

信迪利单抗引发心脏生物标志异常的病例分析

Analysis of cases of cardiac biomarker abnormality caused by sintilimab

韩 兵^{1a}, 陈小梅², 王 哲^{1b},
谢铮铮^{1b}

(1. 首都医科大学 附属北京世纪坛医院, a. 信息中心; b. 药学部, 北京 100038; 2. 深圳市宝安区中心医院 药剂科, 广东 深圳 518102)

HAN Bing^{1a}, CHEN Xiao - mei²,
WANG Zhe^{1b}, XIE Zheng - zheng^{1b}

(1. a. Information Center; b. Pharmacy Department, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2 Pharmacy Department, Shenzhen Bao'an District Central Hospital, Shenzhen 518102, Guangdong Province, China)

作者简介: 韩兵(1984 -), 女, 硕士, 工程师, 主要从事项目管理和医院信息化建设的相关工作

通信作者: 谢铮铮 副主任药师

Tel: (010) 63926441

E-mail: xie_zhengzheng@126.com

摘要: 目的 回顾使用信迪利单抗的病例, 对出现心脏生物标志物异常的病例进行分析, 以期发现此类药物不良反应特点提供依据。方法 统计使用过信迪利单抗的患者信息, 通过数据筛查, 共发现4例信迪利单抗用药后心脏生物标志物异常的病例, 其中包含1例死亡病例。结果与结论 信迪利单抗心脏生物标志物主动监测值得临床重视, 其出现可能预示严重的心脏药物不良反应, 在医院管理信息系统中可设置关联警示提醒, 从而更好地预防相关药物不良反应。

关键词: 信迪利单抗; 心脏生物标志物; 心脏毒性; 药物不良反应**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.07.029**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** B**文章编号:** 1001-6821(2023)07-1043-03

Abstract: Objective To review the cases using sintilimab in our hospital, analyze the cases with abnormal cardiac biomarkers, so as to provide basis for finding the characteristics of such adverse drug reactions. **Methods** Statistics were made on the information of patients who had used sintilimab in our hospital. Through data screening, 4 cases with abnormal cardiac biomarkers were found, including 1 death case. **Results and Conclusion** The active monitoring of the cardiac biomarkers of sintilimab deserves clinical attention. Its occurrence may indicate serious adverse cardiac drug reactions. The hospital information system can be set up with associated warning reminders to better prevent related adverse drug reactions.

Key words: sintilimab; cardiac biomarker; cardiotoxicity; adverse drug reaction

信迪利单抗是一种全人源细胞程序性死亡-1免疫球蛋白G4单克隆抗体、免疫检查点抑制药(immune checkpoint inhibitors, ICIs), 与其他ICIs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, 从而造成一系列免疫相关药物不良反应^[1], 特别是免疫相关心肌炎, 其表现隐秘, 在临床很难被发现, 成为导致患者因药物不良反应死亡的主要原因之一^[2-3]。心脏生物标志物作为诊断ICIs相关心肌炎的重要依据, 监测其变化, 有助于尽早发现心脏免疫相关药物不良反应^[3-4]。本研究旨在通过医院管理信息系统进行监测分析, 探究信迪利单抗药物不良反应的特点。

1 病例简介

患者1, 男, 76岁, 于2020-12-28因“结肠恶性肿瘤术后5个月”就诊。入院检查: 总蛋白62.2 g·L⁻¹, 白蛋白35.9 g·L⁻¹, 肌酸激酶42 U·L⁻¹, 高密度脂蛋白胆固醇0.71 mmol·L⁻¹, 其余指标未

见异常,患者无基础疾病。于2020-12-29进行信迪利单抗200 mg单药治疗,过程顺利,患者未诉特殊不适,顺利出院。于2021-03-13复查,考虑肿瘤复发,符合手术切除指征,后行肝转移癌切除术。于2021-03-16复查:谷丙转氨酶204 U·L⁻¹,谷草转氨酶248 U·L⁻¹,总胆红素46.8 μmol·L⁻¹,直接胆红素28.8 μmol·L⁻¹;心肌损伤标志物:心肌肌钙蛋白(cardiac troponin I, cTn I) 6.6 pg·mL⁻¹,肌红蛋白(myoglobin, Mb) 224 ng·mL⁻¹,肌酸激酶同工酶-MB(creatine kinase MB, CK-MB) 5.43 ng·mL⁻¹,其余各项检查未见异常,未再次复查。

患者2,男,64岁,于2021-09-08因“肝恶性肿瘤,腹腔大量积液,肺内多发占位”就诊。入院检查:总胆汁酸12.2 μmol·L⁻¹,谷草转氨酶45 U·L⁻¹,直接胆红素16.1 μmol·L⁻¹,白蛋白(溴甲酚绿法)24.6 g·L⁻¹,无基础疾病。于2021-09-09进行信迪利单抗200 mg+甲磺酸仑伐替尼,患者当天下午开始出现发热,无寒战,体温最高达38.3℃。治疗第2天查体:神清,精神差,心肺未及异常体征;实验室检查示: Mb 237.9 ng·mL⁻¹, cTn I 3.5 pg·mL⁻¹, CK-MB 0.71 ng·mL⁻¹,后续患者出院在当地医院进行治疗,未在我院复查。

患者3,女,53岁,于2021-04-26因“确诊直肠癌并肝转移2个月余”就诊,进一步检查发现肝内多发转移、骨转移、肺多发转移,已完成2个周期FOLFOX6(氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂)方案治疗。2021-05-11考虑患者直肠癌多发转移,给予信迪利单抗200 mg治疗。于2021-05-24入院复查, Mb 9.7 ng·mL⁻¹, cTn I < 2 pg·mL⁻¹, CK-MB 0.47 ng·mL⁻¹。于2021-05-28在全麻下进行肝

转移瘤切除+微波消融+腹腔镜下直肠癌根治+经门静脉化疗泵置入术。于2021-05-29实验室检查示: Mb 222.7 ng·mL⁻¹, cTn I 3.7 pg·mL⁻¹, CK-MB 5.6 ng·mL⁻¹。3 d后3项指标恢复正常。

患者4,男,65岁,于2021-03-16因“确诊胃恶性肿瘤6个月,病理结果提示腺癌”就诊,之前已完成3个周期恶性肿瘤化疗+免疫治疗(80 mg·m⁻²顺铂+信迪利单抗200 mg+曲妥珠单抗440 mg),过程均顺利,未见药物不良反应。于2021-03-23在全麻下进行胃癌根治术+食管-空肠吻合术,手术顺利,心肌损伤标志物无异常。于2021-04-09进行信迪利单抗200 mg单药治疗。于2021-04-11患者间断出现寒战、高热,体温最高40℃,考虑免疫反应导致发热可能性大,实验室检查示: Mb 1 909.8 ng·mL⁻¹, cTn I 396.2 pg·mL⁻¹, CK-MB 5.57 ng·mL⁻¹, C反应蛋白60.7 mg·L⁻¹,谷丙转氨酶332 U·L⁻¹,总胆汁酸33.2 μmol·L⁻¹,谷草转氨酶1 214 U·L⁻¹, 血气、离子、乳酸检查异常,给予激素对症治疗。于2021-04-13 14:00突发一过性意识丧失。给予急查血气示:血液酸碱度6.96,二氧化碳分压51 mmHg, 氧分压70 mmHg, 乳酸5.3 mmol·L⁻¹, 血红蛋白总量7.8 g·dL⁻¹;给予补液、升压等治疗,意识恢复,患者出现呼吸困难,喘憋明显,转入重症监护室立即予以抢救,行抗感染,升压等支持治疗。心脏超声显示:主动脉瓣、二尖瓣区反流(少量),心包积液(中量),患者心包积液,但凝血功能异常,未进行穿刺。23:18心电监护示:心率降至每次40次,查看患者,呼之不应,无自主呼吸,后经升压、给予气管插管、呼吸兴奋剂,多次反复抢救治疗,患者于次日1:04心跳呼吸停止,宣布临床死亡。

表1 心脏生物标志物异常病例情况汇总

Table 1 Summary of cases with biomarker abnormality

Case	Gender	Age	Cancer	Previous cancer treatment regimen	History of cardiovascular disease	Cardiac biomarker abnormality			Occurrence time (d)	ADR relevance evaluation	Clinical outcome
						cTnI (pg·mL ⁻¹)	Mb (ng·mL ⁻¹)	CK-MB (ng·mL ⁻¹)			
1	Male	77	Colon	None	None	6.6	224.9	5.43	75 d	Probably	No reexamine
2	Male	64	Liver	None	None	3.5	237.9	0.71	1 d	Probably	No reexamine
3	Female	54	Rectal	Fluorouracil, calcium, folinate, oxaliplatin	Hypertension	3.7	222.7	5.6	18 d	Possibly	Laboratory result returned to normal after 3 days
4	Female	65	Gastric	Cisplatin, sintilimab, trastuzumab	Acute heart failure	396.2	1 909.8	5.57	4 d	Possibly	Pericardial effusion, death

cTn I: Cardiac troponin I; Mb: Myohemoglobin; CK-MB: Creatine kinase MB; ADR: Adverse drug reaction.

2 讨论

根据以上病例回顾性分析,140例接受信迪利单抗治疗的患者,在用药后均接受了心脏标志物的检

查,其中共有4例患者结果异常,占比2.86%,其中3例患者在第1次接受信迪利单抗治疗就出现指标异常,1例患者在第4次接受信迪利单抗治疗后出现指

标异常。3 例用药后 cTnI 超过正常值(实验室指标正常范围 $\leq 19.8 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$) ,最高可达 $396.2 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。4 例用药后 Mb 超过正常值(实验室指标正常范围 $17.4 \sim 105.7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) ,最高可达 $1\,909.8 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。所有患者用药后 CK-MB 均没有超过正常值(实验室指标正常范围 $0.6 \sim 6.3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)。有报道 ICI 免疫相关的心肌炎,发病的中位时间为 65 d,最长可达 454 d^[4],本次药物不良反应发生时间范围与既往研究相符。病例 3 和 4 在之前的肿瘤治疗方案中,使用了氟尿嘧啶或曲妥珠单抗,以上 2 种药物对心脏生物标志物存在一定的影响^[5-6],在药物不良反应评价中需要考虑在内,因此药物不良反应关联性判定为可能。

ICIs 常见的心脏毒性主要表现为心肌炎、心律失常传导阻滞、心肌梗死、Takotsubo 综合征等^[7-8]。除此之外也能引起心包疾病,如心包炎、心包积液,甚至心脏压塞,同时可伴有胸痛、呼吸困难等,严重者可迅速发展为呼吸衰竭^[9-10]。死亡病例患者 4,在使用信迪利单抗后就出现心包积液,同时伴有呼吸困难,喘憋明显,结合患者心脏生物标志物结果,按照我国相关专家共识中,ICIs 相关心肌炎的诊断分层和分级标准^[4],判定为可能性较大的心肌炎,分级 G4。通过本次回顾性分析发现,ICI 引发的心脏毒性,尽管发生率不高,但缺乏临床特异性症状和体征,早期不易发现,容易被忽视,同时病情进展迅速,整体预后不佳,有发生死亡等严重药物不良反应的潜在风险。在临床药学监护过程中,应当重视,作为优先等级药物不良反应进行防范和预警。特别是对于心脏生物标志物的波动与变化进行实时关注。

笔者认为生物标志物作为主动监护指标,其有效率高于心电图检查及心动超声,有助于 ICIs 类药物的心脏毒性的临床风险评估、药物不良反应预警,从而快速采取应对措施,防范严重药物不良反应发生,体现个体化药学监护的益处。同时,应当加强医院信息系统建设,对 ICI 类药物心脏生物标志物提供主动监测,将用药监护模块嵌入到 ICI 类药物的电子处方中,在医师开处方之时,就建立规范化心脏生物标志物检测和监护路径,在实验室结果回报后,将生物标志物的数值变化情况,通过信息加工,连续性、直观化、图形化、及时反馈给临床,并通过人工智能技术跟踪、分析、预警可能出现心肌损伤的风险,确保患者的用药

安全。经过长期心脏生物标志物的数据积累,未来可建立相关的化疗药物-心脏毒人工智能计算机预测模型,加快高危患者的筛选效率,并可加入更多变量因素,如药物剂量、患者病史等多种数据进行综合预测分析。医院信息人员需要通过与医师、临床药师的深入合作,建立以个体化监护需求为导向的信息工具,从而确保新型抗肿瘤药物的安全合理使用。

参考文献:

- [1] ZAMANI M R, ASLANI S, SALMANINEJAD A, et al. PD-1/PD-L and autoimmunity: A growing relationship [J/OL]. *Cellular Immunology*, 2016, 310: e27-e41. 2016-09-15 [2022-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27660198/>.
- [2] BEYER A M, BONINI M G, MOSLEHI J. Cancer therapy-induced cardiovascular toxicity: Old/new problems and old drugs [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(1): H164-H167.
- [3] XIA L, LIU Y, WANG Y. PD-1/PD-L1 blockade therapy in advanced non-small-cell lung cancer: Current status and future directions [J]. *Oncologist*, 2019, 24(Suppl 1): S31-S41.
- [4] 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会,中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专业委员会,等.免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识(2020版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(20): 1027-1038.
- [5] GEIGER S, LANGE V, SUHL P, et al. Anticancer therapy-induced cardiotoxicity: Review of the literature [J]. *Anti Cancer Drugs*, 2010, 21(6): 578-590.
- [6] STORTECKY S, SUTER T M. Insights into cardiovascular side-effects of modern anticancer therapeutics [J]. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22(4): 312-317.
- [7] BARAIBAR I, MELERO I, PONZ-SARVISE M, et al. Safety and tolerability of immune checkpoint inhibitors (PD-1 and PD-L1) in cancer [J]. *Drug Saf*, 2019, 42(2): 281-294.
- [8] LYON A R, YOUSAF N, BATTISTI N M L, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 447-458.
- [9] CHEN D Y, HUANG W K, CHIEN-CHIA W V, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets immunooncology [J]. *J Formos Med Assoc*, 2020, 119(10): 1461-1475.
- [10] PIROZZI F, POTO R, ARAN L, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors: Clinical risk factors [J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(2): 13.

(定稿日期 2023-01-13; 本文编辑 吴焕贤)