

度伐利尤单抗引起免疫相关性脑炎的文献病例分析^Δ

龚银华^{1*}, 蒋野², 谢诚¹, 杭永付¹, 缪丽燕¹, 钱玉兰^{1#} (1. 苏州大学附属第一医院药学部, 江苏苏州 215000; 2. 连云港市妇幼保健院药学部, 江苏连云港 222000)

中图分类号 R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)01-0107-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.01.024



摘要 目的:了解度伐利尤单抗引起免疫相关性脑炎的发生、发展、临床症状、检验检查、治疗与转归,为临床治疗过程中出现度伐利尤单抗致免疫相关性脑炎的诊断及处理提供一定的参考。方法:检索 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普数据库等,收集有关度伐利尤单抗致免疫相关性脑炎的病例报道,检索时间为建库至 2024 年 2 月。结果:共检索到 8 篇病例报道(8 例患者),2 例为单纯使用度伐利尤单抗治疗的非小细胞肺癌和神经内分泌癌患者,6 例为度伐利尤单抗联合化疗(依托泊苷+铂类药物)治疗的小细胞肺癌患者。7 例(占 87.50%)患者出现癫痫发作或认知障碍,3 例(占 37.50%)患者颅脑磁共振成像检查有脑炎相关性异常,6 例(占 75.00%)患者脑电图异常,5 例(占 62.50%)患者血清或脑脊液检查出免疫相关抗体;所有病例均进行了糖皮质激素治疗,6 例(占 75.00%)患者的脑炎症状有所改善。结论:度伐利尤单抗致免疫相关性脑炎的死亡率较高,在治疗过程中需要临床密切关注神经系统症状,鉴别可能与度伐利尤单抗相关的免疫性脑炎,并且采取有效的治疗措施。

关键词 度伐利尤单抗;免疫相关性脑炎;药品不良反应;文献病例分析

Literature Case Analysis of Immune-Associated Encephalitis Induced by Durvalumab^Δ

GONG Yinhua¹, JIANG Ye², XIE Cheng¹, HANG Yongfu¹, MIAO Liyan¹, QIAN Yulan¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Lianyungang Maternal and Child Health Hospital, Jiangsu Lianyungang 222000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the occurrence, development, clinical symptoms, examination, treatment and outcome of immune-associated encephalitis induced by Durvalumab, so as to provide reference for the diagnosis and management of immune-associated encephalitis induced by Durvalumab during clinical treatment. **METHODS:** PubMed, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang Data and VIP were retrieved to collect case reports of immune-associated encephalitis induced by durvalumab. The retrieval time was from the establishment of the database to Feb. 2024. **RESULTS:** A total of 8 case reports (8 patients) were retrieved, 2 patients with non-small cell lung cancer and neuroendocrine cancer were treated with durvalumab alone, and 6 patients with small cell lung cancer received Durvalumab combined with chemotherapy (etoposide + platinum). Seven patients (87.50%) had epilepsy or cognitive impairment, 3 patients (37.50%) had abnormal brain MRI related to encephalitis, and 6 patients (75.00%) had abnormal EEG, and immune-related antibodies were detected in serum or cerebrospinal fluid in 5 patients (62.50%). All cases were treated with steroids, and 6 patients (75.00%) eventually showed improvement in encephalitis symptoms. **CONCLUSIONS:** The mortality of immune-related encephalitis induced by Durvalumab is high, it is necessary to pay close attention to the symptoms of nervous system during the course of treatment, and to differentiate the immune encephalitis which may be related to Durvalumab, and take effective treatment measures.

KEYWORDS Durvalumab; Immune-associated encephalitis; Adverse drug reactions; Literature case analysis

度伐利尤单抗是一种免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI), 是程序性死亡受体配体 1 (PD-L1) 抑制剂, 通过抑制肿瘤细胞/抗原呈递细胞上的 PD-L1 与 T 细胞的程序性死亡受体 1 (PD-1) 结合, 进而阻断肿瘤细胞免疫逃

逸, 从而重启正常的肿瘤免疫应答^[1]。目前, 度伐利尤单抗已在美国和我国获批用于尿路上皮癌患者和非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的治疗, 还可以与依托泊苷联合铂类药物用于广泛期小细胞肺癌 (SCLC) 的一线治疗^[2-3]。随着临床应用日渐增多, 度伐利尤单抗导致不良反应的报道也越来越多。与其他 ICI 一样, 度伐利尤单抗也存在免疫相关不良反应, 如呼吸系统损害、皮肤及其附件损害、视觉损害和中枢及外周神经系统损害等, 其中神经免疫相关不良反应所占比例约为 6%, 常导致死亡的为脑炎^[4]。ICI 致免疫相关性脑炎的发病率为

Δ 基金项目: 江苏省医学重点学科 (No. ZDXK202247)

* 主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: gongyinhua89@163.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: qianyulan@suda.edu.cn

0.1%~0.2%^[5-6]。一旦发现脑炎症状,需立即识别、诊断和快速治疗。本研究收集、分析了国内外发表的度伐利尤单抗治疗后出现免疫相关性脑炎的病例报道,以期为度伐利尤单抗的安全使用及 ICI 所致免疫相关性脑炎的早期识别、诊断与治疗等提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“度伐利尤单抗”“免疫相关性脑炎”“脑炎”和“不良反应”等为中文关键词,以“PD-L1”“programmed death-ligand 1”“durvalumab”“Imfinzi”“Encephalitis autoimmune”“autoimmune encephalitis”“immune-mediated encephalitis”和“autoimmune diseases of the nervous system”等为英文关键词,检索 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据库和维普数据库等,收集国内外度伐利尤单抗引起免疫相关性脑炎的病例报道,检索时限为建库至 2024 年 2 月。剔除综述、临床试验、重复

文献、非中文和英文语种文献以及病例描述不完整的病例报道后,最终筛选出 8 篇报道(中文 2 篇,英文 6 篇),共 8 例患者。

1.2 方法

采用回顾性研究方法,对 8 篇报道进行详细阅读、整理,提取作者信息、发表年份、患者年龄、性别、不良嗜好、原患疾病、度伐利尤单抗的用药剂量、合用药物、脑炎发生时间、症状体征、脑电图、影像学[如颅脑磁共振成像(MRI)]和脑脊液检查,以及治疗、预后情况等信息,通过 Naranjo’s 不良反应评估量表对其相关性进行评分(5~8 分为“很可能相关”,1~4 分为“可能相关”)^[7],采用 Excel 2020 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 患者性别及年龄分布

8 例使用度伐利尤单抗发生免疫相关性脑炎的患者中,男性、女性患者各 4 例;年龄为 49~79 岁,平均年龄为(67.13±5.64)岁,见表 1。

表 1 8 例度伐利尤单抗致免疫相关性脑炎病例的基本情况

文献	年龄/ 岁	性别	原患疾病	度伐利尤单抗		吸烟史	脑炎发生时间 (用药后)/d	抗体检查		脑电图	颅脑 MRI
				单次剂量	用药频次			血清	脑脊液		
Shionoya 等(2021 年) ^[8]	68	女性	SCLC	1 500 mg	NA	有	31	—	—	异常	正常
Shechtman 等(2021 年) ^[9]	66	女性	SCLC	200 mg	每 3 周给药 1 次	有	49	GABABR	GABABR	异常	缺血性改变
Li 等(2021 年) ^[10]	61	男性	SCLC	1 500 mg	每 3 周给药 1 次	有	42	—	GABABR	异常	异常
刘若雪等(2022 年) ^[11]	49	男性	SCLC	1 300 mg	每 3 周给药 1 次	NA	97	NMDAR、GABABR	NMDAR、GABABR	异常	正常
王泉等(2022 年) ^[12]	79	男性	SCLC	620 mg	每 3 周给药 1 次	有	58	—	—	异常	正常
Mathys 等(2022 年) ^[13]	71	女性	神经内分泌癌	1 500 mg	NA	NA	150	—	—	NA	异常
Vaghi 等(2024 年) ^[14]	71	女性	NSCLC	10mg/kg	每 2 周给药 1 次	NA	84	Ma2	Ma2	NA	正常
Moss 等(2023 年) ^[15]	72	男性	SCLC	1 500 mg	每 4 周给药 1 次	有	231	GAD65、GABABR	GABABR	异常	异常

注:“NA”表示未提及;NMDAR 为 N-甲基-D-天冬氨酸受体;GABABR 为 γ-氨基丁酸 B 型受体;GAD65 为谷氨酸脱羧酶受体;“—”表示抗体检测阴性。

2.2 原患疾病及治疗方案

8 例患者的原患疾病中,SCLC 6 例(占 75.00%)、神经内分泌癌 1 例(占 12.50%)、NSCLC 1 例(占 12.50%),见表 1。度伐利尤单抗单次剂量为 1 500 mg 的患者有 4 例,给药频次分别为每 3 周给药 1 次和每 4 周给药 1 次各 1 例、不详 2 例;单次剂量为 200、620、1 300 mg 的患者各 1 例,给药频次均为每 3 周给药 1 次;单次剂量为 10 mg/kg、给药频次为每 2 周给药 1 次的患者 1 例,见表 1。单纯使用度伐利尤单抗 3 例;度伐利尤单抗与依托泊苷和铂类药物联合应用 4 例;先度伐利尤单抗与依托泊苷和铂类药物联合应用,后单纯使用度伐利尤单抗 1 例。

2.3 药物治疗疗程

患者发生脑炎的中位时间在 3 个疗程后,平均发生时间为用药后(92.8±44.4) d。1 例患者在用药 1 个疗程后出现发热症状,怀疑心内膜炎,治疗后无好转,继而出现癫痫发作、定向障碍等表现;2 例患者在用药 2 个疗程后出现脑炎相关临床表现;3 例患者在用药 3 个疗程后出现脑炎相关症状;1 例患者的脑炎发生于用药 7 个疗程后;1 例患者的脑炎发生于用药后 8 个疗程后。

2.4 相关症状表现

5 例患者有癫痫发作;5 例有认知障碍;1 例有精神异常;2 例存在饮食困难;1 例仅表现出眩晕和失衡。

2.5 相关检验检查

(1)6 例患者有脑电图检查结果,均存在异常,其中 1 例为尖波,1 例为多态或半节律性 θ 波和 δ 波,4 例为慢波;脑电图异常患者中,仅 1 例未发作癫痫。(2)8 例患者均行颅脑 MRI

检查,4 例无明显异常;1 例(占 12.50%)提示缺血性改变;3 例(占 37.50%)提示异常,主要表现为额叶、颞叶海马体,以及中脑、杏仁核等区域增大或高信号。(3)3 例患者测定了脑脊液的压力,均显示正常。8 例患者均进行了脑脊液分析,3 例显示没有细菌性或病毒性脑炎的迹象,其余 5 例存在脑脊液细胞计数升高;有 4 例患者的脑脊液出现蛋白质水平升高。

2.6 相关抗体检查

3 例患者的血清及脑脊液抗体均为阴性;其余 5 例阳性病例中,有 4 例同时在血清及脑脊液中检测出抗体阳性,1 例仅脑脊液中检测出抗体阳性。5 例抗体阳性病例中,GABABR 抗体阳性 4 例,Ma2 抗体阳性 1 例,见表 1。

2.7 治疗与转归

8 例患者均给予糖皮质激素治疗,3 例给予丙种球蛋白,2 例加用血浆置换。2 例患者的脑炎症状未改善,最终死亡;1 例脑炎改善后,未再进行化疗或免疫治疗,最终由于肺癌晚期死亡;其他 5 例患者脑炎症状均改善。所有患者均未再使用度伐利尤单抗或其他 ICI。8 例度伐利尤单抗致免疫相关性脑炎病例的的治疗及预后见表 2。

2.8 关联性评价

通过 Naranjo’s 量表对度伐利尤单抗与免疫相关性脑炎的相关性进行评分,“很可能相关”4 例,“可能相关”4 例,见表 2。

3 讨论

近年来,ICI 控制肿瘤方面的研究有了突破性进展,但是越来越多的 ICI 致免疫相关性脑炎被报道,10%~20%的脑炎为免疫相关性脑炎,其中 NMDAR 脑炎最为常见,占免疫相关性

表 2 8 例度伐利尤单抗致免疫相关性脑炎病例的治疗及预后

文献	治疗措施	预后	是否再使用度伐利尤单抗	Naranjo's 量表评分/分
Shionoya 等(2021 年) ^[8]	甲泼尼龙 1 g/d,3 d,泼尼松龙 1 mg/(kg·d),7 d,后逐渐减量;阿昔洛韦 750 mg/d,7 d	好转	否	6
Shechtman 等(2021 年) ^[9]	甲泼尼龙 500 mg/d,5 d,后泼尼松龙 1 mg/kg	好转	否	7
Li 等(2021 年) ^[10]	丙种球蛋白 30 g/d;甲泼尼龙 1 g/d,2 d,500 mg/d,2 d,80 mg/d,2 d	死亡	否	6
刘若雪等(2022 年) ^[11]	糖皮质激素(具体药品不详)1 000 mg/d(每 3 d 剂量减半)+丙种球蛋白 27.5 g/d,5 d	好转,因肿瘤死亡	否	4
王泉等(2022 年) ^[12]	甲泼尼龙 80 mg/d 静脉滴注,后甲泼尼龙 60 mg/d 口服,逐渐减量	好转	否	3
Mathys 等(2022 年) ^[13]	糖皮质激素(具体药品及用量不详)+血浆置换	好转	否	3
Vaghi 等(2024 年) ^[14]	甲泼尼龙 1 g/d,5 d;治疗无效加用丙种球蛋白 25 g/d,5 d	死亡	否	6
Moss 等(2023 年) ^[15]	甲泼尼龙 1 g/d,5 d,后加用血浆置换,隔日 1 次,5 d+泼尼松龙 80 mg/d,逐渐减量	好转	否	4

脑炎病例的 54%~80%,其次为富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 抗体脑炎和 GABABR 脑炎等^[16]。ICI 致免疫相关性脑炎中,度伐利尤单抗致免疫相关性脑炎的信号强度最强^[17]。目前,ICI 引起神经系统相关不良反应的发生机制尚不明确;自身免疫性脑炎的鉴别比较困难,单从症状结合脑电图或颅脑 MRI 很难确诊,但脑脊液检查可辅助鉴别与诊断,确诊标准为血清和脑脊液中检测出抗神经细胞抗体,且满足临床症状、辅助检查以及排除其他病因^[18-19]。本研究纳入的案例中,共 5 例患者检测出 Ma2、GABABR、NMDAR 和 GAD65 等 4 种抗体^[9-11,14-15]。

肿瘤的类型与免疫相关性脑炎的发生率密切相关,文献报道,免疫相关性脑炎在肺癌患者中的发生率约为 0.40%,其中 78.00%的肺癌类型为腺癌,且多为男性或有吸烟史的患者^[20]。本研究中,肺癌患者所占比例最高(7 例,占 87.50%),4 例为男性,5 例有吸烟史。年龄的增长也会加大神经系统不良反应的发生风险^[21]。本研究中,7 例患者年龄>60 岁,与上述报道一致。

通常,度伐利尤单抗所致免疫相关性脑炎的鉴别比较困难,与病毒性脑炎、中毒性脑炎和副肿瘤性自身免疫性脑炎等难以区分,单从症状结合脑电图或颅脑 MRI 很难确诊。有关研究结果显示,55.6%的脑炎患者颅脑 MRI 检查并无异常,44.40%的患者颅脑 MRI 检查异常主要表现为磁共振成像液体衰减反转恢复序列高信号^[20]。多数颅脑 MRI 检查异常的脑炎患者,其脑电图检查并无癫痫发作证据。本研究中,37.50%的脑炎患者颅脑 MRI 检查存在异常,与文献报道结果相似。

ICI 致免疫相关性脑炎的平均发生时间窗为 12~13 周^[6]。本研究中,患者的脑炎症状平均发生时间为用药后(92.8±44.4)d,与文献报道一致。

ICI 致免疫相关性脑炎的死亡率为 6.25%~19.00%^[22-23]。本研究中,脑炎直接相关死亡率为 25.00%,高于文献报道,可能是由于本研究属于文献病例分析,收集到的病例数量有限;其次可能是 ICI 致免疫相关性脑炎的真实世界情况未完全报道,抑或部分免疫相关性脑炎很难鉴别诊断,被误导判为副肿瘤神经综合征或其他诊断,从而并不能完全反映免疫相关性脑炎的发生情况。

ICI 诱发自身免疫性脑炎患者中,有 1/3 的患者预后不佳,再次使用会脑炎复发,或发生其他更为频繁和严重的神经系统不良反应^[24]。本研究中,8 例患者在确诊免疫相关性脑炎后均停用度伐利尤单抗并采用糖皮质激素的一线治疗策略,但用法与用量存在一定差异,其原因可能为中外指南或共识对糖皮

质激素的推荐用量存在差异^[19,25-26];75.00%的患者脑炎症状有所改善。有研究发现,寡克隆带阳性的自身免疫性脑炎患者中预后良好患者所占比例明显低于寡克隆带阴性患者^[27]。本研究中,1 例寡克隆带阳性患者经糖皮质激素联合血浆置换治疗后效果明显^[13]。提示免疫相关性脑炎治疗预后存在个体差异,需要更多的临床治疗经验。

综上所述,度伐利尤单抗为一种上市时间较短的 ICI,可抑制 PD-L1,在 SCLC、NSCLC 等恶性肿瘤中表现出比较好的临床疗效,但也会引起一些严重不良反应,如致死率较高的免疫相关性脑炎。度伐利尤单抗致免疫相关性脑炎的诊断相对困难,但是若不及时干预则会导致严重后果。因此,在使用度伐利尤单抗期间或结束后 6 个月至 1 年内,若患者出现认知障碍、记忆力或语言障碍、癫痫发作、精神异常等神经系统毒性症状时,应尽快考虑 ICI 致免疫相关性脑炎的可能,进行脑脊液生化及抗体的检查,尽早开始大剂量糖皮质激素治疗,同时在患者病情恶化之前尽快区分感染性脑炎、癌性脑膜炎或副肿瘤综合征。

参考文献

[1] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 377(20):1919-1929.

[2] KUBO K, WADASAKI K, YAMANE H, et al. Radiation myelitis after durvalumab administration following chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: an illustrative case report and review of the literature[J]. Int Cancer Conf J, 2019, 8(3): 118-121.

[3] GOLDMAN J W, DVORKIN M, CHEN Y B, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(1): 51-65.

[4] WESLEY S F, HAGGIAGI A, THAKUR K T, et al. Neurological immunotoxicity from cancer treatment[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6716.

[5] ROTH P, WINKLHOFFER S, MÜLLER A M S, et al. Neurological complications of cancer immunotherapy [J]. Cancer Treat Rev, 2021, 97: 102189.

[6] THOUVENIN L, OLIVIER T, BANNA G, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced aseptic meningitis and encephalitis: a case-series and narrative review [J]. Ther Adv Drug Saf, 2021, 12: 20420986211004745.

- [7] 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.
- [8] SHIONOYA Y, HATTORI A, HANADA T, et al. Case report: durvalumab-associated encephalitis in extensive-stage small cell lung carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 693279.
- [9] SHECHTMAN Y, SHALATA W, KHOURY R, et al. Encephalitis induced by durvalumab during treatment of metastatic small-cell lung cancer: illustrative case and review of the literature [J]. J Immunother, 2021, 44(7): 243-247.
- [10] LI J M, JIANG J N, LV J Y, et al. Anti- γ -aminobutyric acid type β receptor antibody-associated encephalitis after 2 cycles of durvalumab therapy in a patient with small cell lung cancer: a case report[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14: 5227-5236.
- [11] 刘若雪, 韩晓晨, 林鑫, 等. 免疫检查点抑制剂致多重抗神经元抗体阳性自身免疫性脑炎 1 例[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2022, 48(1): 48-50.
- [12] 王泉, 周广洁, 李进峰. 度伐利尤单抗致免疫相关性脑炎[J]. 药物不良反应杂志, 2022, 24(11): 604-606.

(下转第 116 页)

(上接第 106 页)

- [12] 李慧, 田芝奥, 吴霞. 648 例结核病患者抗结核药物所致不良反应及危险因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2017, 39(11): 1241-1246.
- [13] 陈亚淳, 陈长蓉, 罗元国. 舒肝宁注射液致过敏反应的文献分析[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(6): 1235-1239.
- [14] 康健. 59 例复方丹参注射液致过敏反应的文献分析[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(12): 744-748, 751.
- [15] 马冰冰, 张晓朦, 张冰, 等. 基于文献分析的老年人中成药合理用药与药学服务思考[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(6): 595-599.
- [16] 班炳坤, 韦敏土, 王明扬, 等. 某地区 0~6 岁儿童注射用炎琥宁不良反应分析[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2022, 29(5): 26-28.
- [17] 王艳春, 王建强. 舒肝宁注射液临床应用研究进展[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(8): 543-548.
- [18] 马会, 高梅, 李雪, 等. 注射用还原型谷胱甘肽钠的过敏性试验研究[J]. 食品与药品, 2020, 22(3): 212-215.
- [19] 郝玉玲, 惠红岩, 郭晓鹤, 等. 注射用还原型谷胱甘肽致过敏性休克文献分析[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(7): 674-677.
- [20] 肖金超, 王玲, 张丽, 等. 平衡透析法结合 UPLC-MS/MS 技术测定舒肝宁注射液的血浆蛋白结合率[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(22): 6183-6190.
- [21] 孙佳慧, 赵海峰, 郭兴蕾, 等. 中药有效成分血浆蛋白结合率的研究进展与相关规律探讨[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(1): 91-98.
- [22] 贺平, 贾随旺, 吴孟超, 等. 小鼠甘草酸的药代动力学及其与人血浆蛋白结合率[J]. 中国药理学通报, 1998, 14(1): 89-89.
- [23] 林小明, 黄敏, 谢培德. 舒肝宁注射液与 3 种注射液配伍稳定性研究[J]. 中南药学, 2019, 17(5): 734-737.
- [24] 范健, 刘华, 吕建峰. 某院中药注射剂使用调查分析[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(32): 89-90.
- [25] 刘爽, 乔艳, 刘高峰. 中药注射剂不良反应与不合理用药问题分析[J]. 中南药学, 2016, 14(11): 1177-1182.
- [26] 郑娜茹. 舒肝宁注射液不良反应原因的探讨[J]. 世界最新医学信息文摘, 2014(31): 364-365.
- [27] 帅维维, 朱丹凤, 蒋宝平, 等. 绿原酸对 BN 大鼠的致敏性研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(7): 1566-1568.
- [28] 那袭雪, 张文涛, 谈远锋, 等. 绿原酸及其异构体药理作用及不良反应研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(3): 140-144.
- [29] 彭博, 贺蓉, 徐启华, 等. 绿原酸对 RBL-2H3 细胞脱颗粒作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(7): 912-917.
- [30] 林敏, 钱华勤, 张彤, 等. 绿原酸致过敏反应的实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(9): 65-67.
- [31] 何洲, 屈会化, 王雪茜, 等. 绿原酸作为半抗原的致敏性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(10): 667-669, 680.
- [32] 罗飞, 包旭, 林大胜, 等. 绿原酸对动物的致敏性研究[J]. 华西药学杂志, 2009, 24(2): 181-183.
- [33] 董雅丽, 范小琴, 徐雅珍, 等. 我院中药注射剂不良反应 119 例报告分析[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(17): 2025-2027.
- [34] 郝再青, 马俊. 舒肝宁注射液的不良反应[J]. 中国药师, 2006, 9(12): 1147.
- [35] 吴世豪, 张怡博, 李非凡, 等. 基于保肝降酶作用的舒肝宁注射液相对生物活性测定法的建立与生物均一性评价[J]. 中南药学, 2023, 21(11): 2861-2867.
- [36] 曾艳, 康宁芳, 唐超, 等. UPLC-MS/MS 同时测定舒肝宁注射液中 10 个成分的含量[J]. 中药材, 2023, 46(10): 2523-2527.
- [37] 李黎明, 金若敏, 李小月. 中药注射剂类过敏反应实验研究进展[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(1): 187-190.
- [38] 陈梦, 李伟, 王雪, 等. 药物类过敏反应发生机制及临床前评价方法研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(1): 51-59.
- [39] 徐煜彬, 窦德强. 中药注射剂类过敏研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14): 2765-2773.
- [40] 付常宽, 刘垲, 王连心, 等. 中药注射剂临床应用药物警戒指南[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(16): 4279-4284.
- [41] 邢希旺, 李永吉, 冯宇飞, 等. 中药注射剂致敏性与生产工艺相关性探讨[J]. 中医药信息, 2012, 29(6): 52-54.
- [42] 苏小琴, 张磊, 李海燕, 等. 基于 Q-marker 的中药注射剂质量控制研究思路——以注射用丹参多酚酸为例[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4663-4672.
- [43] 王建涛. 中药注射剂生产工艺现状及发展趋势[J]. 大众科技, 2021, 23(1): 65-67.
- [44] 何峰, 朱彤彤, 韩春月, 等. 舒肝宁注射液的 $^1\text{H-NMR}$ 指纹图谱分析[J]. 中南药学, 2024, 22(3): 753-759.
- [45] 梁岩, 耿传信, 周学锋. 舒肝宁注射液致过敏反应 2 例[J]. 中国执业药师, 2011, 8(11): 18-19.
- [46] 李娜, 刘智, 田井秀, 等. 贵州某三甲医院舒肝宁注射液安全用药分析[J]. 中国药业, 2023, 32(5): 22-25.
- [47] 鲁义东, 王玉山, 程钢. 临床用药典型病案分析[J]. 抗感染药学, 2009, 6(3): 196-198.
- [48] 林腾, 陈志勇, 钱叶梅. 舒肝宁注射液致严重过敏反应死亡 1 例分析[J]. 铜陵职业技术学院学报, 2017, 16(4): 55-56.

(收稿日期:2024-05-24 修回日期:2024-07-09)