

## ·病例报告·

## 卡瑞利珠单抗致免疫相关骨骼肌和心肌损伤

李琳<sup>1</sup> 刘文辉<sup>2</sup> 刘艺平<sup>2</sup> 罗芝英<sup>2</sup><sup>1</sup>贵州医科大学附属医院药剂科, 贵阳 550004; <sup>2</sup>中南大学湘雅二医院药学部, 长沙 410011

通信作者: 罗芝英, Email: lzhy199089@csu.edu.cn

**【摘要】** 1 例 76 岁男性小细胞肺癌患者接受 EC(依托泊苷+卡铂)方案化疗联合卡瑞利珠单抗治疗。用药后第 22 天, 患者出现胸闷、气促、呼吸困难、四肢乏力、行走困难等症状。实验室检查示肌酸激酶(CK)1 210 U/L, CK-MB 63 U/L。停止化疗和免疫治疗, 但患者症状继续加重, 实验室检查示肌钙蛋白 T(TnT)336 ng/L, CK 1 025 U/L, CK-MB 74 U/L, N 端脑利钠肽前体(NT-proBNP)648 ng/L; 肌肉磁共振及肌电图检查结果示肌肉受损; 心脏磁共振检查示左室心肌纤维化。考虑为卡瑞利珠单抗引起的免疫相关骨骼肌和心肌损伤。予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 100 mg 静脉滴注、1 次/d 治疗 13 d, 患者乏力症状好转, CK 及 NT-proBNP 降至参考值范围, TnT 491 ng/L, CK-MB 113 U/L。加用丙种球蛋白静注人免疫球蛋白 20 g 静脉滴注、1 次/d 治疗 5 d, 患者呼吸困难较前改善, TnT 和 CK-MB 分别降至 201 ng/L 和 59 U/L。

**【关键词】** 免疫检查点抑制剂; 肌炎; 心肌炎; 卡瑞利珠单抗

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20201210-01229

**Immune-related skeletal muscle and myocardium injury induced by camrelizumab**Li Lin<sup>1</sup>, Liu Wenhui<sup>2</sup>, Liu Yiping<sup>2</sup>, Luo Zhiying<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China;<sup>2</sup>Department of Pharmacy, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China

Corresponding author: Luo Zhiying, Email: lzhy199089@csu.edu.cn

**【Abstract】** A 76-year-old male patient with small cell lung cancer received EC (etoposide and carboplatin) chemotherapy combined with camrelizumab. On the 22th day of medication, the patient developed chest tightness, shortness of breath, dyspnea, limb weakness, walking difficulty, etc. Laboratory tests revealed creatine kinase (CK) 1 210 U/L and CK-MB 63 U/L. The chemotherapy and immunotherapy were stopped, but the patient's symptoms continued to worsen. Laboratory tests showed troponin T (TnT) 336 ng/L, CK 1 025 U/L, CK-MB 74 U/L, and N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) 648 ng/L. The muscle magnetic resonance imaging (MRI) and electromyogram showed muscle injury and cardiac MRI showed left ventricular fibrosis. Then immune-related skeletal muscle and myocardial injury caused by camrelizumab was considered. The patient received an IV infusion of methylprednisolone sodium succinate for injection 100 mg once daily for 13 days. Then the patient's fatigue symptoms were improved, the levels of CK and NT-proBNP decreased to the reference range, but the levels of TnT and CK-MB were 491 ng/L and 113 U/L, respectively. Therefore, an intravenous infusion of immunoglobulin 20 g once daily was given. Five days later, his dyspnea was improved, and TNT and CK-MB decreased to 201 ng/L and 59 U/L, respectively.

**【Key words】** Immune checkpoint inhibitors; Myositis; Myocarditis; Camrelizumab

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20201210-01229

患者男, 76 岁, 因右肺小细胞肺癌接受化疗联合免疫治疗 1 个月余, 出现胸闷、乏力等症状 13 d, 于 2020 年 9 月 4 日收入中南大学湘雅二医院肿瘤科。患者 2020 年 6 月出现吞咽困难进食后胸背部疼痛, 在外院经胸腹部 CT 检查及纵隔肿块穿刺活检确诊为右肺小细胞癌(广泛期)。同年 7 月 11 日行依托泊苷+卡铂方案化疗。8 月 1 日行 EC

方案化疗联合免疫治疗(卡瑞利珠单抗 200 mg 静脉滴注、第 1 天, 21 d 为 1 个周期)。8 月 7 日复查, 患者肌酶、心肌酶均未见明显异常。8 月 23 日, 患者出现胸闷气促, 乏力, 实验室检查示肌酸激酶(creatin kinase, CK) 1 210 U/L(参考值: 50~310 U/L), CK-MB 63 U/L(参考值: 0~24 U/L), 给予磷酸肌酸、三磷酸腺苷、乌苯美司、薄芝糖肽、呋塞米、单硝

酸异山梨酯等治疗,但患者症状加重,逐渐出现行走困难、呼吸困难和右侧眼睑下垂,遂来院就诊。患者既往有肺结核病史 40 余年,经抗结核治疗后治愈;有慢性支气管炎病史 10 年,支气管哮喘病史 3 年,规律服药,否认糖尿病、脑血管疾病史,否认食物、药物过敏史。

入院体检:体温 36.4℃,脉搏 101 次/min,呼吸 20 次/min,血压 113/66 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),身高 163 cm,体重 48.5 kg。体力活动状态评分 3 分。右侧眼睑浮肿、下垂;未闻及干湿性啰音和胸膜摩擦音;心律齐,可闻及病理性第三心音,无病理性杂音;腹部无明显异常;双上肢肌力 4 级,双下肢肌力 2 级。实验室检查:肌钙蛋白 T(troponin T, TnT) 336 ng/L(参考值:0~14 ng/L),CK 1 025 U/L,CK-MB 74 U/L, N 端脑钠肽前体(N-terminal probrain natriu- retic peptide, NT-proBNP)648 ng/L(参考值:41~153 ng/L),丙氨酸转氨酶 99 U/L,天冬氨酸转氨酶 124 U/L;肾功能、血常规未见明显异常。肌炎特异性自身抗体 24 项均阴性。心电图检查示窦性心律,房性期前收缩,T 波倒置,QT 间期延长;心脏超声心动图示心动过速,左心室收缩功能减弱,射血分数 56%;心脏磁共振检查示左心室心肌病变,心肌纤维化;肌肉磁共振及肌电图检查均提示四肢肌肉受损。入院诊断:(1)小细胞肺癌;(2)肌酶升高原因待查,可疑免疫性骨骼肌、心肌损伤。入院当日给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 100 mg 入 0.9%氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注、1 次/d,注射用兰索拉唑 30 mg 入 0.9%氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注、2 次/d,注射用还原型谷胱甘肽 1.2 g 入 0.9%氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注、1 次/d。4 d 后,患者症状有所好转,心电图检查示 T 波正常;实验室检查示 TnT 320 ng/L,CK 312 U/L,CK-MB 86 U/L,NT-proBNP 1 114 ng/L。入院第 13 天(9 月 17 日),患者右眼提上睑肌肌力恢复,可以睁眼,双下肢肌力较前改善;CK 及 NT-proBNP 降至参考值范围,TnT 491 ng/L,CK-MB 113 U/L。加用丙种球蛋白 20 g 静脉滴注、1 次/d,共治疗 5 d。9 月 23 日,患者呼吸困难明显改善,可独立行走,实验室检查示 TnT 201 ng/L,CK-MB 59 U/L。9 月 25 日患者出院。出院后患者转入当地医院继续激素治疗 4~6 周,逐渐减量至停药。此后患者未再使用卡瑞利珠单抗,未再出现免疫相关不良反应。

**讨论** 本例患者首次行 EC 方案化疗后未述明显不适,联合卡瑞利珠单抗免疫治疗 22 d 后出现胸闷气促、四肢乏力、行走困难、肌力减弱,伴有骨骼肌、心肌损伤相关血液学指标(CK、CK-MB 和 TnT)检查值升高,心脏磁共振检查示左心室心肌病变及心肌纤维化,肌肉磁共振及肌电图均提示四肢肌肉受损。患者的肌肉和心肌损伤与卡瑞利珠单抗免疫治疗存在时间相关性,且已有纳武利尤单抗<sup>[1]</sup>、帕博利珠单抗<sup>[2]</sup>和度伐利尤单抗<sup>[3]</sup>等免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)引发肌炎或心肌炎的报道,因此考虑本例患者的骨骼肌、心肌损伤为卡瑞利珠单抗引起的免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAE)。

卡瑞利珠单抗是我国自主研发的 ICI,2019 年 5 月被批

准上市<sup>[4]</sup>。ICI 在给患者带来生存获益的同时也可能引起 irAE。常见的 irAE 包括皮肤黏膜反应,甲状腺功能异常,急性垂体炎和肝损伤,罕见 irAE 可累及心脏、肾脏、眼、神经系统和血液系统等<sup>[5]</sup>。有文献报道,使用 ICI 治疗后,肌炎/肌痛发生率为 1.40%(7/496)<sup>[6]</sup>,心肌损伤发生率为 0.09%(18/20 594)<sup>[7]</sup>,重症肌无力发生率为 0.12%(12/9 869)<sup>[1]</sup>;ICI 相关心肌炎和肌炎常同时发生,与重症肌无力似乎也有关联,在 ICI 相关心肌炎患者中有 23%~25% 伴发肌炎,10%(11/101)伴发重症肌无力<sup>[7]</sup>。上述不良反应发生率较低但致死率高。Salem 等<sup>[8]</sup>的研究结果显示,ICI 相关心肌炎致死率为 50%(61/122)。卡瑞利珠单抗上市时间较短,截至 2020 年 12 月 10 日,在 PubMed、万方和中国知网数据库中均未检索到该药导致骨骼肌合并心肌损伤的个案报道。使用卡瑞利珠单抗的患者一旦出现 irAE,应立即完善心脏、肌肉的影像学检查和心肌酶谱检测,必要时给予糖皮质激素冲击治疗,以及免疫球蛋白和其他免疫抑制剂等治疗<sup>[7]</sup>。本例患者在入院当日给予大剂量糖皮质激素并加用丙种球蛋白治疗后,其骨骼肌、心肌相关症状好转。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan[J]. *Neurology*, 2017, 89(11): 1127-1134. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004359.
- [2] Matsui H, Kawai T, Sato Y, et al. A fatal case of myocarditis following myositis induced by pembrolizumab treatment for metastatic upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. *Int Heart J*, 2020, 61(5): 1070-1074. DOI: 10.1536/ihj.20-162.
- [3] Touat M, Maisonobe T, Knauss S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer[J]. *Neurology*, 2018, 91(10): e985-e994. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006124.
- [4] Markham A, Keam SJ. Camrelizumab: first global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(12): 1355-1361. DOI: 10.1007/s40265-019-01167-0.
- [5] 广东省药学会. 免疫检查点抑制剂全程化药学服务指引(2019 年版)[J]. *今日药学*, 2020, 30(5): 289-307. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2020.05.001. Guangdong Pharmaceutical Association. Guidelines of whole-process pharmaceutical care for immune checkpoint inhibitors [J]. *Pharm Today*, 2020, 30(5): 289-307. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2020.05.001.
- [6] Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 210-225. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.024.
- [7] Lyon AR, Yousaf N, Battisti N, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): e447-e458. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30457-1.
- [8] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9.

(收稿日期:2020-12-10)

(本文编辑:李菁锦)