

- 的影响因素[J].临床心血管病杂志,2017,33(4):340-343.
- [11] 祁金涛,丁碧云.浅谈血压晨峰现象研究现状[J].中医药临床杂志,2017,29(10):1767-1770.
- [12] 林从娟,郑建清,李琼彬,等.H型高血压患者的血压变异性与左心室肥厚的关系[J].中华高血压杂志,2018,26(7):622-626.
- [13] 江金锋,邹文博,蔡文钦,等.正常血压者血压变异性与血压节律的相关性[J].中华高血压杂志,2017,25(10):950-955.
- [14] 杨斌武,韩冰,张璐,等.高血压患者血压变异性与靶器官损害的相关性[J].中国老年学杂志,2017,37(23):5805-5807.
- [15] 杨若娟,吕吉元.依那普利叶酸联合苯磺酸氨氯地平治疗H型高血压的疗效分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(10):1149-1150.
- [16] 张丽,包成梅,尹承华,等.氨氯地平阿托伐他汀钙片治疗高血压合并冠心病伴颈动脉粥样硬化的效果观察[J].中国基层医药,2018,25(24):3180-3184.
- [17] 张琳.苯磺酸左旋氨氯地平治疗继发性高血压98例疗效观察[J].北方药学,2018,15(1):42-43.
- [18] 郑巨克,黄伟剑,陈利琼,等.厄贝沙坦联合阿托伐他汀对老年高血压患者血清炎症因子及心功能的影响[J].中国生化药物杂志,2016(7):82-84.
- [19] 张智源.厄贝沙坦治疗2型糖尿病肾病合并高血压的临床疗效分析[J].北方药学,2018,15(1):139,4.
- [20] 冷德峰.硝苯地平联合厄贝沙坦治疗糖尿病合并高血压的疗效观察[J].中国现代药物应用,2018,12(2):104-105.

(收稿日期:2019-09-16,修回日期:2019-10-25)

引用本文:戎佩佩.信迪利单抗治疗胸腺瘤引发免疫性心肌炎1例[J].安徽医药,2021,25(6):1239-1241.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.06.044.



◇药物与临床◇

## 信迪利单抗治疗胸腺瘤引发免疫性心肌炎1例

戎佩佩

作者单位:武汉大学人民医院药学部,湖北 武汉 430060

**摘要:** **目的** 探讨信迪利单抗用于胸腺瘤致免疫性心肌炎的发生机制和药学监护方法。**方法** 报道2019年9月20日武汉大学人民医院1例信迪利单抗用于胸腺瘤致免疫性心肌炎的病例,并进行相关文献分析。**结果** 病人使用信迪利单抗两周后出现喘气、心慌,心脏生化及心电图存在异常,诊断为免疫性心肌炎,行激素冲击等治疗后恢复正常[肌酸激酶同工酶(CKMB)3.69 μg/L,肌红蛋白(MYO)46.24 μg/L,超敏肌钙蛋白(ultra-TnI)0.030 μg/L,N端脑钠肽前体(NT-proBNP)59.00 ng/L]。**结论** 免疫性心肌炎为罕见而严重的不良反应,本研究报道了国内首例信迪利单抗引起的免疫性心肌炎,临床药师应予以关注。**关键词:** 胸腺瘤; 心肌炎; 信迪利单抗; 程序性死亡受体1(PD-1); 免疫检查点抑制剂; 病例分析

### A case analysis of immune checkpoint inhibitor myocarditis induced by Sindilimab in treating thymoma

RONG Peipei

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China

**Abstract:** **Objective** To explore the mechanism and pharmaceutical care of Sindilimab-induced myocarditis. **Methods** A case of immune checkpoint inhibitor myocarditis induced by Sindilimab, who was treated at Renmin Hospital of Wuhan University on September 20, 2019, was reported and the literature was reviewed. **Results** Two weeks after treatment with Sindilimab, the patient developed dyspnea, palpitation, abnormal cardiac biochemistry and ECG, then was diagnosed as immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. After steroid pulse therapy and support treatment, the patient's condition clinically improved (CKMB 3.69 μg/L, MYO 46.24 μg/L, ultra-TnI 0.030 μg/L, NT-proBNP 59.00 ng/L). **Conclusion** Immune checkpoint inhibitor myocarditis is a rare but serious adverse reaction. This study reported the first case of immune checkpoint inhibitor myocarditis caused by Sindilimab in China, and clinical pharmacists should pay attention to it.

**Key words:** Thymoma; Myocarditis; Sindilimab; Programmed death 1 (PD-1); Immune checkpoint inhibitor; Case analysis

胸腺肿瘤包括胸腺瘤和胸腺癌等,是胸部肿瘤中相对罕见且惰性的一个类型,其在中国的发病率约为3.93/100万人,约为肺癌发病率的1/100<sup>[1]</sup>。以往将胸腺瘤区分为良性和恶性,目前所有胸腺瘤均

已被视作恶性肿瘤,并根据病理类型分为A型、AB型、B型等,治疗方式包括手术、放疗、化疗及免疫治疗等<sup>[2]</sup>。信迪利单抗是一种全人源细胞程序性死亡-1(Programmed Cell Death 1, PD-1)IgG4单克隆抗

体,可与PD-1结合,从而阻断PD-1与其配体(PD-L1和PD-L2)的相互作用,因此有助于恢复内源性抗肿瘤T细胞反应。不同的PD-1抗体在受体亲和力、免疫原性、体内药代动力学行为等方面存在不同。与其他免疫检查点抑制剂类似的是,信迪利单抗可因阻断免疫检查点引起正常组织器官的自身免疫反应,从而造成一些免疫相关不良反应,例如皮疹、甲状腺炎、肝炎、肺炎等<sup>[3]</sup>。本研究报道了国内首例信迪利单抗引起的免疫性心肌炎。

## 1 病史摘要

女,48岁,2019年7月20日因“咳嗽咳血伴胸闷气短”于武汉亚洲心脏病医院就诊,胸部CT示:左侧胸膜及叶间胸膜多发实性结节,融合成团,10.2 cm×9.5 cm;支气管受压。穿刺活检病理:胸腺瘤(AB型);免疫组化:上皮成分细胞角蛋白(PCK)(+);淋巴成分:簇分化抗原(CD)3(+),末端脱氧核苷酰转移酶(TDT)(+)CD20(-)、CD21(-)、CD30(-)、甲状腺转录因子(TTF)(-)、Ki67(高增殖活性);EB病毒编码的小RNA(EBER)(-)。2019年8月30日于武汉大学人民医院行胸部CT示:前纵隔异常强化灶;左侧胸膜多发结节状增厚,考虑转移。于是行第1周期白蛋白紫杉醇200 mg d1+奈达铂120 mg d1~3+信迪利单抗200 mg d1,每3周1次化疗联合免疫治疗。病人自9月13日起出现喘气、心慌,9月20日入院完善相关检查,心梗三项示肌酸激酶同工酶(CKMB)137.27 μg/L;肌红蛋白(MYO)>1 000.00 μg/L;超敏肌钙蛋白(ultra-TnI)4.228 μg/L(危急值);N端脑钠肽前体(NT-proBNP)124.00 ng/L;CD4 34.14%;CD8 50.8%;CD4/CD8 0.67;血常规、肝肾功能、电解质等检查未见明显异常。心电图示窦性心动过速,ST段未见明显异常。心脏彩超未见明显异常。病人既往无心脏基础疾病,家中和院内没有使用其他心脏毒性药物,参照国家药品不良反应监测中心评分法,考虑病人心肌损伤可能为免疫性心肌炎引起的心肌损伤,遂行激素冲击治疗,甲泼尼龙500 mg,每天1次。

## 2 结果

3 d后病人心慌、胸闷较前好转,肌钙蛋白明显下降,改为甲泼尼龙80 mg,每天1次,后逐渐减量(80 mg,每天1次,连用7 d;然后40 mg,每天1次,连用7 d;然后20 mg,每天1次,连用5 d)至停药出院(CKMB 3.69 μg/L,MYO 46.24 μg/L,ultra-TnI 0.030 μg/L,NT-proBNP 59.00 ng/L)。

## 3 讨论

### 3.1 免疫治疗相关免疫性心肌炎的发生机制及危险因素

心肌炎可由病毒、自身免疫性疾病、缺血

性损伤和药物等引起。近年来关于免疫检查点抑制剂介导的免疫相关不良反应的报道很多,而免疫性心肌炎则是其中最为凶险的一种,尽管发生率不到1%,但病死率高达50%以上<sup>[4]</sup>。免疫检查点抑制剂介导的免疫性心肌炎发生于免疫治疗的早期阶段,大约75%病人发生于免疫治疗开始后6周以内。治疗前已存在心血管危险因素和心血管基础疾病,以及免疫联合治疗是免疫性心肌炎的主要危险因素。大部分病人表现为肌钙蛋白和利尿肽等生物标志物的升高,也有部分病人合并心电图和射血分数的异常。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<sup>[5]</sup>。

免疫治疗诱导的免疫性心肌炎的病理生理学机制尚不完全清楚。针对2例致死性免疫性心肌炎的病例研究发现,心肌细胞具有显著的炎性细胞浸润,其成分包括CD4阳性和CD8阳性T细胞和巨噬细胞,与免疫检查点抑制剂的作用靶点一致,因此该毒性可被视为靶点毒性<sup>[6]</sup>。与其他肿瘤相比,免疫治疗用于胸腺瘤具有更高的心肌炎发生率。一项帕博利珠单抗单药用于胸腺瘤病人二线治疗的研究显示,尽管该方案具有28.6%的部分缓解率,但3~4级严重免疫治疗相关不良事件发生率高达71.4%。其中,免疫性心肌炎发生率高达42.9%,显著高于接受帕博利珠单抗治疗的其他恶性肿瘤病人<sup>[7]</sup>。较高的严重免疫治疗相关不良事件发生率可能与免疫检查点抑制剂本身的作用机制和胸腺器官的脏器功能有关。首先,PD-1/PD-L1通路在T细胞活化和自身耐受中具有广泛的表达和免疫调节作用。该通路调节外周耐受的诱导和维持,并在生理条件下保护组织免受自身免疫系统的攻击,还参与T细胞介导的各种疾病,如自身免疫、肿瘤免疫、慢性病毒感染和移植免疫<sup>[8]</sup>。在正常胸腺中,PD-L1在胸腺皮质和胸腺细胞上广泛表达。据报道,在胸腺发育阶段,PD-1通过抗原受体信号和细胞因子在外周多种造血细胞中诱导表达,PD-1/PD-L1相互调节过程也发生在从CD4-CD8-(双阴性)胸腺细胞到CD4<sup>+</sup>或CD8<sup>+</sup>单阳性细胞的阳性选择和阴性选择过程中<sup>[9]</sup>。然后,胸腺瘤本身具有一定诱导自身免疫性疾病的内在能力。胸腺瘤的一个独特的特点是其常可伴发自身免疫性疾病,尤其是重症肌无力,可见于30%~50%胸腺瘤病人(本例病人就诊时不合并重症肌无力相关临床症状)。胸腺瘤诱导自身免疫性疾病的确切机制目前仍不清楚,一种可能的解释是胸腺内肿瘤生长引起的损伤会降低其维持自身免疫耐受的能力。免疫检查点抑制剂可能通

过增强免疫调节的丧失,导致免疫治疗相关不良反应的发生<sup>[10]</sup>。值得注意的是,患有自身免疫性疾病的病人通常被排除在免疫检查点抑制剂的临床试验之外,而免疫治疗可能导致自身免疫性疾病的恶化<sup>[11]</sup>,应对该类病人实施更加密切的监测。

**3.2 免疫治疗相关免疫性心肌炎的处理措施及药学监护** 美国临床肿瘤学会2018年指南建议在任何情况下出现免疫治疗诱导的免疫性心肌炎(包括无症状生物标志物升高)时应终止免疫治疗<sup>[12]</sup>。由于免疫检查点抑制剂具有较长的半衰期,停止治疗不会立即逆转其生物效应。除停药外,其他处理方式取决于不良反应的严重程度,轻者仅表现为无症状的实验室检查异常(例如,心脏生物标志物升高或心电图改变),重者可表现为暴发性心肌炎、心源性休克、完全心脏传导阻滞、室性心律失常和心脏骤停。对于轻度至中度症状,指南建议使用泼尼松或甲泼尼龙 $1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。对于症状更严重的病人,建议使用更高的剂量。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,因此NCCN指南建议开始使用大剂量糖皮质激素(甲泼尼龙 $1\ 000\text{ mg}$ 静脉注射,每天1次,d1~3)冲击治疗,达到临床稳定后,根据反应逐渐减量。在血流动力学或电生理不稳定的情况下,也可使用抗胸腺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药物进行免疫抑制治疗<sup>[13]</sup>。冲击治疗期间注意血糖升高、上消化道出血、电解质紊乱等不良反应的监测。

目前还没有前瞻性试验来提供免疫治疗诱导的免疫性心肌炎的监测策略,有学者建议针对所有病人在行免疫治疗前进行基线评估,包括临床病史和危险因素评估、心电图、心肌肌钙蛋白、BNP或NT-proBNP、超声心动图等;高危病人进行前4个周期免疫治疗前均应给予监测;所有病人一旦出现新的心脏症状(如胸痛、呼吸困难、心悸、晕厥等),均应检查心电图,超声心动图,心肌肌钙蛋白和BNP或NT-proBNP<sup>[5]</sup>。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(Prevent)、预测(Anticipate)、监测(Detect)、治疗(Treat)和管控(Monitor)<sup>[14]</sup>。药师嘱病人严格卧床休息,并协助医师将所有溶媒的液体量减至最小体积,以减轻病人心脏负荷。

从2018年下半年至今,纳武利尤单抗、帕博利珠单抗相继在国内上市,国产的PD-1抑制剂特瑞普利单抗、信迪利单抗和卡瑞利珠单抗也于近期上

市,并在短时间内大量广泛地应用于临床。临床药师应密切关注免疫检查点抑制剂类药物不良反应的相关问题,早期识别高危人群,密切监测生物标志物及病人报告的前驱症状,并对高危人群实施药学监护,保证免疫检查点抑制剂类药物顺利使用,从而使病人获益。

### 参考文献

- [1] 方文涛,傅剑华,沈毅,等.胸腺肿瘤的诊疗:基于中国胸腺肿瘤协作组多中心回顾性研究的共识[J].中国肺癌杂志,2016,19(7):414-417.
- [2] 徐锴,韩泳涛.胸腺上皮肿瘤的规范化治疗之路[J].临床外科杂志,2019,27(7):541-544.
- [3] NCCN.NCCN clinical practice guidelines in oncology: thymomas and thymic carcinomas(Version2.2019)[Z/OL].[2019-9-29].https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1469.
- [4] POSTOW MA, SIDLOW R, HELLMANN MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J].N Engl J Med,2018,378(2):158-168.
- [5] 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.
- [6] JOHNSON DB, BALKO JM, COMPTON ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med,2016,375(18):1749-1755.
- [7] CHO J, KIM HS, KU BM, et al. Pembrolizumab for patients with refractory or relapsed thymic epithelial tumor: an open-label phase II trial[J].J Clin Oncol,2019,37(24):2162-2170.
- [8] DAI S, JIA R, ZHANG X, et al. The PD-1/PD-Ls pathway and autoimmune diseases[J].Cell Immunol,2014,290(1):72-79.
- [9] FRANCISCO LM, SAGE PT, SHARPE AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity [J]. Immunol Rev, 2010, 236: 219-242.
- [10] SHELLY S, AGMON-LEVIN N, ALTMAN A, et al. Thymoma and autoimmunity[J].Cell Mol Immunol, 2011, 8(3):199-202.
- [11] KÄHLER KC, EIGENTLER TK, GESIERICH A, et al. Ipilimumab in metastatic melanoma patients with pre-existing autoimmune disorders [J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67 (5) : 825-834.
- [12] BRAHMER JR, LACCHETTI C, SCHNEIDER BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: american society of clinical oncology clinical practice guideline [J]. J Clin Oncol, 2018, 36 (17):1714-1768.
- [13] NCCN.NCCN clinical practice guidelines in oncology: management of immunotherapy-related toxicities (Version2.2019)[Z/OL].[2019-9-29]. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1486.
- [14] 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.

(收稿日期:2019-10-14,修回日期:2019-11-06)