

# 免疫治疗副反应

# 免疫检查点抑制剂

# 本指南由邱立新医生团队编译

# 免疫检查点抑制剂

身处癌症的黑暗森林,彷徨?无助?



让邱立新医生团队编 译的NCCN患者指南® 为您指引方向!

- ✓逐步指导可能获得最佳结果的癌症治疗方案
  - ✓基于全球医疗保健人员使用的治疗指南
    - ✔旨在帮助您与医生讨论癌症治疗

为了帮助更多的肿瘤患者或家属了解最新的抗癌知识或病友间加强交流和互帮互助,我们建立了各种肿瘤的病友交流和互帮互助群,里面有很多医生免费讲解一些抗癌知识或回答一些专业问题,病友之间也可交流抗癌经验和互相鼓励,欢迎广大病友或家属扫描下方二维码加入病友群。



肿瘤病友交流群



想进入免费的全国顶级专家肿瘤多学科会诊群的患者,请告知我是哪种肿瘤,可免费入群会诊或和病友交流经验。若需要更为专业的免费咨询或免费帮找到最先进最合适的免费的临床项目,请扫描或长按识别下方二维码或添加复旦肿瘤邱立新医生

微信号qiuyisheng333或13918529955



# 免疫检查点抑制剂

# 目录

- 3 检查点抑制剂和免疫相关不良事件(irAE)
- 9 皮肤irAE
- 16 疲劳
- 20 胃肠道irAE
- 24 内分泌irAE
- 30 肺部irAE
- 34 肌肉骨骼irAE
- 39 少见的irAE
- 48 资源
- 53 需要知道的术语
- 55 索引

# 1

# 检查点抑制剂和免疫相 关不良事件(irAE)

- 4 什么是irAE?
- 6 皮质类固醇治疗
- 8 发生重度irAE后
- 8 总结

# 本指南由邱立新医生团队编译



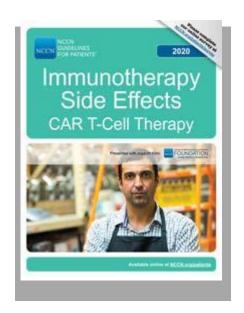
### 什么是irAEs?

免疫检查点抑制剂已成为某些癌症的标准治疗。与所有癌症治疗一样,ICI也有副作用。可能发生许多炎症反应或免疫相关不良事件(irAE)。

免疫检查点抑制剂(ICI)是免疫治疗的一种。免疫治疗是一种现代癌症治疗方法,利用您自身免疫系统的力量杀死癌细胞。科学家发现了利用免疫系统对抗癌症的不同方法。除ICI外,其他类型的免疫治疗包括:

- CAR T细胞疗法
- 東克隆抗体
- ↓ 癌症疫苗
- 下 溶瘤病毒疗法

ICI是本患者指南的重点。NCCN患者免疫治疗副作用指南: CAR T细胞治疗也是可用的。



免疫系统的主要工作是区分正常、健康的细胞和异常的癌细胞。癌细胞表面的蛋白质——例如PD-L1——与免疫细胞上的蛋白质相互作用。这些相互作用被称为免疫检查点。癌细胞蛋白通过"障眼法"来躲避免疫细胞攻击。ICIs移除眼罩,让免疫系统看到并攻击癌细胞。

目前用于癌症免疫治疗的两种主要类型的ICI 是:

- 「PD-1/PD-L1抑制剂
- 「CTLA-4抑制剂ipilimumab(Yervoy®)

PD-1抑制剂包括:

- Cemiplimab(Libtayo®)
- Nivolumab(Opdivo®)
- Pembrolizumab(Keytruda®)P

D-L1抑制剂包括:

- Atezolizumab (Tecentrig®)
- Avelumab(Bavencio®)
- □ Durvalumab(Imfinzi®)

# 什么是irAE?

用免疫疗法"助推"免疫系统,可以使你的免疫细胞攻击体内的健康细胞。这导致被称为免疫相关不良事件(irAE)的炎症和副作用。这些副作用与自身免疫性疾病的副作用相似,其中免疫系统将健康细胞视为威胁并攻击它们。



免疫相关副作用可能从轻度至危及生命。它们可发生在治疗期间甚至治疗结束后的任何时间,并可能影响一个或多个器官系统。每次免疫治疗后,一些副作用可能在治疗过程中恶化。如果早期发现和治疗,大多数irAE可以得到有效管理。当同时接受CTLA-4抑制剂和PD-1/PD-L1抑制剂,副作用管理应该更严格。

#### irAE的发生率如何?

炎症性皮肤疾病是ICI治疗最常见的副作用。皮疹和瘙痒非常常见。水疱可能是罕见和重度水疱疾病的体征。疲劳也很常见,其次是腹泻和大肠炎症(结肠炎)。ICI也可引起甲状腺、垂体和肾上腺的炎症。这些激素相关或内分泌irAE有些常见。肺部炎症(肺炎)也是可能的,但并不总是会引起症状。肌肉骨骼或风湿性irAE不太常见。它们包括炎症形式的关节炎以及肌肉疼痛和炎症。罕见但潜在严重的副作用包括影响神经系统、肾脏、胰腺、心脏和眼睛的副作用。

#### irAE监测

在ICI治疗期间,与您接受治疗的中心保持密切 联系非常重要。似乎不相关的症状(例如腹泻 和呼吸短促)可能是irAE的体征。

通知您的所有医护人员(尤其是您的初级保健 医生),您正在接受或已接受免疫治疗。将对



您的医疗保健提供者可能会向您提供一张钱 包卡,上面注明您正在接受的免疫治疗类 型、潜在副作用和您癌症治疗团队的联系电 话。随身携带。

您进行密切监测,以检测潜在irAE,并观察免疫治疗对您癌症的疗效。

监测包括定期进行血液和其他实验室检查,包括每次免疫治疗前。您也可以期望定期进行体格检查。这些检查将检查您的生命体征,包括血氧水平(血氧饱和度)和您的主要器官系统的运行状况。

# 管理irAE

治疗irAE是一项团队努力。您的癌症医生(肿瘤学家)和护理团队将与您正在经历的副作用 类型的专家密切合作。

一些irAE影响您的一个以上主要身体系统或功能。这些"多系统"irAE和其他难以治疗的irAE可能需要在专业护理中心进行全职(住院)治疗。



### 检查点抑制剂和irAEs

# 皮质类固醇治疗

皮质类固醇("类固醇")治疗是大多数irAE最有效和使用最广泛的治疗方法。早期开始使用类固醇效果最佳。如果您注意到任何新发症状或症状恶化,请勿等待直接告知您的护理团队。

类固醇可短期缓解炎症。如果需要类固醇治疗, 通常使用泼尼松或甲泼尼龙。它们具有相似的副 作用,包括:

- ↓ 食欲增加
- 「 体重增加
- ↓ 情绪变化
- √ 水潴留
- ↓ 高血压

两者的主要区别是甲泼尼龙有注射形式。这意 味着它可以直接放入血流中,而不必摄入药 丸。

# 停止类固醇治疗

不应突然停止皮质类固醇治疗。您的护理团队 将指导您如何在几周内缓慢降低剂量。这被称 为减量。过快停止类固醇治疗可能引起戒断症 状,如焦虑、出汗、恶心和失眠。

# 类固醇治疗期间的医疗保健

#### 预防感染

口服皮质类固醇治疗可能会削弱免疫系统抵抗真菌感染的能力。如果您正在服用泼尼松 20 mg或以上每日一次,至少4周,您的医生 可能会开处抗真菌药物,如氟康唑(大扶康)。

您还可以接受药物预防肺孢子菌肺炎(PJP,一种肺部真菌感染)。PJP的症状包括呼吸短促、发热、盗汗、体重减轻和干咳。

#### 胃部炎症(胃炎)

胃粘膜的炎症称为胃炎。非甾体抗炎药(NSAID)和抗凝剂可增加胃炎的风险。如果您胃炎风险较高,可能会为您处方质子泵抑制剂(PPI)或H2阻滞剂。H2阻断剂可减少胃粘膜细胞产生的酸量。

#### 对血糖水平的影响

皮质类固醇可升高您的血糖水平。这对于尿病 或糖尿病前期这些血糖已经很高的人尤其存在 问题。类固醇治疗期间可能需要监测血糖和治 疗。

#### 骨质疏松症

类固醇长期治疗增加骨质疏松症的风险。维生素 D和钙有助于预防骨质疏松症。您的医生也可能 推荐物理治疗和负重锻炼。

# 类固醇剂量不足时

如果您发生严重irAE,且在类固醇治疗2-3天后仍未开始改善,或导致直接危及生命的问题,则可能额外接受需要抑制免疫系统的药物类型。这些被称为免疫抑制剂。最常见的用于



此目的的免疫抑制剂描述如下。免疫抑制治疗的选择将取决于irAE的类型和严重程度。

#### 英夫利西单抗(类克®)

英夫利昔单抗是一种被称为肿瘤坏死因子(TNF) 阻滞剂的处方药。它通过阻断免疫系统中可引起 炎症的蛋白质(TNF-α)发挥作用。

英夫利昔单抗通过静脉给药,即通过静脉直接进入血流。您将在接受英夫利西单抗输注后接受密切监测。如有需要,可在首次输注后2周和6周额外提供2个给药。

如果您患有免疫相关肝炎,您不应接受英夫利西单抗或任何其他TNF阻滞剂。然而,其他免疫抑制剂可能有助于管理某些副作用。例如,一种名为vedolizumab(Entyvio®)的不同类型药物可能是治疗肝炎患者免疫相关结肠炎的一种选择。

英夫利昔单抗可重新激活乙型肝炎病毒。将对您的血液进行乙型肝炎和丙型肝炎病毒检测。如果您是乙型肝炎或丙型肝炎携带者,您将在治疗期间和完成治疗后几个月内接受监测。

英夫利昔单抗也可重新激活结核病。开始英夫利 西单抗治疗前,您将接受结核病检查。开始治疗 前无需获得结果。

#### 免疫球蛋白替代治疗

在免疫球蛋白替代治疗中,从血液中输注含抗体的血浆以帮助您的身体抵抗感染和疾病。免疫球

蛋白通常经静脉给药。这被称为静脉注射免疫球蛋白治疗(IVIG)。

#### 吗替麦考酚酯 (骁悉®)

虽然最初用于器官移植患者的管理,但吗替麦考酚酯现在用于治疗多种自身免疫性疾病。是治疗类固醇治疗无效的ICI治疗引起的肝脏炎症(肝炎)的首选免疫抑制剂。口服。

#### 利妥昔单抗(Rituxan®)

Rituxan是一种抗体疗法。它通过破坏产生自身抗体的B细胞(一种白细胞)发挥作用。自身抗体是指错误攻击自身细胞的抗体。利妥昔单抗破坏携带CD20标记物的B细胞。

#### 托珠单抗 (雅美罗®)

白细胞介素-6,即IL-6,是一种被称为细胞因子的免疫蛋白,可引起炎症。托珠单抗是一种抑制或阻断IL-6的处方药。托珠单抗通过静脉给药。可用于治疗类固醇治疗无效的肺部炎症(肺炎)。

# 抗胸腺细胞球蛋白(ATG)

ATG可用于治疗类固醇治疗后无改善的心脏炎症(心肌炎)。心肌炎是一种不常见但严重的irAE。ATG是来自血液的血清,含有附着在人T细胞上的抗体。最常用于降低干细胞移植后和肾移植后发生移植物抗宿主病(GVHD)的风险,以帮助防止身体排斥肾脏。



# 发生重度irAE后

在发生需要停止ICI治疗的严重irAE后,在决定 是否恢复免疫治疗时有许多因素需要考虑。在 完成类固醇逐渐减量后(通常在4周左右或更 长时间),在考虑恢复免疫治疗之前,需要重 复评估停用类固醇后受irAE影响的器官。如果 这是一个合理的选择, 做出这个决定是很重要 的。与您的医生讨论潜在获益和风险。

如果您出现重度irAE, 可能需要永久停止您正 在接受的检查点抑制剂免疫治疗。有时,不太 严重的irAE也是如此。

#### 其他癌症治疗是否有效?

在考虑是否恢复免疫疗法时, 重要的是要确定 其他癌症治疗是否有效。您的医生将进行检 查,以了解癌症对无免疫疗法治疗的反应。如 果癌症对治疗有反应(甚至是部分反应),重 新开始免疫治疗并冒副作用复发的风险可能没 有意义。与您的医生讨论重新开始免疫治疗的 获益和危害。抗癌获益可能不会超过发生其他 严重irAE的风险。

# 总结

- 免疫疗法是一类利用免疫系统杀死癌细 胞的癌症治疗方法。
- ▼ ICI是一种常用的免疫治疗。
- 「两种主要类型的ICI是PD-1/PD-L1抑制剂 和CTLA-4抑制剂。
- 「 通过ICI治疗增强免疫系统可导致免疫细 胞攻击健康细胞, 引起被称为免疫相关 不良事件(irAE)的副作用。
- J 皮质类固醇("类固醇")治疗是大多数 irAE最有效和使用最广泛的治疗方法。
- 尼龙是常用的类固醇。
- 皮质类固醇治疗的副作用包括食欲增加、 体重增加、情绪变化、液体潴留和高血 压。
- 突然停止皮质类固醇治疗可引起戒断症 状,如焦虑、出汗、恶心和失眠。
- 「 在ICI治疗期间, 您可能会接受药物预 防真菌感染。
- 「 类固醇治疗后未改善的irAE可能需要其 他免疫抑制药物治疗。



# **2** 皮肤irAE

- 10 皮疹
- 12 瘙痒
- 13 水疱
- 15 总结

# 本指南由邱立新医生团队编译



皮肤疾病是免疫检查点抑制剂(ICI)治疗最常见的副作用。大多数为轻度,无需停药即可恢复虽然罕见,但可能发生非常严重的皮肤反应。

由免疫疗法引发的炎症性皮肤疾病通常在治疗的 前几周内开始。一些ICI比其他ICI更可能引起皮 肤问题。然而,无论您服用哪种ICI,发生非常 严重的皮肤问题的风险均较低。

如果您出现皮疹、瘙痒或水疱等皮肤疾病症状, 您的医生将进行更广泛的皮肤检查。重要的是要确定所有问题区域, 并确定您身体的受累程度。

全面全身皮肤检查包括:

- □ 口腔内部("口腔黏膜")
- ↓ 头发和头皮
- 「 指甲和趾甲

为了帮助追踪愈合进程,您的医生可能会拍摄发 炎区域的照片。

如果您过去患有炎症性皮肤疾病,请告知您的医 生。如果你有,定期去看皮肤科医生是一个好主 意。

还将询问您的症状如何影响您进行日常任务的能力,称为日常生活活动(ADL)。洗澡和穿衣等基

本任务是"自我护理"ADL。更高级别的任务和活动,如杂货店购物、管理财务和家庭维护被称为"工具性"ADL。

# 皮疹

有扁平斑(斑疹)和隆起(丘疹)的皮疹称为斑丘疹。它是最常见的皮肤irAE之一。您可能会也可能不会出现其他症状,如瘙痒、灼热和发紧。

您的医生将考虑以下因素,以确定皮疹是轻度、 中度还是重度:

- **」** 皮疹的广泛程度如何? 它能覆盖你身体的 多少?
- 您是否有任何其他症状,如瘙痒、灼热或 发紧?
- 皮疹对您完成日常任务的能力有多大 影响?

# 治疗

# 轻度皮疹

覆盖身体小面积(小于10%)的斑丘疹被认为 是轻度的。您可以继续接受免疫治疗。应在皮 疹的所有区域涂抹中等强度的类固醇乳膏或凝 胶。如果皮疹发痒,口服抗组胺药可能有帮 助。



#### 中度皮疹

皮疹覆盖身体较大区域(10-30%),干扰工具性 ADL,被认为是中度。您可以继续接受免疫治疗。您的医生可能会处方类固醇乳膏或凝胶、口服类固醇或两者兼有。

如果使用局部类固醇,建议使用中至高强度剂量。如果计划使用口服类固醇治疗,建议使用 泼尼松0.5-1 mg/kg/天。如果皮疹伴有瘙痒,口 服抗组胺药有助于减轻瘙痒。

#### 重度皮疹

皮疹覆盖身体的30%以上,干扰自我护理ADL,如洗澡和穿衣,被认为是重度。可能需要住院治疗。将停止ICI治疗,直至进一步通知。可以取出一小块发炎的皮肤并进行检测(活检)。



#### 润肤剂

(eh-MOL-ee-unt)

润肤剂可见于乳液、乳膏、软膏和 凝胶中。它们有助于舒缓、软化、 保湿和保护皮肤免受刺激。

推荐使用高效类固醇乳膏或凝胶和口服类固醇治疗。开始给予口服泼尼松0.5~1 mg/kg/d。如果没有改善,您的医生可将剂量增加至2 mg/kg/天。

# 斑丘疹

斑丘疹是免疫检查点抑制剂治疗的常见 副作用。它们的外观可能差异很大,但 会有扁平斑(斑疹)和隆起区(丘 疹)。



# 瘙痒

剧烈瘙痒称为瘙痒。可伴或不伴皮疹发生。瘙痒可广泛存在,也可局限于一个或多个小区域。

您的医生将考虑以下内容,以确定瘙痒是轻度、中度还是重度:

- ┎ 您的身体瘙痒程度如何?
- 「 瘙痒是否持续?
- 您是否因抓挠而出现皮肤变化?
- ┎ 瘙痒是否影响您从事日常工作的能力?

#### 治疗

#### 轻度瘙痒

轻度且仅累及小面积的瘙痒被视为轻度。您可以继续接受免疫治疗。口服组胺药有助于减轻瘙痒。中等强度的类固醇乳膏或凝胶可用于瘙痒区域。利多卡因贴剂也是缓解小面积瘙痒的一种选择。

#### 中度瘙痒

在中度瘙痒中,剧烈或广泛的瘙痒反复发作。 反复接触和搔抓可引起皮肤改变,包括皮损、 肿块、肿胀、渗血、结痂或皮肤增厚(苔藓样 变)。瘙痒可能会妨碍您完成某些非必要的任 务和活动。 大多数人将能够继续接受免疫治疗。口服抗组胺药有助于减轻瘙痒。应在瘙痒区域涂抹高强度类固醇乳膏或凝胶。您的医生可能会推荐一种称为GABA激动剂的药物。加巴喷丁和普瑞巴林是GABA激动剂。

#### 重度瘙痒

干扰睡眠或执行基本自我护理任务(例如洗澡和穿衣)的持续强烈或广泛瘙痒被视为重度。将停止免疫治疗,直至进一步通知。将开始皮质类固醇治疗。推荐使用口服抗组胺药。您的医生也可能推荐GABA激动剂治疗。加巴喷丁和普瑞巴林是GABA激动剂。

如果上述联合治疗后瘙痒未改善,您的医生可能会开具以下药物之一:

- 「口服阿瑞匹坦(Emend®)
- 「 奥马珠单抗(Xolair®),如果您的血液中存在高水平的免疫球蛋白E(IgE)

如果您正在门诊接受治疗(您不在医院),您 的医生可能会推荐光疗(窄谱UVB光疗)。



# 水疱

水疱是皮肤外层充满液体的囊。尤其是口腔或生殖器区域水疱,是一种医疗急症。它可能是危及生命的水疱性疾病Stevens-Johnson综合征(SJS)的体征。

您的医生将立即咨询皮肤病专家(皮肤科医生)。如果没有皮肤科医生,不得延迟检测。您可能接受皮肤活检、血液检查或两者兼有。

通常取出完整(未破损)水疱的内容物并进行检测。您的血液检查用于常在自身免疫性水疱性疾病患者中发现的抗体也很常见。

您的医生将考虑以下因素,以确定水疱是 轻度、中度、重度还是危及生命:

- ▼ 水疱覆盖您身体的多少?
- ▶ 水疱是否疼痛?您是否有任何其他症状?
- ▼ 水疱是否影响您从事日常工作的能力?

# 轻度水疱

如果水疱仅覆盖您身体的一小部分区域,而 您没有其他症状,水疱被认为是轻度的。将 停止免疫治疗,直至所有水疱愈合。将为您 处方高效类固醇乳膏或凝胶。应涂抹于所有 发炎和水疱部位。

# 以下活动 日常生活(ADL)

自我护理



- 进食
- 穿衣和梳理
- 上厕所
- 洗澡
- 移动

工具性



- 管理财务
- 管理运输
- 购物和膳食准备
- 家庭维护
- 管理药物



#### 中度水疱

水疱累及身体较大区域(10%~30%)被认为是中度。水疱可能会疼痛,导致难以进行某些任务或活动。

将停止免疫治疗,直至所有水疱愈合。将开始皮质类固醇治疗。如果3天后无改善,或为了长期管理,您的医生可能推荐利妥昔单抗(Rituxan®)治疗。

利妥昔单抗是一种抗CD20单克隆抗体。它通过静脉给药,意味着它直接进入您的血流。这被称为输注。首先进行一次输注,2周后进行第二次输注。

继续服用皮质类固醇,直至所有水疱愈合。将指导您如何在4-6周内逐渐降低剂量。如果需要,您可以选择在12个月和18个月时再输注2次利妥昔单抗。这些"维持"输注提供了较低剂量的利妥昔单抗(500 mg)。

# 重度或危及生命的水疱

水疱覆盖身体的30%以上,且干扰了基本的自我护理任务,则视为重度。需要在ICU或烧伤病房治疗的广泛水疱伴液体或电解质问题被认为是危及生命的。

Stevens-Johnson综合征是一种罕见的严重皮肤疾病,皮肤外层与它下面的结缔组织弥漫剥离。如果不及时治疗,SJS将成为一种危及生命的疾病,称为中毒性表皮坏死松解症(TEN)。

SJS通常以发热、斑丘疹和其他流感样症状开始。不久后形成疼痛性皮疹伴水疱,皮肤生而分离。SJS也可影响全身粘膜,包括:

- □ 口腔内壁和气道
- ▼ 泌尿道和生殖器
- ↓ 眼睛

重度或危及生命的水疱需要住院治疗。将停止 免疫治疗。将立即开始皮质类固醇治疗。如果 3天后无改善,可增加以下治疗之一:

- 「 利妥昔单抗(Rituxan®)
- ♪ 静脉注射免疫球蛋白(IVIG)



# 总结

- 、炎症性皮肤疾病是ICI治疗最常见的副作用。可能的反应包括皮疹、瘙痒和水疱。
- 大多数为轻度,无需停止免疫治疗即可管理。虽然罕见,但可能发生非常严重的皮肤反应。
- 「有扁平斑和隆起的皮疹是斑丘疹。
- 使用中等强度的外用类固醇治疗轻度斑丘疹。
- 中度斑丘疹可使用外用类固醇、口服类 固醇或两者联合治疗。
- 「 重度皮疹可能需要住院治疗。将暂时停止 ICI治疗。建议使用高效外用类固醇和口服 类固醇治疗。
- 剧烈瘙痒称为瘙痒。可伴或不伴皮疹发生。 口服抗组胺药有助于减轻瘙痒。
- 「使用中等强度的外用类固醇治疗轻度瘙痒。 利多卡因贴剂也是一种选择。
- 「使用高强度局部类固醇治疗中度瘙痒。您 也可以处方GABA激动剂。
- 「水疱,尤其是口腔或生殖器部位的水疱, 是一种医疗急症。这可能是一种称为 Stevens-Johnson综合征(SJS)的危及生命的 水疱性疾病的体征。

- 「如果您出现水疱,将停止ICI治疗,可能 是永久性的。
- 使用高效外用类固醇治疗轻度水疱。
- 「中度水疱采用口服皮质类固醇治疗。如 果无改善,可处方利妥昔单抗,或用于 长期管理。
- 「 重度或危及生命的水疱需要院内护理。 将立即开始皮质类固醇治疗。



# **3** 疲劳

- 17 检测和评估
- 17 疲劳管理
- 19 总结

# 本指南由邱立新医生团队编译



疲倦在免疫检查点抑制剂(ICI)治疗期间 很常见。通常可以在不停止免疫治疗的 情况下进行管理。重度疲乏可能是激素 相关(内分泌)问题的体征。可能需要 进行紧急检测和治疗。

# 检测和评估

疲劳评估包括体格检查、血液检查和总结您 正在服用的药物。

#### 血液检查

血液检查可以提供关于疲劳的有用信息。推荐的血液检查列表和描述见指南1。

#### 药物总结

告知医生您正在使用的所有处方药和非处方药 非常重要。某些药物——以及某些药物的相互 作用方式——可引起疲劳或使其恶化。您的医 生将考虑改变您的药物类型或剂量是否有助于 缓解疲乏。

如果您的医生在您的体格检查或检查结果中发现任何问题,他或她将与您讨论这些结果。根据异常结果的类型,您的医生可能会咨询专科医生。

使用从体格检查、血液检查和药物总结中获得 的信息,您的医生将您的疲乏分为轻度、中度 或重度。

# 管理疲劳

管理疲乏可能包括:

- 水合作用
- □ 调整用药
- 学习如何抵消或预防疲劳
- ↓ 改变饮食
- □ 练习良好的睡眠卫生。

### 轻度疲乏

对于休息缓解的轻度疲劳,不必停止免疫治疗。如果您的疲乏恶化且休息后没有改善,请 致电您的医生。

# 中度疲劳

休息后疲乏未改善且限制您进行某些任务或活动的疲乏视为中度。

您的疲劳是可控的或可缓解,不会干扰您完成日常任务的能力。如果您的医生认为这是可能的,您可以继续免疫治疗。您的医生可能会处方低剂量类固醇治疗。如果您的疲乏加重或发现其他新的健康问题,请致电您的医生。

# 重度疲劳

疲劳,休息后不会好转,妨碍您进行洗澡和穿衣等基本自我护理任务被认为是严重的。

免疫治疗将暂时停止,可能是永久停止。您的医



生会考虑疲乏的其他可能原因,包括癌症相关疲乏、其他医学疾病或免疫治疗的其他副作用。

指南 <b>1</b> 推荐用于疲劳的血液检查		
全血细胞计数(CBC)	CBC测量血液中红细胞、白细胞和血小板的水平。它可以检测一系列疾病和障碍,并提供您整体健康状况的信息。	
全面代谢检查(CMP)	CMP是一组超过10种不同的血液检查,可提供您身体化学和代谢的整体情况。	
TSH检测	本试验测量血液中促甲状腺激素(TSH)的量。它用于了解您的甲状腺功能。	
游离T4检测	甲状腺素(T4)是甲状腺产生的两种主要激素之一。如果甲状腺不能产生足够的T4,可能会出现甲状腺功能减退的症状,包括疲劳。	
皮质醇试验	皮质醇是一种帮助您应对压力、抗感染、调节血糖和其他功能的激素。皮质醇应在早晨测量,此时水平最高。	
ACTH试验	促肾上腺皮质激素(ACTH)是一种刺激皮质醇生成的激素。如果您的早晨皮质醇检测结果低于正常,您还将接受早晨ACTH检测。	
清晨睾酮检测(推荐用于男 性)	该检测用于检测睾酮水平异常。睾酮应在早晨测量,此时水平最高。	



# 总结

- 疲乏或疲倦是检查点抑制剂的常见副作用。
- **正** 疲劳评估包括体格检查、血液检查和总结您 正在服用的药物。
- 轻度疲乏可继续免疫治疗,但中度疲乏可暂时停药。
- □ 由于重度疲乏,将暂时停止ICI治疗-可能是 永久停止。
- 「 重度疲乏可能是激素相关(内分泌)问题的 体征。可能需要进行紧急检测和治疗。



4

# 胃肠道irAE

- 21 腹泻和结肠炎
- 23 肝炎
- 23 总结

# 本指南由邱立新医生团队编译



ICI治疗可引起消化系统或胃肠道副作用。腹泻和结肠炎症非常常见。肝脏炎症(肝炎)也是可能的,但通常不会引起症状。

# 腹泻和结肠炎

影响消化系统的最常见irAE为腹泻和结肠炎。腹泻是排便次数较正常增加,可呈水样。结肠炎是指大肠(结肠)内壁的炎症。

症状通常在开始治疗后6-8周内出现。结肠炎的症状包括水样腹泻、抽筋和需要突然上厕所 ("排便急")。

#### 参见指南2。

为了评价您的症状,确定您的开始排便习惯或排便习惯基线非常重要。因为每个人的排便习惯有些不同,所以每天排便次数的增加很重要,同时还有其他症状。

如果您患有阿片类止痛药引起的慢性便秘或便 秘,您的症状可能不同。您可能患有结肠炎, 表现为每日排便和腹部绞痛。重要的是,您要 充分了解您的基线。

# 指南**2** 结肠炎症状

水样便
痉挛
排便急
腹痛
便血 (如果严重)
粘液便
发热
起夜排便

#### 检测

您的医生将安排一次大便(粪便)评价,以排除感染(即艰难梭菌)是您出现症状的原因。 检测将检查您的消化道是否因致病细菌、寄生 虫或病毒而感染。

您的医生也可能要求进行乳铁蛋白检测。乳铁蛋白是一种存在于乳汁(人和牛)、唾液、泪液、粘液和胆汁中的蛋白质。它可能有助于对抗感染和炎症。

如果您患有中度或重度结肠炎,您可能需要接受腹部和骨盆计算机断层扫描(CT)。

# 治疗

### 轻度症状

如果症状轻微,您的医生可能会建议暂时停用 ICI。对于一些人来说,轻度症状可能意味着每 天有1-3次排便高于正常水平,并且没有结肠炎 症状。



建议使用2-3天的止泻药治疗。洛哌丁胺(易蒙停 ®)和地芬诺/阿托品(Lomotil®)是常用的止泻 药。补充水分非常重要。建议饮用大量液体。将 对您进行密切监测。如果2-3天后无改善,您的医 生可能会检查您的粪便是否感染和乳铁蛋白。

如果检测未发现感染,您可以继续使用止泻药和液体。可加用美沙拉秦(Pentasa®)或考来烯胺(Prevalite®)治疗。美沙拉秦是一种抗炎药;考来烯胺是一种降胆固醇药物。

#### 中度症状

如果您每天排便次数超过正常4至6次,并且还出现结肠炎症状,则认为您的症状为中度。将停止免疫治疗。将开始皮质类固醇治疗(1-2 mg/kg/天)。如果您的症状在类固醇治疗2-3天后未改善,您的医生可能会增加以下治疗之一:

- ▼ 英夫利西单抗(类克®)
- 「 维多珠单抗(Entyvio®)

两者均通过静脉给药。您将在接下任何一种治疗 前都要接受结核病检查,但在开始治疗前无需等 待结果。

如果您接受了这些药物中的任何一种,您的医生可能会建议您在4周内缓慢停止类固醇治疗。这可以降低感染的几率。类克®或Entyvio®无标准治疗时长。您最多可接受3次给药。

内镜检查可用于监测您的愈合情况,并帮助确定继续治疗的时间。

#### 重度症状

对于更严重的症状,应停止ICI治疗。重度症状可能包括:

- □ 每天排便超过正常6次
- ↓ 结肠炎症状
- 「干扰日常生活活动(ADL)的症状

也可能出现非常严重的症状和并发症。可能需要住院治疗。根据您的症状,您正在接受的ICI 类型的免疫治疗可能会永久停止。

将开始皮质类固醇治疗。如果您的症状在类固醇治疗2天后未改善,您的医生可能会增加以下治疗之一:

- ▼ 英夫利西单抗(类克®)
- 「 维多珠单抗(Entyvio®)

内镜检查可用于监测您的愈合情况,并帮助确定继续治疗的时间。

对于免疫抑制治疗无效或治疗后复发的结肠炎, 可选择粪便移植。这将基于您接受治疗的中心和 医疗保健提供者的专业知识。



# 肝炎

检查点抑制剂较少见的胃肠道副作用是肝脏炎症(肝炎)。与腹泻和结肠炎不同,肝炎通常不会引起症状。最常见于使用的血液检查来监测两种肝酶——丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)的水平。ALT和AST高于正常水平称为转氨酶炎性升高。这可能是肝脏炎症或损伤的体征。

治疗将取决于您的肝酶高于正常值的程度。皮质类固醇治疗可用于中度、转氨酶炎性升高,对于重度或危及生命的转氨酶炎性升高至关重要。

胆红素是一种在血液中发现的淡黄色物质。任何类型的肝功能问题都可能导致其在血液中蓄积。如果您患有转氨酶炎性升高且胆红素水平高于正常值,则应永久停止免疫治疗。需要住院治疗。这排除了患有Gilbert综合征遗传疾病的患者,Gilbert综合征可导致血液中胆红素水平升高。

将开始类固醇治疗(2 mg/kg/天)。将密切监测您的肝酶。如果类固醇治疗3天后无改善,您的医生可能会加用免疫抑制剂吗替麦考酚酯(骁悉®)。英夫利昔单抗不用于肝脏疾病。

# 总结

- □ 腹泻和结肠炎是最常见的irAE之一。
- □ 腹泻是指排便次数多于正常,可呈水样。
- 「结肠炎是大肠(结肠)内衬的炎症。症状 包括水样腹泻、痉挛和便急。
- 「止泻药用于治疗轻度腹泻。如果无改善,可加用美沙拉秦(Pentasa®)或考来烯胺 (Prevalite®)治疗。
- 「中度结肠炎将停止免疫治疗。将开始皮质 类固醇治疗。如果您的症状没有改善,可 以加用英夫利西单抗或vedolizumab治疗。
- 肝炎是肝脏的炎症。肝酶水平高于正常水平(转氨酶炎性升高)可能是肝损害的表现。
- 「根据您的肝酶高于正常值的程度,可能需要停止免疫治疗,可能是永久性的。
- 正 皮质类固醇治疗可用于中度转氨酶炎性升高,对于重度或危及生命的转氨酶炎性升高至关重要。



# 5 内分泌irAE

- 25 高血糖和糖尿病
- 26 甲状腺问题
- 28 原发性肾上腺功能不全
- 29 总结

# 本指南由邱立新医生团队编译



免疫检查点抑制剂(ICI)治疗可能对您身体的激素生成器官和腺体(内分泌系统)产生不利影响。内分泌irAE在ICI治疗期间相当常见。

# 高血糖和糖尿病

您的身体需要葡萄糖或糖才能正常工作。胰岛素是一种将葡萄糖吸收到细胞内作为能量的激素。当身体不能产生或使用足够的胰岛素时,血液中的葡萄糖水平就会变成太高。这被称为血糖升高,或高血糖。

高剂量皮质类固醇可引起或加重高血糖症。每次接受免疫治疗时,将检查您的血糖水平。一般认为血糖读数超过180 mg/dL过高。血糖读数为300 mg/dL或更高可能是危险的。

血糖水平略高可能是由于皮质类固醇治疗或2型糖尿病前期。如果类固醇治疗(或糖尿病)导致您的血糖水平升高,但仍然低于200 mg/dL,您可以继续免疫治疗。

您可能会从改变饮食和生活方式中获益。健康 饮食和运动有助于控制血糖。如果需要时,药 物也可能是控制血糖的一种选择。 如果您的空腹血糖水平为200 mg/dL以上或随机 (非空腹)血糖高于250 mg/dL,您可能需要进 行糖尿病酮症酸中毒(DKA)检测。糖尿病酮症酸 中毒是一种严重且可能危及生命的疾病。当身体 开始过快分解脂肪,有毒酸(酮体)在血液和尿 液中蓄积时,就会发生这种情况。指南3中列出了 DKA的症状。

您的医生还将考虑1型糖尿病的可能性。1型糖尿病通常在儿童或青少年时期发病。虽然罕见,但有可能在成年后发生。如果您不接受胰岛素,可能会危及生命。

# 指南**3** 糖尿病酮症酸中毒症状

极其口渴
尿频
全身无力
呕吐
意识模糊
腹痛
皮肤干燥
口干
一 心率加快
= 1,750.00
呼吸有烂苹果味



# 甲状腺问题

甲状腺是位于颈部前下方的腺体。甲状腺产生甲 状腺激素,一种调节食物成为身体燃料(新陈代谢)速度的物质。

如果甲状腺激素水平过低,代谢会缓慢。这是甲 状腺功能减退症,或甲状腺功能低下。甲状腺功 能减退的症状包括:

- ▶ 体重增加
- **⋤秘**
- 皮肤干燥
- □ 对寒冷敏感

如果甲状腺激素水平过高,代谢率会很高。这被 称为甲状腺功能亢进。甲状腺功能亢进的体征和 症状包括:

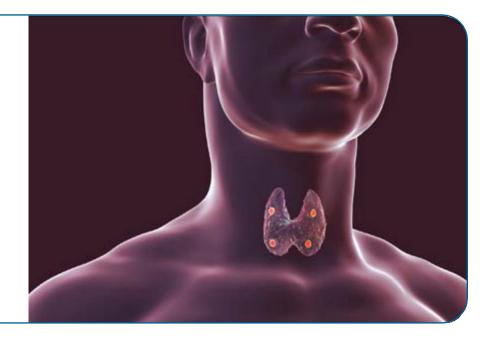
- ▶ 体重下降
- ↓ 疲劳
- □ 心跳加快或不规则
- ↓ 出汗
- 「 焦虑

在ICI治疗期间,将通过血液检查监测您的甲状腺激素水平。如果甲状腺激素水平过低,您的医生可能会开处左旋甲状腺素。左旋甲状腺素是一种替代甲状腺激素的药物。

如果甲状腺激素水平过高(甲状腺功能亢进),需要治疗以减缓您的新陈代谢。您的医生可能 开始一种称为β受体阻滞剂的药物治疗。甲状腺 毒症的治疗通常是暂时性的。

# 甲状腺

甲状腺是一个蝴蝶状的腺体, 位于颈部前部的下部。它产生 控制身体功能(包括血压和新 陈代谢)的激素。





# 垂体炎

脑垂体是大脑中重要的激素生成腺体。虽然罕见,但垂体可能发炎。这被称为垂体炎。可能对垂体造成永久性损伤。在指南4中列出了垂体炎的症状。

疑似垂体炎的检测包括多项血液检测,以及可能的脑部磁共振成像(MRI)。

将停止免疫治疗,直至新发症状消失。如果您 出现症状,将开始皮质类固醇治疗。如果您的 新症状严重,建议使用高剂量类固醇。

当您的症状消失时(通常约1-2周),您将转为激素替代治疗。垂体损伤的激素替代治疗可能需要终生进行。

如果您发生感染、生病或身体受到其他创伤, 您的医生可能会暂时增加您的激素替代治疗剂 量。这被称为"应激剂量"。建议垂体炎患者佩 戴医疗警告手环。

指南 <b>4</b> 垂体炎症状	
新发症状	头痛
	畏光
	头晕
	恶心/呕吐
	发热
	厌食
	视野缺损
	重度疲劳
长期症状	体重下降
	疲劳



# 原发性肾上腺功能不全

肾上腺位于每个肾脏的顶部。这些腺体产生对身体正常功能至关重要的激素,包括皮质醇。皮质醇帮助您应对压力、抗感染和调节血糖。

在原发性肾上腺功能不全(也称为艾迪生病) 中,肾上腺不能产生足够的皮质醇,并且通常 不能产生足够的另一种称为醛固酮的激素。

肾上腺功能不全的症状包括:

- ▶ 体重下降
- ▼ 皮肤黯淡(色素沉着)
- ↓ 重度疲劳
- □ 胃肠道问题,如恶心、呕吐和腹泻
- ↓ 头晕或晕厥

### □ 肌肉或关节痛

艾迪生病用药物治疗,以替代非身体产生的激素。这种激素替代疗法通常包括:

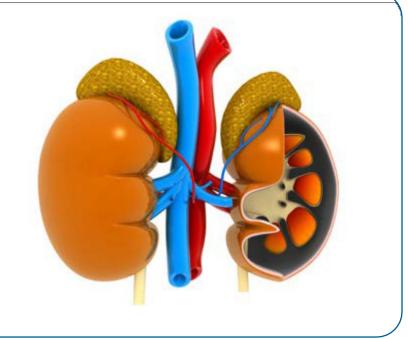
- □ □服氢化可的松或泼尼松替代皮质醇
- □ □服醋酸氟氢可的松替代醛固酮

激素水平恢复正常后可重新开始免疫治疗。激素替代治疗通常需要终生使用。您的医生将确定预防肾上腺功能不全症状所需的最低剂量。

在没有艾迪生病的人中,肾上腺对感染、疾病、损伤或身体创伤的反应产生明显更多的皮质醇。在这种情况下,您的医生可能暂时增加

# 皮质醇

在原发性肾上腺功能不全(也称为艾迪生病)中,肾上腺不能产生足够的皮质醇-一种帮助您应答的激素对抗压力、感染,并调节血糖。可能会出现体重减轻、疲乏和胃肠道问题等症状。





5

您的激素替代治疗剂量。这被称为"应激剂量"。

建议患有艾迪生病的人佩戴医疗警报手环。

# 总结

- 高剂量皮质类固醇可引起或加重高血糖症。每次接受免疫治疗时,将检查您的血糖水平。
- 「在ICI治疗期间,将通过血液检查监测您的甲状腺激素水平。
- 「如果甲状腺激素水平过低,可处方左旋 甲状腺素。
- 甲状腺激素过多是甲状腺毒症。您的医生可能会开始β受体阻滞剂治疗。甲状腺毒症的治疗通常是暂时性的。
- 「 垂体炎是垂体的炎症。长期症状包括体重 减轻和疲劳。如果出现新的重度症状,将 停止免疫治疗。
- 正 在原发性肾上腺功能不全(也称为艾迪生病)中,肾上腺不能产生足够的皮质醇,并且通常不能产生足够的另一种称为醛固酮的激素。
- 艾迪生病采用激素替代疗法进行治疗,这通常是您余生所需要的。



# 6

# 肺部irAE

- 31 检查
- 32 治疗
- 33 总结

# 本指南由邱立新医生团队编译



肺部炎症称为肺炎。最常见的症状是呼吸 困难,伴或不伴干咳(无粘液)。其他症 状包括发热和胸痛。肺炎通常可见于影像 学检查,即使它不引起症状。

# 检查

肺炎的首发体征通常是血液中的氧气水平较低。 除体格检查外,您还将接受快速、无痛的血氧饱 和度检查。使用指尖放置的小型脉搏血氧计完 成。将在您静息(不移动)和行走后测量血氧饱 和度水平。

根据您的症状(如有)和严重程度,您还可能接受下文描述的部分或全部检查。

### 感染检测

重要的第一步是排除感染。感染检测可能包括:

- ┎ 擦拭您的鼻子内部以检测病毒, 如流感
- ┎ 痰 (痰) 培养检查
- □ 血培养试验
- ↓ 尿液检查

#### 支气管镜检查和支气管肺泡灌洗

可以帮助确认或排除感染的其他检查是支气管 镜检查。支气管镜检查是一种成像技术,可让 您的医生看到您的肺部内部。

一根细而柔软的插管,带有微光和摄像头(支气管镜),将通过您的鼻子或嘴进入您的肺部。少量无菌盐水(盐水)将通过支气管镜进入肺部。盐水将清洗气道,然后通过插管吸回。这被称为支气管肺泡灌洗(BAL)。

# 脉搏血氧测定

脉搏血氧计测量红 细胞携带的氧气量 应用光通过你的手指。





将收集的液体送至实验室进行感染检测。如果 癌症可能已扩散至肺部,将在支气管镜检查期 间进行活检。

### 计算机断层扫描

您还可能接受胸部计算机断层扫描("CT扫描"或"CAT扫描")。如果是,还将使用称为造影剂的液体。它要么被直接注射入你的静脉血流,或给您饮用。这将有助于使CT图像更清晰。

# 治疗

不引起症状,但在影像学检查中可见的肺炎被 认为是轻度的。您的医生可能会建议暂时停止 ICI治疗。或者,可以采取观察等待的方法。如 果成像提示广泛性肺炎,您的医生可能会在开始使用类固醇预防症状。

如果您出现肺炎症状(即呼吸短促、咳嗽、胸痛、发热),将停止免疫治疗。将开始皮质类固醇治疗。如果类固醇治疗效果良好,并且您不再有症状,您可以重新开始免疫治疗。

如果您需要额外的氧气来呼吸,并且您的症状限制了您进行基本的自我护理任务的能力,则认为 肺炎是重度的。极严重的呼吸危象被认为是危及 生命的肺炎。

重度或危及生命的肺炎需要住院治疗。将永久停止免疫治疗。将开始静脉应用皮质类固醇治疗。 如果48小时内无改善,可增加以下治疗之一:

# 支气管肺泡灌洗

在支气管镜检查过程中,可将少量无 菌盐水(盐水)放入肺的一个小区 域。盐水"清洗"气道,然后通过插管 吸回。检测液体的感染情况。





- ▼ 英夫利西单抗(类克®)
- ₣ 静脉注射用免疫球蛋白(IVIG)
- 「 吗替麦考酚酯 (骁悉®)

#### 随访

您可能会在1-2周内接受随访访视,以观察炎症水平是否有任何变化。如果您最初接受了CT扫描,您可能会在大约一个月内接受另一次扫描,或者仅在您出现症状时接受扫描。您的医生可能会选择使用专门的肺功能检查或氧气监测仪监测您的肺部。

# 总结

- 肺部炎症(肺炎)的症状包括呼吸困难、干咳、发热和胸痛。
- 感染检测通常包括鼻拭子检测病毒以及 检测您的痰液、血液和尿液。
- 「其他检查可能包括支气管镜检查联合支 气管肺泡灌洗和胸部CT。
- 「 轻度肺炎不引起症状,但在影像学检查中 可见。ICI治疗通常可以继续。
- 「引起症状的肺炎需要类固醇治疗。将停止 ICI治疗,至少直至您不再出现症状。
- 「 重度或危及生命的肺炎需要院内护理。 将永久停止ICI治疗。



# 7 肌肉骨骼irAE

- 35 炎性关节炎
- 36 肌肉疼痛和炎症
- 37 风湿性多发肌痛
- 38 总结

# 本指南由邱立新医生团队编译



# 炎性关节炎

免疫检查点抑制剂(ICIs)免疫治疗可引起 关节、肌腱、韧带、骨骼和肌肉的炎症。 本章描述了这些肌肉骨骼(也称为风湿 性)副作用及其治疗。

# 炎性关节炎

炎性关节炎并非单一疾病。它是指免疫系统 攻击关节,引起炎症的一组疾病。主要类型 包括:

- □ 银屑病关节炎
- □ 强直性脊柱炎
- 「 痛风
- ↓ 莱姆病
- ↓ 狼疮

炎性关节炎不同于骨关节炎,后者是由关节多年的物理使用引起的。同样与骨关节炎不同的是,炎性关节炎往往影响全身关节,而不是一个或两个关节。炎性关节炎的症状包括:

- ↓ 关节疼痛和肿胀
- ↓ 肌腱疼痛和肿胀
- ▶ 休息/不活动后僵硬
- 「 加热后改善

您的医生将仔细检查疼痛或肿胀的关节,以观察其功能是否正常。您可能会接受受累关节的x线、超声或磁共振成像(MRI)检查。

### 治疗

轻度或仅累及一个关节的炎性关节炎可继续免疫治疗。非甾体抗炎药(NSAID)有助于缓解炎症。如果NSAID治疗无改善,您的医生可能会处方低剂量类固醇治疗。类固醇注射也可能是缓解炎症的一种选择,取决于发炎关节的数量及其位置。这包括用针头将类固醇直接注射到疼痛或肿胀的关节内。

虽然轻度炎症可继续ICI治疗,但如果关节炎严重("中度"),可暂时停止ICI治疗。皮质类固醇治疗建议强的松治疗4~6周。如果您的症状在类固醇治疗第4周时未改善,可咨询专家(风湿病学家)。

如果关节炎使您无法从事日常生活活动(ADL)且 影像学检查显示关节侵蚀,则认为关节炎为重 度。严重的炎性关节炎可导致不可逆的关节损 害。

将停止免疫治疗,直至进一步通知。将开始类固醇治疗(1 mg/kg/天)。如果第2周时无改善,可加用其他改善病情的抗风湿药物(DMARD)治疗。也可使用类固醇注射。



### 肌肉疼痛和炎症

# 肌肉疼痛和炎症

检查点抑制剂治疗可引起肌肉疼痛(肌痛)和 炎症(肌炎)。肌无力也是肌炎的症状。

### 检测

血液检查可以提供关于肌肉疼痛原因的有用信息。推荐的血液检查如下所述。

### 综合代谢检查(CMP)

CMP是一组超过10种不同的血液检查,可提供您身体化学和代谢的总体情况。

### 肌酸激酶和醛缩酶检测

肌酸激酶(CK)和醛缩酶是肌肉损伤时血液中发现的大量酶。检测测量血液中这些酶的含量。

### 肌肉强度试验

肌力检测可以帮助您的医生识别可能导致您 肌无力的神经系统问题。

### 治疗

如果您出现轻度肌肉疼痛、炎症或两者兼有,您的医生可能会建议暂时停用ICI。您将定期接受血液检查,以监测肌酸激酶和醛缩酶的水平。NSAID和其他药物有助于缓解肌肉疼痛。

如果您血液中的肌酸激酶和醛缩酶水平高于正常值,建议暂时停止免疫治疗。

您的医生可能会建议对您的肌肉进行磁共振成像(MRI)("肌肉MRI")和/或肌电图检查。

4- 重度肌肉疼痛和炎症需要类固醇治疗。建议口服泼尼松1-2 mg/kg/d。继续类固醇治疗,直到您没有症状,然后逐渐停止类固醇治疗4至6周。在类固醇治疗期间,您的医生将继续监测您血液中肌酸激酶和醛缩酶的水平。您的医生也可能推荐静脉注射免疫球蛋白(IVIG)。

管理与重度肌痛相关的疼痛非常重要。您的 医生会给出治疗重度肌肉疼痛的建议。

对于类固醇治疗不能改善的肌肉疼痛和炎症,需要更多的检查和治疗。在某些情况下,取出一小块肌肉进行检测(肌肉活检)是有帮助的。一种称为血浆置换的程序可用于治疗类固醇不能改善的重度肌肉疼痛和炎症。也可选择以下治疗之一:

- ▼ 英夫利西单抗(类克)
- 「 吗替麦考酚酯 (骁悉®)



# 风湿性多肌痛

风湿性多肌痛(PMR)是一种炎症性疾病,可引起肌肉疼痛、疼痛或僵硬,尤其是肩部。体征和症状通常在早晨迅速出现,并在早晨恶化。

PMR与另一种较少见的称为巨细胞动脉炎(GCA)的疾病密切相关。许多患有其中一种疾病的人也有另一种疾病的症状。GCA引起炎症和血管狭窄。前额两侧("太阳穴")的动脉最常受累。这些被称为颞动脉。如果不及时治疗,GCA可导致卒中或失明。

GCA的症状包括:

- ↓ 视力变化
- ↓ 头痛

- ↓ 头皮压痛
- □ 咀嚼或长时间说话引起下颌疼痛

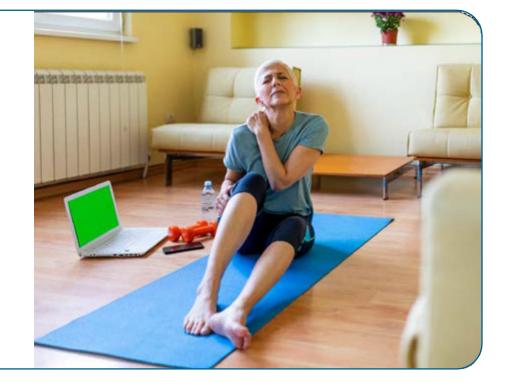
### 检测

血液和实验室检查用于收集更多关于可能PMR 或GCA的信息。建议检测红细胞沉降率(ESR)和 C反应蛋白(CRP)水平。

如果您的医生根据您的症状怀疑PMR,您可以进行肩部、髋部或两者同时超声检查。如果您出现GCA症状,如头痛或视力问题,您可能会接受超声检查和颞动脉活检。这是在局部麻醉下进行的小手术,旨在取出一小块头皮动脉进行试验。在颞动脉超声中,超声探头位于头部两侧和每个手臂下方。

# 风湿性多肌痛

PMR是一种炎症性疾病引起肌肉 疼痛、疼痛或僵硬,尤其是肩部。 除血液检查外,您还可能接受肩 部、髋关节、或两者兼有超声检 查,以寻找PMR的体征。





### PMR治疗

如果您有轻度疼痛和/或僵硬症状,但不限制您 完成日常任务的能力,您可以继续接受免疫治 疗。建议使用类固醇治疗6周(口服泼尼松)。

如果疼痛、僵硬或两者均限制了您从事日常工作的能力,则应停止免疫治疗,直至进一步通知。建议使用泼尼松进行类固醇治疗。需要8-12周的长期类固醇减量期。如果没有改善,您可能会被转诊至专科医生(风湿病学家)。

### GCA治疗

将停止免疫治疗。建议使用泼尼松(1 mg/kg/天)进行类固醇治疗。类固醇治疗应持续至您不再出现症状。类固醇治疗应始终缓慢停止。治疗GCA时,应在8-12周内缓慢停止类固醇治疗。

如果您有眼睛或视力症状,您可以使用甲泼尼龙进行"冲击治疗"。冲击疗法是指使用极高剂量的静脉用皮质激素,在短时间内间断(不连续)给药,通常为几天。脉冲治疗可以"增强"类固醇治疗的有益作用,同时减少其有害作用。您的医生可能会咨询眼科医生和风湿病学家,以指导GCA的治疗。

# 总结

- 了 炎性关节炎是一组关节疾病,包括类风湿性关节炎和银屑病关节炎。
- 「 轻度炎性关节炎通常可继续免疫治疗。 NSAID有助于缓解炎症。
- 类固醇注射可能是缓解炎性关节炎症状的一种选择。
- 「 重度肌肉疼痛(肌痛)或炎症(肌炎)需 要类固醇治疗。
- 「PMR引起肌肉疼痛、疼痛或僵硬,尤其 是肩部。ICI治疗可能会暂停,具体取决 于您的症状严重程度。
- 「GCA是一种相关但不太常见的疾病,太 阳穴中的血管发炎。将停止免疫治疗。 需要类固醇治疗。



# **8** 少见irAE

- 40 神经系统irAE
- **43** 心脏炎症(心肌炎)
- 44 眼部irAE
- 45 急性肾衰竭
- 46 胰腺炎
- 47 总结

# 本指南由邱立新医生团队编译

仅供个人学习使用,严禁用于商业,请于下载后24小时删除版权归© 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc公司所有



免疫检查点抑制剂(ICI)治疗也可能对其他器官产生不太常见但严重的影响。本章描述了这些不常见但可能为重度的irAE。

# 神经系统irAE

ICI治疗的神经系统(神经系统相关)效应罕见但非常严重。神经系统irAE可影响大脑、脊髓和全身神经。

### 重症肌无力

重症肌无力是一种引起全身肌肉无力的疾病。 它可以削弱眼睛、面部和喉咙的肌肉力量。重 症肌无力的症状包括眼睑下垂(上睑下垂)、 复视和吞咽问题。参见指南5。

疑似重症肌无力的检测可能包括:

- ↓ 血液检查
- ▶ 肺功能检查
- 「心脏功能检查,如心电图(ECG)
- 「神经系统检查(如肌电图;神经传导检查)
- ┎ 脑部和脊柱磁共振成像(MRI)

中度或重度重症肌无力需要住院治疗。将永久停止免疫治疗。

中度重症肌无力用吡啶斯的明(Mestinon®)。 甲烯土霉素®是一种肌肉强化剂。它通过增加神 经系统中神经递质(乙酰胆碱)的水平发挥作 用。乙酰胆碱是一种将信号传递给肌肉细胞和 其他神经细胞的化学物质。除Mestinon外®您的 医生也可能开具低剂量口服泼尼松(每日20 mg)。

重症肌无力采用静脉皮质类固醇治疗。除类固醇外,对于严重病例或类固醇无济于事的情况,建议使用血浆置换或静脉注射免疫球蛋白(IVIG)。

如果您的症状在血浆置换或IVIG治疗后未改善,您的医生可能会开始利妥昔单抗(Rituxan®)治疗。您可以接受两次利妥昔单抗给药,间隔两周,或4次利妥昔单抗给药,每周一次,持续4周。

# 指南**5** 重症肌无力症状

上睑下垂 复视 吞咽困难 面部肌肉无力 呼吸肌肉无力 手臂和腿部无力



### 格林巴利综合征(GBS)

GBS是一种严重的肌无力疾病。它可影响手臂和腿部、面部、呼吸肌和眼部神经。GBS的首发症状常为腰背部和大腿疼痛。

免疫治疗相关GBS的检测通常包括:

- ↓ 脊柱MRI
- ┎ 腰椎穿刺
- ↓ 血液检查
- ▶ 肺功能和呼吸试验

### 治疗

需要住院治疗。将永久停止ICI治疗。ICI治疗引发的GBS采用静脉注射治疗皮质类固醇治疗和静脉注射免疫球蛋白(IVIG)或血浆置换。

类固醇通常不推荐用于"经典"GBS,其开始原因未知。但使用类固醇治疗免疫治疗相关GBS,此外还应使用IVIG或血浆置换。

### 监测

您的肺功能和精神状态将经常在医院检查。还将 监测您的自主神经功能障碍。自主神经系统控制 几个基本的身体功能,包括体温、心率和呼吸频 率。

### 疼痛管理

可给予加巴喷丁、普瑞巴林或度洛西汀治疗疼痛。

### 无菌性脑膜炎

覆盖脑和脊髓的薄层组织称为脑膜(meh-NIN-jeez)。脑膜炎是脑膜的炎症。非细菌感染引起的脑膜炎称为无菌性脑膜炎。症状可能包括:

- ↓ 头痛
- 「 对光敏感(畏光)
- ↓ 颈部僵硬
- 发热
- ▼ 恶心或呕吐

排除细菌和病毒是您症状的原因非常重要。您 的医生可能会在等待所有检测结果出来的同时 开始您使用一种称为阿昔洛韦的抗病毒药物。 如果已排除感染,您的医生可能会开始低剂量 类固醇治疗,或采取观察等待的方法。

用于评估脑膜炎的检测可能包括:

- **▶** 脑部MRI
- ↓ 皮质醇血液检查
- ↓ 腰椎穿刺

轻度或中度无菌性脑膜炎将停止免疫治疗。您可以稍后重新启动。然而,对于重度无菌性脑膜炎,有必要永久停止免疫治疗。

重度脑膜炎需要住院护理,这意味着该疾病限制了您自理(自我护理)的能力,您需要辅助/辅助器具。



### 脑炎

脑炎是脑部的炎症。症状可从轻度意识模糊 到非常严重的脑功能问题。参见指南6。

排除感染很重要-尤其是病毒-作为脑炎的病因。

试验通常包括:

- ₣ 腰椎穿刺
- 「 脑电图(EEG)检测癫痫发作
- □ 血液和实验室检查

轻度脑炎将停止免疫治疗,直至进一步通知,等待密切的医学评价和恢复。中度或重度脑炎将永久停止免疫治疗。

如果您的症状限制了您完成基本自我护理任 务的能力,并且您需要辅助器具,则认为脑 炎是重度。需要院内护理来治疗重度或危及 生命的脑炎。

在医院等待检查结果的同时,您的医生可能会开始使用一种称为阿昔洛韦的抗病毒药物进行治疗。推荐类固醇治疗试验(甲泼尼龙1-2 mg/kg/天)。如果您的症状严重或恶化,您的医生可能会要求静脉注射免疫球蛋白(IVIG)或血浆置换。

如果您的特定抗体(自身免疫性脑病抗体)检测结果为阳性,或者您在类固醇治疗,您

# 指南6 脑炎症状

意识模糊

行为改变

头痛

癫痫发作

短期记忆丧失

反应障碍

神经、脊髓或脑功能问题

言语障碍

的医生可能会推荐利妥昔单抗(Rituxan®)治疗。

### 横贯性脊髓炎

横贯性脊髓炎是脊髓的炎症。脊髓在大脑和全 身神经之间传递信息。横贯性脊髓炎会中断这 些信息,导致感觉和神经功能出现问题。

横贯性脊髓炎的症状包括:

- ┎ 疼痛
- ↓ 腿部无力,有时手臂无力
- ↓ 感觉问题
- F 膀胱和肠道问题,如便秘或尿潴留

疑似横贯性脊髓炎的检测通常包括:



- ₣ 腰椎穿刺
- □ 血液检查
- ▶ 膀胱扫描

横贯性脊髓炎需要院内护理。将永久停止免疫治疗。将开始皮质类固醇治疗。您的医生也可能要求静脉注射免疫球蛋白(IVIG)或血浆置换。

# 心脏炎症(心肌炎)

免疫检查点抑制剂治疗可引起严重(可能致命)影响心脏和血管的问题。心血管irAE包括:

- ↓ 心肌炎
- ↓ 心包炎
- ↓ 心律失常

### 心肌炎

心肌炎是一种罕见但严重的疾病,其中心肌 (心肌)变得厚和发炎。常影响同时患有肌 炎或重症肌无力的人。

心肌炎的症状包括:

- ょ 胸痛
- ↓ 疲劳

- 「 心跳加快或异常
- ┎ 呼吸短促
- □ 腿部肿胀

如果您出现心肌炎症状,您将入院并接受心脏 病专家的评估。心脏病专家是诊断和治疗心脏 和血管疾病的专家。院内检测通常包括:

- ┎ 遥测监测
- 「 心电图(ECG)
- □ 心脏磁共振成像(MRI)
- □ 血液和实验室检查

您的医生可能要求进行血液检查,以排除症状的 其他可能原因,包括病毒。与免疫治疗无关的心 肌炎通常由病毒感染引起。您还可能接受心脏超 声检查(超声心动图)。对于非常严重的症状, 可能会采集您的微小心脏组织样本进行检查(活 检)。

### 重度或危及生命的心肌炎

您将入院并接受重症监护室(ICU)水平监测。将 永久停止免疫治疗。

您可以接受静脉内皮质类固醇治疗3-5天。如果24 小时内没有改善,心内科和重症监护团队可能需 要使用多种强大的免疫抑制药物来逆转针对心肌 的免疫攻击。心跳加快或异常的患者可能需要安 装起搏器。



# 眼部irAE

免疫疗法影响眼睛最常见的副作用是干眼症 和葡萄膜炎,这是一种眼部炎症。局部类固 醇通常是轻度眼部问题所需的全部。更严重 的症状可能需要静脉内类固醇治疗和停止免 疫治疗。

巩膜是眼睛的白色部位,起到保护眼睛,帮助维持其结构。巩膜的炎症称为巩膜外层炎。巩膜外层炎通常不影响视力,并不总是需要治疗。

巩膜下面的组织层称为葡萄膜。葡萄膜炎是 葡萄膜的一个、两个或全部三个部分的炎 症。如果不及时治疗,葡萄膜炎可导致严重 的并发症,包括失明。

许多症状可能是ICI相关眼部问题的体征,包括视力变化和眼痛。参见指南7。

对于轻度眼部症状,您可以继续接受免疫治疗。使用非处方滴眼液("人工泪液")帮助缓解干燥和刺激。人工泪液是基于生理盐水(盐)的滴眼液,设计为感觉像真正的泪液。它们可以滋润和舒缓眼睛。您可能会被转诊至眼科专家(眼科医生)。

# 葡萄膜炎

葡萄膜炎最常见的类型是虹膜炎。虹膜炎是 围绕瞳孔的眼睛有色部分(虹膜)的炎症。 虹膜是葡萄膜的前部。将停止ICI治疗,直至

# 指南**7** 眼部和视觉症状

视物模糊/扭曲 盲点 色觉改变 对光敏感 (畏光) 压痛或疼痛 眼睑肿胀 眼球突出

进一步通知。除类固醇眼滴剂外,您也可以处方口服类固醇。虹膜炎也称前葡萄膜炎。

### 更严重的葡萄膜炎

葡萄膜后部——或全部三个部位——的炎症较少见,也较严重。将永久停止免疫治疗。建议使用类固醇滴眼液和口服类固醇进行治疗。如果您的症状未改善,您的医生可能会处方以下一种或两种药物:

- ▼ 英夫利西单抗(类克®)
- ↓ 抗代谢物,如甲氨蝶呤

# 巩膜外层炎

虽然不常见,但眼白炎症(巩膜外层炎)可能会 损害您的视力。如果炎症引起您的视力出现一定 程度的恶化,但不会急剧恶化,将停止免疫治 疗,直至进一步通知。将由眼科医生对您进行评



估。建议使用类固醇滴眼液和口服类固醇进行治疗。

如果您的视力明显恶化,应立即到眼科医生处就 诊。将永久停止免疫治疗。建议使用类固醇滴眼 液和口服类固醇进行治疗。

# 急性肾衰竭

肾脏过滤血液以清除废物和多余的水。急性肾衰竭(也称为急性肾损伤)发生在肾脏突然失去过滤能力时。废物可能会积累,导致血液的化学成分失衡。

肾脏从血液中滤出的一种物质是肌酐,它是肌肉的废物。血液中高水平的肌酐通常是肾脏功能不佳的早期迹象。急性肾衰竭发展迅速,通常在几天内发生。体征和症状可能包括:

- ↓ 尿液不足
- □ 腿部、脚踝或足部肿胀
- ₣ 呼吸短促
- ↓ 疲劳
- ♪ 意识模糊
- ↑ 恶心
- ▶ 胸痛或胸闷
- 「 严重病例出现癫痫发作或昏迷

避免使用隐形眼镜、眼部化妆 品和其他刺激物有助于预防或 缓解眼部刺激和不适

如果您出现急性肾损伤体征,您的医生将总结您 正在使用的所有药物、处方药和非处方药。如果 长期服用高剂量药物,某些药物可能会损害您的 肾脏。将避免或限制使用任何可能损害您肾脏的 药物。其他将根据您的肾脏功能进行调整。

### 治疗

如果您的肌酐水平在ICI治疗期间略有升高,您 的医生可能会建议暂时停止免疫治疗。将监测您 的肌酐和尿蛋白水平。

如果您的肌酐水平比治疗前升高2至 3倍,将停止免疫治疗,直至进一步通知。将监测您的肌酐和尿蛋白水平。可能需要从您的肾脏中取出一小块组织进行检测。这被称为活检。如果排除了免疫



疗法以外的高肌酐水平原因,建议使用口服泼尼松进行皮质类固醇治疗。

重度或危及生命的急性肾损伤需要住院治疗。将 永久停止免疫治疗。将开始皮质类固醇治疗。您 可能需要进行肾活检。

# 胰腺炎

胰腺是位于胃后的一个大腺体。在其他工作中, 胰腺制造被称为酶的物质,帮助消化食物。胰淀 粉酶有助于消化糖类(碳水化合物)。胰脂肪酶 有助于消化脂肪。

高水平的胰酶可能是急性胰腺炎的体征。在自身

免疫性胰腺炎,机体免疫系统攻击胰腺,引起炎症。虽然罕见,但在ICI治疗期间可能发生急性胰腺炎。

轻度症状包括:

- ▼ 恶心
- 腹胀
- ↓ 打嗝
- ↓ 腹痛
- ↓ 背痛

在ICI治疗期间,将通过血液检查监测这些酶的水平。轻度升高通常不会引起症状,不需要治疗。

急性胰腺炎需要住院治疗。可能会永久停止ICI 治疗。

# 肾脏

肾脏是在腹部区域发现的一对器官。每个肾脏约为成人拳头大小。急性肾衰竭是ICI的罕见副作用。





# 总结

- □ 影响大脑、心脏、眼睛、肾脏和胰腺的 ICI副作用罕见但可能严重。
- □ 重症肌无力引起眼、面、喉及全身肌肉无 力。
- 「GBS是一种严重的肌无力疾病,可影响手 臂和腿部、面部、呼吸肌和眼神经。
- ₣ 影响眼睛的最常见irAE是干眼和葡萄膜 炎,这是一种眼部炎症。
- 「 心肌炎是一种罕见但严重的疾病, 其中 心肌变得粗大发炎。
- 高水平的胰酶可能是急性胰腺炎的体征。 虽然罕见,但在ICI治疗期间可能发生急性 胰腺炎。

## 胰腺

胰腺是在胃后发现的一个大腺 体。在自身免疫性胰腺炎中,机 体免疫系统攻击胰腺, 引起炎 症。





9

# 资源

- 49 咨询的问题
- 52 网站

# 本指南由邱立新医生团队编译

仅供个人学习使用,严禁用于商业,请于下载后24小时删除版权归© 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc公司所有



92 0/3

免疫检查点抑制剂(ICI)是癌症治疗最常用的免疫疗法类型。本章包括了解更多ICI及其效果的资源。

ICIs现在在癌症护理中发挥着主要作用。用于治疗晚期黑色素瘤、肺癌、尿路上皮癌、肾癌、和其他。虽然它们的抗癌益处很重要,但它们具有一系列独特的副作用。

了解ICI治疗可能的副作用可以帮助您早期发现症状并向您的护理团队报告。

# 咨询的问题

关于ICI免疫治疗的许多问题是正常的。下面列出了向您的医生咨询的可能问题。您可以随意使用这些问题或自行提出。

以下问题是为患者提供ICI及其效应信息的网站列表。



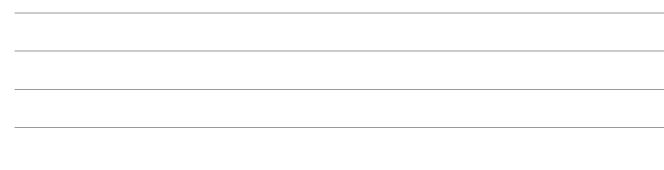
# 何时联系您的癌症治疗小组

- ✓ 如果您出现体征和症状,例如:
  - 重度疲劳
  - 头痛
  - 皮疹
  - 咳嗽
  - 呼吸短促
  - 胸痛
  - 腹部膨胀
  - 排便习惯改变
  - 体重下降
  - 视力变化或眼痛
  - 重度肌肉无力
  - 重度肌肉或关节痛
  - 情绪变化
- 如果您在新的医疗保健提供者处就诊
- ✔ 如果您被处方了任何新药
- ✓ 如果您住院
- ✓ 在接受任何免疫治疗之前或疫苗接种



# 询问您的医生关于ICI免疫治疗的问题

- 1. 免疫治疗是否与化疗相同?
- 2. 我是否为ICI免疫治疗的候选者?
- 3. 如果我有既存自身免疫性疾病怎么办?
- 4. 如果我接受了干细胞移植怎么办?
- 5. ICI如何工作?它们安全吗?
- 6. ICI是否可与其他治疗联合使用?
- 7. ICI治疗开始前是否需要免疫接种或疫苗接种?
- 8. 在ICI治疗期间接种疫苗是否安全?
- 9. ICI治疗期间需要哪些医疗保健?
- 10. 如果我已怀孕或计划怀孕怎么办?
- 11.ICI治疗期间和治疗后母乳喂养是否安全?
- 12. 我是否应该参加临床试验?



# 询问您的医生关于免疫相关不良事件(irAE)的问题

- 1. 什么是免疫相关不良事件(irAE)?
- 2. ICI治疗的irAE有哪些?什么时候开始?它们通常持续多久?
- 3. 我应该立即报告哪些副作用? 我该打电话给谁?
- 4. 哪些副作用最常见?哪些是罕见的?
- 5. 治疗副作用可以做些什么?
- 6. 皮质类固醇治疗有哪些副作用?
- 7. 如果我出现皮疹应该怎么办?
- 8. 我该怎么处理我的疲劳?
- 9. 我是否会胃部不适或稀便或腹泻?



# 需要知道的术语

### 无菌性脑膜炎

非细菌感染引起的覆盖脑和脊髓的膜炎症。

#### 水疱

皮肤外层充满液体的囊。

### 结肠炎

大肠(结肠)炎症。ICI治疗的常见副作用。

#### CTLA-4

在T细胞上发现的一种蛋白质,有助于控制身体的免疫反应。免疫检查点抑制剂ipilimumab用于阻断CTLA-4。

### 腹泻

频繁和水样排便。ICI治疗的常见副作用。

### 脑炎

大脑发炎。ICI治疗一种罕见的副作用。

### 巩膜外层炎

覆盖巩膜(眼睛的白色部分)的薄层组织炎症。ICI治疗的罕见副作用。

### 胃炎

胃粘膜炎症。

#### 巨细胞动脉炎

动脉内壁炎症, 尤其是太阳穴中的动脉。

#### 格林巴利综合征(GBS)

一种罕见的自身免疫性疾病,身体免疫系 统攻击位于大脑和脊髓外的神经。

### 肝炎

肝脏发炎。

### 高血糖症

血液中的葡萄糖(一种糖)含量高于正常值。也称为高血糖。

### 垂体炎

垂体发炎。

### 甲状腺功能减退症

甲状腺不能产生足够的甲状腺激素。也称为甲状腺功能低下。

#### 炎性关节炎

由免疫系统过度活跃引起的一组关节炎症疾病。

### 免疫检查点抑制剂

一种阻断免疫细胞和癌细胞之间相互作用的癌症治疗方法。

### 免疫相关不良事件(irAE)

癌症免疫疗法的副作用。

#### 免疫球蛋白替代治疗

抗体缺乏的治疗。静脉给药时也称为静脉注射免疫球蛋白(IVIG)。

#### 斑丘疹

皮疹伴扁平斑(斑疹)和隆起(丘疹)。ICI治疗的常见副作用。

#### 肌痛

肌肉或一组肌肉疼痛。

#### 重症肌无力

由人体免疫系统产生的抗体阻止某些神经-肌肉相 互作用的疾病。它会导致手臂和腿部无力、视力 问题和眼睑或头部下垂。



### 需要知道的术语

#### 心肌炎

一种罕见的疾病,其中心肌变得厚和发炎,也可能变得虚弱。

#### 肌炎

肌肉炎症,导致无力、肿胀和/或疼痛。

### 非甾体类抗炎药(NSAID)

一种降低发热、肿胀、疼痛和发红的药物。也称为NSAID。

### 胰腺炎 (急性)

胰腺炎症。ICI治疗的罕见副作用。

#### PD- 1

在T细胞上发现的一种蛋白质,有助于控制身体的免疫反应。免疫检查点抑制剂用于阻断 PD-1。

#### 肺炎

单肺或双肺炎症。

### 风湿性多肌痛(PMR)

一种引起肌肉疼痛和僵硬的炎症性疾病,尤其 是在肩部。

### 原发性肾上腺功能不全

肾上腺不能产生足够的皮质醇。也称为艾迪生 病。

#### 瘙痒

瘙痒感,伴或不伴皮疹。ICI治疗的常见副作用。

### Stevens-Johnson综合征(SJS)

一种罕见但非常严重的皮肤和粘膜疾病。

### 甲状腺毒症

体内甲状腺激素过多。

### 横贯性脊髓炎

一种神经系统疾病,其中脊髓的一个部分的两侧发炎。

### 葡萄膜炎

眼球壁(葡萄膜)中层全部或部分炎症。ICI治疗的罕见副作用。



# 索引

肾上腺8、30-31

醛缩酶39

淀粉酶50

无菌性脑膜炎44

胆红素26

水疱13,16-17,57

哺乳期53

支气管肺泡灌洗(BAL)35-36

支气管镜检查34-35

结肠炎8、10、23-25

皮质醇31

肌酸激酶39

CTLA-4 7-8, 11

糖尿病9,28

糖尿病酮症酸中毒28

腹泻8、23-25、25、31、54

缓解病情抗风湿药(DMARD)38

度洛西汀44

脑炎45

内镜检查25

巩膜外层炎47-48

疲乏8、19-22、29-32、46、48、52、54

加巴喷丁15,4r

胃炎9

巨细胞动脉炎40

NCCN 患者指南®

免疫治疗毒副反应:免疫检查点抑制剂, 2020

Gilbert综合征26

格林巴利综合征 44

肝炎10、24-26

激素替代治疗30-32

高血糖症27,31

垂体炎28,32

静脉注射用免疫球蛋白(IVIG)10、35

乳铁蛋白24-25

苔藓化15

斑丘疹13-14、17-18

美沙拉秦25-26

肌痛39,41

重症肌无力44、47、51

心肌炎10,47-48,51

肌炎39、41、47、56

肾炎49

非甾体类抗炎药

(NSAID)9、38-39、41

骨质疏松症9

胰腺炎50,51

PD-1/PD-L1 7-8, 11

畏光29、45、48

风湿性多肌痛40

普瑞巴林16, 45

妊娠54

