

信迪利单抗致多器官免疫不良反应病例分析

吴培培

河南省新乡市中心医院药学部

DOI:10.12238/bmtr.v7i3.14464

[摘要] 探讨免疫检查点抑制剂诱发免疫相关不良事件的临床特征和干预措施,提升临床对药物相互作用的认识。结合文献,对1例67岁女性原发性宫颈鳞癌患者在选择同步放化疗联合信迪利单抗免疫治疗2个周期后出现颈部、背部疼痛,出现双侧上眼睑下垂。考虑为信迪利单抗所致免疫相关性肌炎、免疫相关性肌痛、免疫相关性肝炎、免疫相关性重症肌无力、免疫相关性心肌炎。立即停止放化疗,但本患者及家属担忧糖皮质激素引发感染风险及长期后遗症,多次沟通均拒绝使用。这也提示当前知情同意流程存在优化空间。虽然后期患者出院后相关症状逐渐缓解,实验室指标也逐渐趋于正常,但对原发疾病宫颈鳞癌的治疗已经延误。未来需建立免疫治疗不良反应的标准化优化沟通路径,包括治疗前预设方案、决策节点多学科评估,以平衡患者自主权与医疗行善原则。

[关键词] 信迪利单抗; 免疫检查点抑制剂; 免疫相关性肝炎; 免疫相关性肌痛; 免疫相关性心脏炎
中图分类号: R730.45 **文献标识码:** A

Case analysis of multi-organ immune adverse reactions caused by Chidilimab

Peipei Wu

Department of Pharmacy, Xinxiang Central Hospital, Henan Province

[Abstract] This paper explores the clinical characteristics and intervention measures of immune checkpoint inhibitors-induced immune-related adverse events, aiming to enhance clinical understanding of drug interactions. Based on literature, we report a case of a 67-year-old female patient with primary cervical squamous cell carcinoma who developed neck and back pain and bilateral ptosis after two cycles of concurrent chemoradiotherapy combined with sintilimab immunotherapy. The symptoms were considered to be immune-associated myositis, immune-associated myalgia, immune-associated hepatitis, immune-associated myasthenia gravis, and immune-associated myocarditis caused by sintilimab. Chemoradiotherapy was immediately discontinued; however, the patient and her family were concerned about the risk of infection and long-term complications associated with glucocorticoids, leading to multiple refusals despite repeated discussions. This highlights the need for improvement in the current informed consent process. Although the patient's symptoms gradually subsided and laboratory indicators normalized after discharge, treatment for the primary disease, cervical squamous cell carcinoma, was delayed. Future efforts should focus on establishing standardized and optimized communication pathways for adverse reactions to immunotherapy, including pre-treatment protocol planning and multidisciplinary decision-making at critical junctures, to balance patient autonomy with the principle of medical benevolence.

[Key words] sintilizumab; immune checkpoint inhibitor; immune-associated hepatitis; immune-associated myalgia; immune-associated carditis

引言

信迪利单抗属于免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI),为重组全人源化的PD-1单克隆抗体,通过阻断PD-1与肿瘤细胞配体结合以增强机体对肿瘤细胞的免疫应答而发挥抗肿瘤作用。随着临床研究的深入,PD-1抑制剂的运用越来越广泛,目前已经在黑色素瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌、头颈

部癌、尿路上皮癌、霍奇金淋巴瘤等多种肿瘤中显示了良好的疗效。但同时也会非特异性激活免疫系统,破坏机体的免疫稳态,诱发自身免疫反应,引起皮肤、胃肠道、肝、肺、肾和内分泌系统等免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)^[1]。irAEs可累及人体的任何器官,Hofmann等^[2]报道,近2/3接受ICI治疗的患者出现不同程度的irAEs。目前,国内PD-1

抑制劑致多器官免疫相關不良反應報道較少，本文通過對1例應用PD-1抑制劑後出現多器官免疫相關不良反應的病例進行分析討論，提高臨床對該類不良反應的認識，保證患者用藥安全。

1 病例摘要

患者女，67岁，因絕經20年，陰道異常排液1月於2025年1月1日收入我院腫瘤外科。完善各項檢查，1月5日在我院診斷為宮頸鱗癌IIIC1r期，為惡性腫瘤中晚期，無手術指征，根據2024年宮頸癌NCCN治療指南建議選擇同步放化療+免疫治療等綜合治療。患者無明顯化療禁忌症，於1月6日開始行紫杉醇脂質體加順铂方案靜脈化療，聯合信迪利單抗免疫治療。患者身高155cm，體重71kg，體表面積1.76m²，第1天紫杉醇脂質體135-75mg/m²，給予270mg，第2-3天順铂50mg/m²，共給予90mg，第3天聯合信迪利單抗200mg免疫治療，同時給予止吐保肝增強免疫力藥物，治療過程順利。

患者為求放射治療於2025年2月6日再次入院，於16排CT下定位並給予設計6MVX線三維適形調強放疗(IMRT)計劃，給予6MVX線IMRT DT4500cGy/25f，銥192三維腔內近距離放疗5次，90%HRCTV劑量600cGy/次。同步行第二周期化療加免疫治療，順铂共給予90mg，信迪利單抗200mg。2月7日血常規示白細胞2.73×10⁹/L↓，中性粒細胞1.52×10⁹/L↓，考慮放化療所致II度骨髓抑制，給予人粒細胞刺激因子對症治療。2月23日大便次數較前增多，考慮放化療所致輕度胃腸道反應，暫停放疗，並給予蒙脫石散藥物對症治療。2月24日下午患者出現言語表達不清楚，右側肢體乏力，右手抓握物品無力。急查頭顱MRI示多發脑梗死伴急性期/亞急性期梗死，轉入神經內科住院治療。2月25日實驗室檢查：C反應蛋白(CRP)5.43mg/L↑，心肌肌鈣蛋白I(cardiac troponin, cTn I)0.253ng/ml↑，天門冬氨酸氨基轉移酶(aspartate aminotransferase, AST)71IU/L↑，肌酸激酶(creatine kinase, CK)1052.8U/L↑，肌酸激酶同工酶(CK-MB)58.6U/L↑，乳酸脫氫酶(lactic dehydrogenase, LDH)372.9U/L↑，α-羥丁酸脫氫酶(α-hydroxybutyrate dehydrogenase, α-HBDH)313.7U/L↑，給予改善循環。2月26日實驗室檢查：cTn I 0.453ng/ml↑，AST 85IU/L↑，CK 1205.9U/L↑，CK-MB 66.8U/L↑，LDH 403.7U/L↑，α-HBDH 337.6U/L↑，複查結果較昨日升高。2月27日心電圖示室性早搏、部分導聯ST-T改變。3月5日實驗室檢查：甘油三酯2.24mmol/L↑，高密度膽固醇0.66mmol/L↓，CK 2974.4U/L↑，CK-MB 107.7U/L↑，LDH 863.7U/L↑，乳酸脫氫酶同工酶1341U/L↑，乳酸脫氫酶比值0.39↑，α-HBDH 805.1U/L↑，丙氨酸氨基轉移酶(alanine aminotransferase, ALT)218U/L↑，AST 215IU/L↑，白蛋白34.7g/L，cTn I 0.72ng/ml↑，患者未訴胸悶、心慌等不適，心電圖也未見異常。3月6日患者出現頸部、背部疼痛，出現雙側上眼瞼下垂，晨起時症狀較輕，隨後自感症狀加重，隨後給予甲硫酸新斯的明、硫酸阿托品注射液肌肉注射，患者眼瞼下垂症狀一過性好轉，考慮使用激素改善症狀，患者家屬表示考慮後再做決定。3月8日心臟彩超示左室舒張功能減低，複查CK 3422.9U/L↑，CK-MB 131.1U/L↑，LDH 1007.5U/L↑，乳酸脫氫酶同工酶207.6U/L↑，α-HBDH 900.9U/L↑，纖維

蛋白原4.75g/L↑，患者心肌酶譜仍遠超正常值，並較上次增高。隨後請臨床藥師會診，考慮免疫相關不良反應，可予以激素對症治療觀察病情變化，家屬表示拒絕使用激素治療，隨後出院。4月20日因新發脑梗入院，複查cTn I 0.04ng/ml↑，AST 17IU/L，CK 168.8U/L，CK-MB 34.4U/L↑，LDH 260.7U/L↑，乳酸脫氫酶同工酶21.6U/L，α-HBDH 152.7U/L。免疫相關性肌無力、免疫相關性肌痛、免疫相關性肝炎、免疫相關心臟毒性均較前緩解。

2 分析与讨论

2.1不良反應相關性分析。PD-1抑制劑引起的irAEs可能累及多個內分泌系統，包括皮膚、胃腸、肝臟、內分泌事件和其他不常見的炎性事件。據報道信迪利單抗注射液引起irAEs的時間最早為輸注後1h^[3]，最晚為首次用藥後453d^[4]。本例患者出現不良反應距離首次使用信迪利單抗48天，有明顯的時間關聯性，本例患者irAEs主要表現為心肌損傷，肝功能異常，肌無力，肌痛。使用諾氏評估量表對藥品不良反應關聯性進行評價，評分為7分，關聯性為很可能有關，具體評分見表1。

表1 诺氏药物不良反应评估量表

序号	相关问题	分值			评分
		是	否	未知	
1	该 ADR 先前是否有结论性报告	+1	0	0	+1
2	该 ADR 是否在使用可疑药物后发生的	+2	-1	0	+2
3	该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后有缓解	+1	0	0	+1
4	该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现	+2	-1	0	0
5	是否存在其他原因能单独引起该 ADR	-1	+2	0	+2
6	该 ADR 是否在接受安慰剂后重复出现	-1	+1	0	0
7	药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度	+1	0	0	0
8	该 ADR 是否随剂量增加而加重，或随剂量减少而缓解	+1	0	0	0
9	患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应	+1	0	0	0
10	是否存在任何客观证据证实该反应	+1	0	0	+1

注：总分值≥9分，表明药物与不良反应的因果关系为肯定；5~8分为很可能有关；1~4分为可能有关；≤0为可疑的。

2.2 PD-1抑制劑引起的多器官免疫相關不良反應。本例患者因原發宮頸鱗癌中晚期，給予紫杉醇脂質體加順铂方案靜脈化療，聯合信迪利單抗免疫治療。2個周期後，患者出現頸部、背部疼痛，肌酶升高，與使用信迪利單抗有明顯的時間關聯性，符合免疫相關性肌炎診斷標準^[5]。患者治療2周期後轉氨酶較前明顯升高，近期無畏寒、發熱，無肝區疼痛，患者肝功能異常與信迪利單抗具有明顯的時間關聯性，符合免疫相關性肝炎診斷標準^[5]。本例患者同時使用了紫杉醇脂質體，該藥屬於細胞毒類抗肿瘤藥，具有抑制腫瘤細胞增殖的作用，其說明書記載的不良反應包括肝功能異常，但未報告肌炎、心肌炎，因此，不排除本例患者信迪利單抗與紫杉醇脂質體的聯用加重了前者肝臟毒性的可能性。本例患者ALT最高218U/L，AST最高215U/L，大於5倍ULN，屬於重度肝損害，免疫治療相關性肝損害分級：三級（重度）轉氨酶>5~20倍ULN，需永久停用免疫治療。

本例患者有使用信迪利單抗免疫治療史，cTn I升高，CK、CK-MB明顯升高，根據指南建議^[6]，cTn I和CK可以用於指導ICI相

关性心肌炎的诊断和管理。患者心电图示室性早搏、部分导联ST-T改变,心脏彩超示左室舒张功能减低。符合免疫相关性心肌炎诊断标准^[5]。与此同时,患者出现重症肌无力症状,表现为双侧上眼睑下垂,晨轻暮重,身体乏力,符合免疫相关性重症肌无力诊断标准^[5]。根据美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)2021年《免疫检查点抑制剂免疫相关不良事件管理: ASCO指南更新》^[6],患者的免疫相关性不良反应符合免疫相关性肌炎[美国国立癌症研究所通用不良反应术语标准(CTCAE)5.0版分级为2级]、免疫相关性肌痛(CTCAE分级为2级)、免疫相关性肝炎(CTCAE分级为3级)、免疫相关性重症肌无力(CTCAE分级为2级)、免疫相关性心肌炎(CTCAE分级为2级)的诊断^[7]。

2.3 irAEs的临床处理及启示。通过查阅文献,已有关于使用信迪利单抗出现多器官免疫相关性不良反应的报道^[8-11],多表现为免疫相关性肌炎、心肌炎及重症肌无力等,停药后给予对症及支持治疗,基本治愈。但也有报道重症肌无力可能会与炎症性肌病和心肌炎同时发生,且病死率较高^[8]。该患者就相继出现了多器官免疫相关不良反应。PD-1抑制剂引起的irAEs较独特,主要是一般免疫增强所致,使用糖皮质激素、TNF- α 拮抗剂、吗替麦考酚酯或其他药物进行暂时免疫抑制通常可有效治疗irAEs。尽管不常见,但ICI可引起爆发性乃至致命的毒性反应^[12,13],因此irAEs必须及时识别并处理。全身糖皮质激素通常被用作irAEs的一线治疗^[14],但本患者及家属担忧感染风险及长期后遗症(如骨质疏松),十分抗拒,多次沟通均表示拒绝使用激素类药物。患者在接受放化疗前签署的知情同意书中,仅简要提及“可能发生免疫相关不良反应”,未详细说明具体干预措施及紧迫性,提示当前知情同意流程存在优化空间。因此患者、家属与医生团队保持频繁且一致的沟通对成功处理irAEs极其重要。虽然后期患者出院后相关症状逐渐缓解,实验室指标也逐渐趋于正常,但对原发疾病宫颈鳞癌的治疗已经延误。未来需建立免疫治疗不良反应的标准化优化沟通路径,包括治疗前预设方案、决策节点多学科评估,以平衡患者自主权与医疗行善原则。

3 小结

PD-1抑制剂由于疗效显著和不良反应少受到了临床医师和患者的青睐,但在使用过程中部分患者也会出现一些irAEs。本例提示,信迪利单抗的不良反应可表现为全身多脏器的严重毒性反应,建议对临床医师和临床药师进行ICI用药安全教育,在使用该药期间应关注患者的临床表现、实验室检查结果和诊治方案;同时对使用PD-1抑制剂的患者及家属进行用药安全教育,一旦发现不适,尽早就医诊治,避免发生严重不良事件。

【参考文献】

[1]Postow MA,Sidlow R,Hellmann MD,et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J].N Engl J Med,2018,378(2):158-168.

[2]Hofmann L,Forschner A,Loquai C,et al. Cutaneous,gastrointestinal,hepatic,endocrine,and renal side-effects of anti-

PD-1 therapy[J].Eur J Cancer,2016,60:190-209.

[3]u MX,Liu LR,Shi PF,et al.Anti-PD-1 treatment-induced immediate central diabetes insipidus:a case report[J].Immuno therapy,2021,13(15):1255-1260.

[4]周花萍,陈永.1例信迪利单抗致免疫相关性胰腺炎的药学监护实践[J].今日药学,2021,31(5):392-395.

[5]Schneider BJ,Naidoo J,Santomasso 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):4073-4126.

[6]Brahmer JR,Lacchetti C,Schneider BJ,et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol (2018)36(17):1714-1768.

[7]U. S. Department of Health and Human Services,National Institutes of Health,National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [EB/OL].(2017-11-27)[2022-11-10].

[8]Xing Q,Zhang ZW,Lin QH et al.Myositis-myasthenia gravis overlap syndrome complicated with myasthenia crisis and myocarditis associated with anti-programmed cell death-1(sintilimab) therapy for lung adenocarcinoma[J].Ann Transl Med,2020,8:250.

[9]高义玲,朱明辉,汤巧云,等.信迪利单抗致多器官毒性反应[J].药物不良反应杂志,2021,23(7):387-389.

[10]李宁,翟婧卉,陈伟强,等.信迪利单抗致多器官免疫相关不良反应[J].药物不良反应杂志,2024,26(2):118-120.

[11]The immunopathogenesis of rheumatic immune adverse events from checkpoint inhibitors: prospects for targeted therapy.Calabrese LH, Calabrese C.Curr Opin Rheumatol. 2020 Mar;32(2):175-183.

[12]Wang DY,Salem JE,Cohen JV,et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2018;4:1721.

[13]Fujiwara Y,Horita N,Adib E,et al. Treatment-related adverse events,including fatal toxicities,in patients with solid tumours receiving neoadjuvant and adjuvant immune checkpoint blockade: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Oncol 2024;25:62.

[14]<https://www.sitcancer.org/research/cancer-immunotherapy-guidelines>. Society for Immunotherapy of Cancer(SITC) Cancer Immunotherapy Guidelines(Accessed on January 10,2022).

作者简介:

吴培培(1985--),女,河南省新乡市人,硕士,主管药师,主要从事儿科临床药学工作。