病例报道

DOI：10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.22
文章编号：2095-1264(2022)01-0136-05

1例卡瑞利珠单抗致重度心肌炎不良反应及临床分析★

闫丽荣[1]，陈　刚[2*]
([1]东胜区人民医院 药剂科，内蒙古 鄂尔多斯，017000；[2]鄂尔多斯市中心医院 药剂科，内蒙古 鄂尔多斯，017000)

摘要：免疫检查点抑制剂在临床的使用范围逐渐扩大，可明显延长患者生存期，但其独特的免疫相关不良反应也应该引起人们的重视。本文分析1例61岁晚期肺癌女性患者使用卡瑞利珠单抗(200 mg，ivgtt q2w)12天后，出现头晕并逐渐加重，考虑为PD-1抑制剂引起的免疫相关性肌炎累及心肌、伴横纹肌溶解的重叠综合征，予以激素冲击联合免疫球蛋白抗炎及其他对症治疗，但最终结局并未好转。

关键词：PD-1抑制剂；肌炎/心肌炎；卡瑞利珠单抗；不良反应
中图分类号：R734.2，R730.6　**文献标识码：**A

Clinical analysis of a case of severe myocarditis induced by camrelizumab★

YAN Lirong[1], CHEN Gang[2]*
([1]Pharmacy Department, Dongsheng People's Hospital, Ordos, Inner Mongolia, 017000, China; [2]Pharmacy Department, Ordos Central Hospital, Ordos, Inner Mongolia, 017000, China)

Abstract: Immune checkpoint inhibitors are widely used in clinic and they can significantly prolong the survival of patients, but their unique immune-related adverse reactions should also be paid attention to. In this paper, we discussed a case of 61-year-old female patient with advanced lung cancer received camrelizumab (200 mg, ivgtt q2w) treatment. The patient appeared dizzy after 12 days of camrelizumab treatment, and it was gradually aggravated. It was considered to be immune-related myositis involving myocardium and rhabdomyolysis overlap syndrome caused by PD-1 inhibitor. The patient was given steroid therapy, immunoglobulin and other symptomatic treatment. Unfortunately, the condition of this patient was not improved after treatment.

Keywords: PD-1 inhibitors; Myositis/myocarditis; Camrelizumab; Adverse reaction

前言

卡瑞利珠单抗是中国自主研发的人源化抗PD-1单克隆抗体，可与人PD-1结合并阻断PD-1/PD-L1通路，恢复机体的抗肿瘤免疫力，从而形成肿瘤免疫治疗的基础。卡瑞利珠单抗于2019年5月29日经我国国家药品监督管理局批准上市，适用于至少经过二线系统化疗的复发难治性经典型霍奇金淋巴瘤。此外，卡瑞利珠单抗目前还在多项适应证中开展了广泛的临床试验研究，包括肝癌、晚期非小细胞肺癌、纵隔原发弥漫大B细胞淋巴瘤、胃食管癌等[1]。

1　病例资料

患者女性，61岁，体重50 kg，因“右肺鳞癌伴胸腔积液1月余，免疫治疗后头晕4天，加重2天”于

★基金项目：鄂尔多斯市医学重点学科建设资助项目。
作者简介：闫丽荣，女，主管药师，研究方向：药事管理、药物不良反应。
*通信作者：陈刚，男，主管药师，研究方向：抗肿瘤药物。

2020年4月26日入院。患者自2019年10月出现无明显诱因的咳嗽，伴气短，2020年1月23日在我院就诊，诊断为右侧胸腔积液，给予胸腔穿刺引流治疗。2020年2月25日于我院心胸外科查CT示：右肺中上叶巨大占位，双侧胸腔积液，右侧为著，纵隔内淋巴结肿大。2020年3月3日行CT引导下穿刺活检，病理检查示：（右肺肿物）癌，低分化，免疫组化支持鳞状细胞癌；免疫组化示：CK20（-）、CK7（-）、NapsinA（-）、P63（+）、TTF-1（-）、KI-67（约60%）、CD56（-）、CK5/6（-）、Melan-A（-）、HMB45（-）、Vimentin（-）、CK19（+）。于包头市肿瘤医院进一步检查，免疫病理示：PD-L1（22c3）-Neg（-）、PD-L1（22c3）-Ab（+）（约60%TPS评分）。2020年4月9日给予卡瑞利珠单抗200 mg、ivgtt q2w治疗，患者无不适，遂出院。2020年4月22日，患者自感头晕不适，饮食较前减少，自认为感冒，2020年4月24日于我院门诊复查：丙氨酸氨基转移酶177 U·L^{-1}、天冬氨酸氨基转移酶601 U·L^{-1}，当天下午症状加重，不能起床，2020年4月26日停止进食，偶感恶心，呕吐少量胃液，近2日二便量少，无腹痛、腹泻，无咳嗽，有少量痰，无气短、发热，为行对症治疗住院，体能评分4分。入院诊断：①肺恶性肿瘤；②胸腔积液；③药物性肝损害（免疫相关性肝毒性）？

入院后，患者体温36.3 ℃，脉搏80次/分，呼吸18次/分，血压80/60 mmHg。急查化验示：超敏肌钙蛋白T 9.52 μg·L^{-1}、脑利钠肽8315 pg·mL^{-1}、肌红蛋白>3000 ng·mL^{-1}、肌酸激酶同工酶>300.00 ng·mL^{-1}、尿酸416 μmol·L^{-1}、天冬氨酸氨基转移酶1197 U·L^{-1}、肌酸激酶24 650 U·L^{-1}、肌酸激酶-MB亚型529.31 U·L^{-1}、乳酸脱氢酶2861.00 U·L^{-1}、丙氨酸氨基转移酶367 U·L^{-1}、皮质醇1220 nmol·L^{-1}。心电图示：①室性心动过速；②急性心肌梗塞；③心室夺获；④电轴左偏。心内科会诊考虑心肌损伤原因：①结合患者情况及用药史，考虑免疫性心肌炎可能性大，建议激素冲击治疗；患者脑力钠肽偏高，结合症状，考虑心力衰竭，建议给予扩张血管、利尿等对症治疗；进食差给予适当补液；进一步完善心脏超声，查看室壁运动。②冠心病-急性心肌梗死？建议室速转窦后复查心电图，查看有无明显ST段改变。建议每日复查心梗三项，依据心梗三项值变化曲线判断心肌炎？心肌梗死，暂可给予抗凝、抗血小板双抗对症治疗。

肿瘤内科根据患者目前化验结果、症状等考虑为免疫相关性毒性，病情危重，立即给予甲基强的松龙1 g静脉滴注；同时予以升压、抑酸、保肝等治疗。患者心率83～112次/分，血压80～92/50～60 mmHg，心率快，室速，头晕症状无明显缓解，吸氧后氧饱和度达93%～100%。急查心脏彩超示：无心包积液；左室前后径40 mm，右室前后径32 mm，右房大小约38 mm×48 mm，右心扩大，左室腔内径大致正常，心腔内无异常团块回声；无明显阶段性室壁运动异常，估测射血分数（ejection fraction，EF）=52%，升主动脉内径28 mm，腔内无明显异常回声；三尖瓣可见中等量反流，反流速度2.5 cm·s^{-1}，压差=26 mmHg，估测肺动脉收缩压31 mmHg，主肺动脉内径19 mm，余瓣膜未见明显反流信号；下腔静脉内径12 mm，变异率>50%，提示肺动脉高压（轻度）并三尖瓣反流（中等量），右心大。请上级医院专家多学科会诊，考虑为免疫抑制剂引起的心肌炎和横纹肌溶解，随时有心跳骤停等风险，需进一步转重症监护病房治疗，继续予大剂量激素，联合丙种球蛋白等药物积极对症支持治疗。

远程会诊后与家属沟通，转入重症监护病房积极治疗。目前诊断：①药物性心肌炎；②横纹肌溶解综合征；③肺恶性肿瘤；④心力衰竭；⑤胸腔积液。持续间羟胺大剂量泵入升压，患者休克状态始终未能纠正，复查心脏彩超示：估测EF=32%，肺动脉高压（轻度）并三尖瓣返流（中等量），右心大，左心功能降低，患者病情进一步恶化。2020年4月26日，患者心率逐渐下降，意识随之转差，呈模糊状态，紧急行气管插管、呼吸机辅助呼吸，同时给予肾上腺素抢救治疗，持续间羟胺泵入升压治疗，积极抢救。同时与家属沟通，告知患者目前病情极危重，血压低，随时有生命危险，需大剂量升压药物泵入维持，家属知情并强烈要求出院。出院诊断：①暴发性心肌炎，药物性心肌炎；②横纹肌溶解综合征；③肺恶性肿瘤；④心力衰竭；⑤胸腔积液。

2 国内外文献分析

卡瑞利珠单抗因上市较晚，报道的不良反应相对较少。查阅中国知网、万方医学网和PubMed等数据库，截至2020年5月，未见心脏毒性相关报道。药品说明书提到临床试验期间其免疫相关性心肌炎的发生率约0.3%，其中Ⅰ级2例（0.2%）、Ⅴ级1例（0.1%），中位发生时间为1.1（0.3～1.5）个月，中位持续时间为0.9（0～1）个月。

目前，其他免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）所报道的心脏毒性显示其发生率低，但死亡率高。Johnson 等[2]在 2016 年报道了 2 例 ICIs 引起的致死性心肌炎病例。Moslehi 等[3]总结了 2017 年 101 例 ICIs 相关心肌炎病例的临床特点，其中 46 例（46%）患者死亡，联合治疗组死亡率显著高于单药治疗组（67% *vs.* 36%，*P*=0.008）。Mahmood 等[4]在观察了散发的 ICIs 相关性心肌炎病例后，进行了多中心注册研究（8 个中心），从 2013 年 11 月—2017 年 7 月，共纳入 35 例 ICIs 相关心肌炎病例，结果显示心肌炎的患病率约 1.14%，中位发病时间为启动 ICIs 治疗后的 34（21~75）天，其中约 81% 在 3 个月内发病，29% 为女性，54% 无其他免疫相关不良反应，94% 肌钙蛋白升高，9% 存在心电图异常，51% 射血分数正常。综上，ICIs 导致的心肌炎发生率可能比预计的要高，治疗早期即可能出现，且预后较差，临床早期使用大剂量类固醇可能有效。

3 讨论

本例晚期肺鳞癌患者 *EGFR*、*ALK* 基因突变检测结果为阴性，用药前心脏功能指标正常，期间未使用其他药物，在使用卡瑞利珠单抗 12 天后出现头晕、精神状态差等症状，入院行相关检查后提示：①暴发性心肌炎，药物性心肌炎；②横纹肌溶解综合征；③肺恶性肿瘤；④心力衰竭；⑤胸腔积液。根据诺氏药物不良反应评估量表，该例卡瑞利珠单抗导致心肌炎的评分为 6 分，为很可能有关（probable），即具有客观证据或定量检测结果支持（表 1）。

表 1　诺氏药物不良反应评估量表评分

Tab. 1　Scores of Naranjo ADR probability scale

相关问题	问题分值			得分理由
	是	否	未知	
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告？	1			卡瑞丽珠单抗说明书中的不良反应有心肌炎
2. 该 ADR 是否在使用可疑药物后发生？	2			给予卡瑞利珠单抗后出现心肌炎
3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后有所缓解？			0	仅单次给药，未给予拮抗剂，按未知评价
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现？			0	未再次使用卡瑞利珠单抗，按未知评价
5. 是否存在其他因素能单独引起该 ADR？		2		患者不存在其他因素能单独引起心肌炎
6. 该 ADR 是否在使用安慰剂后重复出现？			0	未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度？			0	未检测药物在血液或其他体液中的浓度
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重或随剂量减少而缓解？			0	仅单次给药，给药剂量未改变，按未知评价
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应？		0		未曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应
10. 是否存在任何客观证据证实该反应？	1			患者的心肌炎指标检测可作为客观证据证实该反应
总分		6 分		

ICIs 相关性心肌炎的发病机制目前并不十分清楚，多数学者普遍认为是由于治疗阻断破坏了机体自身免疫耐受[5]，即阻断 PD-1/PD-L1 信号通路，使 T 细胞被过度激活，靶向结合肿瘤细胞和心肌细胞上的同源或非同源抗原，从而造成心肌炎症细胞浸润和心肌纤维化[6-7]。Freeman 等[7]发现 PD-1 缺陷的小鼠表现出外周耐受性的崩溃，并伴有多种自身免疫特征，可能是 PD-1 与 PD-L1 的结合抑制了 T 细胞受体介导的淋巴细胞增殖和细胞因子分泌。同时，研究者还观察到 PD-L1 在心脏和肺等非淋巴组织中的表达，而 PD-L1 在非淋巴组织中的表达及其与 PD-1 的潜在相互作用可能决定了炎症部位的免疫反应程度。Nishimura 等[8]研究标明，PD-1 编码基因的破坏会导致小鼠罹患扩张型心肌病。Lucas 等[9]在探讨 PD-1/PD-L1 途径抑制狼疮性肾炎和系统性疾病的假设时，意外发现实验组小鼠在发展为肾脏疾病或全身性疾病之前，就已经由于自身免疫性心肌炎和肺炎而死亡，并在其心脏中检测到了特异性自身抗体。Johnson 等[2]的死亡病例尸检评估显示，PD-1 抑制剂诱发的心肌炎患者心肌解剖可见大量炎性细胞浸润，细胞外空间容积增加，心肌细胞丢失，且来自心脏、骨骼肌和肿瘤的 T 细胞受体测序显示，这些组织中都有相似的 T 细胞克隆。Raikhelkar 等[10]的一项研究报告称，在暴发性心肌炎患者的心内膜活检中观察到心肌弥漫纤维化、T 淋巴细胞和多核巨细胞心肌浸润。

ICIs 相关性心肌炎是其较为少见的心脏副作用之一，发生率为 0.06%～3.80%，发生时间为首次用药后的 15～30 天，可能与较高的起始剂量有关[11]。两种 ICIs 联合使用会增加心肌炎的发生率，一旦出现心血管副作用，其死亡率也明显高于单药治疗（66% *vs.* 4%）[10]。ICIs 相关性肌炎/心肌炎发作常呈急性或爆发性，患者出现胸痛、活动时呼吸困难以及下肢水肿等临床症状，并在数天或 1～2 周内迅速加重，甚至出现心源性休克或心脏骤停[12]。各种致命性的心脏副作用可能与其他系统性损害同时出现，常见的系统性损害为神经肌肉型损害（如骨骼肌肌炎、重症肌无力和格林巴利综合征）[13-15]。因此，临床上采用 ICIs 治疗的患者若出现骨骼肌乏力、疼痛等情况，或血清肌酸激酶明显升高，考虑神经骨骼肌毒性的同时，还应筛查心肌损害相关指标，如肌钙蛋白、BNP、心电图等，以免漏诊[15]。

ICIs 导致的心肌炎应在完善检查后将病情严重程度进行分层[16]。病情严重和危及生命的患者，应立刻停用 ICIs，尽早给予甲基强的松龙每日 1 g 冲击治疗，持续 3～5 天，直至病情好转后减量；若 24 h 内病情未缓解，可加用人免疫球蛋白及英夫利昔单抗治疗。也有个案报道提示血浆置换或其他一些抵抗炎症因子的生物制剂可能有效[17-19]。若患者出现持续顽固性心力衰竭，除血管活性药物外，还可尝试动脉内球囊反搏或体外膜肺氧合支持治疗[20]。

目前，ICIs 相关性心肌炎的高危人群尚未确定，但以下人群风险较大，需要格外关注[11]：①联合应用 ICIs 或合并使用其他心脏毒性药物；②有蒽环类药物或其他心脏毒性药物用药史的患者；③出现 ICIs 其他系统相关毒性，尤其是骨骼肌和神经系统病变时，要特别排查是否合并心脏毒性；④既往患有自身免疫性疾病，有基础心脏疾病的患者。

免疫治疗为肿瘤患者带来了新的希望，但其导致的免疫相关不良反应也日益受到关注，尤其心脏毒性多为急性发病，发生率较低，但致死率较高。建议患者用药前完善心血管相关检查，临床医师和药师密切观察并识别高危患者，用药期间严密监测心血管相关指标，一旦发生可疑心脏损伤，应快速明确诊断并尽早治疗。

参考文献

[1] MARKHAM A, KEAM S J. Camrelizumab: First Global Approval [J]. Drugs, 2019, 79(12): 1355-1361. DOI: 10.1007/s40265-019-01167-0.

[2] JOHNSON D B, BALKO J M, COMPTON M L, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade [J]. N Engl J Med, 2016, 375(18): 1749-1755. DOI: 10.1056/nejmoa1609214.

[3] MOSLEHI J J, SALEM J E, SOSMAN J A, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. Lancet, 2018, 391(10124): 933. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30533-6.

[4] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.

[5] GANATRA S, NEILAN T G. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. Oncologist, 2018, 23(8): 879-886. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0130.

[6] TARRIO M L, GRABIE N, BU D X, et al. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis [J]. J Immunol, 2012, 188(10): 4876-4884. DOI: 10.4049/jimmunol.1200389.

[7] FREEMAN G J, LONG A J, IWAI Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation [J]. J Exp Med, 2000, 192(7): 1027-1034. DOI: 10.1084/jem.192.7.1027.

[8] NISHIMURA H, OKAZAKI T, TANAKA Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice [J]. Science, 2001, 291(5502): 319-322. DOI: 10.1126/science.291.5502.319.

[9] LUCAS J A, MENKE J, RABACAL W A, et al. Programmed death ligand 1 regulates a critical checkpoint for autoimmune myocarditis and pneumonitis in MRL mice [J]. J Immunol, 2008, 181(4): 2513-2521. DOI: 10.4049/jimmunol.181.4.2513.

[10] RAIKHELKAR J, URIEL N. Immune checkpoint inhibitor myocarditis [J]. Curr Opin Cardiol, 2019, 34(3): 303-306. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000622.

[11] 郭潇潇, 王汉萍, 周佳鑫, 等. 免疫检查点抑制剂相关心脏不良反应的临床诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(10): 627-632. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.10.04.

[12] CAFORIO A L, PANKUWEIT S, ARBUSTINI E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases [J]. Eur Heart J, 2013, 34(33): 2636-48 DOI: 10.1093/eurheartj/eht210.

[13] TOUAT M, MAISONOBE T, KNAUSS S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer [J]. Neurology, 2018, 91(10): e985-e994. DOI: 10.1212/wnl.0000000000006124.

[14] ANQUETIL C, SALEM J E, LEBRUN-VIGNES B, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myositis: expanding the spectrum of cardiac complications of the immunotherapy revolution [J]. Circulation, 2018, 138(7): 743-745. DOI: 10.1161/circulationaha.118.035898.

[15] 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.

[16] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. Man-

agement of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(3): 255-289. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0013.

[17] KADOTA H, GONO T, SHIRAI Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis: a case report and literature review [J]. Curr Rheumatol Rep, 2019, 21(4): 10. DOI: 10.1007/s11926-019-0811-3.

[18] ATALLAH-YUNES S A, KADADO A J, KAUFMAN G P, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(6): 1527-1557. DOI: 10.1007/s00432-019-02927-x.

[19] SALEM J E, ALLENBACH Y, VOZY A, et al. Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. N Engl J Med, 2019, 380(24): 2377-2379. DOI: 10.1056/NEJMc1901677.

[20] SEFEROVIC P M, PONIKOWSKI P, ANKER S D, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(10): 1169-1186. DOI: 10.1002/ejhf.1531.

收稿日期：2020-07-27　校稿：李征　于静

本文引用格式： 闫丽荣, 陈刚. 1 例卡瑞利珠单抗致重度心肌炎不良反应及临床分析[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(1): 136-140. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.22.

Cite this article as: YAN Lirong, CHEN Gang. Clinical analysis of a case of severe myocarditis induced by Camrelizumab[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(1): 136-140. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.22.