

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002839

PD-1 抑制剂治疗引起横纹肌溶解伴免疫性心肌炎 1 例 并文献复习

杨新华, 邵 柳, 吴绮楠, 王雪芹, 邹 辣, 蒲丹岚

(重庆大学肿瘤医院内分泌肾内科, 重庆 400030)

Rhabdomyolysis with immune myocarditis caused by programmed death-1 inhibitor treatment: a case report and literature review

Yang Xinhua, Shao Liu, Wu Qinan, Wang Xueqin, Zou La, Pu Danlan

(Department of Endocrinology and Nephrology, Chongqing University Cancer Hospital)

【中图分类号】R730.51

【文献标志码】B

【收稿日期】2020-11-09

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗是近年来备受瞩目的新型恶性肿瘤治疗方式,在癌症治疗史上具有里程碑式意义^[1]。ICI 是除手术、放化疗、分子靶向治疗后又一种能够改善患者生存及预后的治疗手段。ICI 治疗已经获得 FDA 批准,在黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、尿路上皮癌中都证实有较好的客观反应率与更高的生存期^[2-3]。因此,ICI 被逐渐应用于更多的恶性肿瘤治疗^[4-6]。程序性死亡蛋白配体 1(programmed death ligand, PD-1)抑制剂是 ICI 药物中的一种,主要通过与 PD-1 受体作用,募集蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP-2,阻断肿瘤细胞负向调控机制,恢复免疫系统对肿瘤细胞的杀灭作用^[8]。然而,PD-1 抑制剂治疗在给患者带来获益的同时也可通过免疫细胞进入正常组织,从而引发自身免疫毒性^[9]。其作用机制主要是由于体内 PD-1 受体分布广泛,PD-1 在激活的效应 T 细胞、调节性 T 细胞、B 细胞、单核细胞、未成熟的朗格汉斯细胞和天然杀伤 T 细胞表面均可表达,该信号通路受阻可影响全身各器官免疫应答。除肿瘤免疫外,其影响还包括自身免疫、感染免疫、移植免疫、过敏等^[9]。总体来看,其不良反应比传统化疗轻,主要为免疫相关不良反应^[10],但是严重致命性不良反应也时有发生。ICI 造成的免疫相关不良反应或毒性主要包括皮肤毒性、内分泌毒

性、肺毒性、肾毒性、神经系统毒性、心血管毒性、肌肉骨骼毒性等,目前国内已有皮疹、甲状腺炎、1 型糖尿病、肺炎、心肌炎等相关不良反应报道^[11-14],但病例数偏少。免疫性心肌炎被认为是其中最凶险的一种^[15-17]。据统计,免疫性心肌炎发生率<0.5%。现报道 1 例接受 PD-1 抑制剂治疗后引起横纹肌溶解伴免疫性心肌炎的患者。据目前了解的情况来看,这应是国内报道的首例病例。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者,男,54 岁,因“左侧腰背部胀痛不适 1 年,肌肉酸痛、胸闷 1 个月,加重半个月”于 2020 年 2 月 7 日收住重庆大学肿瘤医院内分泌肾内科,否认“糖尿病、高血压、冠心病、哮喘、病毒性肝炎”病史。患者于 2018 年 2 月无明显诱因出现左侧腰背部胀痛不适,间断解不成形便、血便,就诊于其他医院,肠镜活检、基因测定等检查提示直肠腺癌全身多发转移,予“伊立替康 280 mg vd D1+奥沙利铂 180 mg vd D2+替加氟 4.5 g IV”化疗 7 次;再于 2018 年 11 月更换为“贝伐珠单抗 400 mg+卡培他滨 1 500 mg po 2/d D14”化疗 4 疗程,后于 2019 年 4 月再次调整为“西妥昔单抗 500 mg+盐酸伊立替康 280 mg vd D1+替吉奥胶囊 50 mg po 2/d”化疗 4 次。2019 年 9 月因腰部胀痛不适于外院行腰 2、3 椎体放疗 10F,直肠病灶放疗 29F,放疗后患者腰疼疼痛较前缓解。2 个月前复查 CT 考虑肿瘤进展,于重庆大学肿瘤医院完善肝肾功、激素等相关检查排除禁忌证,于 2019 年 12 月 30 日在重庆大学肿瘤医院行第一次 PD-1 抑制剂药物临床试验治疗后觉大腿酸痛、双腿无力不适,活动后明显,但能忍受,于 2020 年 1

作者介绍:杨新华,Email:13594310718@163.com,

研究方向:内分泌、心血管相关研究。

通信作者:蒲丹岚,Email:22269167@qq.com。

基金项目:重庆市科技局科研院所绩效奖励与资助项目(编号: cstc2019jxjl130006);重庆市沙坪坝区决策咨询与管理创新资助项目(编号:Jcd202038)。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20210513.2144.084.html
(2021-05-17)

月 20 日再次接受 PD-1 抑制剂治疗后出现疼痛加重,休息时疼痛感明显,部位延伸至臀部肌肉,小便尿色加深,伴阵发性胸闷、心悸、心前区不适,2020 年 2 月 7 日于本院门诊行肌酶谱检查,肌酸激酶、肌红蛋白、肝酶明显升高:肌酸激酶 3 078.80 U/L、谷丙转氨酶 126.2 U/L、谷草转氨酶 123.10 U/L,以“横纹肌溶解综合征、药物性肝炎?”收入^[18]。体格检查:T 37.1℃,P 82 次/min,R 20 次/min,BP 120/78 mmHg。神志清楚,精神较差。右腹股沟区可扪及一个 1.0 cm 左右肿大淋巴结,质韧,活动度可。心肺查体(-)。肝肋下 3 cm、剑突下 5 cm 可触及,质韧,肝区轻压痛,无叩击痛。Murphy 征阴性。脾未触及。各输尿管压痛点无压痛。移动性浊音阴性,肠鸣音 3~5 次/min。左下肢Ⅲ度凹陷性水肿,脊柱及四肢关节无畸形,第 2、3 腰椎压痛、叩击痛。生理反射正常,病理征未引出。实验室检查:肝功:谷丙转氨酶(HR)126.20 U/L,谷草转氨酶(HR)123.10 U/L,白蛋白 25 g/L;肾功:肌酐 72 mmol/L,尿素氮 5.6 mmol/L, β -微球蛋白 6.72 mmol/L。三大常规、血气分析、电解质正常。肝炎标志物、肝纤谱均阴性。抗核抗体谱:抗 SSA 抗体阳性,抗线粒体抗体阳性。胸+全腹+盆腔增强 CT 示:与 2019 年 12 月 20 日 CT 片比较,直肠肠壁未见确切增厚;盆腔、腹膜后及腹腔淋巴结增多、增大,较前变化不大。心电图:窦性心律,正常心电图。心脏彩超(通过 M 型超声及二维超声获得):RVOT 25 mm,AO 根部 30 mm,LA 31 mm,LVOT 21 mm,MV 瓣开 20 mm,IVS 10 mm,IVS 动度 10 mm,LV 49 mm,LVPW 9 mm,LVPW 动度 13 mm,PA 19 mm,RV 横径 29 mm,RA 横径 30 mm。心脏描述(二维和 M 型):三尖瓣瓣口见轻度反流;余瓣膜形态正常。室壁未见典型节段性运动异常,心包未见积液。左室舒张充盈:E 流速 74 cm/s,A 流速 59 cm/s。心功能:EF 74%,FS 44%,SV 113 mL/搏,CO 10.1 L/min。超声结论:心脏各腔室大小正常;三尖瓣轻度反流;左心功能正常。心肌酶谱及肌酶谱变化见表 1。

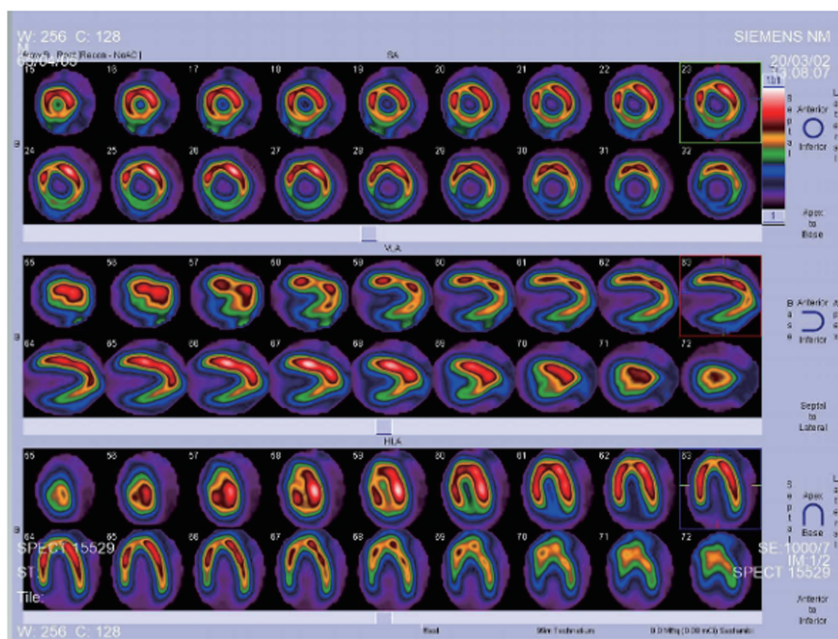
1.2 诊断与治疗

入院后根据患者症状、体征及实验室检查考虑诊断:①横纹肌溶解症;②药物性肝炎? ③直肠恶性肿瘤[T4N1M1(肝、骨、肾上腺)IV期];④低蛋白血症。入院后予以①停药,阻止进一步肌肉损害;②补液,纠正低血容量和肾缺血;③碱化尿液,促进肌红蛋白从肾脏排出,减少肌红蛋白对肾小管堵塞性损害;④改善心肌细胞能量代谢,促进细胞生长和修复等对症治疗。大约 2 周后,臀部肌肉、大腿肌肉、腓肠肌酸痛、双

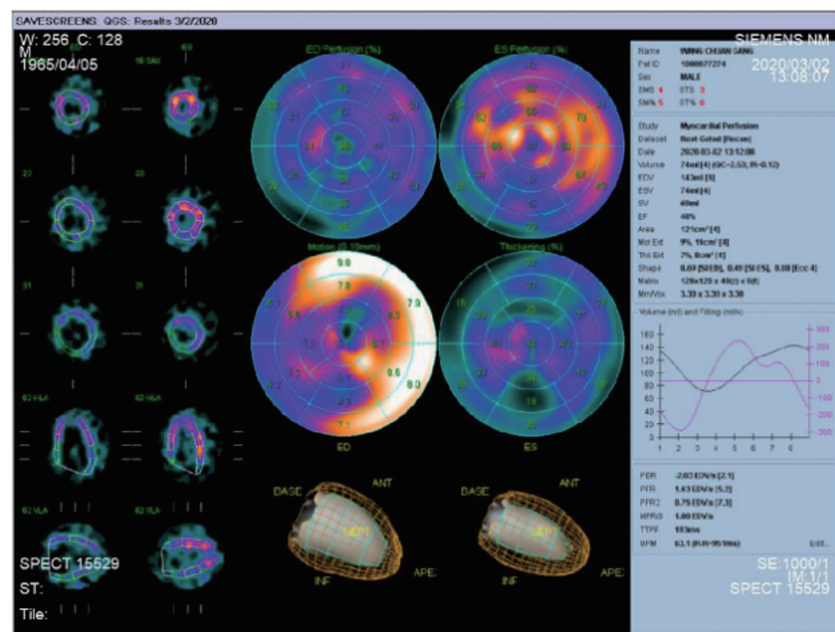
腿无力症状减轻,左下肢水肿消退,但胸闷、心悸症状无明显缓解,2020 年 2 月 28 日复查心肌酶谱提示:肌酸激酶(HR)1 390.01 U/L,超敏肌钙蛋白 I 0.13 μ g/L,超敏肌钙蛋白 T 1 053 μ g/L,肌红蛋白 891.64 μ g/L,肌酸激酶同工酶 60.41 μ g/L,乳酸脱氢酶 442.70 U/L, α -羟丁酸脱氢酶 435.70 U/L。复查心电图:窦性心律,正常心电图。2020 年 3 月 1 日心脏彩超(通过 M 型超声及二维超声获得):RVOT 25 mm,AO 根部 29 mm,LA 33 mm,LVOT 20 mm,MV 瓣开 20 mm,IVS 10 mm,IVS 动度 8 mm,LV 53 mm,LVPW 8 mm,LVPW 动度 9 mm,PA 20 mm,RV 横径 33 mm,RA 横径 34 mm。心脏描述(二维和 M 型):三尖瓣瓣口见轻度反流;余瓣膜形态正常。室壁未见典型节段性运动异常,心包未见积液。左室舒张充盈:E 流速 101 cm/s,A 流速 77 cm/s。心功能:EF 74%,FS 44%,SV 120 mL/搏,CO 10.2 L/min。超声结论:心脏各腔室大小正常;三尖瓣轻度反流;左心功能正常。经多学科专家会诊 MDT,考虑该患者肌溶解症状、体征较前明显好转,但胸闷、心悸症状无缓解,且心肌酶超敏肌钙蛋白 T 较前升高,虽心电图和心脏彩超较前无明显变化,但仍提示心脏损害。2020 年 3 月 3 日心肌血流灌注(静息)显像提示:静息状态下,静脉注射钼^{99m}Tc 甲氧异腓 1 支,1 h 后在门控下行心肌断层显像。经 SPECT 图像处理,左室心肌各断层影像清晰,形态正常。心肌放射性分布不均:以颜色表示损害的程度,红色表示正常,黄色表示轻度损害,绿色表示中度损害,紫色表示重度损害。心尖区、左室前壁、下壁及后壁心肌轻-中度缺血,左室射血分数 48%(图 1),因此考虑 PD-1 抑制剂导致横纹肌溶解伴心肌免疫反应同时存在^[19]。根据 2019 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南及 2019 美国临床肿瘤学会(ASCO)NCCN 免疫疗法相关毒性管理中关于肌肉骨骼毒性与心血管毒性中的管理流程,判断该患者肌肉骨骼毒性为中度,而心血管毒性为 G4 严重 ICI 心血管毒性,因此按照指南推荐加用糖皮质激素,给予醋酸泼尼松 0.5 mg/(kg·d)治疗,患者胸闷、心悸症状缓解。2020 年 4 月 7 日复查心肌酶谱提示:肌酸激酶(HR)88.3 U/L,超敏肌钙蛋白 I 0.01 μ g/L,超敏肌钙蛋白 T 698.5 μ g/L,肌红蛋白 252.3 μ g/L,肌酸激酶同工酶 695 μ g/L,乳酸脱氢酶 325 U/L, α -羟丁酸脱氢酶 327.60 U/L,较前下降。复查心电图:窦性心律,T 波改变。10 d 后患者诉胃部不适,考虑激素可能对消化的影响,以每周 5 mg 递减直到停用,目前仍规律随访中。

表 1 患者停用 PD-1 抑制剂后的肌酶和心肌酶相关功能指标

肌酶和心肌酶指标	2月8日	2月10日	2月28日	3月31日	4月7日	参考范围
肌酸激酶/(U·L ⁻¹)	2 821	2 187.3	1 390.1	145.5	88.3	50.00~310.00
肌酸激酶同工酶/(μ g·L ⁻¹)	82.76	77.96	60.47	18.84	6.95	<4.87
乳酸脱氢酶/(U·L ⁻¹)	686.7	632.1	589.0	442.7	325.0	120.00~250.00
超敏肌钙蛋白 I/(μ g·L ⁻¹)		0.19	0.13		0.01	0.02~0.06
超敏肌钙蛋白 T/(μ g·L ⁻¹)		699.8	1 053		698.5	<14.00
肌红蛋白/(μ g·L ⁻¹)		> 1 000	891.64		252.3	28.00~72.00



A. 心肌损害程度



B. 心肌损害部位

图 1 心肌血流灌注显像 (静息)

2 讨论

肿瘤细胞能够发生免疫逃逸在于表达的 PD-L1 能与效应 T 细胞上的 PD-1/B7.1 结合,抑制 T 细胞功能,而 PD-1 抑制剂能够阻断该信号通路,因此成为新型的抗肿瘤药物,与此同时也产生了免疫相关不良反应。ICI 治疗均可产生免疫相关不良反应,但 PD-1/PD-L1 的结合主要发生于外周组织和肿瘤细胞表面,CTLA-4 主要抑制淋巴组织中 T 细胞激活的早期阶段并且表达于调节性 T 细胞,由于 2 种药物作用于

淋巴细胞的亚型和位置不同,因此产生的免疫毒性有一定差别^[20]。既往研究表明,ICI 治疗可以影响几乎所有的器官。根据欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 指南^[21],皮肤毒性最先发生,其次是胃肠道毒性,之后是肝脏毒性、肺炎和内分泌紊乱,罕见的免疫相关性毒性包括心脏毒性、神经性毒性、风湿免疫毒性、肾毒性、眼毒性,尽管发生率均小于 1%,但往往呈爆发性发展,危及患者生命^[22],需引起高度重视。

本例患者毒性反应为横纹肌溶解伴免疫性心肌炎,属于罕见毒性反应,临床表现为下肢骨骼肌由一块肌肉到一群或多群肌肉进行性肌痛,双下肢开始出现乏力,逐渐出现无力、

尿色加深、单侧下肢水肿,主要特征为血清肌酸激酶和肌红蛋白升高,横纹肌溶解常常伴有威胁生命的代谢紊乱和急性肾功能衰竭。

诊断考虑:①临床症状:患者予以 PD-1 治疗后进行性肌痛加重、双下肢由乏力到无力,且肌肉疼痛和用药时间有相关性;②用药后动态监测肌酸激酶、肌红蛋白超过正常上限 10 倍,该患者肌酸激酶(HR)3 078.80 U/L,肌红蛋白>1 000 $\mu\text{g/L}$;③心电图:肌源性损害;④肌红蛋白尿。其中①②为最主要诊断依据,符合①②④项可确诊为横纹肌溶解症^[23]。但应该和以下疾病相鉴别:首先需要排除甲状腺功能减退性疾病。这是继发于各种原因导致的甲状腺功能减退而出现的受累肌群肌痛,主要受累肌群是肩带、骨盆带及肢体近端的骨骼肌,也可以表现为肌肉无力、酸痛、收缩与松弛迟缓,有时也可以出现假性肌强直,但是该患者没有甲状腺功能疾病病史,同时入院后复查甲功全套正常,所以排除。其次需要鉴别的是周期性瘫痪。这是一个与钾离子代谢有关的肌肉疾病,也可以表现为肌肉无力伴肌肉酸疼。这类疾病多见于 20~40 岁男性,有受凉、过劳、饱食等诱因,常于清晨起床时发作,以下肢为重,发作间歇可以完全正常。常伴有钾离子低下,同时有肌酸激酶轻度升高。心电图有低钾表现,如 U 波的出现等。该患者的检查结果不具备以上实验室和心电图表现,所以不考虑。再次需要鉴别的疾病是多发性肌炎。这是横纹肌的慢性非化脓性炎症性疾病,可以累及任何部位的肌肉,以四肢肌肉为首要累及,近端更容易受损。其主要表现为乏力、肌肉疼痛、按压和运动疼痛。如果累及咽喉部、食管,可出现吞咽困难。如果累及心肌,可能出现心衰等。但是这一类患者可以出现抗胞质抗体及抗核蛋白抗体阳性。该患者入院后抗核抗体谱不支持,故暂不考虑。对于存在肌炎的患者,疼痛伴有重度无力;应限制自我照顾性日常生活活动,仅适用于肌炎;若合并有进行紧急干预的指征,予以糖皮质激素治疗^[24]。本例患者的诊治难点在于免疫性心肌炎,在停用 PD-1 抑制剂并给以肌炎的相关治疗后肌酶谱下降明显,临床肌痛、乏力症状逐渐缓解,但仍有阵发性胸闷、心悸、心前区不适,心肌酶谱超敏肌钙蛋白 T 1 053 $\mu\text{g/L}$,较 18 d 前升高。但动态随访多次心电图均提示正常心电图,治疗前后心脏彩超对比心功能与射血分数均正常。根据 ESMO 指南与 NCCN-2019 对于心脏毒性的建议,心肌炎症状是非特异性的,这种情况很罕见但可能是严重的。在致命案例中,死亡方式是传导异常而射血分数正常的心律失常。根据 NCCN 指南,超声心动图提示明显的异常回声但无低血压,心脏标志物>正常值上限定义为严重 ICI 心血管毒性。心律失常、血流动力学不稳定(低血压/心肌病)、心脏标志物>3×正常值上限定义为危急生命的心血管毒性^[10]。本研究中的患者一直缺乏心律失常及心脏彩超提示射血分数下降的证据,且症状为不典型的胸闷、心悸,但心脏标志物>3×正常值上限,立即采取心肌核素显像检查,提示心尖区和左室前壁、下壁及后壁心肌轻-中度缺血,左室射血分数 48%,明确了该患者为危及生命的心血管毒性。因此,根据 NCCN 及 CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南加用糖皮质激素治疗,并获得了良好的治疗效果,保住了患者的生命。

心肌与骨骼肌同属于横纹肌,目前 PD-1 抑制剂引起的

免疫毒性病理生理学机制尚不清楚,但普遍认为与免疫检查点被抑制后机体的免疫稳态被破坏有关。在动物模型中,CTLA-4 和 PD-1 都是心脏避免免疫损害的保护因子,CTLA-4 被敲除的小鼠可迅速出现由 CD81-T 细胞介导的致死性自身免疫性心肌炎。而 PD-1 缺失的小鼠中可出现由抗 cTn 自身抗体引起的自发性心肌炎和扩张型心肌病。也有研究推测自身免疫性毒性心肌炎的机制是肿瘤细胞和心肌细胞之间存在共同的靶向抗原,因此活化的 T 细胞靶向心肌细胞,导致心肌淋巴细胞浸润,从而出现心力衰竭和传导异常的临床表现。潜在的机制还可能包括肿瘤和健康组织中存在的抗原 T 细胞活性的增加、预先存在的自身抗体水平增加、炎症细胞因子水平增加以及补体介导的炎症增强等。

既往病例报道,ICI 治疗的免疫性心脏毒性多为早发型,发生于首次给药后,64%的患者在心肌炎发作前仅接受过 1 次或 2 次 ICI 治疗,与本例患者相似。多数患者血清中可检测到肌钙蛋白升高,有些还可检测到抗核抗体阳性,临床症状形式与其他疾病引起的心脏表现类似,包括乏力、胸痛、心功能衰竭等。最早应该是在 2016 年《新英格兰医学杂志》报道了 2 例因 PD-1 抑制剂治疗转移性黑色素瘤后发生的致死性心肌炎^[25]。其表现为在 ICI 治疗之前患者均未发现心脏病或高血压以外的危险因素,免疫治疗后出现肌酸激酶和心肌酶水平明显升高,最终这 2 名患者发生心室传导延迟,完全心脏传导阻滞伴横纹肌溶解导致死亡。在之后的研究报道中出现重症心肌炎病例中一半以上的患者给予抗 PD-1 单药治疗,近 1/4 的患者给予抗 PD-1/PD-L1 与抗 CTLA4 联合治疗;3/4 的患者在 ICI 治疗时未服用心血管相关药物;其中 42%患有严重的非心脏免疫相关不良反应,主要是横纹肌炎和重症肌无力;发生心脏免疫相关不良反应的患者总体死亡率高,达 46%^[26]。Mahmood SS 等^[27]的研究中明确定义了主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)为心血管复合死亡、心源性休克、心脏骤停和有血流动力学意义的完全性心脏传导阻滞。结果显示 94%的患者肌钙蛋白升高,89%的患者存在心电图异常,51%的患者射血分数正常。89%的患者接受了类固醇治疗,类固醇的剂量与肌钙蛋白 T 和 MACE 发生率相关;类固醇剂量低,肌钙蛋白 T 较高, MACE 发生率也较高。以上研究表明:①ICI 治疗导致的免疫相关性心脏毒性发生率可能比我们想象的要高,随着 ICI 治疗的应用,扩大发生率会逐渐增加,因此在启动治疗的早期就应该关注患者的心脏免疫相关不良反应;②在发生过 MACE 的患者中,近一半的患者射血分数正常,因此不能将射血分数作为心脏免疫相关不良反应严重程度的衡量标准;③在发生心脏毒性的患者中合并横纹肌炎和重症肌无力的比例高,可能存在共同的作用机制;④大多数病例用大剂量类固醇治疗有效,并且剂量与肌钙蛋白 T、MACE 呈负相关。

综上所述,临床上应该提高对 PD-1 抑制剂所导致的罕见致死性免疫毒性的警惕。本文提供了 1 例 PD-1 抑制剂导致的横纹肌溶解伴致死性免疫性心肌炎的诊治和转归经过,提示早期诊断和干预至关重要^[28],希望可以为国内其他临床医师提供参考。由于免疫毒性相关的心肌炎患者死亡率高,建议在接受 ICI 治疗之前的患者应该先接受心脏免疫相关不良反应评估,对心电图和肌钙蛋白水平进行基线评估,并在

治疗期间连续动态监测心电图和肌钙蛋白变化,特别是接受联合 ICI 治疗的患者。如前所述,射血分数用于确定心脏受累严重程度的有效性目前存在质疑,有条件的医院可行心肌核素显像检查以明确心脏损害。

参 考 文 献

- [1] Kelly PN. The cancer immunotherapy revolution[J]. Science, 2018, 359(6382): 1344–1345.
- [2] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. N Engl J Med, 2010, 363(8): 711–723.
- [3] Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma[J]. N Engl J Med, 2013, 369(2): 134–144.
- [4] Linardou H, Gogas H. Toxicity management of immunotherapy for patients with metastatic melanoma[J]. Ann Transl Med, 2016, 4(14): 272.
- [5] Khagi Y, Kurzrock R, Patel SP. Next generation predictive biomarkers for immune checkpoint inhibition[J]. Cancer Metastasis Rev, 2017, 36(1): 179–190.
- [6] Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, et al. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature[J]. Arthritis Care Res(Hoboken), 2017, 69(11): 1751–1763.
- [7] Xiao X, Chang C. Diagnosis and classification of drug-induced autoimmunity(DIA)[J]. J Autoimmun, 2014, 48/49: 66–72.
- [8] Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies[J]. Ann Oncol, 2015, 26(12): 2375–2391.
- [9] Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application[J]. Int Immunol, 2007, 19(7): 813–824.
- [10] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities version 1.2019[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(3): 255–289.
- [11] 虞士锋, 钱 炯, 刘 剑. PD-1 抑制剂 nivolumab 引起的免疫性心肌炎 1 例[J]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2019, 19(35): 264, 267.
- [12] Yu SF, Qian J, Liu J. Immunological myocarditis induced by PD-1 inhibitor nivolumab: a case report[J]. World Latest Med Inf, 2019, 19(35): 264, 267.
- [13] 高 琳, 虞永峰, 陆 舜. PD-1 抑制剂 Nivolumab 治疗相关的皮肤毒性 1 例[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(4): 250–254.
- [14] Gao L, Yu YF, Lu S. Treatment-related skin toxicity caused by programmed death-1 inhibitor nivolumab: a case report[J]. Chin J Lung Cancer, 2019, 22(4): 250–254.
- [15] 曾海鑫, 李晓牧, 高 鑫. 一例 PD-1 抑制剂导致 1 型糖尿病病例报道及文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(7): 559–563.
- [16] Zeng HL, Li XM, Gao X. Type 1 diabetes mellitus caused by PD-1 inhibitors: a case report and literature review[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2019, 35(7): 559–563.
- [17] 孙潇泱, 蒋晶晶, 蔡青青, 等. PD-1 抑制剂所致甲状腺毒症 1 例报告[J]. 中国临床医学, 2019, 26(3): 511–513.
- [18] Sun XY, Jiang JJ, Cai QQ, et al. A case report of thyrotoxicosis induced by PD-1 inhibitor[J]. Chin J Clin Med, 2019, 26(3): 511–513.
- [19] Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper[J]. Ann Oncol, 2016, 27(4): 559–574.
- [20] Dasanu CA, Jen T, Skulski R. Late-onset pericardial tamponade, bilateral pleural effusions and recurrent immune monoarthritis induced by ipilimumab use for metastatic melanoma[J]. J Oncol Pharm Pract, 2017, 23(3): 231–234.
- [21] Yun S, Vincelette ND, Mansour I, et al. Late onset ipilimumab-induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication[J]. Case Rep Oncol Med, 2015, 2015: 794842.
- [22] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 49.
- [23] Guideline Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for toxicity management related to immune checkpoint inhibitors[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019: 49.
- [24] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 72.
- [25] Guideline Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for toxicity management related to immune checkpoint inhibitors[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019: 72.
- [26] Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma[J]. N Engl J Med, 2015, 373(13): 1270–1271.
- [27] 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]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1714–1768.
- [28] Geisler BP, Raad RA, Esaian D, et al. Apical ballooning and cardiomyopathy in a melanoma patient treated with ipilimumab: a case of takotsubo-like syndrome[J]. J Immunother Cancer, 2015, 3: 4.
- [29] Gonzalez D. Crush syndrome[J]. Crit Care Med, 2005, 33(1S): S34–S41.
- [30] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(3): 255–289.
- [31] 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.
- [32] Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. Lancet, 2018, 391(10124): 933.
- [33] Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(16): 1755–1764.
- [34] O'Kane GM, Labbe C, Doherty MK, et al. Monitoring and management of immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 axis inhibitors in lung cancer[J]. Oncologist, 2017, 22(1): 70–80.

(责任编辑: 唐秋姗)