

## · 病例报告 ·

# 纳武利尤单抗致无症状免疫性心肌炎 1 例诊治及文献分析<sup>\*</sup>

寇一丁, 龙文雯, 王 宇<sup>△</sup>

(绵阳市中心医院药学部, 四川 绵阳 621000)

**[摘要]** 心肌炎作为一种与免疫反应相关的罕见严重不良事件, 在接受免疫检查点抑制剂(ICI)联合治疗的患者群体中呈现出一定的发生率, 该药源性疾病可能给患者带来严重的不良预后, 包括致残或死亡。而无症状免疫性心肌炎由于缺乏症状, 可能导致延迟诊断。在该案例中, 临床药师针对接受纳武利尤单抗治疗转移性胃癌肝转移过程中出现的无症状免疫性心肌炎进行详细分析, 最终判断心肌炎由纳武利尤单抗导致并给予相应处理。经停药及糖皮质激素处理后, 患者心肌炎明显好转。纳武利尤单抗致无症状免疫性心肌炎往往表现较为隐匿, 诊断存在一定困难, 临床医师及药师应对使用纳武利尤单抗的患者常规制定心肌标志物等指标的监护计划, 以对 ICI 导致的心肌炎做到早发现、早处理, 从而降低患者不良预后的发生率。

**[关键词]** 纳武利尤单抗; 无症状免疫性心肌炎; 免疫相关不良反应; 药学监护; 病例报告

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.10.039

文章编号: 1009-5519(2025)10-2465-04

中图法分类号: R979.1

文献标识码: B

近年来, 免疫检查点抑制剂(ICI)在癌症治疗中广泛应用, 纳武利尤单抗作为靶向程序性死亡受体 1(PD-1)受体的抗体, 已证实对多种恶性肿瘤有效, 但同时也引发了对免疫相关不良事件(irAEs)的关注<sup>[1]</sup>。无症状免疫性心肌炎作为纳武利尤单抗治疗中的一种特殊不良反应, 因其缺乏明显临床表现而诊断困难。目前, 对于 ICI 相关免疫性心肌炎的诊断标准和治疗策略尚未达成共识<sup>[2]</sup>。因此, 探讨纳武利尤单抗所致无症状免疫性心肌炎的临床特征、诊断方法及治疗策略具有重要意义。

## 1 临床资料

**1.1 病例介绍** 患者, 男, 65 岁, 身高 172 cm, 体重 70 kg。2022 年 12 月 31 日患者于某院体检完善上腹部增强 CT 提示:(1)胃体小弯侧占位, 考虑胃癌可能;(2)肝脏内结节、团块影, 考虑转移可能性大, 或伴肝左静脉受侵可能。PET/CT 示:(1)胃体胃壁不均匀增厚伴肿块形成, 糖代谢增高, 复发胃癌;(2)肝内巨大占位, 糖代谢增高, 考虑转移。病理提示: 低分化癌(胃体大弯侧)、管状腺癌(直肠)。肿瘤标记物: 瘤胚抗原(CEA)50.26 ng/mL, 甲胎蛋白(AFP)43.64 IU/mL, 糖类抗原 19-9(CA19-9)6 887.15 U/mL。胃镜示:(1)胃体癌(CA);(2)萎缩性胃炎(C2);(3)肝内多发稍低回声团块影;(4)肝胃间隙多发淋巴结显示。结合病情, 患者诊断为“胃低分化腺癌Ⅳ期[Her2(-)、综合阳性评分(CPS)约 10 分、错配修复功能完整(pMMR)、微卫星稳定(MSS)型]、肝转移癌”。于

2023 年 1 月 11 日行(奥沙利铂 200 mg D1、替吉奥 50 mg 每天 2 次 D1~14、纳武利尤单抗 360 mg 每 2 周 1 次 D1)。

**1.2 实验室检查** 3 月 21 日, 患者行相关检查血液分析超声示: 白细胞  $3.06 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ , 嗜中性粒细胞  $1.32 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ , CA19-9 47.28 U/mL。心肌标志物: 肌酸激酶同工酶 21.94  $\mu\text{g/L}$ 、肌红蛋白 534.7  $\mu\text{g/L}$ 、超敏肌钙蛋白 T 0.104  $\mu\text{g/L}$ 。心脏彩色多普勒超声示:(1)心内结构未见异常;(2)左室收缩及舒张功能正常;(3)心动过速。

**1.3 诊断方法** 患者于 3 月 21 日早晨心肌标志物异常。患者无相关临床症状, 心脏功能基本正常, 考虑为亚临床心肌炎, 根据患者病史, 既往无冠心病、高血压、糖尿病。出现心肌损害后, 进一步筛查病因, 排除器质性心脏相关疾病、病毒感染等。3 月 23 日, 临床药师根据患者病史及入院后检查结果, 依据免疫相关性心肌炎的诊断标准<sup>[3]</sup>, 考虑为纳武利尤单抗引起的无症状免疫性心肌炎, 暂停应用纳武利尤单抗, 加用强的松 30 mg, 每天 1 次, 连续口服 3 d; 后改为 20 mg 每天 1 次, 连用 3 d; 再改为 10 mg, 每天 1 次, 连用 3 d。

**1.4 观察指标** 3 月 27 日, 复查心肌标志物较前有所下降。肌酸激酶同工酶 15.12  $\mu\text{g/L}$ , 肌红蛋白 179.2  $\mu\text{g/L}$ , 超敏肌钙蛋白 0.074  $\mu\text{g/L}$ 。经临床药师与临床医师对患者病情进行评估, 建议使用奥沙利铂 200 mg D1、替吉奥 50 mg 每天 2 次 D1~14 每 3 周 1

\* 基金项目: 重庆市科学技术局 2021 年度超声医学工程国家重点实验室开放课题(2021KFKT010)。

△ 通信作者, E-mail: sidalin198521@126.com。

次,化疗期间予以止吐及对症支持治疗,密切观察化疗不良反应。3月31日再次复查心肌标志物:肌酸激酶同工酶 $2.36\text{ }\mu\text{g/L}$ ,肌红蛋白 $68.2\text{ }\mu\text{g/L}$ ,超敏肌钙蛋白 $0.036\text{ }\mu\text{g/L}$ 。

**1.5 治疗结果** 本例患者从首次用药至确诊心肌炎的时间为69 d。在停用纳武利尤单抗并加用糖皮质激素治疗后,患者心肌炎相关实验室指标显著改善。随后于2023年3月28日开始第4周期化疗,方案如下:奥沙利铂 $200\text{ mg D1}$ ,联合替吉奥 $50\text{ mg}$ 每天2次、D1~14给药,每3周1次。化疗结束后,患者除呕吐外未诉其他明显不适,予以出院,并转入门诊随访观察。

## 2 讨 论

**2.1 纳武利尤单抗改免疫性心肌炎的流行病学** 胃癌是全球常见恶性肿瘤之一,据全球癌症死亡率统计,胃癌死亡率排名全球第4位<sup>[4]</sup>。随着医学科学的不断进步,免疫治疗作为一种新型的抗肿瘤方法正在得到广泛应用。2018年,纳武利尤单抗作为ICI在中国获批上市,用于治疗晚期癌症的新型治疗药物<sup>[5]</sup>。然而,在治疗过程中,患者可能会出现irAEs,这被认为是ICIs使用过程中不可避免的副作用<sup>[1]</sup>,其中某些irAEs可能导致严重不良后果,如免疫性心肌炎、肺炎、脑炎和胃肠炎等<sup>[6]</sup>,某些irAEs可能不可逆<sup>[7]</sup>。ICIs相关性心肌炎的发病率为 $0.09\% \sim 2.40\%$ <sup>[8]</sup>,但死亡率非常高,可达 $60.00\%$ <sup>[9]</sup>。目前研究发现,irAEs的发生具有随机性,因此,在用药的过程中应做到严密监测,避免出现无法挽回的后果<sup>[10]</sup>。

**2.2 纳武利尤单抗改免疫性心肌炎的致病机制** 目前的ICIs靶向3种抗原之一,细胞毒性T淋巴细胞抗原(CTLA4)、PD-1和PD-1配体(PD-L1)。PD-L1通常在心肌细胞或其他抗原呈递细胞(APCs)上表达,而PD-1则在活化的T细胞上表达。随后,细胞内信号传导途径被激活及转录因子的活化,最终导致CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞的增殖和效应功能,释放炎症介质,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )等,加剧心脏组织的炎症反应,造成心肌细胞的损伤和功能障碍<sup>[11-13]</sup>。纳武利尤单抗作为一种针对PD-1及PD-L1的抑制剂,通过特异性阻断PD-1与PD-L1/L2的相互作用,有效地恢复了T淋巴细胞对肿瘤细胞的识别与杀伤能力<sup>[14]</sup>。

CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞在活化后能够直接杀死表达肿瘤抗原的细胞,然而,伴随其免疫调节作用的增强,也观察到了一系列自身免疫相关的不良反应,这些不良反应可能源于T淋巴细胞对正常组织和细胞的非特异性识别与攻击。尽管ICIs相关性心肌炎的确切发病机制尚未完全阐明,已有研究表明,纳武利尤单抗能够解除心肌细胞对T淋巴细胞的抑制作用,进而促

使T淋巴细胞的过度激活与增殖,最终导致心脏组织的炎症损伤与毒性反应<sup>[15]</sup>。此外,炎症介质,尤其是炎性细胞因子,在纳武利尤单抗介导的心肌炎发病过程中亦扮演着关键角色<sup>[16]</sup>。这一系列复杂的免疫学与分子生物学机制,可能共同构成了ICIs相关性心肌炎的病理生理基础。

**2.3 纳武利尤单抗改免疫性心肌炎的诊断及不良反应关联性分析** 为明确该患者心肌炎原因,临床药师对该患者既往史及现病史等原因进行了详细分析。本例患者既往无冠心病、高血压、糖尿病等高危因素,入院后行相关检查,未发现器质性心脏相关疾病、病毒感染,最终考虑药物导致免疫性心肌炎可能性较大。采用世界卫生组织药物与不良事件的相关性判断标准,对入院后患者使用的药物进行分析,纳武利尤单抗与毒性反应之间存在着时间上的关联性;心肌炎为纳武利尤单抗已报道的不良事件,暂无临床疾病因素及其他药物能解释症状出现,停药及对症处理后患者症状明显好转,故判断心肌炎与纳武利尤单抗的使用之间存在“很可能”的因果关系,这为后续治疗方案的遴选奠定了基础。

**2.4 纳武利尤单抗改免疫性心肌炎的临床治疗** ICIs相关性心肌炎的治疗方案因情况而异,然而,主要策略集中在针对过度活跃的T淋巴细胞反应。目前,ICIs相关性心肌炎的治疗策略在很大程度上是基于irAE整体治疗经验的逻辑推理得出的,其中包括暂停ICIs治疗及采用糖皮质激素等措施<sup>[17]</sup>。糖皮质激素被认为是T淋巴细胞功能和活性的有效抑制剂<sup>[18]</sup>。理论上,适宜剂量的糖皮质激素可明显减弱T淋巴细胞的活性。本例患者表现出的免疫性心肌炎症状较为轻微,根据美国临床肿瘤学会(ASCO)指南与美国国立综合癌症网络(NCCN)指南中针对ICIs相关不良事件的管理建议,采用强的松片 $30\text{ mg}$ ,每天1次,连续口服3d进行治疗。待患者病情稳定后,逐步减少强的松的剂量,先调整为 $20\text{ mg}$ ,每天1次,口服3d,随后进一步调整为 $10\text{ mg}$ ,每天1次,口服3d。对于临床表现或实验室检查结果欠佳,以及在接受糖皮质激素一线治疗后未能达到预期疗效的患者,可考虑引入二线免疫抑制治疗方案,包括但不限于抗胸腺球蛋白、英夫利西单抗<sup>[19]</sup>、阿仑单抗<sup>[20]</sup>、静脉注射免疫球蛋白<sup>[21]</sup>或霉酚酸酯<sup>[22]</sup>。在本例患者使用糖皮质激素治疗后,复查显示心肌标志物水平较之前有所下降。经综合评估患者的整体病情后,决定暂不采用二线免疫抑制治疗措施。此外,无论心肌炎的级别如何,建议终身停用ICIs。

**2.5 纳武利尤单抗致免疫性心肌炎的特点分析** 了解治疗方案后,回顾纳武利尤单抗致免疫性心肌炎的特点对于全面把握这一病症具有重要意义。ICIs相

关性心肌炎的死亡率可高达 60%，其中，无症状免疫性心肌炎通常表现出更佳的预后和治疗响应，因为无症状免疫性心肌炎患者由于心肌细胞受到的影响相对较小，通常对一线治疗反应良好；相比之下，有症状的心肌炎患者，如出现胸痛、气短等症状，可能表明心脏已经遭受了较为严重的损害，可能伴有心肌纤维化或瘢痕形成，这将直接影响心脏的收缩和舒张能力，进而增加治疗难度和并发症风险，最终可能导致更高的死亡率<sup>[23]</sup>。另外的一个重要问题，从目前的研究报道来看，纳武利尤单抗致心肌炎的严重程度（包括症状轻重）及预后似乎与首次用药时间至心肌炎发生的时间窗不存在明显关系，即用药时间长短，与心肌炎是否有症状、预后及转归之间似乎并无相关性<sup>[24-27]</sup>。这个特点说明，在用药的全过程中都必须严格监测患者心肌标志物等指标。同时，无症状免疫性心肌炎因没有明显的临床症状而使得诊断更加依赖于实验室检测和影像学检查的结果，如心电图异常、心脏生物标志物水平升高或超声心动图显示的心脏功能改变，从而存在一定困难。因此，对于 ICIs 相关性心肌炎，无症状状态可被视为一个有利的预后因素，提示着更好的一线治疗效果和较低的死亡率，但需及时诊断。已有文献报道了纳武利尤单抗相关免疫性心肌炎具有一些特定的临床特征<sup>[28]</sup>，其不良反应多发生在用药后 2 个月内，临床表现通常缺乏特异性，无症状个体相对少见，且该病症具有较高的致死率。因此，鉴于不良反应发生的早期趋势，应在用药初期就密切监测患者的心脏功能指标，以便及时发现潜在的心肌炎征兆。此外，考虑激素及激素联合治疗的有效性，一旦确诊或高度怀疑免疫性心肌炎，应迅速启动相应的治疗方案。基于该病症的高致死率，临床医师应保持高度警觉，采取积极的预防措施，并在制定治疗计划时平衡治疗效果与潜在风险，以优化患者的治疗结果。然而，对于无症状个体的情况，目前尚缺乏对比分析纳武利尤单抗相关免疫性心肌炎中症状与无症状免疫性心肌炎的报道。我们的这一发现强调了早期诊断与及时干预在优化 ICIs 相关心脏毒性管理中的重要性，特别是对于那些临幊上未显现明显症状的个体，以防止疾病进展。

**2.6 肿瘤后续治疗方案** 在免疫性心肌炎得到有效控制且患者身体状况允许的情况下，后续的肿瘤治疗方案应与肿瘤科医生综合考虑患者的病情进展、既往治疗反应、身体状况等，在 NCCN 指南的推荐下调整化疔方案。临床药师与临床医师进行商讨后，根据患者的具体情况，继续选择使用奥沙利铂与替吉奥对肿瘤进行治疗。奥沙利铂与替吉奥通常被认为心脏毒性较小，但仍可能会引起一些非特异性的心血管症状，如高血压、低血压或心悸等<sup>[29]</sup>。因此，在化疗期间

应定期进行心电图检查、心脏超声心动和心肌损伤标志物（如肌钙蛋白）的检测，以监测心脏功能和结构的变化。

**2.7 临床药师监护计划及转归** 经糖皮质激素治疗后，本例患者心肌炎实验室检查指标较前明显好转，患者于 2023 年 3 月 28 日予以第 4 周期化疗，具体方案为奥沙利铂 200 mg D1+替吉奥 50 mg，每天 2 次，D1~14，每 3 周 1 次；化疗顺利完成，患者未出现除呕吐外的明显不适。患者出院后需门诊随诊，每周复查血常规、肝功、心肌标志物，如有异常就近及时治疗，注意休息，避免受凉。同时，每 2 个疗程复查肿瘤治疗效果。本研究鉴于该病例的罕见性及治疗的紧迫性，主要精力在于该不良反应的诊断和治疗。因此，研究中的随访周期较短，未能深入探讨患者的长期预后情况。然而，在处理 ICIs 相关的无症状免疫性心肌炎时，为防止疾病复发，并确保能够及时识别与处理任何可能的并发症，全面持续地监控患者的总体健康状况是必不可少的。因此，实施长期的预后评估对于此类病症而言具有显著的意义。

**2.8 局限性** 截至目前，关于纳武利尤单抗引发的无症状免疫性心肌炎的文献报道较为有限，其具体的致病机制仍有待进一步研究。对于经历此类心肌炎后是否重启 ICIs 治疗，目前缺乏基础研究支持，需根据患者具体情况综合评估风险与获益比。本研究基于单个病例报告，样本量有限，难以全面反映纳武利尤单抗相关无症状免疫性心肌炎的所有临床特征，亟需更多回顾性队列研究以验证本研究结论。预防和减少由 ICIs 引起的无症状免疫性心肌炎仍然是一个重要的临床挑战，临床应早期诊断与及时干预，特别是对于那些临幊上未显现明显症状的患者，以防止疾病进展。

## 参考文献

- CHEN T W, RAZAK A R, BEDARD P L, et al. A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors[J]. Ann Oncol, 2015, 26(9): 1824-1829.
- BRUESTLE K, HACKNER K, KREYE G, et al. Autoimmunity in acute myocarditis: how immunopathogenesis steers new directions for diagnosis and treatment[J]. Curr Cardiol Rep, 2020, 22(5): 28.
- BONACA M P, OLENCHOCK B A, SALEM J E, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics[J]. Circulation, 2019, 140(1): 80-91.
- SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. Ca-cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

- [5] JANJIGIAN Y Y, SHITARA K, MOEHLER M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 398(10294): 27-40.
- [6] 罗琪,陈泳伍.纳武利尤单抗致免疫相关性肝炎文献回顾性分析[J].安徽医药,2020,24(10):2116-2120.
- [7] KHOJA L, DAY D, WEI-WU C T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. Ann Oncol, 2017, 28(10): 2377-2385.
- [8] JOHNSON D B, BALKO J M, COMPTON M L, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. New Engl J Med, 2016, 375(18): 1749-1755.
- [9] MOSLEHI J J, SALEM J E, SOSMAN J A, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. Lancet, 2018, 391 (10124): 933.
- [10] RUSTE V, GOLDSCHMIDT V, LAPARRA A, et al. The determinants of very severe immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a prospective study of the French REISAMIC registry[J]. Eur J Cancer, 2021, 158: 217-224.
- [11] MOSLEHI J, SALEM J E. Immune checkpoint inhibitor myocarditis treatment strategies and future directions [J]. JACC CardioOncol, 2022, 4(5): 704-707.
- [12] STEPHENSON E, SAVVATIS K, MOHIDDIN S A, et al. T-cell immunity in myocardial inflammation: pathogenic role and therapeutic manipulation[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(22): 3914-3925.
- [13] ZOU W, LU J, HAO Y. Myocarditis induced by immune checkpoint inhibitors: mechanisms and therapeutic prospects[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 3077-3088.
- [14] ZHANG L, WANG H, TIAN J, et al. Concomitant statins and the survival of patients with non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis[J]. Int J Clin Pract, 2022, 2022(1): 3429462.
- [15] ZHOU Y W, ZHU Y J, WANG M N, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity: current understanding on its mechanism, diagnosis and management [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1350.
- [16] LI M T, HE Y, HUANG S Y, et al. Clinical characteristics, diagnosis and management of nivolumab-induced myocarditis[J]. Invest New Drug, 2024, 42(1): 116-126.
- [17] BRAHMER J R, LACCHETTI C, SCHNEIDER B J, 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]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1714-1768.
- [18] LIBERT C, DEJAGER L. How steroids steer t cells[J]. Cell Rep, 2014, 7(4): 938-939.
- [19] FRIGERI M, MEYER P, BANFI C, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a new challenge for cardiologists[J]. Can J Cardiol, 2018, 34(1): 92. e91-92. e93.
- [20] ESFAHANI K, BUHLAIGA N, THÉBAULT P, et al. Alemtuzumab for immune-related myocarditis due to PD-1 therapy[J]. New Engl J Med, 2019, 380 (24): 2375-2376.
- [21] NORWOOD T G, WESTBROOK B C, JOHNSON D B, et al. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade[J]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 91.
- [22] RIKHI R, KARNUTA J, HUSSAIN M, et al. Immune checkpoint inhibitors mediated lymphocytic and giant cell myocarditis: uncovering etiological mechanisms[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 721333.
- [23] NISHIMURA T, NINOMIYA K, NAKASHIMA M, et al. Fulminant myocarditis for non-small-cell carcinoma of the lung with nivolumab and ipilimumab plus chemotherapy[J]. Intern Med, 2023, 62(9): 1319-1322.
- [24] GIBSON R, DELAUNE J, SZADY A, et al. Suspected autoimmune myocarditis and cardiac conduction abnormalities with nivolumab therapy for non-small cell lung cancer[J]. BMJ Case Rep, 2016: bcr2016216228.
- [25] THIBAULT C, VANO Y, SOULAT G, et al. Mirabel M. Immune checkpoint inhibitors myocarditis: not all cases are clinically patent[J]. Eur Heart J, 2018, 39(38): 3553.
- [26] MIYAUCHI Y, NAITO H, TSUNEMORI H, et al. Myocarditis as an immune-related adverse event following treatment with ipilimumab and nivolumab combination therapy for metastatic renal cell carcinoma: a case report [J]. J Med Case Rep, 2021, 15(1): 508.
- [27] BONHOMME-FAIVRE L, GUARINO V, MISRA SC. Nivolumab-induced pneumonitis and cardiopathy in a patient with relapsed Hodgkin's lymphoma[J]. J Oncol Pharm Pract, 2023, 29(2): 479-483.
- [28] 王东晓,种朝阳,古今.纳武利尤单抗相关免疫性心肌炎的文献病例分析[J].药物流行病学杂志,2022,31(5): 346-352.
- [29] CHEN X, WANG H, ZHANG Z, et al. Case report: oxaliplatin-induced third-degree atrioventricular block: first discovery of an important side-effect[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 900406.