合铂类化疗 7 个周期。患者于 2022 年 9 月 22 日行下腹部 CT 增强示：腹

膜后肿大淋巴结，部分较 2022.6.30CT 片增大。临床评估病情进展。自 2022 年 9 月 23 日至 2023 年 2 月 9 日，普外科给予患者奥沙利铂联合替吉奥胶囊二线化疗 7 个周期。患者于 2023 年 2 月 9 日行全腹部 CT 增强示：1) 腹腔及腹膜后多发肿大淋巴结，较前片病灶增大；2) 腹水，较前片为新发病变；3) 腹膜后多发肿大淋巴结转移，较 2022 年 9 月 22 日 CT 片进展。临床评估病情进展。

2023 年 2 月 20 日患者为进一步治疗入住我院肿瘤科一区，入院前 1 周腹痛伴腰背疼痛加重，影响生活及睡眠。患者自述自上次出院后感腹痛、背痛逐渐加重，伴有食欲缺乏和失眠，大便干结。实验室检查：2023 年 2 月 21 日，癌胚抗原(CEA) 20.67 ng/mL，糖类抗原 19-9 (CA199) 140.3 U/mL，糖类抗原 72-4 (CA724) 42.21 U/mL，糖类抗原 242 (CA242) 51.30 IU/mL，糖类抗原 125 (CA-125) 14.61 U/mL。血常规、甲状腺功能及凝血常规，见表 1。胸部增强 CT：1) 右肺尖微小结节，较 2022.3.24 日见明显变化；2) 双肺慢性炎症或纤维灶；3) 双肺多发含气囊肿；4) 双侧胸膜局限性肥厚；5) 甲状腺双侧叶改变。2023 年 2 月 24 日肝脏储备功能检测报告：ICG R15 36.9%，近似完全清楚时间为 0.1%滞留率时间，患者后背疼痛减轻，心电图示窦性心动过速，且高敏肌钙蛋白 I 正常，排除肺栓塞、心肌梗死可能(详见表 2)。

**Table 1.** Laboratory examination results on February 21, 2023

**表 1.** 2023-02-21 实验室检查

血常规				凝血功能						DIC 评分
WBC ( $10^9/L$ )	NEUT ( $10^9/L$ )	PLT ( $10^9/L$ )	HGB (g/L)	PT (s)	APTT (s)	FDP (ug/ml)	D-D (ug/ml)	INR	Fbg (g/L)	
NA	NA	87	106	18.7	NA	80.88	20	1.54	0.79	6

注：WBC，白细胞；NEUT，淋巴细胞；PLT，血小板；HGB，红细胞；PT，凝血酶原时间；APTT，活化部分凝血活酶时间；FDP，纤维蛋白原降解产物；D-D，D-二聚体；INR，国际标准化比值；Fbg，纤维蛋白原；NA，正常。

**Table 2.** Cardiac markers + BNP

**表 2.** 心肌标志物 + BNP

检查日期	B 型钠尿肽 (pg/ml)	肌红蛋白 (ng/ml)	高敏肌钙蛋白 I (ng/ml)	肌酸激酶同工酶 (ng/ml)
2023-02-22	<10	32.90	0.036	0.6
2023-02-24	<10	38.50	0.031	0.4

注：B 型钠尿肽参考值：0~100 pg/ml；肌红蛋白参考值：0~154.9 ng/ml；高敏肌钙蛋白 I 参考值：0~0.034 ng/ml；肌酸激酶同工酶参考值：0~6.6 ng/ml。

2023 年 3 月 1 日输注信迪利单抗(200 mg)免疫治疗，患者无明显不适。患者身高/体重：176 cm/81 Kg，体表面积：1.9575。**输注信迪利单抗后第 2 天(2023 年 3 月 2 日)**：给予紫杉醇(白蛋白结合型) 0.4 g + 顺铂(140 mg)化疗。患者自诉腹痛及后背疼痛较前好转，疼痛减轻约 90%，食欲改善、睡眠好转。**输注信迪利单抗后第 4 天(2023 年 3 月 4 日)**：患者一般状态差，伴周身乏力及胸部隐痛。检验科报危急值，血常规提示血小板计数进行性下降( $42.00 \times 10^9/L$ )。肝功提示肝功能异常。天门冬氨酸转移酶(103.20 U/L)，给予天晴甘美保肝降酶对症治疗。凝血常规检测提示凝血功能异常，凝血酶原时间(Prothrombin Time, PT)、活化部分凝血活酶时间(Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)超过正常值 1.5 倍。(凝血酶原时间 16.60 S, PT 活动度 56.70%，纤维蛋白(原)降解产物 130.10 ug/ml，纤维蛋白原 1.00 g/L)。急查 3P 试验示阳性。患者无出血点，无牙龈、口腔出血。患者出现凝血、抗凝紊乱，考虑患者为恶性肿瘤终末期并 DIC，

立即输注冷沉淀凝血因子 16U, 改善患者凝血功能及提高凝血因子活性。另外因患者血小板血计数低和器官衰竭, 未使用低分子肝素等抗纤溶剂。**输注信迪利单抗后第 5 天(2023 年 3 月 5 日):** 患者一般状态差, 伴周身乏力及胸背部隐痛, 全身未见明显出血点。血常规提示血小板计数持续性下降( $23.00 \times 10^9/L$ ), 输注去白细胞单采血小板 1 个治疗量补充血小板和预防出血。**输注信迪利单抗后第 6 天(2023 年 3 月 6 日):** 患者凌晨体温  $38.4^\circ\text{C}$ , C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)较高( $62.47\text{mg/L}$ ), 给予患者舒普深抗感染治疗。复查血常规提示血小板计数略升高( $31.00 \times 10^9/L$ ), 复查凝血常规检测提示凝血功能异常, PT、APTT 超过正常值 1.5 倍。输注冰冻血浆 400 ml, 补充凝血因子。患者于 19:50 出现大便带鲜血, 量约 50 ml 左右, 立即给予止血治疗, 但应用止血剂效果欠佳。**输注信迪利单抗后第 7 天(2023 年 3 月 7 日):** 患者自诉咳嗽、咳痰且不易咳出, 无便血。抽血及输液处可见瘀斑, 全身其余部位未见明显出血点。**输注信迪利单抗后第 8 天(2023 年 3 月 8 日):** 复查血常规 + CRP, 白细胞计数持续降低( $0.55 \times 10^9/L$ ), 血小板计数明显降低( $17.00 \times 10^9/L$ )。考虑与化疗后骨髓抑制有关, 立即给予瑞白  $0.2\text{ mg}$  升白以及咖啡酸片升血小板治疗。**输注信迪利单抗后第 9 天(2023 年 3 月 9 日):** 查体可见瘀斑。为预防出血, 立即输注去白细胞单采血小板 1 个治疗量, 同时给予特比澳升血小板治疗。**输注信迪利单抗后第 10 天(2023 年 3 月 10 日):** 患者自诉咽部疼痛, 无鼻塞、流涕, 有心悸感。询问患者无鼻衄及牙龈出血, 无呕血、便血, 患者双手可见淤点瘀斑, 其余全身皮肤黏膜未见出血点。患者近期心率均在 100 次/分以上, 给予倍他乐克控制心率。复查血常规提示, 白细胞计数(White Blood Cell Count, WBC) ( $1.18 \times 10^9/L$ )、中性粒细胞计数(Neutrophils, NEUT) ( $0.16 \times 10^9/L$ )、血小板计数(Platelets, PLT) ( $35.00 \times 10^9/L$ )较前化验升高。患者白细胞及血小板低下, 考虑为免疫联合化疗后骨髓抑制所致。给予瑞白升白细胞和咖啡酸片升血小板治疗。**输注信迪利单抗后第 12 天(2023 年 3 月 12 日):** 停用瑞白及特比澳。**输注信迪利单抗后第 13 天(2023 年 3 月 13 日):** 患者自诉感全身瘙痒, 未见皮疹, 咽部疼痛消失, 双手仍可见瘀斑。复查血常规提示白细胞计数( $11.74 \times 10^9/L$ )、中性粒细胞计数( $9.24 \times 10^9/L$ ), 血小板计数( $66.00 \times 10^9/L$ )较前明显升高, 提示原治疗方案有效。**输注信迪利单抗后第 15 天(2023 年 3 月 15 日):** 患者自诉仍感全身瘙痒, 未见皮疹。有腹泻症状, 呈水样伴糊状便, 平均 2~3 次/天, 无便血, 双手仍可见瘀斑。复查血常规提示血小板较前明显升高( $108.00 \times 10^9/L$ ), 示原治疗方案有效。硫酸鱼精蛋白副凝固试验: 阴性。后患者病情好转, 当日出院。

### 3. 讨论

信迪利单抗在 2018 年 12 月获得我国上市许可, 随后其适应症范围逐渐扩大, 涵盖了肺癌、肝癌、食管鳞癌以及胃或胃食管交界处癌等多种癌种[10]。至 2021 年 12 月, 信迪利单抗成功进入国家医保目录, 成为我国唯一一款具备四大适应证并被纳入医保的 PD-1 抑制剂。2022 年 6 月, 信迪利单抗再次获得新的治疗方案的批准, 包括与氟尿嘧啶和顺铂或紫杉醇和顺铂联合用于食管鳞癌的一线治疗, 以及与含铂类和氟尿嘧啶类药物的化疗方案联合用于不可切除的局部晚期、复发或转移性胃及胃食管交界处腺癌的一线治疗。信迪利单抗可以使肿瘤细胞产生免疫应答反应, 但同时也会导致自身免疫反应产生应答, 诱发免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs), 其中皮肤相关的不良反应是较常见且较早出现的 irAEs [11]。其他常见的不良反应主要包括免疫相关性肺炎(7.04%)、甲状腺功能减退(5.63%)、肝功能减退(5.63%)、肠炎(1.40%)等[12]。信迪利单抗致淋巴造血系统相关不良反应以贫血、白细胞减少和血小板减少为主。目前没有关于信迪利单抗导致弥散性血管内凝血的报道, 但有其他同类 PD-1 抑制剂致 DIC 的个案报道。针对上述现象, 我们分析主要原因如下: 1) 缺乏对 PD-1 抑制剂导致凝血-纤溶系统紊乱的认识; 2) 仅通过凝血指标检验诊断 DIC; 3) 许多患者既无症状, 也没有明显临床表现[13]。

患者入院时凝血指标异常和血小板水平偏低考虑为新冠后遗症。有文献证实, 新冠病毒具备强大的感染能力, 能够引发全身多个器官及系统的功能紊乱, 而凝血功能异常则是其重要的病理表现之一[14]。



感染新冠病毒的患者中，出现 D-二聚体(D-Dimer, D-D)和纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)显著上升以及纤维蛋白原/纤维蛋白原降解产物(Fibrin Degradation Products, FDP)比值、APTT、血小板数目和 PT 改变等凝血参数异常。导致这些参数异常的原因涉及多方面因素，其中涵盖了炎症与凝血系统之间错综复杂的交互作用。当人体感染新冠病毒后，机体的防御系统过度激活和分泌大量炎症细胞因子，引起细胞因子风暴进而导致内皮损伤，多种原因介导的血小板激活与耗竭以及 COVID-19 患者出现的低氧状态等都会造成凝血参数的异常[15]。另外研究表明肿瘤也会诱发弥漫性血管内凝血，恶性肿瘤患者多伴有凝血功能紊乱，多表现为血液高凝和继发性纤溶亢进，但患者临床表现多为无明显症状，血液检查时提示血小板减少和凝血因子水平偏低，少数可能伴有出血并发症[16]。本例患者输注信迪利单抗 3 天后出现进行性凝血功能异常和血小板降低，诊断为免疫相关性 DIC。

1) 对信迪利单抗免疫相关性 DIC 进行关联性评价：① 本例患者首次用药 3 天后出现不良反应，因此用药与不良反应的出现有合理的时间关系。② 符合该药已知的不良反应类型。虽然信迪利单抗注射液说明书中未有明确描述，属于未知的不良反应，但有关于帕博利珠单抗免疫治疗诱导弥漫性血管内凝血的国外文献报道[17]。另有文献报道发现，凝血-纤维蛋白溶解系统紊乱通常在 PD-L1 表达高的患者和免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICI)使用的早期发生以及关于 PD-1 抑制剂诱发 DIC 相关机制的研究[18]。③ 信迪利单抗停药后，患者的不良反应没有消失或减轻。④ 未再次使用信迪利单抗注射液。⑤ 不良反应可用紫杉醇相互作用来解释。

2) 对紫杉醇联合顺铂治疗后凝血功能异常的关联性评价：紫杉醇(白蛋白结合型)和顺铂均是第一次使用，但患者之前使用奥沙利铂进行 14 周期抗肿瘤治疗。顺铂与奥沙利铂均属于铂类抗肿瘤药，二者说明书均未有弥漫性血管内凝血的描述。未见注射用紫杉醇(白蛋白结合型)和顺铂弥漫性血管内凝血不良反应报道。紫杉醇联合卡铂化疗不仅可使纤溶酶原激活物抑制剂活化而导致“纤溶关闭”，而且抑制血管内皮细胞合成组织纤溶酶原激活物，从而使 FDP 及 D-D 生成减少。另外，还通过凝血酶受体介导胞内信号转导而使凝血/纤溶功能的平衡或重建。综上所述，根据国家药品不良反应监测中心《药品不良反应术语使用指南》中关联性评价标准[19]，可判断本例不良反应的关联性评价为“可能”。

3) 免疫相关性凝血异常发生的机制及临床表现：在正常人体内，凝血与出血处于动态平衡状态，然而，恶性肿瘤的出现会打破这种平衡状态。国外一些病历研究表明，PD-1/PD-L1 单克隆抗体也可能诱发晚期癌症患者的凝血-纤维蛋白溶解系统紊乱，机制是免疫治疗激活人体免疫系统，可能会扰乱凝血和出血之间的平衡。证据表明 PD-L1 肿瘤癌症患者的凝血-纤维蛋白溶解系统紊乱与 ICIs 免疫激活存在关联。ICIs 的作用机制是激活肿瘤微环境中失去的抗肿瘤免疫反应。但是 ICIs 并不总是将免疫平衡倾向有利的方向[20]。PD-1 不仅只在肿瘤细胞表达，还存在于正常组织和外周血中。机制一：ICIs 通过阻断免疫检查点的方式强制激活 T 细胞，导致抗原提呈细胞活化和产生大量的组织因子(Tissue Factor, TF)，另外也可诱导外周 PD-L1 单核细胞产生 TF，从而引发凝血-纤溶系统紊乱。机制二：免疫治疗增强了癌症的炎症反应，促炎细胞因子可能与 DIC 的发生有关。IL-6 能诱导细胞上的组织因子的表达，IL-1b 和 IL-8 参与凝血的全身激活。相反 IL-10 等抗炎细胞因子可抑制 DIC [21]。另外，本病例患者同时发生了免疫相关性腹泻和皮炎，提示患者对信迪利单抗有较好的敏感度，可能从中获益。

有研究证明，在免疫治疗后发生凝血-纤溶系统相关不良反应，提示患者能更好地从中获益。PD-1 抑制剂越来越广泛应用于抗肿瘤治疗中，我们对其作用机制，尤其是免疫相关不良反应的机制并不十分了解。免疫相关血液毒性虽然罕见，其发生率约为 0.6%~1%，但却是严重危及生命的不良反应，致死率约为 2%~14% [22] [23]。因此在免疫治疗过程中要及时意识到 ICI 治疗期间发生出血性并发症的风险，并密切关注各种症状和体征。早期诊断出凝血异常并给予纠正，可能会降低 PD-1 抑制剂带来的免疫相关血

液毒性。本病例较罕见，经过医生精准地治疗，及时挽救了病人的生命。本病例报告和参考文献的假设可为以后的治疗提供参考依据。

## 参考文献

- [1] Wang, J., Fei, K., Jing, H., *et al.* (2019) Durable Blockade of PD-1 Signaling Links Preclinical Efficacy of Sintilimab to Its Clinical Benefit. *MAbs*, **11**, 1443-1451. <https://doi.org/10.1080/19420862.2019.1654303>
- [2] Shi, Y., Su, H., Song, Y., *et al.* (2019) Safety and Activity of Sintilimab in Patients with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (ORIENT-1): A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Haematology*, **6**, E12-E19. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30192-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30192-3)
- [3] Zhang, L., Wang, Z., Fang, J., *et al.* (2022) Final Overall Survival Data of Sintilimab plus Pemetrexed and Platinum as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC in the Phase 3 ORIENT-11 Study. *Lung Cancer*, **171**, 56-60. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.07.013>
- [4] Zhang, Z., Ye, J., Li, H., *et al.* (2022) Neoadjuvant Sintilimab and Chemotherapy in Patients with Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Prospective, Single-Arm, Phase 2 Trial. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1031171. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1031171>
- [5] Guo, C., Zhang, J., Huang, X., *et al.* (2023) Preoperative Sintilimab plus Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma Exceeding the Milan Criteria: A Phase II Trial. *Hepatology Communications*, **7**, E0054. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000054>
- [6] Guo, X., Yang, B., He, L., *et al.* (2022) PD-1 Inhibitors plus Oxaliplatin or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatments for Advanced Gastric Cancer: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 905651. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.905651>
- [7] 徐鲁杰, 刘畅, 闫美兴, 等. 信迪利单抗致免疫相关性不良反应的两例报道并文献复习[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(1): 82-85.
- [8] 庄大洁, 吴立平. 信迪利单抗药物不良反应及文献分析[J]. 中国药事, 2023, 37(1): 102-108.
- [9] 吕亚青, 李崇鑫, 吕增波, 等. 信迪利单抗致自身免疫性溶血性贫血 1 例[J]. 医药导报, 2023, 42(10): 1580-1582.
- [10] 姚欣凯, 穆新林, 张海英. 4 种准入中国医保的 PD-1 抑制剂药理学特性及临床应用评价[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(7): 952-959.
- [11] Sibaud, V. (2018) Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. *American Journal of Clinical Dermatology*, **19**, 345-361. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0336-3>
- [12] 濮晓燕, 潘晓东, 戴安印, 郭胜才. 信迪利单抗致免疫相关性不良反应文献分析[J]. 中国药物应用与监测, 2023, 20(1): 36-39+44.
- [13] Smeekens, M., Wouters, M., de Jong, P., *et al.* (2018) Disseminated Intravascular Coagulation in a Patient with Advanced Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, e224-e225. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.06.017>
- [14] Gupta, A., Madhavan, M.V., *et al.* (2020) Extrapulmonary Manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, **26**, 1017-1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- [15] 吴娇, 王沛纯, 刘璇. 新型冠状病毒肺炎患者中的凝血功能异常及其可能机制和治疗策略[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(6): 90-100.
- [16] Levi, M. and Sivapalaratnam, S. (2018) Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis and Diagnosis. *Expert Review of Hematology*, **11**, 663-672. <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1500173>
- [17] Alberti, A., Mancin, M., Cortinovis, D., *et al.* (2020) Disseminated Intravascular Coagulation in Advanced Lung Adenocarcinoma during First-Line Pembrolizumab. *Immunotherapy*, **12**, 629-633. <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0018>
- [18] Sato, R., Imamura, K., Sakata, S., *et al.* (2019) Disorder of Coagulation-Fibrinolysis System: An Emerging Toxicity of Anti-PD-1/PD-L1 Monoclonal Antibodies. *Clinical Medicine*, **8**, Article No. 762. <https://doi.org/10.3390/jcm8060762>
- [19] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南[S]. 北京: 国家药品不良反应监测中心, 2016.
- [20] Huang, A.C., Postow, M.A., Orlowski, R.J., *et al.* (2017) T-Cell Invigoration to Tumour Burden Ratio Associated with Anti-PD-1 Response. *Nature*, **545**, 60-65. <https://doi.org/10.1038/nature22079>
- [21] Boussiotis, V.A. (2016) Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1767-1778. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1514296>
- [22] Delanoy, N., Michot, J.-M., Comont, T., *et al.* (2019) Haematological Immune-Related Adverse Events Induced by

---

Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Immunotherapy: A Descriptive Observational Study. *The Lancet Haematology*, **6**, E48-E57.  
[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30175-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30175-3)

- [23] Kramer, R., Zaremba, A., Moreira, A., *et al.* (2021) Hematological Immune Related Adverse Events after Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. *European Journal of Cancer*, **147**, 170-181.