

信迪利单抗致免疫相关性心肌炎的病例分析

杜冰奇

广东祈福医院, 广东广州, 510000;

摘要: 目的 通过免疫相关性心肌炎的产生机制、临床特征, 探讨临床药师在患者治疗中的作用。方法 分析1例使用信迪利单抗致免疫相关性心肌炎的病例, 临床药师查阅文献, 结合患者特点提出治疗建议, 实施药学监护。结果 患者通过个体化的精准治疗, 病情趋于好转。结论 临床药师应重视罕见但致死率高的不良反应, 协助医师保障患者用药的安全性。

关键词: 免疫检查点抑制剂; 信迪利单抗; 免疫相关性心肌炎; 病例分析

Case analysis of sintilimab-induced immune-associated myocarditis

DU Bingqi

Author Affiliations:Guangdong Clifford Hospital, Guangzhou, Guangdong, China

Abstract:Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment of patients through the mechanism and clinical characteristics of immune-related myocarditis. Methods One case of immune-related myocarditis caused by sintilimab was analyzed, and the clinical pharmacist reviewed the literature, put forward treatment suggestions based on the characteristics of the patient, and implemented pharmaceutical monitoring. Results The patient's condition tended to improve through individualized precision treatment. Conclusion Clinical pharmacists should pay attention to rare but fatal adverse reactions and assist physicians to ensure the safety of patients' medication.

Keywords: Immune checkpoint inhibitors; sintilimab; immune-related myocarditis; Case analysis

DOI:10.69979/3029-2808.24.8.005

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 近期研究较多, 可用于多种肿瘤的免疫治疗的药物, 主要通过阻断 T 细胞上的抑制信号分子, 来增强免疫系统对癌细胞的攻击能力。目前研究较多的靶点集中在 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白 1/程序性死亡受体配体-1 (PD-1/PD-L1)。越来越多的患者接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的同时, 免疫性相关毒副作用发生概率也不断攀升, 如常见的皮肤毒性、内分泌毒性、胃肠道毒性、肝炎等。其中免疫相关性心肌炎的发生率小于 1%, 死亡率却高达 39.7%^[1]。因此, 罕见但致死率高的不良反应需引起重视, 以便及早发现, 及时进行干预治疗。信迪利单抗注射液为国内自制研发上市的 ICIs 之一, 为重组全人源免疫球蛋白 G 型程序性死亡蛋白-1 单克隆抗体 (PD-1) 抑制剂, 目前应用于霍奇金淋巴瘤、肺癌、肝癌、胃癌、食管癌, 但报道的心肌损伤的不良反应较少。本文列举一例信迪利单抗注射液所致免疫相关性心肌炎的病例, 评价不良反应的相关性、分析临床特点及产生机制, 临床药师参与探讨治疗方案, 以期临床提供安全、有效、合理地

诊疗思路和参考。

1 病史摘要

患者王 XX, 女, 49 岁, 因“确诊左肺腺癌近 3 年, 再发咳嗽、右肩背疼痛 7 月, 胸闷 1 周”于 2023 年 7 月 20 日入院。

患者于 2020 年 8 月无明显诱因出现咳嗽, 咳白色粘液痰。患者于 2020 年 11 月在中山大学附属肿瘤医院患诊断为: 左肺低分化腺癌伴纵膈、肺内、颈部淋巴转移 (cT3N3MxIIIB 期)。2021-01-14、2021-02-08 予以培美曲塞+卡铂新辅助化疗 2 疗程, 于 2021-02-26 至 2021-03-UN 行根治性放疗 (IMRT), 并于 2021-02-27 行白紫+奈达铂同步化疗。疗效评估 PR, 后定期复查。2021-09-16 复查骨扫描提示“1. 右侧髂骨转移; 2. 第 1 腰椎椎体高密度影, 代谢轻度增高, 考虑骨转移可能性大。”诊断为左肺低分化腺癌伴纵膈、肺内、颈部淋巴转移放疗后骨转移; 2021-09-18、2021-10-10 行信迪利单抗 200mg+培美曲塞 0.8g+卡铂 0.6g 化疗 2 程, 同时予以注射用唑来膦酸 (4mg 静滴次组每日一次) 护骨治疗, 后患者自行接受中医中药治疗肿瘤。2023 年初出现进行性

右侧肩胛处疼痛，伴咳嗽、逐渐剧烈伴有胸痛、胸闷，活动后气促、气短。2023-6-28 再次就诊肿瘤科，完善颅脑 MR、全身 CT 等检查提示疾病全面进展，诊断为“左上肺低分化腺癌伴脑、双肺、骨、淋巴结多发转移(cT3 N3M1c, IVB 期, EGFR/ALK/ROS1 野生型)”，患者拒绝复测基因检测。2023-6-29 行“信迪利单抗 200mg+白蛋白紫杉醇 400mg+卡铂 600mg+贝伐珠单抗 500mg”挽救化疗第一程，化疗后 3 天出现皮肤瘙痒，不伴皮疹，后逐渐缓解。患者近 1 周出现咳嗽、咳痰加重，约 20 余次/日痰多为白色泡沫痰，偶有少量血丝痰，咳嗽时伴胸痛，有胸闷，平卧及活动后气促加重，有乏力、出虚汗、手足麻木感，无发热、畏寒，无头痛、头晕，无恶心、呕吐，无腹痛、腹胀。现为求进一步治疗收入肿瘤科。

体格检查：体温 36.9℃，呼吸 28 次/分，脉搏 120 次/分，血压 123/68mmHg，身高 157cm，体重 64kg，ECOG 2 分，NRS 3 分。急性病容，反应稍迟钝，左颈部色素沉淀，余皮肤黏膜色素正常，浅表淋巴结未触及明显肿大，右肩胛骨处隆起、疼痛，右侧第 8 肋处疼痛，双肺呼吸音稍粗，未闻及明显湿性啰音；心率 120bpm，可闻及频发早搏，未闻及明显病理性杂音。双下肢未见明显水肿。

既往史：有乙肝病毒表面抗原阳性>250.00IU/ml，其余无特殊。

过敏史：否认过敏史。

入院诊断：1、胸闷查因；2、左上肺腺癌多发转移（双肺、脑、肝、肾上腺、多发骨、多发淋巴结转移）cT3N3M1c IVB 期 EGFR、ALK、ROS-1 阴性；3、乙型肝炎小三阳。

辅助检查：心电图：窦性心律；完全性有束支传导阻滞；频发室性早搏二联律；前间壁异常 Q 波伴 ST 段抬高；急性心梗？室壁瘤？请结合临床。

实验室检查：心肌酶：乳酸脱氢酶 814U/L，肌酸激酶 7110U/L，肌酸激酶同工酶 163.00ng/ml，； 肝功：丙氨酸氨基转移酶 103U/L，门冬氨酸氨基转移酶 285U/L，谷胱甘肽还原酶 104U/L； 心肌损伤标志物：高敏肌钙蛋白-I 5.913ng/ml，肌红蛋白 3182.5ng/ml。

2 主要治疗经过

2023-07-20（入院第 1 日），患者有胸闷，咳嗽时有胸痛，乏力，出汗等症状，入院后查心电图提示室发

性早搏、异常 Q 波、ST 段抬高，实验室检查心肌酶、心肌损伤标志物及肝酶明显升高，结合患者近期免疫检查点抑制剂的治疗史，首先考虑患者为免疫相关性心肌炎可能，但不排除有其他急性心血管急症可能，故转入心血管二科治疗，转入后诊断结果与肿瘤一科一致，实行床边心电监护，治疗上以使用大剂量激素冲击联合人免疫球蛋白为主，并控制心律失常、护肝降酶、抗板、降脂。主要治疗药物有：注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 500mg ivgtt q12h；静注人免疫球蛋白 10g ivgtt qd；盐酸利多卡因注射液 0.05g iv qd；盐酸利多卡因注射液 0.6g 静脉泵入；注射用泮托拉唑钠 40mg iv q12h；注射用磷酸肌酸钠 1g ivgtt qd；注射用谷胱甘肽 1.2g ivgtt qd；硫酸氯吡格雷片 75mg po qd；阿托伐他汀钙片 20mg po qd。

2023-07-21（入院第 2 日）患者气促较前缓解，间断咳嗽，精神睡眠一般，无胸闷、胸痛。查体：体温 36.7℃，呼吸 20 次/分，心率 97 次/分，血压 124/86mmHg 床边心脏超声探查：静息状态下超声心动图未见明显异常。利多卡因抗心律失常后，更换为酒石酸美托洛尔片 12.5mg po bid 控制心率+利伐沙班 7.5mg po qd 抗凝。

2023-07-25（入院第 6 日）复查心肌酶：乳酸脱氢酶 636U/L，肌酸激酶 256U/L，肌酸激酶同工酶 28.57ng/ml；肝功：丙氨酸氨基转移酶 107U/L，门冬氨酸氨基转移酶 62U/L，谷胱甘肽还原酶 108.5U/L； 心肌损伤标志物：高敏肌钙蛋白-I 2.914ng/ml，肌红蛋白 407.5ng/ml。指标明显降低，停用免疫球蛋白注射液，调整注射用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量为 125mg ivgtt q12h，并计划转回肿瘤科继续治疗。

2023-07-28（入院第 9 日）转入肿瘤科后复查心肌酶：乳酸脱氢酶 411U/L，肌酸激酶 142U/L，肌酸激酶同工酶 31.58ng/ml；肝功：丙氨酸氨基转移酶 52U/L，门冬氨酸氨基转移酶 30U/L，谷胱甘肽还原酶 85.7U/L； 心肌损伤标志物：高敏肌钙蛋白-I 1.145ng/ml，肌红蛋白 206.7ng/ml。继续调整注射用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量为 80mg ivgtt q12h，利伐沙班片调整为 15mg po qd，停用硫酸氯吡格雷片、阿托伐他汀钙片。

2023-07-31（入院第 12 日）继续下调注射用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量为 40mg ivgtt qm (8:00) + 60mg ivgtt qn (18:00)。

2023-08-03（入院第15日）复查心肌酶：乳酸脱氢酶 336U/L，肌酸激酶 118U/L，肌酸激酶同工酶 30.89ng/ml；肝功：丙氨酸氨基转移酶 38U/L，门冬氨酸氨基转移酶 19U/L 谷胱甘肽还原酶 78.3U/L；心肌损伤标志物：高敏肌钙蛋白-I 0.174ng/ml，肌红蛋白 90.5ng/ml；心电图：窦性心律，房性早搏，完全性右束支传导阻滞。激素更换为甲泼尼龙片 32mg po q12h。患者胸闷胸痛缓解，病情稳定，予以带药出院。

3 分析讨论

3.1 免疫相关性心肌炎的不良反应该相关性分析

患者中年女性，既往无心脏疾病史。使用信迪利单抗约 20 日后出现心肌炎，合并使用的药物有白蛋白结合型紫杉醇、卡铂、贝伐珠单抗和恩替卡韦。白蛋白结合型紫杉醇、卡铂、贝伐珠单抗、恩替卡韦四种药物说明书都未有介绍心肌炎的不良反应该，且四种药物上市后的文献中也未有发生心肌炎的报道。白蛋白结合型紫杉醇的心血管不良事件发生率较低，一般为低血压、心动过缓和心电图异常；卡铂的心血管不良事件发生率更低（小于 1%），严重的为心衰、栓塞，但与疾病相关不可分辨；恩替卡韦继续使用并无心肌炎的临床症状与实验室的异常；贝伐珠单抗的心血管不良事件发生率较多，比较常见或严重的为高血压、心力衰竭、心肌梗塞，这三种与心肌炎具有一定的相关性，实验室或影像学检查也具有部分的重合，故该药可能会加重心肌炎的发生或进展；信迪利单抗在已有说明书存在心肌炎的不良反应该，且上市后已具有相关的报道。一项研究统计了信迪利单抗 ADR 发生的最短时间为用药 1 h 后，最长为首次用药 7 个月后，39.17% 的患者集中在 1~30 d，其中心肌炎和肝损伤分别发生在用药后 14~30 d、16~21 d^[2]。患者在使用大剂量类固醇后的明显症状缓解，故根据国家药品不良反应该监测中心《药品不良反应该术语使用指南中关联性评价标准》^[3]，患者使用药物的时间相关性，药物说明书的已知的不良反应该，排除相关联的药物，信迪利单抗与本次心肌炎的不良反应该关联性评价为“很可能”。

3.2 免疫相关性心肌炎的临床特点

关于免疫相关性心肌炎的不良反应该分级，在 2021 年，美国临床肿瘤临床学会（ASCO）更新发布了《免疫检查点抑制剂相关的免疫不良事件管理指南》，在排除

并发症或指标升高的其他原因后，根据临床表现、实验室检查、影像学变化等对免疫相关性心肌炎进行了分级：G1 为心脏生物标志物检测异常，无症状且无 ECG 异常；G2 为心脏生物标志物检测异常伴轻度症状或新的 ECG 异常不伴传导延迟；G3 为心脏生物标志物检测异常伴中度症状或新发传导延迟；G4 为中度至重度失代偿，需要 IV 药物治疗或干预，危及生命的疾病^[4]。Wang 等^[5]于 2020 年进行了一项回顾性研究，通过筛选 2018-2019 年接受 PD-1 或 PD-L1 单药或联合治疗的 283 例患者，其中 3 例发生了免疫相关性心肌炎，表现的起病特征和疾病进程各不相同。后续临床病例的不断积累，发现心肌炎可能是暴发性、进行性甚至危及生命，也可能是慢性持续性，免疫介导的心肌炎可能导致心力衰竭和/或心律失常。由于特异性不足，如根据临床表现对其进行分级对诊断和治疗的缺乏指导意义。《免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识（2020 版）》^[6]首次提出临床分型，根据病情严重程度建议将 ICIs 相关心肌炎分为：亚临床心肌损伤、轻症型心肌炎、重症型心肌炎和危重症型心肌炎，而疾病状态会随时间变化，甚至出现病情的跳跃性进展，治疗方案也应随之动态调整。

对于正在使用或者使用过免疫检查点抑制剂的患者，如果出现胸痛不适、呼吸困难、乏力、心悸、晕厥、端坐呼吸、周围组织水肿等症状均应考虑免疫相关性心肌炎的可能^[8]。当患者出现临床表现时，94% 的患者肌钙蛋白升高，89% 的患者心电图异常，66% 的患者钠尿肽异常，51% 的患者左心室射血分数（LVEF）正常^[7]。心内膜心肌活检是诊断的金标准，心脏核磁共振成像和生物标志物可用于不能进行心内膜心肌活检的病人^[9]。本病例患者入院前已有胸闷、胸痛、乏力、气促等临床表现，入院后心电图提示 Q 波异常 ST 段抬高，心肌酶谱中的高敏肌钙蛋白、肌红蛋白、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶等均异常升高，结合患者使用免疫检查点抑制剂的用药史，使用类固醇后患者临床症状的缓解与心肌酶的下降，这些均佐证了患者的免疫相关性心肌炎的临床诊断。

3.3 免疫相关性心肌炎的产生机制

免疫相关性心肌炎的发病机制目前尚不清楚，潜在的机制可能是过度激活的自身免疫细胞侵入心肌组织导致连续的自我攻击：免疫检查点在建立对心脏的外周耐受性期间，大多数自身反应性 T 细胞被删除，一些自

身反应性 T 细胞被释放到外周；外周耐受性机制使这些细胞受到控制，CTLA-4 与 CD28 竞争下调 T 细胞活化，导致免疫耐受并预防对心脏抗原的病理免疫反应；PD-1-PD-1 配体相互作用也使心脏反应性 T 细胞处于无能状态；针对 CTLA-4、PD-1 或 PD-L1 的抗体可能会激活逃避中枢耐受性的心脏抗原反应性 T 细胞，这些 T 细胞可以克隆扩增并攻击心脏^[10]。有研究发现，在小鼠中 PD-1 具有自身炎症作用并防止心肌细胞损伤，PD-1 的基因缺失导致针对肌钙蛋白 I 的自身抗体激活，并导致心肌病^[11]。另外，与阿霉素等导致直接心脏损伤的经典化疗药物不同，有证据表明，ICI 通过 T 细胞活化和细胞因子过度产生对心脏毒性的间接影响，而不是直接损伤^[12]。这些研究表明 PD-1 等免疫检查点可能是导致自身免疫性疾病的重要因子。

3.4 免疫相关性心肌炎的治疗分析

目前对于 ICIs 所致心肌炎的尚无最标准的治疗。2021 年更新版的 ASCO 管理指南^[4]考虑到心脏受损的可能性，所有等级均需要检查和干预，对于 G1 升高的肌钙蛋白，暂停 ICPi，并在 6 小时后重新检测肌钙蛋白 a，一旦恢复正常或认为与 ICPi 无关，可考虑重新开始治疗；对于 G2 的患者，暂停 ICPi，并应考虑早期（即 24 小时内）开始高剂量皮质类固醇（泼尼松 1-2mg/kg/d，根据症状决定口服或 IV）。2021 版 NCCN 指南《免疫治疗相关的毒性管理》^[13]指出由于免疫治疗诱导的免疫性心肌炎与暴发性心肌炎（具有高病死率）的快速发展相关，故根据患者的临床症状、心脏损伤生物标志物水平、心电图、心脏超声等，一旦患者表现相关症状，即可采取措施；一线治疗为永久停用免疫检查点抑制剂，静脉注射甲基强的松龙（1 g / d）冲击治疗 3 ~ 5 d，改用口服泼尼松，然后根据临床反应和心脏生物标志物的改善在 4 ~ 6 周内逐渐降低剂量，如果使用类固醇药物 24 小时内患者病情无明显改善，则考虑添加其他强效免疫抑制剂，如抗胸腺 T 细胞免疫球蛋白、霉酚酸酯、英夫利昔单抗、静注人免疫球蛋白以及他克莫司等其中一种药物。2021 年中国临床肿瘤学会（CSCO）《免疫检查点抑制剂相关毒性管理指南》^[14]G3-G4 级时治疗方案基本与 NCCN 指南一致，其另外补充推荐有 ICU 监护，强调多学科会诊，心律失常必要时可安装起搏器，药物治疗改善不明显时可考虑血浆置换土生命支持。

本病例患者入院前 1 周即有相关心肌炎的临床症状，

入院后完善检查提示心电图异常、心肌酶谱异常升高，结合患者免疫检查点的用药史，即可首先考虑为免疫性相关性心肌炎，根据 NCCN 指南给予静脉注射甲泼尼龙 1 g/d 冲击治疗 5d，同时联合静注人免疫球蛋白 10g/d 治疗 5d，期间复查心肌酶谱均有明显下降；5 日后，甲泼尼龙减量至 250mg/d，此处临床药师认为患者剂量递减过大，存在病情反复的风险，建议减量至 500mg/d，三日后复查心肌酶等稳定下降，再减量至 250mg/d，但医师考虑患者血糖不稳定，未予采纳；后续于肿瘤科患者按照每 3 日减量 1 次，注射用甲泼尼龙剂量依次为 160 mg/d、100mg/d，后续更换为口服甲泼尼龙 64mg/d。患者住院期间，临床药师按照免疫治疗相关不良反应五步管理法对病人进行监护，即预防（Pre - vent）、预测（Anticipate）、监测（Detect）、治疗（Treat）和管控（Monitor）^[15]。出院后，根据指南，按照激素减量原则，指导患者每周减量 8mg（可在 1 周内 3-4 日分两次，每次减量 4mg），直至减量至 8mg/d，继续口服此剂量 1 周后可停药，期间定期复查心电图、心肌酶及心肌损伤标志物，整个减量过程持续 4-6 周。

4 总结与体会

免疫相关性心肌炎具有较高的致死率，未来的探索中可更多的着眼于评估的精准化和治疗的个体化，临床药师及时并了解其临床特征及应对措施至关重要。本病例中，通过对信迪利单抗相关不良反应的文献进行复习，进一步分析信迪利单抗所致心脏毒性的临床特点、治疗方法，临床药师根据患者的临床表现、不良反应特征结合指南推荐给予个体化的治疗建议，实施药学监护，协助医师提高用药的安全性。

参考文献

- [1]WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2018, 4 (12): 1721- 1728. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
- [2]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.
- [3]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.
- [4]Schneider Bryan J, Naidoo Jarushka, Santomass

- o Bianca D et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. [J]. J Clin Oncol, 2021, undefined: JC02101440.
- [5] Wang F, Sun X, Qin S, et al. A retrospective study of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis in a single center in China [J]. China Clinical of Oncology, 2020, 9(2): 16.
- [6] 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会, 中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学学组, 中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专业委员会, 中国临床肿瘤学会肿瘤心脏病学专家委员会. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识(2020版) [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(20): 1027-1038.
- [7] MAHMOOD S S, FRADLEY M G, COHEN J V, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(16): 1755-1764.
- [8] TAJIRI K, AONUMA K, SEKINE I. Immune checkpoint inhibitor-related myocarditis [J]. Jpn J Clin Oncol, 2018, 48(1): 7-12.
- [9] LYON AR, YOUSAF N, BATTISTI NML. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity [J/OL]. Lancet Oncol, 2018, 19(9): e447-e458. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30457-1.
- [10] TAJIRI K, IEDA M. Cardiac complications in immune checkpoint inhibition therapy [J]. Front Cardiovasc Med, 2019, 6: 3.
- [11] OKAZAKI T, TANAKA Y, NISHIO R, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice [J]. Nat Med, 2003, 9(12): 1477-1483.
- [12] Tay W. T., Fang Y. -H., Beh S. T., Liu Y. -W., Hsu L. -W., Yen C. -J., Liu P. -Y. Programmed Cell Death-1: Programmed Cell Death-Ligand 1 Interaction Protects Human Cardiomyocytes Against T-Cell Mediated Inflammation and Apoptosis Response In Vitro. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21: 2399.
- [13] 美国国内癌症综合网络(NCCN)肿瘤临床实践指南《免疫治疗相关的毒性管理》2021.v4
- [14] 中国临床肿瘤学会(CSCO)《免疫检查点抑制剂相关毒性管理指南》2021.
- [15] CHAMPIAT S, LAMBOTTE O, BARREAU E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper [J]. Ann Oncol, 2016, 27(4): 559-574.