

程序性死亡受体1抑制剂致免疫相关性心肌炎的临床特征分析

廖音,程晟,李新刚*

首都医科大学附属北京友谊医院 药剂科,北京 100050

【摘要】目的 探讨PD-1抑制剂致免疫相关性心肌炎的临床特征及药学监护策略。**方法** 回顾性分析2020—2023年首都医科大学附属北京友谊医院收治的PD-1抑制剂致免疫相关性心肌炎病例的诊疗过程,分析患者的临床特征、治疗及转归情况。**结果** 共纳入5例患者,其中使用替雷利珠单抗2例、信迪利单抗1例、卡瑞利珠单抗1例、特瑞普利单抗1例。从首次使用PD-1抑制剂治疗至确诊为免疫相关性心肌炎时间为 (36.80 ± 12.74) d。5例患者心肌酶谱均明显升高,均给予糖皮质激素治疗。治疗后,1例患者症状完全好转,4例死亡。**结论** 免疫相关性心肌炎是PD-1抑制剂的罕见严重不良反应,死亡率高,医师和药师须加强监护以尽早发现并干预,糖皮质激素治疗应给予合适剂量、疗程及患者教育,以增加患者的用药安全。

【关键词】 程序性死亡受体1抑制剂;免疫检查点抑制剂;免疫相关性心肌炎;药学监护

【中图分类号】 R979.1;R969.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2024)07-0064-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.07.012

Clinical characteristics analysis of immune-related myocarditis induced by PD-1 inhibitor

LIAO Yin, CHENG Sheng, LI Xingang*

Department of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics and pharmaceutical care strategy of immune-related myocarditis induced by PD-1 inhibitor. **Methods** The diagnosis and treatment process of PD-1 inhibitor-induced immune-related myocarditis treated in Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University from 2020 to 2023 were retrospectively analyzed, and the clinical characteristics, treatment, and outcome of the patients were analyzed. **Results** A total of five patients were included, among which two cases were treated with tislelizumab, one case with sintilimab, one case with camrelizumab, and one case with toripalimab. The time from the first treatment with PD-1 inhibitor to a diagnosis of immune-related myocarditis was (36.80 ± 12.74) days. All five cases showed a significant increase in myocardial enzyme spectrum and were treated with glucocorticoids. After treatment, the symptoms of one case were completely improved, and four cases died. **Conclusion** Immune myocarditis is a rare but severe adverse reaction to PD-1 inhibitors, with a high mortality rate. Physicians and pharmacists should enhance monitoring to detect immune-related myocarditis early. Appropriate dosage, duration of treatment, and patient education during corticosteroid therapy should be provided to enhance medication safety for patients.

【Key words】 programmed death receptor 1 inhibitor; immune checkpoint inhibitors; immune-related myocarditis; pharmaceutical care

PD-1是一种表达于T细胞、B细胞和自然杀伤细胞表面的跨膜蛋白,也是一种重要的免疫抑制分子,可与PD-L1结合。PD-L1在多种组织类型的细胞表面表达,包括许多肿瘤细胞和造血细胞,PD-1与PD-L1

结合可直接抑制肿瘤细胞的凋亡^[1-2]。PD-1抑制剂作为一种新的肿瘤治疗方式,已显示出巨大的优势和潜力,其不良反应较传统化疗轻微,主要为免疫相关不良反应^[3]。PD-1抑制剂导致的免疫相关性心肌炎

基金项目:白求恩·求索-药学科能力建设(2022-2-23)

*通信作者:李新刚,博士,主任药师、副教授,研究方向:药事管理及定量药理学研究。E-mail: lxg198320022003@163.com

的发生率较低,现有治疗方法有限,死亡率高^[4-5]。本文对PD-1抑制剂所致免疫相关性心肌炎的临床特征进行分析,旨在为临床开展更合理的药学监护、减少不良反应提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

利用医院信息系统检索2020年1月1日至2023年12月31日首都医科大学附属北京友谊医院收治的使用PD-1抑制剂所致免疫相关性心肌炎的患者资料。纳入标准:①病程中使用PD-1抑制剂;②诊断为免疫相关性心肌炎,且随访1个月以上者;③病历资料齐全。排除标准:使用PD-1抑制剂前确诊为心功能异常、心律失常或急性冠脉综合征者。

1.2 方法

查阅患者的病历资料,详细记录患者的基本情况、疾病情况、用药情况等,包括患者的性别、年龄、原发疾病、既往病史、既往用药史、使用的PD-1抑制剂,以及使用PD-1前抗肿瘤用药情况、涉及药品及单次剂量和周期、合并使用药物、第1次用药至确诊时间、心电图、心肌酶谱峰值、治疗及转归等,分析患者的临床特征和药学监护要点。药品不良反应关联性应用国家药品不良反应监测中心制定的因果判断准则评价因果关系^[6]。

2 结果

2.1 基本情况

共纳入5例使用PD-1抑制剂后导致免疫相关性心肌炎患者,其中男3例,女2例,平均年龄(73.00±

6.32)岁,原发疾病均为实体器官肿瘤。5例患者中,涉及替雷利珠单抗2例,2020—2023年该院使用该药品的患者共294例;涉及信迪利单抗1例,同期使用该药品的患者共739例;涉及卡瑞利珠单抗1例,同期使用该药品的患者共547例;涉及特瑞普利单抗1例,同期使用该药品的患者共180例,见表1。

2.2 免疫相关性心肌炎的临床特征

5例患者从第1次使用PD-1抑制剂治疗至确诊为免疫相关性心肌炎时间为25~52 d,平均(36.80±12.74) d,病例1、4、5共应用PD-1抑制剂1个周期,病例2、3应用了2个周期。5例患者确诊时心肌酶谱均显著升高,临床表现除心脏毒性外,病例1、5还伴有眼睑无力的重症肌无力表现,见表2。

2.3 治疗及转归

5例患者出现心肌损伤后均停用PD-1抑制剂,予静脉滴注或静脉注射甲泼尼龙治疗,起始剂量为每日(108.00±74.30) mg,疗程为(6.20±3.42) d;口服及静脉滴注或静脉注射糖皮质激素的总疗程为(15.00±12.28) d。治疗后,1例患者症状完全好转,1例出现好转后再次恶化并死亡,2例糖皮质激素治疗无效死亡,1例重症感染死亡,见表3。

3 讨论

3.1 免疫相关性心肌炎的关联性评价

本研究纳入的5例患者,使用PD-1抑制剂与心肌酶升高、临床症状出现的时间关系明确;合并使用药物中,化疗药物、小分子靶向药及其他药品的主要不良反应均不包括免疫相关性心肌炎;原发肿瘤病情稳定;停用PD-1抑制剂给予糖皮质激素治疗后,病例2出现好转,病例3先好转后出现感染、病情加重。综

表1 5例免疫相关性心肌炎患者的基本情况

病例编号	性别	年龄(岁)	体质量(kg)	原发疾病	既往病史	既往用药史*	使用的PD-1抑制剂
1	女	71	64	尿路上皮癌	2型糖尿病9年;冠心病7年,近期无发作;高血压4年	二甲双胍片、美托洛尔片、硝苯地平片	替雷利珠单抗
2	男	79	65	非小细胞肺癌	2型糖尿病1年	格列喹酮片	信迪利单抗
3	女	63	59	非小细胞肺癌	结肠多发息肉	无	卡瑞利珠单抗
4	男	75	59	肾透明细胞癌	高血压3年	硝苯地平缓释片	特瑞普利单抗
5	男	76	68	胆管细胞癌	2型糖尿病2年	无	替雷利珠单抗

注:*表示患者使用PD-1抑制剂时仍在长期服用的药物

表2 5例免疫相关性心肌炎患者的临床特征

临床特征	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5
使用PD-1前无抗肿瘤用药	无	无	紫杉醇(白蛋白结合型)300 mg+卡铂500 mg,治疗6个周期	无	表柔比星40 mg+羟喜树碱20 mg+雷替曲塞2 mg,治疗5个周期
使用PD-1抑制剂前心肌酶基线情况	第1次用药前1 d: NT-proBNP 98.5 pg/mL, CK-MB 1.40 ng/mL, CK 166 U/L, TnI 0.011 ng/mL	第1次用药前15 d: TnT<0.010 ng/mL, CK 85 U/L, CK-MB 0.40 ng/mL, TnI 0.011 ng/mL	第1次用药前1 d: NT-proBNP 75 pg/mL, TnT<0.010 ng/mL, CK-MB 1.70 ng/mL, CK 145 U/L, TnI 0.002 ng/mL	第1次用药前1 d: TnT<0.010 ng/mL, CK-MB 0.60 ng/mL, CK 36 U/L, TnI 0.005 ng/mL	第1次用药前1 d: TnT<0.010 ng/mL, NT-proBNP 129 pg/mL
涉及药品、单次剂量及治疗周期	替雷利珠单抗, 200 mg, 1个周期	信迪利单抗, 240 mg, 2个周期	卡瑞利珠单抗, 200 mg, 2个周期	特瑞普利单抗, 200 mg, 1个周期	替雷利珠单抗, 200 mg, 1个周期
合并使用抗肿瘤药	吉西他滨1000 mg第2天;顺铂80 mg第3天;吉西他滨1000 mg第9天	吉西他滨1000 mg第1天;顺铂40 mg第1天, 30 mg第2天, 30 mg第3天	安罗替尼8 mg, 每日1次, 第1~14天	阿昔替尼5 mg, 每日2次	仑伐替尼8mg, 每日1次
合并使用其他药物	孟鲁司特片、美托洛尔片、二甲双胍片、硝苯地平控释片、氨溴索注射液	格列喹酮片、地奥司明片、脉管康复胶囊	无	阿司匹林片、左甲状腺素片	无
第1次用药至确诊时间(d)	27	49	52	25	31
确诊时主诉	眼睑无力、喘憋	无	无	无	眼睑无力
心电图表现	室上性期前收缩	窦性心律, V1~V3导联呈QS型, T波改变	未见明显异常	窦性心律, II度房室传导阻滞, 右束支传导阻滞, T波异常	右束支传导阻滞
心肌酶谱峰值	TnT 1.787 ng/mL, CK-MB 132.20 ng/mL, CK 2509 U/L, TnI 120.432 ng/mL	TnT 0.390 ng/mL, CK-MB 23.30 ng/mL, CK 325 U/L, TnI 0.103 ng/mL	CK-MB 18.40 ng/mL, CK 529 U/L, TnI 0.094 ng/mL	TnT 2.500 ng/mL, CK-MB 83.30 ng/mL, CK 992 U/L, TnI 0.78ng/mL	TnT 4.109 ng/mL, CK-MB 28.70 ng/mL, CK 754 U/L, TnI 10.259 ng/mL
超声心动图表现	LVEF 60.7%, 左心房增大, 左室内径正常高限	LVEF 53.2%, 节段性室壁运动异常, 心包积液(少量)	LVEF 69.8%	LVEF 60.0%, 左室内径正常高限	LVEF 38.2%, 双房增大, 左心室壁整体运动减低
免疫相关性心肌炎的严重程度(级)*	G3~G4	G1	无法判断	G3~G4	G3~G4

注: NT-proBNP表示N末端脑钠肽前体; CK-MB表示肌酸激酶同工酶; CK表示肌酸激酶; TnI表示肌钙蛋白I; TnT表示肌钙蛋白T; LVEF表示左室射血分数; *表示免疫相关性心肌炎的严重程度依据《中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》

合上述依据,根据国家药品不良反应监测中心的ADR关联性判断准则^[6],考虑病例2、3患者PD-1抑制剂与心肌炎的关联性为很可能,病例1、4、5患者的关联性为可能。

3.2 程序性死亡受体1抑制剂致免疫相关性心肌炎的临床特征

PD-1抑制剂可导致免疫相关性心肌炎,其可能的机制:①免疫检查点被抑制后机体的免疫稳态遭到

表3 5例免疫相关性心肌炎患者的治疗及转归

病例编号	是否停药	治疗方案	转归
1	是	甲泼尼龙80 mg, 每日1次, 静脉注射2 d; 人免疫球蛋白25 g, 静脉滴注1次	入院后无力症状逐步加重, 喘憋加重; 后间断出现心搏骤停, 伴有一过性意识丧失。予甲泼尼龙2 d后, 患者血压、血氧饱和度逐渐下降, 家属放弃抢救, 死亡
2	是	甲泼尼龙60 mg, 每日1次, 静脉滴注4 d; 随后口服甲泼尼龙片32 mg, 每日1次, 每7 d剂量减半, 4周后停药	予甲泼尼龙4个月后复测心肌酶谱恢复正常
3	是	甲泼尼龙80 mg, 每日1次, 静脉滴注7 d; 随后口服甲泼尼龙片40 mg, 每日1次, 15 d后减量至24 mg, 每日1次, 治疗7 d; 随后减量至12 mg, 每日1次, 7 d后停药	服用甲泼尼龙期间心肌酶谱有所下降。出院30 d后, 出现发热, 发热5 d后就诊查感染性指标及心肌酶谱升高, 予抗菌药物及甲泼尼龙12 mg 每日1次治疗。患者一般情况差。家属放弃有创抢救, 发热10 d后死亡
4	是	甲泼尼龙80 mg, 每日1次, 静脉滴注5 d; 随后口服泼尼松龙片5 mg, 每日2次, 7 d; 随后再次入院予甲泼尼龙1 g, 每日1次, 静脉滴注6 d	予甲泼尼龙后12 d出现乏力症状, 查心肌酶谱仍升高。再予甲泼尼龙冲击治疗6 d, 乏力加重, 后出现昏睡状态, 家属放弃治疗, 归家2 d后死亡
5	是	甲泼尼龙240 mg, 每日1次, 静脉滴注4 d; 随后减量至160 mg, 每日1次, 静脉滴注3 d	予甲泼尼龙后心肌酶谱下降, 眼睑无力症状改善不明显。后出现心律不齐、酮症酸中毒、急性心衰, 抢救无效, 死亡

破坏;②PD-1抑制剂诱导CD8⁺T细胞介导的自身免疫性心肌炎^[7];③肿瘤细胞和心肌细胞之间存在共同的靶向抗原^[8]。既往报道引起免疫相关性心肌炎的PD-1抑制剂,包括纳武利尤单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗等^[9-11]。本研究中,病例1及病例5为国内首次报道使用替雷利珠单抗后出现心肌损伤并最终导致死亡。提示临床在使用PD-1抑制剂时,均应告知患者发生免疫相关性心肌炎的可能,并及时进行相应监测。

本研究中,病例1、4、5仅使用1次,病例2、3使用2次PD-1抑制剂后出现心肌损伤,与文献报道基本一致^[12]。相关报道显示,PD-1抑制剂治疗的免疫相关性心脏毒性多为早发型,64%的患者在心肌炎发作前仅接受过1次或2次PD-1抑制剂治疗^[12]。本研究5例患者确诊为免疫相关性心肌炎时发生在首次使用PD-1抑制剂治疗后的25~52 d,末次用药的1个月内,也与相关报道中的发生时间(21~75 d)基本相符^[13]。其中,病例4用药次日即出现心电图异常,但心肌酶谱提示正常,用药25 d后心肌酶谱升高;其余患者均在末次用药20~28 d后心肌酶谱提示心肌损伤。提示使用PD-1抑制剂的患者,特别是有心电图异常或存在基础疾病的患者,需要增加用药后早期心肌酶谱检查的频次,如每周监测以便及早发现免疫相关性心肌炎,及时采取相应的干预措施。

本研究中,5例患者的首发症状主要有心脏毒性表现,如气促、乏力、胸痛、心衰、心电图异常等,与其他疾病引起的心脏毒性表现类似^[14];还有2例有重症肌无力表现。有文献统计,42%的免疫相关性心肌炎患者病程中伴发严重的非心脏免疫相关不良反应,主要是横纹肌炎(25%)和重症肌无力(11%)^[12]。提示患者除心脏毒性表现外,若出现乏力或其他免疫相关不良反应表现时,应警惕并发心肌炎的可能。

根据NCCN指南,超声心动图提示明显异常回声但无低血压,心脏标志物>正常值上限定义为严重免疫检查点抑制剂心血管毒性;心律失常、血流动力学不稳定(低血压/心肌病)、心脏标志物>3倍正常值上限定义为危及生命的心血管毒性^[8]。本研究5例患者中,病例1、4、5均符合危及生命的心血管毒性诊断标准,干预后未见明显好转,最终死亡。提示临床应重视使用PD-1抑制剂患者心电图、血生化和心肌酶谱的监测。

3.3 程序性死亡受体1抑制剂致免疫相关性心肌炎的治疗

糖皮质激素是治疗PD-1抑制剂所致免疫相关性心肌炎的主要药物。根据《中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》^[15],对于有明显心血管症状或危及生命的心肌炎,应予糖皮质激素冲击治疗。如甲泼尼龙每日500~1000 mg,

持续治疗3~5 d,后逐渐减量,待心功能恢复基线水平后,继续激素治疗4周左右。激素治疗24 h无改善者,加用其他免疫抑制剂及血浆置换等措施。提示使用糖皮质激素解救免疫相关性心肌炎时,医师应关注心肌炎严重程度,必要时给予冲击剂量;同时密切关注心肌炎恢复情况,保证激素治疗的剂量和疗程。临床药师也可参与到PD-1抑制剂引起免疫相关性心肌炎的全流程监护中,如提醒患者使用PD-1抑制剂1个月内应重视相关指标的监测;若已发生心肌炎,可与医师共同评估激素用量和疗程;对于临床担心激素不良反应问题,还应告知患者尽量避免机会感染,若出现感染症状,务必重视并积极就医。

此外,NCCN指南推荐G3~G4患者如予糖皮质激素治疗24 h内免疫相关性心肌炎无改善,则考虑加用其他免疫抑制剂,包括抗人胸腺细胞免疫球蛋白、英夫利昔单抗、人免疫球蛋白、吗替麦考酚等^[8]。阿仑单抗^[16]及阿巴西普^[17]也有免疫相关性心肌炎治疗成功的案例报道。

综上所述,临床应提高对PD-1抑制剂所致免疫相关性心肌炎的警惕。早识别、早诊断和及时干预对于控制病情、改善预后具有重要意义。临床药师也可参与PD-1抑制剂使用的全过程,对于启动PD-1抑制剂治疗的患者进行用药教育和随访,督促定期监测相关指标;帮助医师识别PD-1抑制剂的心肌损伤症状,以便尽早进行干预;对于确诊免疫相关性心肌炎的患者,应监护糖皮质激素用药剂量及疗程,并进行用药教育,减少感染性疾病的发生。

【参考文献】

- [1] Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(13): 3015-3029.
- [2] Amarnath S, Mangus CW, Wang JC, et al. The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(111): 111-120.
- [3] Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36): 4073.
- [4] Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1579-1589.
- [5] 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.
- [6] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告[EB/OL]. (2018-12-19)[2023-09-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtggtg/20181221172901438.html>.
- [7] Zhou YW, Zhu YJ, Wang MN, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity: current understanding on its mechanism, diagnosis and management[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1350.
- [8] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities version 1.2019 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(3): 255-289.
- [9] 杨蓓蓓, 万宁, 刘子昀, 等. 卡瑞利珠单抗致1例肺癌患者免疫性心肌炎的药学监护[J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(5): 327-331.
- [10] 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.
- [11] 冯惠平, 解俊敏, 张靖. 特瑞普利单抗致免疫相关性心肌炎1例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(9): 574-576.
- [12] Moslehi JJ, Salem JE, Sussman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor associated myocarditis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933.
- [13] 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.
- [14] Agrawal N, Khunger A, Vachhani P, et al. Cardiac toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: case series and review of the literature[J]. *Case Rep Oncol*, 2019, 12(1): 260-276.
- [15] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 112.
- [16] Esfahani K, Buhlaiga N, Thébaud P, et al. Alectuzumab for immune-related myocarditis due to PD-1 therapy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2375-2376.
- [17] Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2377-2379.

收稿日期:2024-02-28

本文编辑:张真真