

肿瘤伴发糖尿病患者发生免疫相关性心肌炎1例

陈 敏¹, 张明伟¹, 安 薇¹, 晏 菲²

1. 湖北省第三人民医院药学部 (武汉 430033)

2. 湖北省第三人民医院肿瘤科 (武汉 430033)

【摘要】 1例肾癌伴发糖尿病患者在使用信迪利单抗后发生免疫相关性心肌炎。临床药师通过分析该患者心肌炎与信迪利单抗的关联性,结合循证证据提供合适的治疗方案,同时对患者进行了全程药学监护。最终患者免疫相关性心肌炎得到及时治疗,血糖控制在稳定范围。

【关键词】 肿瘤; 糖尿病; 免疫检查点抑制剂; 心肌炎

A case of Immune-associated myocarditis in a tumor patient with diabetes mellitus

Min CHEN¹, Ming-Wei ZHANG¹, Wei AN¹, Fei YAN²

1. Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430033, China

2. Department of Oncology, The Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430033, China

Corresponding author: Fei YAN, Email: 44213982@qq.com

【Abstract】 A case of immune-associated myocarditis after using sindillizumab with renal cancer and diabetes was reported. By analyzing the association between the myocarditis and sindillizumab, based on the evidence-based evidence, clinical pharmacists provided appropriate treatment plan, and carried out pharmaceutical care for the patient the whole time. The patient received timely treatment for immune-associated myocarditis, and the blood glucose was controlled in a stable range.

【Keywords】 Tumor; Diabetes; Immune checkpoint inhibitors; Myocarditis

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 相关性心肌炎或简称为免疫相关性心肌炎,在肿瘤患者免疫治疗中并不常见,其中单药 ICIs 引起的心肌炎发生率为 0.5%^[1]。可是一旦发生 ICIs 相关性心肌炎,患者死亡率将大大增加,仅单药 ICIs 引起的心肌炎病死率达 36%^[2-3]。糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 作为 ICIs 相关性心肌炎的首选治疗药物,尽早使用对改善患者的预后具有重要意义^[4]。然而,GCs 具有升高血糖

的作用,使用 GCs 无疑会增加肿瘤伴发糖尿病患者的血糖管理难度^[5]。本文报道 1 例肿瘤伴发糖尿病患者使用信迪利单抗致免疫相关性心肌炎的病例,临床药师通过评估患者心肌炎与信迪利单抗的关联性并提供合理的治疗方案和全程药学监护,以期临床药师在此类患者的治疗中提供思路和借鉴。该研究已通过医院伦理委员会审批[审批件编号:(2023)伦审科第(003)号],患者对研究知情同意。

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202304013

基金项目:湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2021F131)

通信作者:晏菲,副主任医师,Email: 44213982@qq.com

1 病例资料

患者，女，84岁，身高158 cm，体重60 kg；因“肾盂肿瘤3月余，免疫治疗2周期伴眼睑下垂2天”入院。2022年4月患者无明显诱因出现肉眼血尿，伴尿急、尿频。于2022年5月行泌尿系MRI检查，提示右侧肾盂及输尿管上段管壁不均匀性增厚，肝左叶团块灶，考虑肿瘤性病变；尿细胞学检查可见癌细胞；行尿液分子遗传学基因检测，考虑为泌尿系移行上皮癌。初步诊断为肾盂恶性肿瘤，IV期（肝转移）。分别于2022年6月23日、7月15日接受信迪利单抗200 mg治疗2周期。8月13日患者出现双眼睑下垂，于8月15日入院。入院体检：T 36.8℃，R 18次/min，BP 134/81 mmHg；体力状态（PS）评分为2分；双肺呼吸音清，未闻及明显干湿啰音；心率84次/min，心律整齐，未闻杂音；肝左叶剑突下4横指可触及，移动性浊音呈阴性，双下肢不肿，肌力5级。无肢体乏力，无心慌、胸闷、喘气、咳嗽、咳痰等不适。实验室检查：肌酸激酶（CK）1 704.00 U·L⁻¹，超敏肌钙蛋白I（cTnI）0.1 ng·mL⁻¹，丙氨酸氨基转移酶（ALT）89.50 U·L⁻¹；晚餐后2 h血糖11.04 mmol·L⁻¹。颅脑MRI、胸部和全腹部CT示：肝左叶及左肾低密度影，右侧肾盂及输尿管上段扩展，余未见明显异常。心电图示：新发房性早搏，无其他ST动态改变；心脏彩超示：无射血分数改变，无传导系统改变。患者既往有2型糖尿病史30余年，长期使用利格列汀片5 mg，po，qd，伏格列波糖片0.2 mg，po，tid，德谷胰岛素/门冬胰岛素早12 U/晚10 U，皮下注射，否认其他病史。入院诊断：心肌炎、急性肝衰竭、肾盂恶性肿瘤、2型糖尿病。

患者入院后加用异甘草酸镁注射液200 mg，ivd，qd，环磷腺苷注射液40 mg，ivd，qd，调整德谷胰岛素/门冬胰岛素剂量为早14 U/晚12 U，皮下注射，每日监测1次空腹血糖和三餐后2 h血糖，余治疗不变。入院第3天，患者眼睑下垂无改善，同时出现全身乏力，自觉吞咽困难，饮水呛咳，双下肢肌力4级。实验室检查：CK 1 242 U·L⁻¹，cTnI 0.086 ng·mL⁻¹，ALT 71.0 U·L⁻¹。新增诊断：药物性心肌炎，重症肌无力。请临床药师会诊。临床药师评价患者心肌炎与信

迪利单抗的关联性为“很可能”，建议停用信迪利单抗，给予注射用甲泼尼龙60 mg，ivd，qd，法莫替丁20 mg，ivd，bid治疗。考虑患者吞咽困难，建议停用口服降糖药，请内分泌科医生调整胰岛素用药方案；考虑甲泼尼龙主要影响餐后血糖，建议重点监测三餐后血糖。临床医生采纳意见，监测患者中餐后2 h血糖13.4 mmol·L⁻¹，晚餐后2 h血糖17.4 mmol·L⁻¹。

入院第4天，加用门冬胰岛素中2 U/晚4 U。餐后2 h血糖分别为8.7 mmol·L⁻¹（中餐）、15.8 mmol·L⁻¹（晚餐）。入院第5天，患者双眼睑下垂稍好转，仍自觉吞咽困难。心肌酶、肌钙蛋白和肝功能等指标均较前降低。调整门冬胰岛素为中餐前2 U/晚餐前7 U，三餐后血糖未见异常（表1）。入院第10天，患者双眼睑下垂好转，其他症状无明显变化，三餐后血糖未见异常。调整注射用甲泼尼龙剂量为40 mg，ivd，qd，余治疗不变。入院第15天，患者双眼睑可上抬，吞咽和四肢肌张力恢复正常，未诉特殊不适。CK 163.00 U·L⁻¹，cTnI 0.082 ng·mL⁻¹，余未见异常。调整GCs为甲泼尼龙片32 mg，po，qd，停用异甘草酸镁注射液、环磷腺苷注射液。入院第20天，患者未诉特殊不适，要求出院。停用法莫替丁，出院带药：泮托拉唑片40 mg，po，qd，甲泼尼龙片24 mg，po，qd维持1周，之后每周减量4 mg，减至4 mg，po，qd维持2周后停药。嘱患者每2周复查心肌酶。出院2周后复查心脏损伤标志物均正常。患者住院期间血糖监测情况见表1。

表1 患者住院期间血糖监测结果（mmol·L⁻¹）

Table 1. The results of blood glucose during hospitalization (mmol·L⁻¹)

时间	空腹	早餐后2 h	中餐后2 h	晚餐后2 h
入院第1天	5.1	6.4	8.5	11.4
入院第2天	5.8	5.7	9.3	9.8
入院第3天(开始GCs治疗)	7.4	10.1	13.4	17.4
入院第4天	5.4	4.9	8.7	15.8
入院第5天	5.8	7.6	8.5	9.8
入院第10天	4.9	8.6	8.6	8.4
入院第15天	4.2	5.3	9.7	9.8
入院第20天	5.2	6.9	8.7	7.4
出院后第2周	4.2	6.7	7.9	8.0
出院后第4周	3.9	6.6	8.6	8.2

2 讨论

2.1 患者心肌炎与信迪利单抗的关联性

该患者最先表现为急性肝衰竭和重症肌无力症状,无胸痛、心慌、喘气等临床表现。研究表明,ICIs相关性心肌炎临床上可表现为无症状、轻微症状、明显症状或暴发性^[6]。同时也可能伴随其他器官免疫相关不良反应,如免疫性肝炎、免疫性肌炎或重症肌无力等,其中心肌炎合并重症肌无力或肌炎最为常见,甚至部分患者以肌炎、重症肌无力等症状为首表现,随后才出现心肌炎表现^[7-11]。因此,该患者发病过程符合ICIs相关性心肌炎疾病进展。患者在使用信迪利单抗治疗后第52天出现眼睑下垂、心肌酶升高,心电图提示新发房性早搏;第54天出现全身乏力、吞咽困难、饮水呛咳、双下肢肌力4级等症状。近年已有信迪利单抗导致心肌炎的报道^[12],该类药物发病中位时间为65 d,其中81%的心肌炎出现在用药后3个月内^[1-2]。该患者心肌炎发生时间符合信迪利单抗所致心肌炎的中位时间。患者在停用信迪利单抗后,心肌酶及肌钙蛋白等指标均有所下降,经GCs治疗后,心肌酶及肌钙蛋白等指标恢复正常,提示停用可疑药物后患者的心肌炎有所好转。该患者既往无心脏病史,在使用信迪利单抗前心电图、心肌酶检查指标均正常,故可排除其他疾病引起的心肌炎。患者近期用药包括:利格列汀、伏格列波糖和德谷胰岛素/门冬胰岛素,截至目前未发现以上药物引起心肌炎的文獻报道,故可排除其他药物引起的心肌炎。综合以上情况,临床药师采用诺氏不良反应因果关系评估量表^[13]对患者的心肌炎与信迪利单抗的关联性进行评分,总得分为6分(有结论性报告+1分,在使用可疑药物后发生+2分,在停药或应用拮抗剂后得到缓解+1分,不存在其他原因能单独引起该不良反应+2分),因此评定该患者心肌炎与信迪利单抗的关联性为“很可能”。

2.2 患者ICIs相关性心肌炎的分级与治疗

根据ICIs相关心肌炎的分级标准^[14],日常活动可引起(无法用其他原因解释的)明显症状,心脏损伤标志物异常和(或)心电图异常和(或)超声心动图/心脏磁共振显示心脏结构,可判定为G3级。该患者入院第3天,眼睑下垂,出现全身乏力,吞咽困难、饮水呛咳、双下肢肌力4

级等症状,心肌标志物异常,心电图示新发房性早搏,故可判定为G3级。参考ICIs相关心肌炎的临床分型标准^[14],cTnI轻度升高,考虑为轻症型ICIs相关性心肌炎。国内外免疫相关性毒性管理指南均指出,一旦怀疑患者发生ICIs相关心肌炎时,应立即停止ICIs治疗,并根据严重程度进行分级治疗,G2级以上心肌炎通常不建议重启ICIs治疗^[7,14]。应尽早开始GCs治疗,推荐首选静脉注射甲泼尼龙或口服等效泼尼松^[14]。该患者住院期间出现吞咽困难,饮水呛咳等不适,故应首选静脉注射甲泼尼龙。对于轻症型ICIs相关性心肌炎,可给予甲泼尼龙常规剂量($1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗,病情改善后开始减量,每1~2周减量1次,减量过程不宜短于4~6周,直至心脏损伤生物标志物恢复到基线水平后停用^[14]。该患者体重60 kg,故首剂量可给予 $60\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,住院期间5~6 d减量一次,出院后每隔1周减量一次,整个减量过程大于6周。

2.3 对患者的药学监护

该患者入院时血糖控制不佳,后因吞咽困难停用口服降糖药,在给予甲泼尼龙治疗时可能进一步引起血糖异常^[5]。因此,应重点监护血糖情况。该患者在开始GCs治疗后,晚餐后血糖升高最明显,午餐后血糖次之,早餐后血糖最小,与研究报道的GCs引起血糖波动特点相符^[5]。对于GCs使用后出现的高血糖,应优先选择降低餐后血糖的药物,主要集中在中、晚餐前。该患者入院时使用德谷胰岛素/门冬胰岛素早晚各1次餐前皮下注射治疗,易引起午夜及清晨低血糖,且中、晚餐后高血糖不易控制^[15]。若直接增加德谷胰岛素/门冬胰岛素剂量,可能增加患者午夜及清晨低血糖的风险,且对餐后高血糖情况控制不佳。鉴于GCs对血糖波动的影响模式,结合患者血糖情况,临床药师建议在晚餐前给予餐时胰岛素治疗。内分泌科医生根据患者的血糖升高情况,动态调整门冬胰岛素的剂量。经内分泌医生和临床药师共同制定个体化治疗方案治疗后,患者血糖控制稳定。

口服降糖药对于GCs引起的高血糖都具有一定降糖作用,但大部分存在局限性。如磺脲类药物作用时间长,更适合用于一天多次使用中/长效GCs引起的高血糖症。该患者使用的甲泼尼龙为中效GCs,给药频次为清晨一次,故不适宜使用磺脲类降糖。二甲双胍不适用于肝肾功能不全

的患者^[16]，患者本次住院期间伴发急性肝衰竭，故不宜使用二甲双胍。噻唑烷二酮类易引起骨质疏松和水潴留的风险，加重 GCs 对骨骼和水电解质平衡的不良反^[17]，故也不宜用于该患者。格列奈类起效快、半衰期短，能更好地适应 GCs 所致的餐后高血糖^[18]。二肽基肽酶 IV 抑制剂能改善糖皮质激素相关性高血糖患者的血糖变异性，改善胰岛 β 细胞功能，显著延缓患者餐后高血糖的进展，可作为联合治疗药物之一^[19]。因此，对于该患者，在恢复口服用药时，可优先选择二肽基肽酶 IV 抑制剂和格列奈类降糖药。

2.4 小结

免疫相关性不良反应通常程度较轻，安全性较好，大部分患者出现不良反应后经及时对症处理后可耐受^[20]。但如果发生免疫性心肌炎，患者死亡率将大大增加。该案例中患者为 1 例恶性肿瘤伴发心肌炎、急性肝损伤及糖尿病复杂病例。临床药师通过分析患者心肌炎与信迪利单抗的相关性，结合循证证据提供合适的治疗方案；评估 GCs 治疗对患者血糖的影响，对患者的治疗进行了全程的药学监护，结合不同降糖药物的作用特点，与临床医生共同制定了降糖治疗方案，使患者病情得到缓解。本案例可为临药药师在处理肿瘤合并糖尿病患者启动 GCs 治疗，调整 GCs 剂量、疗程及用药期间的血糖监护提供借鉴和思路。

参考文献

- Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
- 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
- Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity[J]. *Circulation*, 2017, 136(21): 2085-2087. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030571.
- 王汉萍, 周佳鑫, 郭潇潇, 等. 免疫检查点抑制剂相关毒副作用管理之激素的使用 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(10): 615-620. [Wang HP, Zhou JX, Guo XX, et al. The use of glucocorticoid in the management of adverse effects related to immuncheckpoint inhibitors[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2019, 22(10): 615-620.] DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.10.02.
- 张慧. 糖尿病应用不同糖皮质激素和胰岛素的治疗效果观察 [J]. *北方药学*, 2019, 16(6): 122-123. [Zhang H. Therapeutic effect of different glucocorticoids and insulin in diabetes mellitus[J]. *Journal of North Pharmacy*, 2019, 16(6): 122-123.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2019.06.098.
- Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology[J]. *Circulation*, 2019, 140(2):80-91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497.
- Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(3): 230-241. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0012.
- Hardy T, Yin M, Chavez JA, et al. Acute fatal myocarditis after a single dose of anti-PD-1 immunotherapy, autopsy findings: a case report[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2020, 46: 107202. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107202.
- 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.
- Guha A, Al-Kindi S, Jain P, et al. Association between myocarditis and other immune-related adverse events secondary to immune checkpoint inhibitor use[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(6): 1753-1754. DOI: 10.1002/ijc.32960.
- Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myositis: expanding the spectrum of cardiac complications of the immunotherapy revolution[J]. *Circulation*, 2018, 138(7): 743-745. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035898.
- 周慧萍, 唐源, 陈永春, 等. 1 例信迪利单抗致免疫性心肌炎引发心力衰竭及呼吸衰竭的病例分析与药学监护 [J]. *中国药师*, 2022, 25(6): 1036-1040. [Zhou HP, Tang Y, Chen YC, et al. Case analysis and pharmaceutical care for a case of heart failure and respiratory failure caused by immune-related myocarditis induced by

- sintilimab[J]. *China Pharmacist*, 2022, 25(6): 1036–1040. DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.06.018.
- 13 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. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
- 14 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会, 中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学学组, 中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专业委员会, 等. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.20.148.
- 15 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315–409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- 16 Liu XX, Zhu XM, Miao Q, et al. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a Meta-analysis[J]. *Ann Nutr Metab*, 2014, 65(4): 324–32. DOI: 10.1159/000365892.
- 17 Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a Meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *Lancet*, 2007, 370(9593): 1129–1136. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61514-1.
- 18 Tanaka K, Okada Y, Mori H, et al. The effects of mitiglinide and repaglinide on postprandial hyperglycemia in patients undergoing methylprednisolone pulse therapy[J]. *Intern Med*, 2018, 57(1): 65–70. DOI: 10.2169/internalmedicine.9013-17.
- 19 Uchinuma H, Ichijo M, Harima N, et al. Dulaglutide improves glucocorticoid-induced hyperglycemia in inpatient care and reduces dose and injection frequency of insulin[J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20(1): 58. DOI: 10.1186/s12902-020-0542-5.
- 20 唐浩淳, 夏铮铮, 左靖, 等. 肿瘤患者免疫检查点抑制药用药安全性的回顾性研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2020, 29(5): 315–318, 323. [Tang HC, Xia ZZ, Zuo J, et al. A retrospective study on the safety of immuncheckpoint inhibition in cancer patients[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2020, 29(5): 315–318, 323.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2020.05.004.

收稿日期: 2022 年 10 月 09 日 修回日期: 2023 年 02 月 07 日
本文编辑: 冼静怡 杨燕