

## • 药物警戒 •

## 使用特瑞普利单抗后新发三度房室传导阻滞2例

何花, 解俊敏, 冯惠平, 贾辛未, 赵文萍 (河北大学附属医院心血管内科, 河北 保定 071000)

[关键词] 程序性细胞死亡受体 1; 免疫疗法; 心脏毒性; 房室传导阻滞

[中图分类号] R969.3 [文献标识码] B [文章编号] 1001-5213 (2021)21-2270-03 DOI:10.13286/j.1001-5213.2021.21.22

## Two cases of emerging third-degree atrioventricular block after treatment of toripalimab

HE Hua, XIE Jun-min, FENG Hui-ping, JIA Xin-wei, ZHAO Wen-ping (Department of Cardiology, Affiliated Hospital, Hebei University, Hebei Baoding 071000, China)

### 1 病例资料

病例 1, 女, 72 岁, 2020 年 1 月 29 日因“胸闷伴活动后乏力 2 天, 左眼睑下垂 3 天”急诊收入院。既往糖尿病史 20 余年, 血糖控制情况不详, 否认高血压病史, 2 年前右侧小腿因“右侧足跟恶性黑色素瘤”行“右小腿中下段截肢术”, 术后恢复佳。本次入院前 2 个月发现患者右侧腹股沟淋巴结转移, 遂于 2019 年 12 月 29 日和 2020 年 1 月 16 日行免疫治疗 2 次: 特瑞普利单抗 (商品名: 拓益, 规格 240 mg:6 mL, 苏州众合生物医药科技有限公司) 240 mg, 静脉点滴。患者于 2020 年 1 月 26 日出现左眼睑下垂, 2020 年 1 月 27 日突发胸闷伴活动后乏力, 无呼吸困难、胸痛, 无反酸、烧心、恶心、呕吐, 无晕厥、黑朦及意识不清等症状, 遂来我院就诊。入院进一步查体: 左眼睑睁眼困难, 心率 35 次/分, 血压 147/64 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 心音低钝, 未闻及各瓣膜听诊区杂音, 神清, 双肺呼吸音清, 未闻及双肺干、湿性啰音, 右侧小腿中下段及右足术后缺损, 双下肢未见水肿。心电图示: 窦性心律、交界性逸搏、三度房室传导阻滞 (atrioventricular block, AVB), 心率 35 次/分, QT/QTc 间期未见延长。头颅 CT 示: 右侧半卵圆中心、放射冠区缺血梗死灶。胸片、心脏超声未见异常。心肌酶谱: 肌红蛋白 (myohemoglobin, Myo) 454.7 ng·mL<sup>-1</sup>, 肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme, CK-MB) 69.46 ng·mL<sup>-1</sup>, 肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 577 U·L<sup>-1</sup>; D-二聚体及心肌肌钙蛋白 I (troponin I, TnI) 在正常范围。氨基末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP): 3 457 pg·mL<sup>-1</sup>。肝功能: 天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)

181 U·L<sup>-1</sup>, 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 157 U·L<sup>-1</sup>, 胆红素正常, 凝血功能正常。入院后的前 3 天多次查 TnI 均正常, 甲状腺功能、垂体六项以及其他免疫指标均未见异常, 24 h 动态心电图提示反复多次心脏停搏 5.0~8.2 s。患者经保肝 (双环醇 25mg, tid, po) 及临时起搏治疗后 2 d 植入双腔永久性起搏器, 住院 14 d 好转出院, 未再次使用特瑞普利单抗, 出院后 2 个月回访肝功能正常, 起搏器程控提示自身心律仍为三度 AVB, 心房感知、心室起搏, 心室起搏比例 100%。

病例 2, 男, 54 岁, 于 2020 年 1 月 30 日因“左眼睑下垂 6 d, 突发胸闷、气短 4 d”急诊就诊并收治本院重症监护病房。由于“肾盂尿路上皮癌”行右肾切除术 10 个月, “吉西他滨 (gemcitabine)、顺铂 (cisplatin)”术后化疗 6 期。患者腰大肌转移 2 月余, 并于 2020 年 1 月 6 日及 2020 年 1 月 24 日行免疫治疗 2 次: 特瑞普利单抗 (商品名: 拓益, 规格为 240 mg:6 mL, 苏州众合生物医药科技有限公司) 240 mg, 静脉点滴。当日即出现以左侧眼睑为重的双侧眼睑水肿、下垂, 2020 年 1 月 26 日即此次入院前 4 天突发胸闷、气短伴全身乏力、疼痛, 无胸痛、反酸烧心、恶心、呕吐以及腹泻, 于 2020 年 1 月 30 日就诊于本院急诊, 查心电图 (15:09) 示: 窦律, 心率 80 次/分, 未见 ST-T 改变, 3 h 后 (18:22) 再次查心电图示: 三度 AVB, 心率 40 次/分, 交界性逸搏伴右束支传导阻滞, 转本院重症监护病房进一步诊治。完善检查可见: 心脏超声示左心室前室间隔局部运动幅度减低, 心脏未见明显增大 (LA 4.0 cm, LV 5.2 cm), EF 70%; 胸部 CT 示双肺散在炎症。化验示: D-二聚体 2.04 ng·mL<sup>-1</sup>; 心肌酶谱三项: 肌红蛋白 (Myo) >2 000 ng·mL<sup>-1</sup>, 肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 297.0 ng·mL<sup>-1</sup>, 心肌肌钙蛋白 (TnI) 8.73 ng·mL<sup>-1</sup>; 肾功能: 血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 14.4 mmol·L<sup>-1</sup>、肌酐 (creatinine, CR) 153 μmol·L<sup>-1</sup>; 尿常规: 尿蛋白 (++)、隐血 (+++); 血细胞分析、凝血及垂体六项均正常。第 2 日复查: 心肌酶谱: 肌酸激酶 (CK) 12 067 U·L<sup>-1</sup>, 肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 65 ng·mL<sup>-1</sup>, 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 1 637 U·L<sup>-1</sup>, α-羟基丁酸脱氢酶 (α-hydroxybutyrate dehydrogenase, HBDH) 1 258 U·L<sup>-1</sup>; NT-proBNP 4500 pg·mL<sup>-1</sup>; 心脏超声示左心房、左心室扩大 (LA 4.6 cm, LV 6.4 cm), 心肌运动欠协调, EF 71%。提示患者心功能及心肌组织严重受损, 同时合并肝、肾、肌肉等多脏器受损及功能不全, 给予临时起搏维持生命体征同时保护重要脏器功能等治疗, 急诊查冠状动脉造影示冠状动脉未见明确斑块及狭窄, 排除原发血管病变所致, 经全院肿瘤、免疫等多学科会诊及科内讨论, 给予丙种球蛋白 (20 g, qd, ivgtt) 免疫调节治疗及大剂量甲强龙 (1 g, iv, qd) 激素冲击治疗等。3 d 后, 三度 AVB 恢复至一度, 完全性右束支传导阻滞未恢复, 甲强龙逐渐减量, 继续给予保护肝、肾功能等治疗; 20 d 后心脏、肝及肾等脏器功能逐渐恢复正常, 病情稳定出院, 后续随访病情稳定, 未再次使用特瑞普利单抗。

[基金项目] 心力衰竭药物及器械治疗案例教学 (编号: KCJSZ2019001) [作者简介] 何花, 女, 硕士, 硕士研究生在读, 研究方向: 临床心血管疾病 [通讯作者] 赵文萍, 女, 博士, 主任医师, 研究方向: 临床心血管疾病

## 2 讨论

特瑞普利单抗(toripalimab)是一种国产免疫检查点分子程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)抑制剂,为免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的一种,通过阻断其与肿瘤细胞表面受体及其配体(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)的结合(该途径是通过封闭 T 淋巴细胞实现的),使免疫细胞在抗肿瘤细胞免疫杀伤方面重新发挥作用,在多种肿瘤的治疗中具有卓越的应用前景<sup>[1]</sup>。但 PD-1 抑制剂作用不仅仅存在于肿瘤细胞,也存在于其他系统,例如在杀灭肿瘤细胞的同时也会引起像心血管系统在内的其他多种系统的损伤,称之为免疫相关性不良事件(immune-related adverse events, irAEs),轻症心脏相关不良反应报道较常见,严重心脏毒性(severe cardiotoxicity)尤其是急性心力衰竭合并/或仅表现为房室传导阻滞(AVB)的发生率极低,但致死率高达 50% 以上,且多为急性起病<sup>[1-4]</sup>。特瑞普利单抗被广泛用于抗肿瘤治疗,多数患者在专业机构输注治疗,但也有少部分患者在非专业机构输注。

PD-1 单抗毒性反应主要发生在如肠道、肝脏、皮肤、垂体和甲状腺等免疫相关器官,所致死亡的最常见原因为结肠炎(37%),其次为心肌炎(25%)<sup>[5-6]</sup>。Heinzerling 等<sup>[7]</sup>回顾了几家使用这些药物治疗相关疾病的机构(美国和德国)的资料,有 8 例患者(共 752 例患者)出现了严重心脏并发症,这被认为可能与使用此类药物有关,且这几位患者的心脏并发症并未在短时间内得到恢复,这些心脏并发症在有的患者存在半年甚至长达其一生。特瑞普利单抗在中国人群进行 I b/II 期临床试验结果显示,治疗相关药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)发生率为 86.1%,致死性 ADR 发生率为 0.8%,罕见严重心脏 ADR 相关报道<sup>[8]</sup>,在“免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2020, NCCN 指南特色更新”一文中,这种抗癌药物所致的心脏损害被命名为心脏毒性(cardiotoxicity)<sup>[1,9]</sup>。心脏毒性表现形式多样,如心律失常、心衰、心肌炎为主的心肌病变等,严重者类似于急性爆发性心肌炎<sup>[10-12]</sup>,其发生率低,但其致死率却高达 39.7%~50%,常在数日或 1~2 周内迅速加重甚至出现心源性休克或心脏骤停,实验室检查显示血肌钙蛋白有着不符合急性心肌梗死中肌钙蛋白变化规律的轻至中度升高。

本院 2 d 内入住 2 例三度 AVB 患者,均在静脉使用特瑞普利单抗 2 次后出现,且为输用特瑞普利单抗后新发三度 AVB 患者,其中 1 例为可能,另 1 例为很可能,具有心电图变化客观证据且心肌受损标志物检测结果升高,十分罕见。这 2 例患者相隔 1 d 入院,均有肿瘤病史、近期使用特瑞普利单抗、存在三度 AVB 和不同程度的肝功能损伤,病例 1 为单纯三度 AVB 伴心脏停搏,无 TnI 升高和心功能受损,病例 2 同时存在心肌受损和心功能不全,按照诺氏评估量表<sup>[2]</sup>进行计分,病例 1 是在应用特瑞普利单抗后发生(+2 分),该药 ADR 先前有过结论性报告(+1 分),有存在其他单独原因如原因不明的传导系统退行性变引起三度 AVB 情况(-1 分),因此总分值 2 分,根据现有文献判定可能是 ADR,属于

既不能够被充分证实也不能够完全被否定的情况;病例 2 是在应用特瑞普利单抗后发生(+2 分),该药 ADR 先前有过结论性报告(+1 分),停药及应用激素等药物后缓解(+1 分),且具有心电图变化及 TnI、NT-proBNP 检测结果升高支持心肌受损和心功能不全客观证据(+1 分),总分为 5 分,判定为很可能有关,是 ADR。

本报道中病例 1 除存在肝脏受损外,仅表现为三度 AVB 和 NT-proBNP 轻度升高,NT-proBNP 升高与严重心动过缓、房室运动不协调有关,应用大剂量激素冲击治疗指证不强且预期恢复可能性极小,患者入院观察 7 d 多次心脏停搏,最长达 8 s,予紧急临时起搏后 2 d 植入双腔永久性起搏器,住院 14 d 后好转出院,出院前及出院后 2 个月随访心功能正常,程控仍为三度 AVB。病例 2 主要表现为罕见的三度房室传导阻滞及急性心功能受损、交界性逸搏并右束支传导阻滞,意味着心肌损伤弥漫且严重,可明确 ICIs 相关心肌炎,属 NCCN 指南<sup>[9]</sup>标准 G4 级,患者一入院立马给予异丙肾上腺素(1 mg, ivgtt, once)提升心率、临时起搏器维持生命体征、丙种球蛋白(20 g, ivgtt, qd)调节免疫、激素甲强龙(1 g, iv, qd)大剂量冲击治疗、质子泵抑制剂(雷贝拉唑, 20 mg, ivgtt, bid)护胃、保肝(双环醇 25 mg, po, tid)、烟酰胺(300 mg, ivgtt, qd)改善房室传导及环磷腺苷(180 mg, ivgtt, qd)营养心肌改善脏器循环等综合治疗,激素治疗 24 h 后病情无进展,3 d 后三度 AVB 恢复为一度,右束支传导阻滞仍存在,甲强龙逐渐减量继续予保护肝、肾功能等治疗,住院 20 d,患者心、肝、肾功能恢复正常,症状缓解且稳定,好转出院,随访 2 月无不适,病情稳定,未再次使用特瑞普利单抗。

PD-1 抑制剂愈来愈多地应用于治疗临床肿瘤相关疾病,该类药物引起的不良反应也越来越多地被我们发现,这也对我们医药工作者提出了更高的要求,如何识别及发现该类患者并给予及时的诊治值得深入研究。对存在传导阻滞可能但不能明确继发于 ICIs 相关心肌炎时,肌钙蛋白的升高可以给予明确的临床诊断,对后续是否进行激素冲击或植入永久性起搏器等关键治疗措施具有重要指导意义<sup>[1]</sup>。单纯房室结受损导致传导阻滞而无心肌受损极为少见<sup>[13-14]</sup>。ICIs 相关心脏不良反应首先在于预防为主,识别高危患者,一旦明确诊断,需采取积极措施,严重者给予激素冲击和免疫调节治疗。无论是心脏还是其他器官,识别临床症状及体征是疾病本身还是 PD-1 抑制剂引起的尤为重要,医药工作者需要对此及时做出判断,减少对患者身体的损害。

### 参考文献:

- [1] 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.
- [2] Zheng FY, Wu Y, Rao YF, et al. Role and Case Analysis of Narango's Assessment Scale in Adverse Drug Reaction Evaluation [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2012, 47(8): 650-652.
- [3] Zhang LJ, Li B, Li RJ, et al. Toxicities and management of immune checkpoint inhibitors in cancer immunotherapy [J]. Int J Respir (国际呼吸杂志), 2019, 39(4): 312-316.

- [4] 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.
- [5] Harbour SN, Maynard CL, Zindl CL, *et al.* Th17 cells give rise to Th1 cells that are required for the pathogenesis of colitis[J]. *PNAS*, 2015, 112(22): 7061-7066.
- [6] Guo XX, Wang HP, Zhou JX, *et al.* Clinical recommendations for diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitors related cardiac adverse reactions[J]. *Chin J Lung Cancer (中国肺癌杂志)*, 2019, 10(22): 627-632.
- [7] Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, *et al.* Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy[J]. *J Immunother Caner*, 2016, 4:50.
- [8] Wang F, Wei XL, Wang FH, *et al.* Safety, Efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase I b/II clinical trial NCT02915432[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9): 1479-1486.
- [9] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, *et al.* NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1. 2020. [J] *Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(3): 230-241.
- [10] CaforioAL, 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): 2636-2648.
- [11] Precision Medicine Group of Chinese Society of Cardiology, Working Group of Adult Fulminant Myocarditis. Consensus of Chinese experts on Diagnosis and Treatment of Adult Fulminant Myocarditis[J]. *J Intern Intensive Med(内科急危重症杂志)*, 2017, 45(9): 742-744.
- [12] Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, *et al.* Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 141(6): e69-e92.
- [13] Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Kaufman GP, *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.
- [14] Mir H, Alhussein M, Alrashidi S, *et al.* Cardiac Complications Associated with Checkpoint Inhibition: a Systematic Review of the Literature in an Important Emerging Area[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(8): 1059-1068.

[收稿日期]2021-04-07