

· 病例报道 · 病案分析 ·

卡瑞利珠单抗致心力衰竭 1 例

周昔程¹ 蔡和策² 邱刚¹ 宋美琳¹ 张林祥¹(海盐县人民医院 1. 药剂科; 2. 肿瘤内科
浙江海盐 314300)

关键词 卡瑞利珠单抗; 心力衰竭; 心肌炎; 药品不良反应

中图分类号: R979.1 文献标识码: B

文章编号: 1005-0698(2022)06-0427-03

DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.06.012

1 病例资料

患者,男,70岁,身高166 cm,体重70 kg;因“确诊胸腺瘤2月余,胸闷1天”于2021年8月20日入院治疗。患者既往有高血压病史10余年,服用药物下,血压控制尚可,有重症肌无力病史(眼部)7年,曾不间断服用激素治疗。无糖尿病史、冠心病史等其他疾病史,无食物、药物过敏史。患者2月余前因“发现前纵膈占位3月”前往上级医院于6月10日行手术治疗。术后病理示:前纵膈B3型胸腺瘤,临床诊断为胸腺瘤。术后于8月7日行第一次化疗,化疗方案为顺铂+白蛋白结合型紫杉醇+卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司,批号不详)200 mg。8月19日患者在家中无明显诱因下出现胸闷,伴乏力感明显,无发热寒战,无咳嗽咳痰,8月20日来我院门诊就诊,查心肌肌钙蛋白I(cTNI) 21.415 ng·ml⁻¹(参考值0.000~0.040 ng·ml⁻¹),拟“胸腺瘤,心肌病”收住入院。入院后查心电图:Ⅲ°房室传导阻滞,心率32次/min。床边B超示:双侧胸腔、心包及腹腔未见明显积液。实验室检查:钾4.49 mmol·L⁻¹,钠134.1 mmol·L⁻¹;WBC 11.5×10⁹·L⁻¹,Plt 136×10⁹·L⁻¹,C反应蛋白(CRP)8.9 mg·L⁻¹,红细胞沉降率2 mm·h⁻¹;PT 9.6 s,INR 0.89,D-二聚体300 ng·L⁻¹;ALT 120 U·L⁻¹,AST 254 U·L⁻¹,γ-谷氨酰转肽酶(GGT)81 U·L⁻¹,肌酸激酶(CK)2918 U·L⁻¹,肌酸激酶同工酶(CK-MB)204 U·L⁻¹,乳酸脱氢酶(LDH)796 U·L⁻¹,B型脑钠肽(BNP)542 pg·ml⁻¹(参考值0~100 pg·ml⁻¹)。入院体检:T 36.8℃,P 29次/min,R 20次/min,BP 153/66 mmHg。神清,精神软,皮肤巩膜无黄染,浅表淋巴结未触及肿大,双肺呼吸音粗,未闻及啰音,心律齐,腹软,无压痛,无反跳痛,无肌紧张,肝脾肋下未及,未扪及包块,移动性浊音阴性,无双下肢浮肿,四肢肌张力正

常。入院诊断:重症心肌炎(免疫性),Ⅲ°房室传导阻滞,心功能不全,肝功能不全,胸腺肿瘤化疗后,高血压,眼肌型重症肌无力。

入院后,考虑患者心率缓慢,予心电监护,监测血氧饱和度,吸氧,异丙肾上腺素微量泵注射。心血管内科急会诊,考虑化疗药物致心肌损害可能性大,予甲泼尼龙琥珀酸钠80 mg,iv,qd。8月21日患者仍有胸闷、气促,予甲泼尼龙琥珀酸钠480 mg,iv,bid,托拉塞米、呋塞米、螺内酯等利尿减轻心脏负荷,同时给予奥美拉唑预防激素引起的不良反应。实验室检查:cTNI 12.268 ng·ml⁻¹,CK 2154 U·L⁻¹,CK-MB 187 U·L⁻¹,LDH 987 U·L⁻¹,BNP 610 pg·ml⁻¹。8月22日患者仍有胸闷,气促较前好转,出现部分吞咽困难,故加用溴吡斯的明治疗重症肌无力。实验室检查:cTNI 15.050 ng·ml⁻¹,CK 1303 U·L⁻¹,CK-MB 121 U·L⁻¹,LDH 986 U·L⁻¹。8月23日患者胸闷、气促、吞咽功能均较前有明显好转,cTNI 12.396 ng·ml⁻¹,CK 1140 U·L⁻¹,CK-MB 81 U·L⁻¹,LDH 1138 U·L⁻¹,BNP 994 pg·ml⁻¹。8月24日患者无明显胸闷、气促,心率55次/min,甲泼尼龙琥珀酸钠减量至240 mg bid。8月27日心电图示Ⅱ°2型房室传导阻滞,左心房增大,左室节段活动异常,cTNI 3.521 ng·ml⁻¹,CK 529 U·L⁻¹,CK-MB 49 U·L⁻¹,LDH 1014 U·L⁻¹,BNP 1148 pg·ml⁻¹。继续利尿减轻心脏负荷。8月29日甲泼尼龙琥珀酸钠减量至280 mg qd。8月31日患者出现意识不清,呼之不应,呼吸浅慢,四肢皮肤湿冷,血压偏低,血气分析示:二氧化碳分压135.0 mmHg,提示二氧化碳潴留。心电图示Ⅲ°房室传导阻滞,临床诊断Ⅱ型呼吸衰竭。9月2日患者出现呼吸机相关性肺炎,予哌拉西林他唑巴坦抗感染治疗。9月5日甲泼尼龙琥珀酸钠减量至120 mg qd。9月6日甲泼尼龙琥珀酸钠减量至80 mg qd,9月7日继续减量至40 mg qd。激素持续用药至9月14日。复查cTNI 0.17 ng·ml⁻¹,CK 289 U·L⁻¹,CK-MB 23 U·L⁻¹,LDH 391 U·L⁻¹。患者心肌炎经激素治疗后好转,无胸闷、气促等症状。患者住院期间心脏标志物变化见表1。

2 讨论

随着肿瘤免疫治疗的开展,免疫相关不良事件的发生率越来越高,其中免疫检查点抑制剂(immune check point inhibitors, ICIs)引起的心肌炎的发生率为1%左右^[1]。心肌炎的发生频率虽然低于其他免疫相关不良事件的发生频率,但可导致循环衰竭和致命性心律失常,死亡率高,是一种潜在的致命疾病,因此需要高度警惕。卡瑞利珠单抗(camrelizumab)是抗程序性死亡受体1(PD-1)的全人源单克隆抗体,查阅卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎/心力衰竭个案报

基金项目:浙江省药学会医院药学专项科研资助项目(编号:2021ZY46)

通信作者:邱刚 Tel:15157429752 E-mail:763992851@qq.com

表 1 患者住院期间心脏标志物变化

日期	cTNI (ng · ml ⁻¹)	BNP (pg · ml ⁻¹)	CK (U · L ⁻¹)	CK-MB (U · L ⁻¹)	LDH (U · L ⁻¹)
8-20	21.41	542	2918	204	796
8-21	12.27	610	2154	187	987
8-22	15.05	-	1303	121	986
8-23	12.40	994	1140	81	1138
8-25	6.76	866	453	49	1151
8-26	4.94	1163	-	-	-
8-27	3.52	1148	529	49	1014
8-28	2.64	1186	422	39	934
8-29	2.00	1097	414	49	978
8-30	1.58	1160	372	44	846
8-31	2.39	-	166	83	734
9-01	2.07	611	212	31	758
9-02	1.68	725	213	27	630
9-03	1.10	533	201	26	581
9-04	1.03	500	194	22	512
9-05	-	-	198	21	514
9-06	0.61	672	258	28	519
9-07	0.54	717	263	27	531
9-08	0.50	430	285	30	481
9-09	0.56	809	345	20	374
9-10	0.42	963	381	22	449
9-11	0.23	899	345	33	481
9-12	0.25	1020	342	23	386
9-13	0.26	862	266	18	380
9-14	0.17	1128	289	23	391

道,目前报道较少,仅有少量个案报道^[2-5],此外在药品说明书中提及共 3 例(0.3%)发生免疫相关性心肌炎,目前尚无引起心力衰竭的报道。本文报道 1 例应用卡瑞利珠单抗后出现免疫相关性心力衰竭。

该患者在初次使用卡瑞利珠单抗 200 mg 后 12 d 出现胸闷伴乏力,第 13 天测定 cTNI、CK、CK-MB、LDH 和 BNP 均有不同程度的升高,心电图示Ⅲ°房室传导阻滞。立即使用甲泼尼龙琥珀酸钠大剂量冲击对症治疗后好转,考虑为免疫相关性心力衰竭。采用诺氏药物不良反应评估量表^[6]对不良反应与可疑药物的关联性评分,该不良反应先期已有结论性报告(+1分),在使用卡瑞利珠单抗后 12 d 发生(+2分),停药并给予甲泼尼龙琥珀酸钠大剂量冲击治疗后好转(+1分),患者的临床症状和实验室检查结果可证实该不良反应(+1分),无其他原因可单独引起该不良反应(+2分),如该患者的基础疾病不会引起心力衰竭,且患者既往无心脏相关疾病史。评分为 7 分,评价该不良反应很可能是由卡瑞利珠单抗引起。

程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1(PD-1/PD-L1)抑制药可阻断 PD-1 与 PD-L1 的相互作用,诱导机体产生免疫激活,但由于肿瘤抗原与自身抗原之间潜在的交叉反应,低选择性过度激活的免疫系统可能会通过多种方式诱导自身免疫性炎症^[7],从而产生免疫相关性不良反应。目前,PD-1/PD-L1 抑制剂引起免疫相关性心肌炎的具体机制尚不清楚,有研究发现这类患者心肌和肿瘤组织中有共同的高频 T

淋巴细胞受体序列,推测应用 ICIs 后被激活的 T 淋巴细胞不仅可以靶向识别肿瘤,也可能识别骨骼肌和心肌共有抗原,从而诱发自身免疫性淋巴细胞性心肌炎^[8,9]。ICIs 治疗导致的心脏毒性具有相当大的变异性,范围可以从无任何症状肌钙蛋白升高的亚临床疾病到心脏传导异常甚至爆发性心肌炎^[10],结合该患者,患者用药后 12 d 出现胸闷、乏力症状,心肌酶谱指标、BNP 指标均显著升高,心电图显示Ⅲ°房室传导阻滞,心率减慢。卡瑞利珠单抗用于胸腺瘤合并重症肌无力引起免疫相关性心力衰竭的不良反尚未见报道,用药 15 d 后患者出现部分吞咽困难,考虑诱发重症肌无力,加用溴吡斯的明治疗后好转,有文献报道,ICIs 相关心肌炎常与免疫相关性肌炎和重症肌无力伴发,在 ICIs 相关心肌炎患者中有 23%~25%伴发肌炎,10%伴发重症肌无力^[11]。根据《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)》^[12],该患者可诊断为明确的心肌炎,根据 ICIs 相关心肌炎的分级标准该患者可定为 G4 级(危及生命)。在治疗方面,共识推荐立即停用 ICIs 治疗,并尽早接受大剂量糖皮质激素治疗。对重症型和危重型心肌炎患者推荐静脉注射甲泼尼龙(1 g · d⁻¹)冲击治疗 3~5 d,病情改善后甲泼尼龙改为 1~2 mg · (kg · d)⁻¹,待传导阻滞及心功能恢复后开始减量,直至心脏损伤生物标志物恢复到基线水平后停用。故该患者后续未再使用卡瑞利珠单抗治疗,出现胸闷、乏力症状后及时检测心脏生物标志物,并给予甲泼尼龙琥珀酸钠大剂量冲击治疗,出现心力衰竭症状后及时给予利尿,减轻心脏负荷等对症治疗,之后患者心肌酶谱各项指标好转。

虽然免疫相关的心肌炎并不多见,但是后果严重,致死率很高,目前发病机制尚不明确,治疗方法主要是通过糖皮质激素治疗。因此患者在接受 ICI 时应严密监测,及早发现,由于免疫相关心脏毒性有时是暴发性的,可迅速导致死亡,当临床高度怀疑免疫相关心脏不良反应时,可优先给予经验性治疗。

参 考 文 献

- Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(8): 486-499
- 孙莹,顾永丽,杨广胜,等. 卡瑞利珠单抗致免疫性心肌炎[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(5):268-270
- 李琳,刘文辉,刘艺平,等. 卡瑞利珠单抗致免疫相关骨骼肌和心肌损伤[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(8):2
- 王琦,原伟,温化冰,等. 卡瑞利珠单抗治疗食管癌致免疫性心肌炎 1 例[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(2): 201-202
- 徐珊珊,刘晓利,朱亚利,等. 卡瑞利珠单抗致免疫相关性肺炎 1 例[J]. 中国药师, 2021, 24(11): 2067-2069
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245

7 Young A, Quandt Z, Bluestone JA. The balancing act between cancer immunity and autoimmunity in response to immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(12): 1445-1452

8 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

9 Varricchi G, Galdiero MR, Tocchetti CG. Cardiac toxicity of immune checkpoint inhibitors: cardio-oncology meets immunology [J]. *Circulation*, 2017, 136(21): 1989-1992

10 胡扬, 李娇菊, 孙雯娟, 等. 帕博利珠单抗致免疫性心肌炎 1 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(14): 1600-1602

11 Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint-inhibitors and cardiovascular toxicity [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): e447-e458

12 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

(2022-02-15 收稿 2022-04-18 修回)

亚胺培南西司他丁致 顽固性呃逆 1 例

詹志红^{1,2} 张云琛¹

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院药剂科 福建漳州 363000;
2. 福建省晋江市医院药学部)

关键词 亚胺培南西司他丁; 顽固性呃逆; 药品不良反应; 病例报告

中图分类号: R978.1 文献标识码: B

文章编号: 1005-0698(2022)06-0429-02

DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.06.013

1 病例资料

患者,男,77岁,60 kg,2020年8月26日因“活动后气喘5月余,加重2月”就诊入院。患者既往高血压病史3年,口服苯磺酸氨氯地平片降压治疗,血压波动于120~140/70~80 mmHg;16年前45%重度烧伤,右股骨颈骨折;4年前两肺继发型肺结核,两侧结核性胸膜炎;既往有吡嗪酰胺片致肝酶升高史。否认吸烟史、饮酒史、输血史;否认青霉素类和头孢菌素类药物过敏史。入院检查:T 36.6℃,P 78次/min,R 20次/min,BP 130/78 mmHg;血常规:WBC 2.18×10⁹·L⁻¹↓,N 0.90×10⁹·L⁻¹↓,RBC 1.74×10¹²·L⁻¹↓,Hb 58 g·L⁻¹↓,Plt 214×10⁹·L⁻¹;生化:尿素氮 9.06 mmol·L⁻¹↑,

SCr 108.4 μmol·L⁻¹,尿酸 544.3 μmol·L⁻¹↑,CK 373.8 U·L⁻¹↑。骨髓常规示:骨髓增生活跃、粒系增生活跃,原始早幼粒细胞可见胞浆颗粒明显增多。红系增生,以晚幼红细胞为主,形态未见明显异常,成熟红细胞同血片。淋巴、单核细胞比例正常,全片共见巨核细胞大于500个。流式细胞学检查示原始细胞占3.5%。FISH检查阴性。染色体:正常核型。7月16日行胃肠镜检查示:食管平坦型病变性质待定;慢性萎缩性胃炎;十二指肠球部多发溃疡(疤痕期-活动期);结肠憩室。胸腹部CT示:拟诊两肺继发性肺结核复查较前变化不大;贫血性心脏改变,主动脉及冠状动脉钙化;胸腰椎退行性改变。入院诊断:①骨髓增生异常综合征(IPSS0.5分中危-1)。②高血压2级。③陈旧性肺结核。④全身多处烧伤植皮术后。

明确诊断后,给予沙利度胺 25 mg,po,tid 调节免疫;输注红细胞;司坦唑醇片 2 mg,po,tid;叶酸片 5 mg,po,tid;重组人促红素注射液 3 000 IU,iv,每周3次(tiw)促进造血等治疗。复查血常规:WBC 3.31×10⁹·L⁻¹↓,N 1.09×10⁹·L⁻¹↓,RBC 1.72×10¹²·L⁻¹↓,Hb 53 g·L⁻¹↓,Plt 182×10⁹·L⁻¹;电解质未见明显异常。8月31日,予三氧化二砷(ATO)诱导治疗。9月4日,因化疗后疼痛加用塞来昔布胶囊 0.2 g,po,qd 止痛治疗。9月5日,患者出现发热,最高体温 38.2℃,伴活动后气喘,诉疼痛较前缓解。复查血常规:WBC 4.17×10⁹·L⁻¹,N 2.45×10⁹·L⁻¹,RBC 1.67×10¹²·L⁻¹↓,Hb 51 g·L⁻¹↓,Plt 142×10⁹·L⁻¹。予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 3 g,ivd,q12h 抗感染治疗。9月6日,患者再次出现高热,T 39.2℃,诉疼痛较前缓解。降钙素原(PCT) 0.16 ng·ml⁻¹,C反应蛋白(CRP) 183.98 mg·L⁻¹↑。胸部CT示:两肺炎性病变伴双侧胸腔积液;贫血性心脏改变,主动脉及冠状动脉钙化。颅脑CT示:脑萎缩。18:00停用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠,改为注射用亚胺培南西司他丁钠(Merck Sharp & Dohme Corp. U. S. A.,批号:T000021)500 mg+0.9%氯化钠注射液 100 ml,ivd(滴速:50滴/min),q6h 抗感染治疗。9月7日6:00第三次输注注射用亚胺培南西司他丁钠约 10 min,患者出现呃逆。8:10查房,患者呃逆频率约 10次/h。患者及家属否认有进食过快或过饱、饮酒、摄入刺激性食物或饮料等情况。医嘱停用塞来昔布,加用氯丙嗪片 25 mg,po 对症处理。心脏超声示:左心房大、主动脉瓣退行性变、左室舒张功能减低、收缩功能正常。腹部CT示:肝周围新增少量积液,肝内胆外胆管扩张积气同前;肝内多发小囊肿;双肾多发小囊肿。电子喉镜检查未见明显异常。入睡后患者呃逆仍持续。9月8日8:20,患者诉昨日呃逆症状加重,频率为 10~15次/h。诊断为亚胺培南西司他丁相关不良反应。9:26停用注射用亚胺培南西司他丁钠,改为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠感染治疗。15:00患者呃逆症状开始好转,频率降至 8~10次/h,夜间呃逆频率为 5~8次/h。9月9日8:15查房,观察患者呃逆频率约 3~5次/h;晚间查房患者诉偶有呃逆。9月10日8:00查房,患者