

利妥昔单抗（汉利康）治疗弥漫大B细胞淋巴瘤 致输液相关不良反应1例

周永静 范廷婷 范钰

江苏大学附属人民医院 肿瘤中心 江苏镇江 212002

摘要：目的：评估汉利康输液安全性，为其实际临床应用提供参考。方法：观察一例弥漫大B细胞淋巴瘤患者，在输注汉利康时出现不良反应，积极采取应对措施。结果：症状缓解，充分预处理后，再次输注，未出现相关不良反应。结论：汉利康与美罗华具有类似的结构，一致的适应症，使用方法可以参照美罗华。

关键词：汉利康；生物类似物；输液相关不良反应

弥漫性大B细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）是恶性淋巴瘤REAL分类和WHO分类中最常见的非霍奇金淋巴瘤类型。DLBCL可以原发于任何结外组织器官，临床主要表现为迅速增大的肿物，1/3患者出现盗汗，发热，体重下降等B症状。是侵袭性淋巴瘤的代表，表达B细胞抗原，如CD19，CD20，CD22，CD79a。主要治疗方式包括化疗和生物靶向治疗等。多项大型随机对照研究证明，在CHOP方案基础上加用利妥昔单抗联合可以进一步提高疗效，R-CHOP方案已成为侵袭性淋巴瘤治疗的新标准^[1]。利妥昔单抗（美罗华）价格一直居高不下，患者难以承担其医疗费用。全球范围内，研制成本较低的利妥昔单抗生物类似物迅速立项且成果显著，多国相应药品陆续在欧美地区获批上市。2019年2月25日，复宏汉霖宣布旗下首款产品——首个自主研发的利妥昔单抗生物类似药汉利康（HLX01）已获批原研利妥昔单抗在中国的所有适应症^[2]。汉利康较美罗华具有疗效相同而价格较低的优势，汉利康取代美罗华用于临床治疗在不断增加，其所致的药品不良反应也引起人们的关注。本科室曾发生1例因输

注汉利康所致不良反应患者，经及时、合理的治疗、护理，使患者症状很快得到缓解，顺利完成治疗。

一、临床资料

患者，女，68岁，体表面积1.4m²，ECOG评分3分，因发现颈部包块进行性增大伴反复发热1月余入院，2021-05-28右腋窝淋巴结穿刺病理示：符合弥漫大B细胞淋巴瘤（生发中心外），于2021-06-04予环磷酰胺+长春地辛+泼尼松化疗1周期后，全身情况较前稍缓解，体温下降至正常，完善相关检查，无严重化疗禁忌症，与患者及其家属充分沟通后，2021-07-30予利妥昔单抗（汉利康）500mg+环磷酰胺0.6+长春地辛2mg+泼尼松化疗50mg d1-5方案行全身治疗，当日早餐后半小时口服泼尼松50mg，用药前30分钟昂丹司琼8mg静脉滴注，15分钟异丙嗪注射液25mg肌注，西米替丁0.4静脉滴注，生理盐水冲管，监测生命体征无异常后，于10:36予生理盐水500ml+汉利康500mg以30滴/分始静脉滴注，患者在静滴汉利康约2min左右，出现恶心，呕吐，为胃内容物，约60ml，伴寒颤，立即停汉利康，换输液器，予生理盐水静滴，症状无缓解，并出现胸闷、心悸，监测生命体征：心率124次/分，血压119/68mmHg，氧饱和度95%，查体未及特殊，向患者及家属充分解释，心理护理，予吸氧，地塞米松注射液5mg静推，仍无明显缓解，予氢化可的松琥珀酸钠200mg静滴后，心悸，胸闷渐缓解，体温渐上升，最高达40.2℃，予物理降温后，体温渐下降，心率99次/分，血压106/55mmHg，氧饱和度98%，予维持输液，患者家属考虑药物较贵，经充分沟通，监测生命体征平稳，予异丙嗪注射液25mg肌注，地塞米松注射液5mg静推，15分钟后，15:40，原汉利

基金项目：江苏省科技项目（编号：BE2015666）；江苏省创新团队领军人才基金（编号：QNRC2016446）

作者简介：周永静（1978-），女，江苏镇江人，副主任医师，硕士研究生，硕士研究生导师。主要从事肿瘤内科治疗，附属学校诊断学，肿瘤学等教学工作。

通讯作者：范钰（1977-），男，江苏镇江人，主任医师，硕士研究生导师，主要从事恶性肿瘤的基础与临床研究。

康液予15滴/分滴速开始缓慢滴注，密切观察，10分钟后无不适，按规定调整滴速，至其余药物输注结束，未再出现不良反应。后多周期治疗中，均未出现不良反应。

二、讨论

1. 治疗前详细询问患者药物，食物等过敏史，科学讲解治疗的必要性和可能发生的不良反应，签署知情同意书。加强患者及家属心理护理，鼓励患者家属陪伴，消除治疗恐惧，介绍化疗成功的案例，增强信心。

2. 医护人员加强急救相关知识培训，严格按照说明书用药。用药前预防使用解热镇痛药和抗组胺药，还应该预先使用糖皮质激素，特别是所使用的治疗方案不包括皮质激素时。对首次使用的病人采取先行等浓度、小剂量分次配置的方法。按推荐剂量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 计算，稀释到利妥昔单抗浓度为 $1\text{mg}/\text{ml}$ ，起始输液时，滴速为 $50\text{mg}/\text{h}$ ，无特殊不适，60分钟后，可每30分钟增加 $50\text{mg}/\text{h}$ ，直至最大速度 $400\text{mg}/\text{h}$ 。出现严重反应患者，特别是支气管痉挛，严重呼吸困难，低氧血症，低血压等应立即停药，并予吸氧，抗过敏，升压等积极治疗。所有症状消失和实验室检查恢复正常后才能继续滴注，此时滴速不能超过原滴速的一半。如再次发生严重不良反应，考虑停药。

3. 每个疗程于化疗第一天单独使用，均安排在本组医师在岗在位时执行医嘱。药物稀释后通过独立的不与其他药物混用的输液管静脉滴注，选用精密过滤、化疗专用的避光输液器，输液前后予相应溶剂冲管。备好吸氧装置，监测、监护设备，抗过敏药、升压药等急救物品及药品。在开始输液至少15分钟内，护士应坚守在患者床边，严密观察，监测生命体征，主动与患者沟通，询问患者有无不适，必要时开通双通道静脉输液，以便及时发现、处理相关不良反应。沉着，冷静处理各种情况，做好交接班。

4. 利妥昔单抗是人鼠嵌合型CD20单抗，95%以上的B细胞性非霍奇金淋巴瘤细胞表达CD20。利妥昔单抗与B细胞上的CD20抗原结合后，启动介导B细胞溶解的免疫反应，并能抑制其增殖、诱导凋亡和提高B细胞肿瘤对化疗药物的敏感性^[3]。据报道，约12%的患者在首次使用利妥昔单抗时，出现严重输注相关不良反

应，如变态反应，寒战，发热，低血压，支气管痉挛，低氧血症，心律失常等，可能与利妥昔单抗剂量、浓度、滴速有关。通常只限于输注期间，以发生在静滴的30分钟到2小时内较多，可以予抗组胺药和类固醇类药物预防和治疗^[4]。其中过敏反应是最严重的不良反应。利妥昔单抗辅料中有枸橼酸钠、聚山梨醇酯80、氯化钠和注射用水，聚山梨醇酯80有过敏样类似物，可激发机体过敏机制^[5, 6]。

小结

汉利康与美罗华具有类似的结构，一致的适应症，临床运用逐渐增加，不良反应报道相对较少，使用方法参照美罗华。化疗前充分评估，做好患者的健康教育和心理护理。选择专用输液器，严格按照说明书预防用药，按规定药物浓度，溶剂，预先等浓度慢速给药，渐加速。做好监护及急救物品、药品准备，密切监测，及时处理不良反应。协助患者顺利完成治疗，确保医疗安全，充分总结临床经验，促进民族企业发展，为更多的患者服务。

参考文献

- [1] 孙燕. 临床肿瘤学高级教程[M]. 第1版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2021: 787.
- [2] 复星医药 十年磨一剑! 首个国产生物类似药正式获批[J]. 上海医药, 2019, 40(5): 38.
- [3] Manchces, Lui G, Chapcrot, eta1. Invitro mechanism of action of rituximab on primary non - Hodgkin's lymphomas [J]. blood, 2003, 101(3): 949 - 954.
- [4] 程军, 韩一莹, 汪龙, 等. 54例新型抗肿瘤药物不良反应报告分析[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(3): 280
- [5] 李振虎, 王化龙, 刘艳庭, 等. 聚山梨酯80诱发类过敏反应机制研究[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(23): 2664
- [6] LI Qin, ZHAO Yin, eta1. Cell research on anaphylactoid reaction induced by pharmaceutical excipients Polysorbate 80[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther 2011 Apr; 16(4): 501-504