

免疫检查点抑制剂致心肌炎合并肌炎和(或)重症肌无力重叠综合征老年患者的临床特征

王红梅¹, 韦美华², 雷轩³, 刘岩³, 刘志峰³, 文力^{3*}

1. 北京市东城区第一人民医院 急诊科,北京 100010;2. 北京京信医院 综合内科,北京 100023;3. 首都医科大学附属北京胸科医院 北京市结核病胸部肿瘤研究所 急诊科,北京 101149

【摘要】目的 分析免疫检查点抑制剂致心肌炎合并肌炎和(或)重症肌无力重叠综合征(IM3OS)老年患者的临床特征。**方法** 回顾性分析首都医科大学附属北京胸科医院、北京东城区第一人民医院及北京京信医院2021年6月至2024年6月内老年(≥65岁)免疫检查点抑制剂(ICI)相关IM3OS的病例,观察该类患者的临床特征、治疗方案及预后等,分析其发病特点、治疗反应及影响因素。**结果** 共纳入老年IM3OS患者6例。免疫相关不良事件(irAE)平均发生时间为(82.3±37.1)d,初诊时以心血管症状为主,后期逐渐显现出重症肌无力(MG)和肌炎的明显症状。患者心肌酶谱普遍升高,但肌酸激酶(CK)水平和抗乙酰胆碱受体(AchR)抗体阳性率较低。入组6例患者中5例死亡。**结论** 老年IM3OS患者的irAE起病较晚,多以心血管系统表现,临床表现重且治疗效果差。建议更加细致和全面地评估和监测,并提供个体化的治疗方案。

【关键词】 免疫检查点抑制剂;免疫相关不良事件;心肌炎合并肌炎和(或)重症肌无力重叠综合征

【中图分类号】 R979.1; R542.21 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2025)03-0033-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2025.03.006

Clinical characteristics of elderly patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis overlapping with myositis and/or myasthenia gravis syndrome

WANG Hongmei¹, WEI Meihua², LEI Xuan³, LIU Yan³, LIU Zhifeng³, WEN Li^{3*}

1. Department of Emergency Medicine, the First People's Hospital of Dongcheng District, Beijing 100010, China; 2. Department of General Medicine, Beijing Jingxin Hospital, Beijing 100023, China; 3. Department of Emergency Medicine, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University; Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Beijing 101149, China

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics of elderly patients with immune checkpoint inhibitor (ICI)-induced myocarditis overlapping with myositis and/or myasthenia gravis (IM3OS). **Methods** A retrospective analysis was conducted on cases of IM3OS related to ICIs in elderly patients (≥65 years old) from June 2021 to June 2024 at Beijing Chest Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing Dongcheng First People's Hospital, and Beijing Jingxin Hospital. The clinical features, treatment regimens, and prognoses of elderly IM3OS patients were observed, and the onset characteristics, treatment responses, and influencing factors were analyzed. **Results** A total of six elderly patients with IM3OS were included. The mean time to onset of immune-related adverse events (irAEs) was (82.3±37.1) days. Cardiovascular symptoms predominated at initial diagnosis, with subsequent emergence of prominent symptoms of myasthenia gravis (MG) and myositis. Myocardial enzyme levels were generally elevated, but creatine kinase (CK) levels and positive rates of anti-acetylcholine receptor (AchR) antibodies were relatively low. Treatment regimens primarily included immunosuppressants such as corticosteroids, intravenous immunoglobulin (IVIG), and pyridostigmine, as well as supportive measures like ventilation and plasma exchange. **Conclusion** The diagnosis of irAEs in elderly IM3OS patients is challenging, with suboptimal treatment outcomes and poor prognoses. More detailed and comprehensive assessment and monitoring are recommended, along with individualized treatment plans.

*通信作者:文力,硕士,副主任医师,研究方向:急诊医学。E-mail:drli1025@163.com

[Key words] immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse events; myocarditis with myositis and/or myasthenia gravis overlap syndrome

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)是一类通过靶向特定分子,如PD-1、PD-L1或细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)等,通过促进抗肿瘤免疫应答和防止肿瘤细胞逃避免疫监视来发挥抗癌作用,但ICI治疗也可能导致免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAE)^[1-2]。

心肌炎合并肌炎和(或)重症肌无力重叠综合征(myocarditis with myositis and/or myasthenia gravis overlap syndrome, IM3OS)是一种罕见且危重的irAE,其表现为心力衰竭、心律失常、呼吸困难、吞咽困难等,发生机制尚不明确,但可能与遗传、环境或感染有关。IM3OS发病率尚无定论,但就单一系统表现而言,使用ICI的患者免疫相关性心肌炎的发生率约为1%,重症肌无力(myasthenia gravis, MG)为0.12%~0.20%^[3],肌炎的总体发生率为0.38%^[4];更有研究显示,使用ICI后发生心肌炎的患者并发肌炎和MG的发病率分别可达30%和40%^[5]。与此同时,在高达40%的ICI诱导的肌炎患者可能合并MG特异性症状如延髓或呼吸道功能障碍,死亡率较高^[6]。目前IM3OS没有特异性的诊断标准,一般需要结合ICI治疗史、临床表现、实验室检查等多方面资料综合诊断。其临床表现通常隐匿、多变,显著降低了其临床诊断率,特别是老年患者。目前关于老年肿瘤患者应用ICI过程中,出现IM3OS患者临床特征、治疗方案和预后的研究尚缺乏。鉴于此,课题组对首都医科大学附属北京胸科医院、北京东城区第一人民医院及北京京信医院接受ICI治疗并发生IM3OS的老年(≥65岁)癌症患者进行了回顾性分析,旨在进一步提高该病的临床诊断和治疗水平。

1 资料与方法

1.1 资料

从首都医科大学附属北京胸科医院、北京东城区第一人民医院及北京京信医院的电子病历系统中提取2021年6月至2024年6月接受ICI治疗后,临床表现和检查结果符合IM3OS诊断标准的老年(≥65岁)患者

的数据。纳入标准:①年龄≥65岁;②符合IM3OS的诊断标准,即具有心肌炎、肌炎和(或)MG的临床表现,并有相应的实验室检查和影像学检查结果支持。排除标准:①有其他原因导致的肌无力、心肌炎或心力衰竭的患者;②数据不完整或缺失的患者;③合并基础免疫疾病者(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等);④接受ICI以外其他免疫调节治疗患者^[7]。本研究得到了各参与机构的伦理委员会的批准(审批号:2023BJSMKYYEC-02)。

1.2 方法

1.2.1 数据检索 从电子病历系统中提取了以下数据:患者的基本信息(如性别、年龄、基础疾病等)、癌症类型、ICI治疗情况(如药物种类、剂量、周期等)、IM3OS的发生时间、临床表现、实验室检查结果[如血清肌酸激酶、心肌酶谱、抗乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AchR)抗体等]、影像学检查结果(如心脏超声、胸部CT等)、治疗方案(如皮质类固醇、免疫球蛋白等)和预后(如生存时间、死亡原因等)。

1.2.2 统计分析 对收集到的数据进行了质量控制和统计分析。使用SPSS软件进行描述性统计学分析,使用频数、百分比、均值、标准差等参数描述患者的临床特征、治疗方案和预后。

2 结果

2.1 一般情况

共检索到符合上述标准的患者9例,其中1例因家属拒绝,2例正在参与其他临床研究,最终有6例患者纳入分析。其中4例为女性,2例为男性;患者的平均年龄为(77.7±6.8)岁,最小年龄为68岁,最大年龄为89岁;所有患者均有不同程度的合并症,如高血压、冠心病、高脂血症和2型糖尿病。患者接受的ICI治疗包括替雷丽珠单抗、特瑞普单抗、卡瑞利珠单抗和信迪力单抗等,见表1。

2.2 心肌炎合并肌炎和(或)重症肌无力重叠综合征患者临床特征

患者症状发生于第一次给药后的30~132 d内,

表1 6例患者的临床特征、治疗情况及预后

项目	患者1	患者2	患者3	患者4	患者5	患者6
年龄(岁)	89	74	68	77	83	75
性别	女	女	男	男	女	女
原发肿瘤	膀胱癌	直肠癌	肺癌	输尿管癌	肾癌	肺腺癌
合并症	高血压、冠心病	高脂血症	2型糖尿病	高血压、冠心病	2型糖尿病、冠心病	高脂血症、糖尿病
ICI药物	替雷丽珠单抗	特瑞普单抗	卡瑞利珠单抗	替雷丽珠单抗	替雷丽珠单抗	信迪力单抗
发病距第一次给药的时间(d)	51	113	92	62	132	30
心肌炎症状						
胸痛和(或)胸闷	是	是	否	否	是	是
心律失常	否	是	否	是	否	是
水肿	否	否	是	否	是	否
肌炎症状						
肌肉疼痛	是	否	是	否	是	是
重症肌无力症状						
眼睑下垂	是	是	否	否	否	是
吞咽困难、饮水呛咳	是	是	否	是	是	否
构音障碍	否	是	否	否	是	否
肌肉无力	是	是	是	是	否	是
其他	甲状腺及肾上腺皮质功能减退	腹泻	否	否	淀粉酶升高	否
脏器功能损伤						
呼吸衰竭	是	是	是	否	否	否
心功能衰竭	是	是	否	是	否	否
肾功能异常	是	是	否	否	是	是
肝功能异常	是	是	否	否	否	否
检查异常						
肌钙蛋白(ng/L)	0.16	1.05	0.26	3.16	0.51	0.06
肌酸激酶(U/L)	1366	2338	1186	5335	1366	1152
AchR抗体	阴性	阴性	阳性	阴性	阴性	阴性
肌电图异常	是	是	否	是	否	否
临床结局						
入住ICU	是	否	否	是	否	否
是否存活	否	否	否	否	否	是

注:ICI表示免疫检查点抑制剂;AchR表示乙酰胆碱受体;ICU表示重症监护病房

平均(82.3 ± 37.1)d。临床表现主要包括心肌炎和肌炎的症状。而重症肌无力的表现主要有如眼睑下垂、饮水呛咳等相关表现就诊时不明显,需要依赖专科医师针对性询问检查或发展到病程后期才能发现。3例患者还表现出其他系统的irAE,具体包括甲状腺功能减退、肾上腺皮质功能减退、腹泻、淀粉酶水平升高等。实验室检查结果显示,所有患者均有不同程度的

心肌酶谱升高,如肌钙蛋白I(troponin I, TNI)[为(0.88 ± 1.23) ng/mL]和肌酸激酶[(1907.17 ± 1539.32) U/L]。3例患者的肌电图异常,但只有1例患者检测出AchR抗体阳性。

2.3 诊断依据

诊疗过程中,全部患者均首先因为心胸部症状就诊,通过心电图和TNI检查诊断心肌损伤,进一步通

过心电图和超声心动图、冠状动脉造影排除急性心肌梗死,确诊为 irAE 心肌炎。初诊医师结合临床症状和 ICI 治疗史怀疑 IM3OS 中的其他两种诊断:肌炎和 MG,并在住院期间筛查其他 irAE 最终确诊。其中 1 例患者 AchR 抗体阳性,而其余患者均呈阴性,诊断为 AchR 抗体阴性型重症肌无力。由于老年患者病情不稳定或患者本人及家属倾向于避免侵入性检查,所有患者均未进行心肌活检或肌肉活检。主要根据临床表现及实验室(肌酸激酶浓度升高以及肌肉无力或疼痛)、影像检查结果综合诊断心肌炎。所有患者均由心脏病学、风湿病学和神经病学顾问进行评估。

2.4 治疗手段及效果

住院后患者均停用 ICI。由于单独使用糖皮质激素($0.5 \sim 1.0 \text{ mg/kg}$)未达到预期,所有患者均接受了其他免疫调节剂治疗,例如静脉注射免疫球蛋白、他克莫司等。其中 1 例患者进行了血浆置换。

2.5 临床结局

6 例患者中有 5 例死亡,死亡率高达 83.3%。死亡原因包括休克(3/6)、呼吸衰竭(2/6)、心功能衰竭(2/6)等。死亡患者的住院天数范围为 31~95 d,平均(56.8 ± 23.9)d;存活患者的住院天数为 22 d,该患者的 irAE 症状在停用 ICI 和使用糖皮质激素逐渐缓解。

3 讨论

老年人群是癌症发病率和死亡率均较高的人群。加之老年人群特殊的病理、生理乃至心理特点,在接受包括 ICI 在内的抗肿瘤治疗时面临着更大的挑战^[8]。

3.1 老年心肌炎合并肌炎和(或)重症肌无力重叠综合征患者发病时间较晚

本研究发现,老年 IM3OS 患者的 irAE 发生于第一次给药后的 30~132 d 内[(82.3 ± 37.1)d],无论是分布范围还是平均时长均大于其他研究报告的 irAE 发生时间(中位数约 30 d,四分位距 26.5~77.0 d)^[9]。提示老年患者 IM3OS 发病时间较晚或诊断时间存在延迟,而且不同药物及个体之间发病时间差异大。因而在接受 ICI 治疗后需要长时程的定期进行随访和监测,以便及时发现和处理 irAE。

药物方面,PD-1 抑制剂诱发 IM3OS 较 CTLA-4 抑制剂更明显,但本研究未见 CTLA-4 导致 IM3OS 的

病例。这可能由 IM3OS 中的关键诊断要素 MG 出现与 B 细胞功能过度活跃高度相关导致。PD-1 抑制剂会增强 B 细胞增殖和细胞因子产生^[10-11],而 CTLA-4 抑制剂则减少调节性 T 细胞介导的免疫抑制^[11],不会对 B 细胞产生直接影响。在日本对超过 10 000 例接受纳武利尤单抗或伊匹木单抗治疗的患者进行的回顾性研究中,接受纳武利尤单抗治疗的患者中有 12 例出现 MG,而接受伊匹木单抗治疗的患者则未发生 MG,与本研究结果一致^[12]。

3.2 老年患者心肌炎合并肌炎和(或)重症肌无力重叠综合征诊断难度大

本研究中老年患者全部以心血管表现为主诉就诊,提示心血管 irAE 表现可能是 IM3OS 患者的一个重要线索。此外,本研究患者在初诊时,并非所有患者都有 MG 的表现,且部分 MG 症状需要专科医师针对性地询问或检查,或者等到病程后期才能发现。这表明老年 IM3OS 患者的 MG 相关临床表现可能具有一定的隐匿性和多样性,从而增加了诊断难度。具体原因可能与以下因素有关:①老年人本身衰老及长期服用的药物如 β 受体拮抗剂、苯二氮草类、苯妥英钠等,都可能导致肌无力、视力下降、吞咽困难等症状等,可能会被误诊为非病理问题,而忽视了 MG 的可能。②老年人可能缺乏运动或社交活动,导致 MG 的症状不易被发现或被忽略。③老年人也可能对自己的健康状况不够关注,或者不愿意寻求医疗帮助也会导致 MG 诊断延误^[13]。④关键检测指标敏感性下降:AchR 抗体阳性是确诊 MG 的金标准,但不同于其他 MG 的研究中的 AchR 抗体阴性水平(25.6%)^[14],本研究只有 1 例患者检测出 AchR 抗体阳性,血清阴性 MG 达 83.3%(5/6)。这可能与老年 MG 患者本身存在免疫系统老化等因素导致抗体阳性率降低有关^[15]。心肌炎方面,虽然心肌活检是确诊心肌炎的金标准,但受限于老年患者病情严重、生命体征不稳定及患者高龄导致操作风险增高、预期预后差等因素,全部患者未能实施心肌活检。本研究中患者肌酸激酶升高水平(平均 1907.17 U/L)明显低于欧洲国家全年龄段相关研究水平(平均 5247 U/L)^[12],考虑与老年患者肌肉含量较少及免疫反应水平较低有关^[16]。

3.3 老年患者预后差

在本研究中,老年 IM3OS 患者的 irAE 治疗方案

主要包括糖皮质激素、静注人免疫球蛋白、他克莫司等免疫抑制剂,以及嗅吡斯的明等针对性治疗药物。受药物来源限制、临床应用经验以及专科医师治疗意见影响,所有患者均未应用其他免疫抑制剂或单抗类药物治疗。所有患者都停用了ICI且未再使用,但整体治疗效果和临床结局不佳,6例患者中有5例死亡。死亡原因主要包括心功能衰竭、呼吸衰竭和感染。1例存活患者出院时仍存在慢性心功能不全(纽约心脏协会心功能分级3级)。

老年患者预后差的原因考虑一方面和病情的复杂性及该疾病本身的凶险程度相关。单就ICI相关MG而言,40%~50%的患者需要通气支持(比典型MG高7倍)^[3]。而本研究中只有1例患者病程中不需要机械通气支持并最终存活,提示老年IM3OS患者呼吸功能的受损程度更重,机械通气治疗的效果差。有研究显示,老年皮肤恶性肿瘤患者接受PD-1抑制剂单药治疗后的反应率和irAE发生率与年轻患者相似^[17],但就心肌炎、MG等与本研究相关疾病,老年患者的病情严重程度和死亡率却显著高于年轻患者^[18]。本研究结果进一步支持了这一结论,即老年患者在这些特定疾病中的死亡率极高。

值得注意的是,本研究中3例(50%)患者在出现症状初期曾于基层医疗机构就诊,但均未及时识别IM3OS。这一现象可能与多重因素相关:首先,老年患者irAE症状常呈现非特异性(如乏力、活动耐量下降)^[17];其次,IM3OS诊断需要多学科协作,而基层医疗机构普遍缺乏相关诊疗经验;此外,目前针对ICI相关irAE的基层诊疗指南尚不完善。这提示亟需加强基层医务人员对肿瘤免疫治疗并发症的认知教育,特别是提高对“非典型症状-潜在危重不良事件”关联性的警觉意识。

本研究本研究也存在一些局限性,如样本量仍然较小,缺乏对照组进行比较分析,未能进行多变量分析来探讨影响预后的危险因素等。未来需要进行更大规模、更多中心、更多类型癌症的前瞻性研究进一步探索老年IM3OS患者的发生机制、预防策略和最佳治疗方案。

【参考文献】

- [1] Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies [J]. Ann Oncol, 2015, 26(12): 2375–2391.
- [2] 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.
- [3] Kao JC, Brickshawana A, Liewluck T. Neuromuscular complications of programmed cell death-1 (PD-1) inhibitors [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, 18(10): 63.
- [4] Hamada N, Maeda A, Takase-Minegishi K, et al. Incidence and distinct features of immune checkpoint inhibitor-related myositis from idiopathic inflammatory myositis: a single-center experience with systematic literature review and meta-analysis [J]. Front Immunol, 2021, 12: 803410.
- [5] Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. Lancet, 2018, 391(10124): 933.
- [6] Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(16): 1755–1764.
- [7] Abu-Sbeih H, Faleck DM, Ricciuti B, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy in patients with preexisting inflammatory bowel disease [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(6): 576–583.
- [8] Estapé T. Cancer in the Elderly: Challenges and Barriers [J]. Asia Pac J Oncol Nurs, 2018, 5(1): 40–42.
- [9] Lipe DN, Galvis-Carvajal E, Rajha E, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myasthenia gravis, myositis, and myocarditis overlap syndrome [J]. Am J Emerg Med, 2021, 46: 51–55.
- [10] Thibault ML, Mamessier E, Gertner-Dardenne J, et al. PD-1 is a novel regulator of human B-cell activation [J]. Int Immunol, 2013, 25(2): 129–137.
- [11] Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition [J]. Am J Clin Oncol, 2016, 39(1): 98–106.
- [12] Seki M, Uruha A, Ohnuki Y, et al. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors [J]. J Autoimmun, 2019, 100: 105–113.
- [13] Gracey C, Balladares R. Symptoms of myasthenia gravis obscured by old age and unilateral presentation [J]. Cureus, 2023, 15(9): e44737.
- [14] Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan [J]. Neurol, 2017, 89(11): 1127–1134.
- [15] Vincent A, Clover L, Buckley C, et al. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74(8): 1105–1108.
- [16] Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2004, 7(4): 405–410.
- [17] Archibald WJ, Victor AI, Strawderman MS, et al. Immune checkpoint inhibitors in older adults with melanoma or cutaneous malignancies: the Wilmot Cancer Institute experience [J]. J Geriatr Oncol, 2020, 11(3): 496–502.
- [18] Hurria A, Leung D, Trainor K, et al. Factors influencing treatment patterns of breast cancer patients age 75 and older [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2003, 46(2): 121–126.

收稿日期:2024-12-09 本文编辑:杨昕