

1 例西妥昔单抗注射液致严重细胞因子释放综合征分析

常莹莹 汪丰*

复旦大学附属肿瘤医院药剂科,复旦大学上海医学院肿瘤学系,上海 200032

关键词 细胞因子释放综合征;西妥昔单抗;过敏反应;输液反应;病例报告

中图分类号 R593.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230620

单克隆抗体类药物已经成为抗肿瘤治疗药物的重要组成部分,然而使用过程中常常出现输液反应,严重者甚至会造成生命威胁^[1,2]。单克隆抗体在使用过程中引起的严重输液反应可能包括以下几种作用机制^[3,4]:过敏反应,如 I 型过敏反应(IgE 介导);类过敏样反应,如细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS);以及几种免疫介质介导的混合反应。这几种作用机制在最初的临床症状表现上有相似性,因此需要临床工作者及时鉴别、准确评估及精准管理,以防止包括死亡在内的严重不良事件。本文现报道 1 例舌癌复发患者,首次使用西妥昔单抗(Cetuximab)治疗后出现寒战、高热、血氧饱和度下降、血压下降及心脏骤停的重度输液反应,其实验室检查相关细胞因子指标增长明显,具有显著 CRS 特点。

病例资料

患者男,69 岁,因“舌癌复发进展”就诊于复旦大学附属肿瘤医院。2011 年无诱因下发现右侧舌缘溃疡,术后病理示:舌部中分化鳞癌。2019 年 9 月舌癌复发及颈部淋巴结转移,因无手术指征,排除放疗化疗禁忌后行 PF 方案化疗 2 周期,具体用药:顺铂(P)48 mg d1~3 + 氟尿嘧啶(F)3.75 g 持续静脉滴注 120 h;随后行放射治疗,肿瘤较前明显退缩;放疗后再行 PF 方案化疗 1 周期 2020 年 3 月 16 日患者右颌下肿物较前增大,表面红肿破溃渗出,行免疫治疗(卡瑞利珠单抗) + PF 方案化疗 1 周期。患者无其他特殊用药史,无药物过敏史;吸烟史 40 年;哥哥患食管癌;其他无特殊。

4 月 13 日患者拟行西妥昔单抗注射液(爱必妥)400 mg d1 + TP(多西他赛 + 卡铂)方案化疗。患者于门诊首次静脉输注西妥昔单抗注射液(爱必妥)1 h 左右主诉寒战,立即停止补液、更换输液器,予生理盐水静脉滴注保持静脉通路,血压(BP)150/100 mmHg,心率(HR)160 次/min,呼吸(R)22 次/min,血氧饱和度 95%,体温(T)39.3℃。予

静脉注射地塞米松 5 mg、肌肉注射异丙嗪 25 mg 后寒战好转,咳嗽、咳痰频繁;观察 15 min 左右突然呛咳,面色发紫,意识不清,心跳骤停,立即实施胸外心脏按压。静脉注射阿托品 0.5 mg、盐酸肾上腺素 1 mg、异丙肾上腺素 1 mg, BP 65/18 mmHg,无自主心律,持续胸外按压。静脉予多巴胺 40 mg 升压,氧流量 6 L/min,电除颤 150 J 1 次,后气管插管,吸出多量白粘痰,自主心律恢复, HR 177 次/min, BP 74/41 mmHg,转至重症监护室进一步诊治。

入院诊断:①心跳骤停心肺复苏后;②窒息;③右侧舌癌术后复发放疗后(rT4N3M0)。

体格检查:T 38.4℃, HR 122 次/min, R 16 次/min, BP 131/92 mmHg,血氧饱和度 90%,身高 172 cm,体重 68 kg;昏迷,双侧瞳孔等大等圆,对光消失,直径约 8 mm;气管插管接简易呼吸气囊辅助呼吸,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音;生理反射不存在,病理反射未引出;右颌下见皮肤红肿隆起,肿块,表面红肿破溃渗出;皮肤黏膜未见黄染及出血点;颈静脉无怒张,气管居中,甲状腺无肿大;腹平软,肝脾无扪及明显肿块。

实验室检查:血常规:白细胞计数(WBC)6.0 × 10⁹/L,中性粒细胞 89.4%,中性粒细胞绝对值(ANC)5.4 × 10⁹/L,淋巴细胞 5.3%,淋巴细胞计数(LYM)0.3 × 10⁹/L,红细胞计数 2.8 × 10¹²/L,血红蛋白 88 g/L,血小板计数 83 × 10⁹/L;肝肾功能:丙氨酸转氨酶 14.5 U/L,天门冬氨酸转氨酶 14.2 U/L,血清乳酸脱氢酶 309 U/L,血清肌酐 75 μmol/L;C 反应蛋白(CRP)9.89 mg/dL;血气分析:pH 值 7.174,乳酸 12.44 mmol/L;B 型利钠肽前体 47.35 pmol/L,超敏肌钙蛋白 0.035 ng/mL,肌红蛋白 739.7 ng/mL。

转入 ICU 后即予以气管插管接呼吸机辅助呼吸,置胃管及尿管,置桡动脉导管动态监测血压,予以碳酸氢钠纠正代酸,去甲肾上腺素并肾上腺素改善循环,扩容、护肝、制酸、营养等对症支持治疗。西妥昔单抗用药前后部分相关实验室指标变化,见图 1。重症 CRS 患者相关细胞因子实验室检查,见表 1。

* 通信作者:汪丰, E-mail: chuqi22@126.com, 上海市徐汇区东安路 270 号

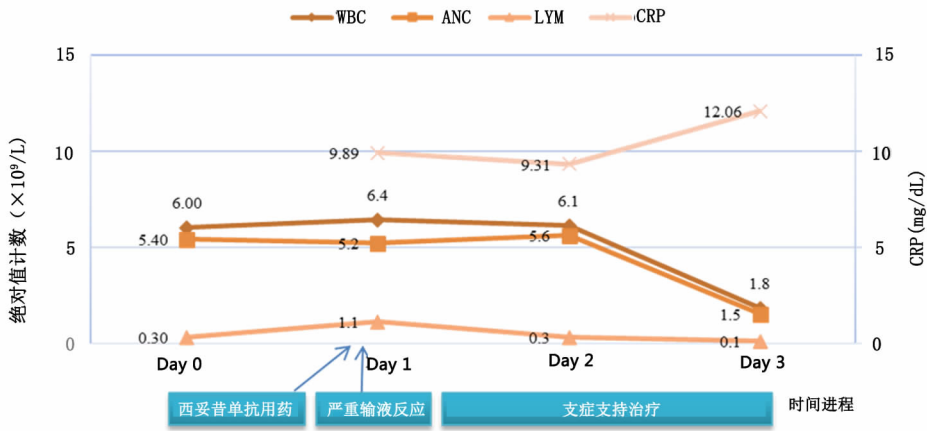


图 1 西妥昔单抗治疗发生 CRS 相关实验室指标的变化

表 1 重症 CRS 患者相关细胞因子实验室值		
项目	结果	参考范围
铁蛋白	>2 000 ng/mL ↑	30 ~ 400
IL-1β	<5.0 pg/mL	0 ~ 5
IL-2R	1 934 U/mL ↑	223 ~ 710
IL-6	>1 000 pg/mL ↑	0 ~ 3.4
IL-8	3 697 pg/mL ↑	0 ~ 62
IL-10	217 pg/mL ↑	0 ~ 9.1
TNF-α	53 pg/mL ↑	0 ~ 8.1

注:IL:白介素;TNF-α:肿瘤坏死因子

患者为肿瘤晚期,经对症支持治疗后血压不稳定,持续昏迷状态,低钾、高钠,痰液较多,治疗结果:未愈。

讨 论

CRS 的临床鉴别 西妥昔单抗是靶向表皮生长因子受体 (epidermal growth – factor receptor, EGFR) 的人鼠嵌合型 IgG1 单克隆抗体,目前广泛用于治疗结直肠癌、头颈部鳞癌、肺癌和皮肤鳞癌等。西妥昔单抗注射液轻度或中度输液反应十分常见,包括发热、寒战、头晕、或者呼吸困难等症状,主要发生在首次滴注期间;重度输液反应在极少数的情况下会致命^[5]。研究表明,在大多数对西妥昔单抗有严重输液反应的受试者中,与预先形成的针对西妥昔单抗抗原结合区域 (fragment antigen binding domain, Fab) 的寡聚糖——半乳糖-α-1,3-半乳糖的 IgE 抗体有关^[6]。真正的 I 型过敏反应一般发生在反复接触病原体后,但西妥昔单抗的过敏反应或 CRS,一般在首次接触药物时发生。

CRS 指的是由于不同触发因素 (感染或某些药物) 导致宿主免疫系统不受控制产生大量细胞因子的级联反应^[7],临床表现为大量的淋巴细胞 (B 细

胞、T 细胞和/或自然杀伤细胞) 和/或髓细胞 (巨噬细胞、树突状细胞和单核细胞) 被激活并释放炎症细胞因子 (TNF-α、INF-γ、IL-6 等)^[8, 9],可有轻微的流感样症状到严重危及生命的过度炎症应答表现。区分单抗类药物的“过敏反应”和“细胞因子释放”十分困难,二者具有较多相似临床症状,如皮疹、胃肠道症状、呼吸困难、低血压、循环障碍等^[10]。但可以从二者发生的时机、典型症状及实验室指标进行临床鉴别。

真正的过敏反应 (IgE 介导) 是速发反应,通常在接触后几分钟内发生 (10 ~ 15 min)^[4]。而单克隆抗体所诱发的 CRS 通常发生在首次输注的数小时内 (30 ~ 120 min)^[9],症状出现的时间和 CRS 严重程度取决于诱导因子和效应细胞^[7, 11]。激动 T 细胞共刺激受体 CD28 的单克隆抗体 TGN1412 或为 CRS 的病理生理学提供有价值的见解^[12],6 例健康受试者在输注该抗体后约 1h 开始出现症状,与细胞因子水平峰值相吻合,第 1 个显著增加的是 TNF-α,其次是 IFN-γ、IL-10、IL-8、IL-6、IL-4、IL-2 及 IL-1β。另外,嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (chimeric antigen receptor T-Cell immunotherapy, CAR-T) 引起的 CRS,症状一般在输注后 1 周左右出现,与 T 细胞重循环体内全面扩增、发挥作用的时间吻合^[8, 13]。

因此,记录症状开始的时间,及时给予有效的支持治疗很重要。“过敏反应”发生越快,越可能是真正的过敏反应,且反应程度越严重。而单抗类药物引起的 CRS 最初症状大多是轻微的,停药、减缓输注、对症治疗后可缓解^[2]。然而,凭症状出现的时间并不能确定反应的原因、严重程度或治疗方法。

从典型临床表现来说,大多过敏反应会伴随皮肤反应,荨麻疹和血管性水肿最多^[4, 14],是由肥大

细胞和嗜碱性粒细胞释放的炎症介质(组胺、白三烯、前列环素等)引起的经典临床表现。与过敏反应比较,CRS一般不伴有皮肤反应,发热是其标志性特征,通常伴高热($>38.5^{\circ}\text{C}$)^[7,8]。CRS轻度症状包括发热、寒战、疲劳、头痛、关节痛和肌痛;更严重的病例以低血压和高热为特征,可发展为不受控制的全身炎症反应。当不同诱导因素导致大量细胞因子释放时,IFN- γ 可引起发热、寒战、头痛、头晕和疲劳;TNF- α 可引起类似于IFN- γ 的流感样症状,伴有发热、全身不适及疲劳;IL-6通过对多条信号转导通路的影响,与CRS的许多关键性症状有关,即血管渗漏,补体激活和凝血级联反应等,诱导弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),最终导致多器官系统衰竭^[10]。

造成过敏反应和CRS的免疫介质不同,二者可用于实验室检测的生物标志物不同。肥大细胞和嗜碱性粒细胞分泌的类胰蛋白酶可用作IgE介导的过敏反应的生物标志物之一,特异性强但敏感度不高^[3]。而CRS的发生是炎症细胞因子超生理水平的直接结果,因此,血清细胞因子水平可作为生物标志物来诊断和量化其严重程度^[15]。Davila等^[15]通过对CAR-T治疗患者血清细胞因子分析,定义了严重细胞因子释放综合征(severe cytokine release syndrome, sCRS)的诊断标准:2种细胞因子最大变化 ≥ 75 倍或一种细胞因子最大变化 ≥ 250 倍。但对于输液过程中出现的CRS仍有需考虑:首先,大部分常规医疗机构的细胞因子检测标准未建立或存在检测时效性较差,细胞因子的实时分析不可行,可能耽误临床诊断和病情评估;其次,目前尚不清楚是否可以根据单个细胞因子水平来预测CRS的严重程度,对癌症患者尤其具有挑战性,癌症患者的基础疾病导致炎症细胞因子的基线水平可能极高。

针对这种情况,作为快速、易得的实验室指标CRP和血清铁蛋白在一定程度上可作为判断CRS发生的参考指标^[16,17]。CRP是肝脏主要对IL-6作出反应而产生的急性期产物,CRP水平可作为IL-6的可靠替代指标^[18,19];且有研究表明,sCRS患者与轻度或无CRS患者的CRP水平具有显著差异,CRP超过阈值(20 mg/dL)的患者具有sCRS的高风险^[15]。铁蛋白是一种急性期反应物,通常在任何类型的炎症反应中均升高,但与其他炎症状态比较,CRS状态下铁蛋白的升高水平比预期更高($>10\,000\text{ ng/mL}$)^[7,10]。然而,血清细胞因子(包括CRP和铁蛋白)这类生物标志物尚缺乏预测CRS的

发生风险和发展程度的标准,值得进一步探讨。

本例患者在西妥昔单抗输注后1 h左右出现典型的发热、寒战、氧饱和度降低的症状,无明显的荨麻疹、血管性水肿等症状,随后出现血压降低、心脏骤停,且实验室指标血清铁蛋白($>2\,000\text{ ng/mL}$)、IL-6(升高300倍)、IL-2R、TNF- α 等多种相关细胞因子指标明显上升,说明该患者用药后诱发了CRS而非单纯的药物过敏性休克。

CRS的临床管理

风险评估 临床上CRS的发生风险受到治疗药物、疾病特点和患者特征等相关因素的影响^[10]。在抗肿瘤治疗中,大多数单克隆抗体及其他免疫治疗相关制剂均有引起CRS的潜在可能^[2,4,9],利妥昔单抗、曲妥珠单抗、西妥昔单抗等相关输液反应发生率较高,而贝伐珠单抗的发生率较低,奥妥珠单抗、阿仑单抗、布妥昔单抗、帕博利珠单抗等均有CRS发生的报道^[10]。对于发生风险高的单抗类药物,治疗之前应规范使用预处理药物^[2,4],如对乙酰氨基酚、抗组胺药、类固醇等,通常在输注前30 min~1 h使用。预防用药可降低相关反应的强度,但不能阻止严重反应的发生。

许多诱发CRS的药物存在“首剂现象”^[10],即最严重的症状在第1次给药后出现,这种现象被认为是治疗开始时肿瘤负荷较高所致。如西妥昔单抗,尽管服用了抗组胺药物,但约90%的严重输液反应发生在第1次输液时^[5];也有研究表明,在治疗大B细胞淋巴瘤中先用无利妥昔单抗的化疗方案降低肿瘤负荷,再用以利妥昔单抗为基础的化疗方案,CRS发生率显著下降^[20]。因此,在相关药物输注期间,尤其是首次输注,应监测患者生命体征,观察输液反应的任何体征或症状。另外,低剂量和缓慢的初始输注速度,也可减少相关风险。若患者被评估具有CRS的高风险因素^[4,16](高肿瘤负荷、合并感染、自身免疫疾病、联合其他免疫治疗药物等),可考虑分期输注或分次给药,同时考虑住院治疗。

分级管理 在药物输注过程中一旦发生输液反应很难第一时间确定是真正的过敏反应还是CRS,应假定为过敏反应并进行急救处理。许多输注反应在中止使用触发药物并给予支持性治疗后反应会消失,轻度的CRS在症状完全缓解后可以较低的给药速度重新给药^[2,4]。

目前CRS还无广泛接受的分级标准,多是基于

CAR-T 治疗相关副作用评估及处置体系^[21],常见不良反应事件评价标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0 版不足以诠释 CRS 出现的时相、范围、严重程度,见表 2,其相应的临床

表 2 CRS 常见不良事件评价标准 (CTCAE)5.0 版

1 级	2 级	3 级	4 级
伴或不伴有全身症状的发热	补液可缓解的低血压;FiO ₂ < 40% 即可纠正的缺氧状态。	需一种升压药的低血压; 缺氧,需要 FiO ₂ ≥ 40%	危及生命;需要紧急治疗

注:FiO₂:吸入氧浓度百分比

一般来说,单抗类药物导致的低级别(1~2 级)的 CRS 可以采用抗组胺药、解热镇痛药以及补液、吸氧进行对症支持治疗。若不能肯定地排除感染,应考虑开始经验性抗生素治疗^[10]。所有出现 CRS 早期症状的患者都应密切监测、定期评估是否有进一步恶化的可能。

严重的(3~4 级)CRS 意味着危及生命,需及时积极治疗^[10,22]。除对症支持治疗外,应接受细胞因子拮抗剂的治疗,如 IL-6 受体拮抗剂——托珠单抗,剂量为 8 mg/kg(最大 800 mg),输注时间 > 1 h,推荐使用频率至少间隔 8 h 1 次,最多使用 4 剂。对于托珠单抗没有反应的难治性 CRS 可以考虑使用类固醇药物;3 级的 CRS,除了使用托珠单抗,可用甲泼尼龙 1 mg/kg,每 12h 1 次;或地塞米松 10 mg,每 6h 1 次;4 级的 CRS,可使用甲泼尼龙 1 000 mg/d,持续 3 d 或症状降至 1 级逐渐减量^[23]。若患者在使用托珠单抗 12~18 h 后 CRS 症状无缓解,可使用甲泼尼龙或地塞米松。在临床实践中,具有细胞因子吸附作用的透析设备,可以显著降低循环细胞因子,也是一项有效的治疗手段。

参考文献

1 Asselin B. Immunology of infusion reactions in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. Future Oncol,2016,12 (13):1609-1621.

2 Picard M, Galvao VR. Current knowledge and management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies [J]. J Allergy Clin Immunol Pract,2017,5(3):600-609.

3 Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine [J]. J Allergy Clin Immunol,2017,140(2):321-333.

4 Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis assessment and management [J]. Clin J Oncol Nurs,2010,14(2):E10-21.

5 西妥昔单抗使用说明书[Z]. 批准文号:S20171039. 核准日期:2005 年 12 月 30 日. 修改日期:2020 年 5 月 19 日.

6 Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose [J]. N Engl J Med,2008,358(11):1109-1117.

7 Masaki Shimizu. Cytokine storm syndrome: clinical features of cytokine

管理策略在不断地优化。CRS 一般治疗策略包括:消除触发因素、支持性治疗以维持关键器官功能、控制基础疾病,以及靶向免疫调节或非特异性免疫抑制以限制免疫系统过度激活造成的附带损害^[16]。

storm syndrome [M]. Springer Nature Switzerland AG,2019:31-34.

8 Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome [J]. Blood,2014,124(2):188-195.

9 Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, et al. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome [J]. Expert Rev Clin Immunol,2009,5(5):499-521.

10 Shimabukuro-vornhagen A, Godel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome [J]. J Immunother Cancer,2018,6(1):56.

11 Godel P, Shimabukuro-vornhagen A, Von Bergwelt-baildon M. Understanding cytokine release syndrome [J]. Intensive Care Med,2018,44(3):371-373.

12 Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412 [J]. N Engl J Med,2006,355(10):1018-1028.

13 Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy [J]. Biol Blood Marrow Transplant,2019,25(4):e123-e127.

14 Dias de Castro E, Carolino F, Ribeiro L, et al. Overview of drug allergy: from immunogenetic basis to practice [J]. Acta Med Port,2018,31(10):581-588.

15 Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Sci Transl Med,2014,6(224):224ra25.

16 Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm [J]. N Engl J Med,2020,383(23):2255-2273.

17 Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer Discov,2016,6(6):664-679.

18 Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update [J]. J Clin Invest,2003,111(12):1805-1812.

19 王小军. 可溶性 CD14 亚型、白介素-6 和 C 反应蛋白对脓毒症休克预后的评估价值[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(1):36-39.

20 Makino K, Nakata J, Kawachi S, et al. Treatment strategy for reducing the risk of rituximab-induced cytokine release syndrome in patients with intravascular large B-cell lymphoma: a case report and review of the literature [J]. J Med Case Rep,2013,7:280.

21 潘静,陈炳珍,晏炬. 嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗技术运用于急性淋巴细胞白血病患者面临的问题和思考[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(2):97-103.

22 Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities [J]. Nat Rev Clin Oncol,2018,15(1):47-62.

23 Santomasso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with chimeric antigen receptor T-Cell therapy: ASCO guideline published correction appears in J Clin Oncol [J]. J Clin Oncol,2021,39(35):3978-3992.